

19 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
COURBEVOIE

11 N° de publication :

3 074 683

(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

21 N° d'enregistrement national :

17 61809

51 Int Cl⁸ : A 61 K 38/28 (2018.01), A 61 K 9/08, 47/30, 47/34,
A 61 P 3/10

12

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 07.12.17.

30 Priorité :

71 Demandeur(s) : ADOCIA — FR.

43 Date de mise à la disposition du public de la
demande : 14.06.19 Bulletin 19/24.

56 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

60 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

72 Inventeur(s) : CHAN YOU-PING, GEISSLER
ALEXANDRE, NOEL ROMAIN, CHARVET Richard et
LAURENT Nicolas.

73 Titulaire(s) : ADOCIA.

○ Demande(s) d'extension :

74 Mandataire(s) : CABINET TRIPOZ.

54 COMPOSITIONS SOUS FORME D'UNE SOLUTION AQUEUSE INJECTABLE COMPRENANT DU GLUCAGON
HUMAIN ET UN CO-POLYAMINOACIDE.

57 [0001] L'invention concerne ainsi des compositions
stables physiquement sous forme d'une solution aqueuse
injectable, dont le pH est compris entre 6,0 et 8,0, compre-
nant au moins :

a) du glucagon humain et

b) un co-polyaminoacide porteur de charges carboxy-
lates et de radicaux hydrophobes Hy,

[0002] Dans un mode de réalisation, les compositions
selon l'invention comprennent en outre une hormone gas-
trointestinale.

FR 3 074 683 - A1



Compositions sous forme d'une solution aqueuse injectable comprenant du glucagon humain et un co-polyaminoacide

- 5 [0001] Le glucagon humain est une hormone hyperglycémiant d'action brève qui permet d'augmenter la glycémie, corrigeant ainsi un niveau hypoglycémique pouvant résulter d'un excès d'insuline. Il permet la libération de glucose par stimulation de la glycogénolyse hépatique, et possède des propriétés antagonistes de l'insuline (hypoglycémiant). Le glucagon humain est normalement sécrété par les cellules alpha
- 10 des ilots de Langerhans dans le pancréas lorsqu'une hypoglycémie est détectée.
- [0002] Le glucagon humain est utilisé à des fins thérapeutiques, comme le traitement d'urgence d'hypoglycémies sévères, encore appelé « rescue », mais également dans un cadre diagnostique lors de la réalisation d'examen médicaux, par exemple pour inhiber la motilité gastro-intestinale. D'autres applications sont également
- 15 envisagées pour le glucagon humain, en particulier son utilisation dans un système de régulation bi-hormonal de la glycémie aussi appelé pancréas artificiel et dans l'hyperinsulinisme congénital qui est une maladie rare caractérisée par des niveaux très élevés d'insuline.
- [0003] L'utilisation clinique du glucagon humain a été limitée à cause de certaines
- 20 de ses propriétés peu favorables pour développer un produit pharmaceutique stable à visée thérapeutique. En effet, le glucagon humain présente une très faible solubilité à pH physiologique, une forte instabilité physique, à cause de sa propension à former des fibrilles sur une large gamme de pH. C'est pour cette raison que les seuls produits commerciaux à base de glucagon humain (Glucagen®, NOVO NORDISK et Glucagon pour injection, ELI LILLY) sont des formes lyophilisées à reconstituer extemporanément.
- 25 [0004] Les travaux d'Onoue et al. (Pharm. Res. 2004, 21(7), 1274-83) ont montré le caractère potentiellement dangereux de ces fibrilles : le glucagon humain fibrillé étant cytotoxique dans des cellules de mammifères en culture.
- [0005] Outre son instabilité physique, le glucagon humain subit divers types de
- 30 dégradation chimique. En solution aqueuse, il se dégrade rapidement pour former plusieurs produits de dégradation. Au moins 16 produits de dégradation du glucagon humain ont été identifiés par Kirsh et al. (International Journal of Pharmaceutics, 2000, 203, 115-125). La dégradation chimique de ce glucagon humain est donc rapide et complexe.
- 35 [0006] La mauvaise stabilité chimique et physique du glucagon humain en solution a conduit des sociétés pharmaceutiques comme NOVO NORDISK, ELI LILLY et plus récemment FRESENIUS KABI à commercialiser ce glucagon humain sous la forme d'un lyophilisat à reconstituer à pH acide (pH<3) juste avant injection. Le glucagon humain

sous forme de lyophilisat est plus stable, et la préparation de la formulation à pH acide juste avant utilisation permet d'obtenir une solution limpide. Cependant, une fois le produit reconstitué celui-ci doit être utilisé rapidement car il subit une dégradation chimique et physique extrêmement rapide dans le tampon acide de reconstitution, avec

5 apparition de fibrilles de glucagon humain dans les 24 heures suivant la reconstitution, et/ou une gélification de la composition. Cette présentation du produit est cependant insatisfaisante car elle oblige à une utilisation très rapide de la formulation. Cette instabilité rend non seulement l'utilisation en pompe impossible, mais elle présente également l'inconvénient de conduire à des pertes de produit importantes dans

10 l'utilisation diagnostique. En effet, une composition de ce type n'étant plus utilisable quelques heures après préparation cela cause du gaspillage.

[0007] Enfin, même dans l'application de traitement d'urgence des réactions hypoglycémiques sévères, pouvant survenir lors d'une insulinothérapie chez les patients diabétiques, la formulation à reconstituer n'est pas non plus idéale, car elle implique

15 une préparation longue et compliquée, par exemple la notice de GlucaGen® décrit un procédé en 5 étapes pour procéder à l'injection de la dose préconisée. D'ailleurs, une étude de la société LOCEMIA démontre que très peu de personnes (environ 10% des participants) devant réaliser la reconstitution dans l'urgence étaient capables de délivrer la dose adéquate. Enfin, le pH acide des solutions de glucagon humain peut générer des

20 douleurs à l'injection chez le patient.

[0008] Il y a donc un besoin d'une solution de glucagon humain prête à l'emploi. Aujourd'hui, les solutions les plus avancées d'un point de vue clinique pour permettre la délivrance de glucagon humain contournent le problème de stabilité du glucagon humain en solution aqueuse de différentes manières.

25 [0009] La société LOCEMIA a mis au point un spray de glucagon humain lyophilisé, actuellement testé en étude clinique de phase 3, qui est destiné à être administré par voie intranasale. Ce spray est adapté à une utilisation dite « rescue », c'est-à-dire dans le cas d'une hypoglycémie sévère, car il est prêt à l'emploi et donc d'utilisation facile, contrairement aux solutions à reconstituer. Cependant, ce produit n'est pas adapté à

30 une utilisation en pompe ou à une utilisation nécessitant un contrôle précis de la quantité de glucagon humain délivrée.

[00010] Pour sa part, XERIS a mis au point une formulation liquide du glucagon humain basée sur un solvant aprotique polaire, comme le DMSO, actuellement testée en études cliniques. Cependant, si l'injection de solution de solvants organiques pour

35 une utilisation de type « rescue » est envisageable, il est largement préférable d'avoir une solution aqueuse de glucagon humain pour une utilisation chronique. Des compositions comprenant une association avec d'autres peptides sont envisagées notamment l'amyline ou un GLP-1 RA (Glucagon like peptide-1 receptor agonist).

[00011] Enfin, face aux difficultés de formulation du glucagon humain, des analogues du glucagon humain sont en cours de développement par des grandes sociétés pharmaceutiques, comme NOVO NORDISK, SANOFI OU ELI LILLY, afin d'obtenir des formulations ayant une stabilité compatible avec une utilisation pharmaceutique.

5 Cependant, ces peptides dont la séquence primaire a été modifiée par rapport au peptide d'origine humaine peuvent présenter un risque de sécurité pour les patients.

[00012] Il y a donc un intérêt majeur pour une solution permettant d'améliorer la solubilisation et la stabilité, à la fois chimique et physique, du glucagon humain en solution aqueuse à un pH proche du pH physiologique, c'est-à-dire compris entre 6,0 et
10 8,0. Ceci pourrait permettre d'obtenir un produit pharmaceutique plus facilement utilisable par le patient en cas d'urgence, mais également d'ouvrir le champ à de nouvelles applications thérapeutiques du glucagon humain, comme par exemple son utilisation dans un pancréas artificiel bihormonal.

[00013] L'art antérieur propose des solutions pour tenter de résoudre ce problème.

15 [00014] Certains documents proposent de se placer à pH basique. Par exemple US2015291680 enseigne la solubilisation de glucagon humain à 1 mg/ml en se plaçant à un pH compris entre 8,8 et 9,4 et en utilisant de l'acide férulique ou le tétrahydrocurcumin. Cependant, outre le fait de se placer à pH basique, cette solution présente l'inconvénient de conduire à une stabilité du glucagon humain assez limitée
20 dans le temps. L'article de Jackson et al (Curr. Diab. Rep., 2012, 12, 705-710) propose de formuler le glucagon humain à pH basique (environ 10) afin de limiter la formation de fibrilles. Cependant cette solution n'empêche pas une dégradation chimique rapide du glucagon humain.

[00015] La demande WO2014096440 (NOVOZYME) envisage au contraire de se
25 placer à pH légèrement acide (environ 5,5) en présence d'albumine et de polysorbate, afin d'améliorer la stabilité en réduisant la vitesse de fibrillation. Cependant, cette solution présente une amélioration limitée de la stabilité. La plupart des solutions décrites dans l'art antérieur permettant d'obtenir une solution limpide de glucagon humain et de prévenir l'agrégation, la gélification ou la précipitation du glucagon humain
30 impliquent l'utilisation de tensioactifs, de détergents ou d'agents solubilisant connus.

[00016] Par exemple, Matilainen et al (J. Pharm. Sci, 2008, 97, 2720-2729 et Eur. J. Pharm. Sci., 2009, 36, 412-420) a décrit l'utilisation de la cyclodextrine afin de limiter la vitesse de formation des fibrilles de glucagon humain. Cependant, l'amélioration apportée paraît insuffisante pour envisager une utilisation en pompe.

35 [00017] Parmi les solutions proposées figurent les tensioactifs hydrophiles :

- GB1202607 (NOVO NORDISK) décrit l'utilisation de détergents anioniques ou cationiques ;

- US6384016 (NOVO NORDISK) et US2011097386 (BIODEL) utilisent des lysophospholipides (ou lysolécithines) ;
- WO2015095389 (AEGIS) décrit des tensioactifs non-ioniques, comme le dodécyl maltoside, pour améliorer la biodisponibilité d'agents thérapeutiques, dans le cas de délivrance par application sur les muqueuses ou l'épiderme, et en particulier dans le cas de délivrance oculaire, nasale, orale ou nasolacrurale. Ce document décrit que la présence d'alkyles glycosides conduit à une amélioration de l'absorption du glucagon humain au niveau oculaire ;
- la demande WO2012059764 (ARECOR) décrit des tensioactifs cationiques, et plus précisément des chlorures d'ammonium aromatiques.

[00018] Les tensioactifs indiqués dans les documents ci-dessus peuvent être trop toxiques ou irritants pour une utilisation chronique par voie sous cutanée. Par exemple les lysophospholipides (ou lysolécithines) sont connus pour lyser les globules rouges du fait de leur propriétés hémolytiques. Lors d'une injection sous cutanée, cela peut provoquer des dommages locaux aux tissus et des douleurs au site d'injection. Dans le cas d'une injection en continue par une pompe, cela peut conduire à des douleurs et/ou à de l'irritation au niveau du site d'insertion de l'aiguille. La demande internationale WO2011138802 (Sun Pharma) décrit une solution prête à l'emploi de glucagon humain en solution aqueuse micellaire à un pH compris entre 5 et 7,5 en présence d'un lipide pegylé (pegylated distearoyl-phosphatidylethanolamine). Cependant, Garay et al. (Expert Opin Drug Deliv (2012) 9, 1319-1323) enseignent que le Poly Ethylène Glycol est à la fois immunogénique et antigénique. Ceci peut être préjudiciable aux patients présentant des anticorps anti-PEG. D'ailleurs, Ganson et al. (J. Allergy Clin. Immunol. (2015) doi:10.1016/j.jaci.2015.10.034) décrivent qu'une étude clinique portant sur de la pegnivacogin couplée à du méthoxypolyéthylène glycol (mPEG) de 40 kDa a conduit à des réponses inflammatoires dès la première dose de pegnivacogin sur 3 des 640 patients. Parmi ces trois patients deux remplissaient les critères d'anaphylaxie et un présentait une réaction dermale isolée, chaque événement a été estimé sérieux, et l'un a même été estimé mettre la vie du patient en danger. Ces événements adverses ont causé l'arrêt de l'essai clinique et posent le problème des effets indésirables de composés pegylés.

[00019] Le document WO2013101749 (LATITUDE) décrit des nano-émulsions de glucagon humain. Cependant il revendique des performances assez modestes en termes de stabilité chimique, c'est-à-dire que la composition comprend au moins 75% de la concentration initiale après 3-7 jours à 37°C.

[00020] En outre, il est à noter, qu'à ce jour, à la connaissance de la demanderesse, aucune formulation pharmaceutique comprenant du glucagon humain sous forme de solution aqueuse n'est testée en étude clinique.

[00021] Il subsiste donc un besoin pour une formulation aqueuse liquide à un pH proche du pH physiologique compris entre 6,0 et 8,0 permettant de solubiliser et d'obtenir une bonne stabilité du glucagon humain, tant en termes de stabilité physique que de stabilité chimique. Plus particulièrement il existe un besoin pour une telle formulation qui puisse être utilisée dans une pompe bihormonale (insuline/glucagon humain).

[00022] Ce besoin est d'autant plus clair que Tan et al. (Diabetes, 2013, 62, 1131-138) montre que combiner le glucagon humain avec un GLP-1 RA est une proposition attractive de traitement de l'obésité et du diabète. Or, pouvoir formuler le glucagon humain de manière stable en solution aqueuse à un pH proche du pH physiologique compris entre 6,0 et 8,0 permet d'être dans des conditions plus favorables pour pouvoir améliorer la stabilité des GLP-1 RA sensibles aux conditions acides ou basiques.

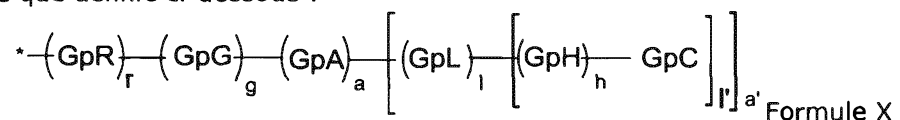
[00023] Les co-polyaminoacides porteur de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes Hy selon l'invention présentent une excellente résistance à l'hydrolyse. Ceci peut notamment être regardé en conditions accélérées, par exemple par des tests d'hydrolyse à pH basique (pH 12).

[00024] En outre des tests d'oxydation forcée, par exemple du type oxydation de fenton, montrent que les co-polyaminoacides porteur de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes Hy présentent une bonne résistance à l'oxydation.

[00025] L'invention concerne ainsi des compositions stables physiquement sous forme d'une solution aqueuse injectable, dont le pH est compris entre 6,0 et 8,0, comprenant au moins :

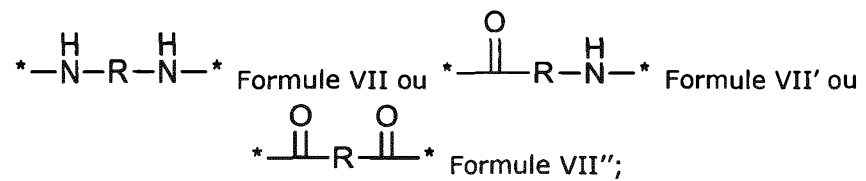
a) du glucagon humain et

b) un co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes Hy, ledit co-polyaminoacide étant constitué d'unités glutamiques ou aspartiques et lesdits radicaux hydrophobes Hy étant choisis parmi les radicaux de formule X telle que définie ci-dessous :

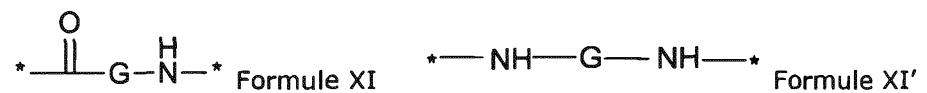


dans laquelle

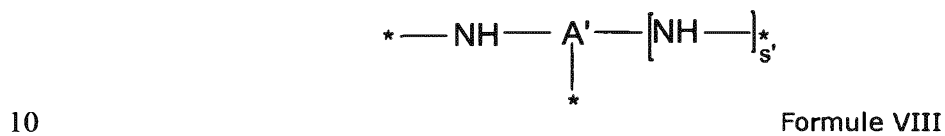
— GpR est choisi parmi les radicaux de formules VII, VII' ou VII'' :



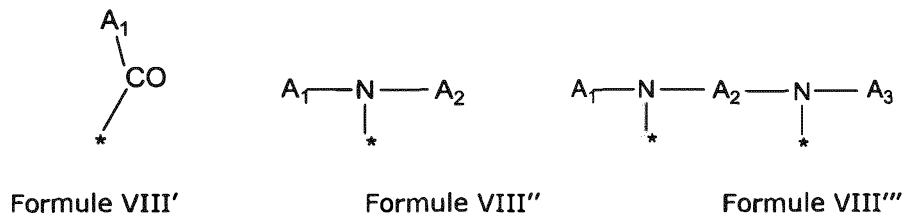
- 5 — GpG et GpH identiques ou différents sont choisis parmi les radicaux de formules XI ou XI' :



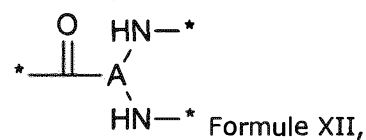
- GpA est choisi parmi les radicaux de formule VIII



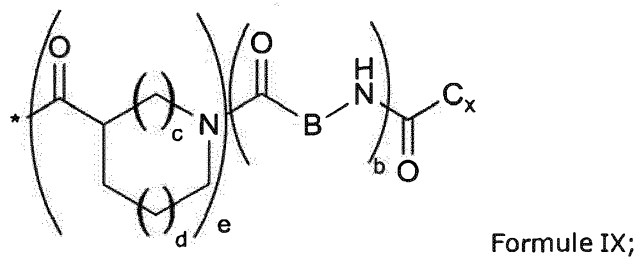
Dans laquelle A' est choisi parmi les radicaux de formule VIII', VIII'' ou VIII'''



- 15 — -GpL est choisi parmi les radicaux de formule XII



- GpC est un radical de formule IX :



- 20 — les * indiquent les sites de rattachement des différents groupes liés par des fonctions amides ;

- a est un entier égal à 0 ou à 1 et $a' = 1$ si $a = 0$ et $a' = 1, 2$ ou 3 si $a = 1$;
- a' est un entier égal à 1, à 2 ou à 3
- b est un entier égal à 0 ou à 1 ;
- c est un entier égal à 0 ou à 1, et si c est égal à 0 alors d est égal à 1 ou à 2;
- 5 - d est un entier égal à 0, à 1 ou à 2 ;
- e est un entier égal à 0 ou à 1 ;
- g est un entier égal à 0, à 1, à 2, à 3, à 4, à 5 ou à 6;
- h est un entier égal à 0, à 1, à 2, à 3, à 4, à 5 ou à 6, et au moins un des g, h ou l est différent de 0;
- 10 - l est un entier égal à 0 ou 1 et $l' = 1$ si $l = 0$ et $l' = 2$ si $l = 1$;
- r est un entier égal à 0 ou à 1, et
- s' est un entier égal à 0 ou 1 ;
- A, A₁, A₂ et A₃ identiques ou différents sont des radicaux alkyles linéaires ou ramifiés comprenant de 1 à 6 atomes de carbone;
- 15 - B est un radical alkyle linéaire ou ramifié, éventuellement comprenant un noyau aromatique, comprenant de 1 à 9 atomes de carbone ;
- C_x est un radical alkyl monovalent linéaire ou ramifié, dans lequel x indique le nombre d'atomes de carbone et :
 - Lorsque le radical hydrophobe -Hy porte 1 -GpC, alors $9 \leq x \leq 25$,
 - Lorsque le radical hydrophobe -Hy porte 2 -GpC, alors $9 \leq x \leq 15$,
 - Lorsque le radical hydrophobe -Hy porte 3 -GpC, alors $7 \leq x \leq 13$,
 - Lorsque le radical hydrophobe -Hy porte 4 -GpC, alors $7 \leq x \leq 11$,
 - Lorsque le radical hydrophobe -Hy porte au moins 5 -GpC alors, $6 \leq x \leq 11$,
- 20 - G est un radical alkyle ramifié de 1 à 8 atomes de carbone ledit radical alkyle portant une ou plusieurs fonction(s) acide carboxylique libre ;
- H est un radical alkyle ramifié de 1 à 8 atomes de carbone ledit radical alkyle portant une ou plusieurs fonction(s) acide carboxylique libre ;
- R est un radical choisi dans le groupe constitué par un radical alkyle divalent, linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 12 atomes de carbone, un radical alkyle divalent, linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 12 atomes de carbone portant une ou plusieurs fonctions -CONH₂ ou un radical éther ou polyéther non substitué comprenant de 4 à 14 atomes de carbone et de 1 à 5 atomes d'oxygène ;
- 30 - Le ou les radicaux hydrophobes -Hy de formule X étant liés au PLG:
 - 35 o via une liaison covalente entre un carbonyle du radical hydrophobe -Hy et un atome d'azote porté par le PLG formant ainsi une fonction amide issue de la réaction d'une fonction amine portée par le PLG et une fonction acide portée par le précurseur Hy' du radical hydrophobe -Hy, et

- o via une liaison covalente entre un atome d'azote du radical hydrophobe -Hy et un carbonyle porté par le PLG formant ainsi une fonction amide issue de la réaction d'une fonction amine du précurseur Hy' du radical hydrophobe -Hy et une fonction acide portée par le PLG ;
- 5 - le ratio M entre le nombre de radicaux hydrophobes et le nombre d'unités glutamiques ou aspartiques étant compris entre $0 < M \leq 0,5$;
- lorsque plusieurs radicaux hydrophobes sont portés par un co-polyaminoacide alors ils sont identiques ou différents ;
- le degré de polymérisation DP en unités glutamiques ou aspartiques pour les
- 10 chaines PLG est compris entre 5 et 250 ;
- les fonctions acides carboxyliques libres étant sous forme de sel de cation alcalin choisi dans le groupe constitué par Na^+ et K^+ .

[00026] Dans un mode de réalisation, au plus un des g, h ou l est différent de 0.

15 [00027] Dans un mode de réalisation, au moins un des g ou h est égal à 1.

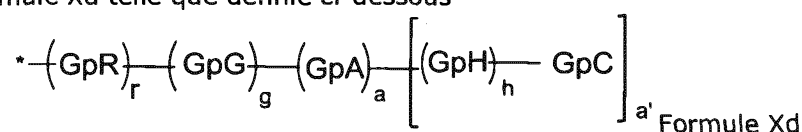
[00028] Dans un mode de réalisation, $a = 1$ et $l = 1$.

[00029] Dans un mode de réalisation, si $l = 0$, au moins un des g ou h est égal à 0.

[00030] Dans un mode de réalisation, si $l = 1$, au moins un des g ou h est égal à 0.

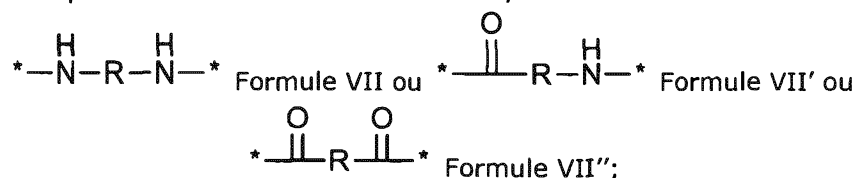
20 [00031] Dans un mode de réalisation, ledit au moins un radical hydrophobe -Hy est choisi parmi les radicaux de formule X dans laquelle

- $l = 0$,
- de formule Xd telle que définie ci-dessous



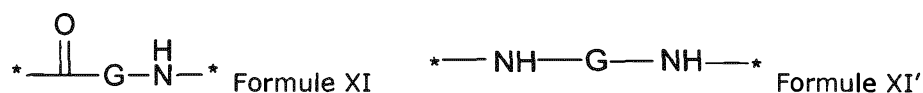
25 dans laquelle

- GpR est choisi parmi les radicaux de formules VII, VII' ou VII'' :

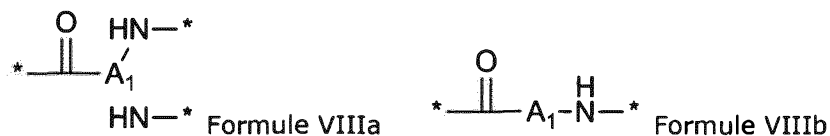


- GpG est choisi parmi les radicaux de formule XI ou XI' :

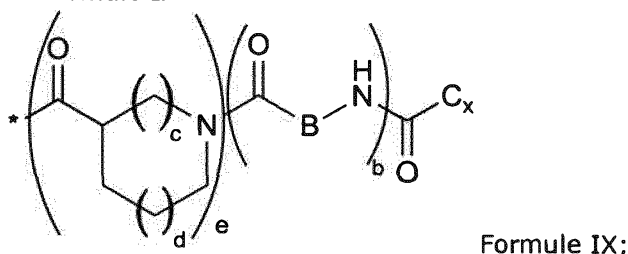
30



- GpA est choisi parmi les radicaux de formule VIII dans laquelle $s' = 1$ représentée par la formule VIIIa ou de formule VIII dans laquelle $s' = 0$ représentée par la formule VIIIb :



- 5
- GpC est un radical de formule IX :



- les * indiquent les sites de rattachement des différents groupes liés par des fonctions amides ;
- 10
- a est un entier égal à 0 ou à 1 et $a' = 1$ si $a = 0$ et $a' = 1$ ou $a' = 2$ si $a = 1$;
 - a' est un entier égal à 1 ou 2 et
 - si a' est égal à 1 alors a est égal à 0 ou à 1 et GpA est un radical de formule VIIIb et,
 - si a' est égal à 2 alors a est égal à 1, et GpA est un radical de formule
- 15
- VIIIa;
 - b est un entier égal à 0 ou à 1 ;
 - c est un entier égal à 0 ou à 1, et si c est égal à 0 alors d est égal à 1 ou à 2 ;
 - d est un entier égal à 0, à 1 ou à 2 ;
 - e est un entier égal à 0 ou à 1 ;
- 20
- g est un entier égal à 0, à 1, à 2, à 3, à 4, à 5 ou à 6 ;
 - h est un entier égal à 0, à 1, à 2, à 3, à 4, à 5 ou à 6, et au moins un des g ou h est différent de 0 ;
 - r est un entier égal à 0 ou à 1, et
 - s' est un entier égal à 0 ou 1 ;
- 25
- A_1 est un radical alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 6 atomes de carbone ;
 - B est un radical alkyle linéaire ou ramifié, éventuellement comprenant un noyau aromatique, comprenant de 1 à 9 atomes de carbone ;
 - C_x est un radical alkyl monovalent linéaire ou ramifié, dans lequel x indique le
- 30
- nombre d'atomes de carbone et :

- lorsque le radical hydrophobe -Hy porte 1 -GpC, alors $9 \leq x \leq 25$;
- lorsque le radical hydrophobe -Hy porte 2 -GpC, alors $9 \leq x \leq 15$;
- lorsque le radical hydrophobe -Hy porte 3 -GpC, alors $7 \leq x \leq 13$;
- lorsque le radical hydrophobe -Hy porte 4 -GpC, alors $7 \leq x \leq 11$;
- 5 ▪ lorsque le radical hydrophobe -Hy porte au moins 5 -GpC alors, $6 \leq x \leq 11$;
- G est un radical alkyle ramifié de 1 à 8 atomes de carbone ledit radical alkyle portant une ou plusieurs fonction(s) acide carboxylique libre ;
- H est un radical alkyle ramifié de 1 à 8 atomes de carbone ledit radical alkyle portant une ou plusieurs fonction(s) acide carboxylique libre ;
- 10 - R est un radical choisi dans le groupe constitué par un radical alkyle divalent, linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 12 atomes de carbone, un radical alkyle divalent, linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 12 atomes de carbone portant une ou plusieurs fonctions -CONH₂ ou un radical éther ou polyéther non substitué comprenant de 4 à 14 atomes de carbone et de 1 à 5 atomes d'oxygène ;
- 15 - Le ou les radicaux hydrophobes Hy de formule X étant liés au PLG :
 - o via une liaison covalente entre un carbonyle du radical hydrophobe et un atome d'azote porté par le PLG formant ainsi une fonction amide issue de la réaction d'une fonction amine portée par le PLG et une fonction acide portée par le précurseur du radical hydrophobe , et
 - 20 o via une liaison covalente entre un atome d'azote du radical hydrophobe et un carbonyle porté par le PLG, formant ainsi une fonction amide issue de la réaction d'une fonction amine du précurseur Hy' du radical hydrophobe et une fonction acide portée par le PLG.
- 25 - le ratio M entre le nombre de radicaux hydrophobes et le nombre d'unités glutamiques ou aspartiques étant compris entre $0 < M \leq 0,5$;
- lorsque plusieurs radicaux hydrophobes sont portés par un co-polyaminoacide alors ils sont identiques ou différents,
- le degré de polymérisation DP en unités glutamiques ou aspartiques pour les chaines PLG est compris entre 5 et 250 ;
- 30 - les fonctions acides carboxyliques libres étant sous forme de sel de cation alcalin choisi dans le groupe constitué par Na⁺ et K⁺.

- [00032] Dans un mode de réalisation ledit au moins un radical hydrophobe —Hy est
- 35 choisi parmi les radicaux de formule X telle que définie ci-dessous dans laquelle $I = 0$,
- GpA est choisi parmi les radicaux de formule VIII dans laquelle $s' = 1$ et A' choisi parmi les radicaux de formule VIII'' ou VIII''',:

- les * indiquent les sites de rattachement des différents groupes liés par des fonctions amides ;
- a est un entier égal à 0 ou à 1 et $a' = 1$ si $a = 0$ et $a' = 2$ ou 3 si $a = 1$;
- a' est un entier égal à 2 ou à 3 et
 - o si a' est égal à 1 alors a est égal à 0 et,

- si a' est égal à 2 ou 3 alors a est égal à 1, et GpA est un radical de formule VIIIc ou VIIIId ;
- b est un entier égal à 0 ou à 1 ;
- c est un entier égal à 0 ou à 1, et si c est égal à 0 alors d est égal à 1 ou à 2 ;
- 5 - d est un entier égal à 0, à 1 ou à 2 ;
- e est un entier égal à 0 ou à 1 ;
- g est un entier égal à 0, à 1, à 2, à 3 à 4 à 5 ou à 6 ;
- h est un entier égal à 0, à 1, à 2, à 3 à 4 à 5 ou à 6, et au moins un des g ou h est différent de 0 ;
- 10 - r est un entier égal à 0 ou à 1, et
- s' est un entier égal à 1 ;
- A1, A2, A3 identiques ou différents sont des radicaux alkyles linéaires ou ramifiés comprenant de 1 à 6 atomes de carbone ;
- B est un radical alkyle linéaire ou ramifié, éventuellement comprenant un noyau aromatique, comprenant de 1 à 9 atomes de carbone ;
- 15 - C_x est un radical alkyl monovalent linéaire ou ramifié, dans lequel x indique le nombre d'atomes de carbone et :
 - lorsque le radical hydrophobe -Hy porte 1 -GpC, alors $9 \leq x \leq 25$;
 - lorsque le radical hydrophobe -Hy porte 2 -GpC, alors $9 \leq x \leq 15$;
 - 20 ▪ lorsque le radical hydrophobe -Hy porte 3 -GpC, alors $7 \leq x \leq 13$;
 - lorsque le radical hydrophobe -Hy porte 4 -GpC, alors $7 \leq x \leq 11$;
 - lorsque le radical hydrophobe -Hy porte au moins 5 -GpC alors, $6 \leq x \leq 11$.
- Le ou les radicaux hydrophobes Hy de formule X étant liés au PLG :
 - 25 ○ via une liaison covalente entre un carbonyle du radical hydrophobe et un atome d'azote porté par le PLG formant ainsi une fonction amide issue de la réaction d'une fonction amine portée par le PLG et une fonction acide portée par le précurseur Hy' du radical hydrophobe , et
 - 30 ○ via une liaison covalente entre un atome d'azote du radical hydrophobe et un carbonyle porté par le PLG, formant ainsi une fonction amide issue de la réaction d'une fonction amine du précurseur Hy' du radical hydrophobe et une fonction acide portée par le PLG.
- G est un radical alkyle ramifié de 1 à 8 atomes de carbone ledit radical alkyle portant une ou plusieurs fonction(s) acide carboxylique libre,
- 35 - H est un radical alkyle ramifié de 1 à 8 atomes de carbone ledit radical alkyle portant une ou plusieurs fonction(s) acide carboxylique libre,
- R est un radical choisi dans le groupe constitué par un radical alkyle divalent, linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 12 atomes de carbone, un radical alkyle

divalent, linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 12 atomes de carbone portant une ou plusieurs fonctions -CONH_2 ou un radical éther ou polyéther non substitué comprenant de 4 à 14 atomes de carbone et de 1 à 5 atomes d'oxygène :

- 5 - le ratio M entre le nombre de radicaux hydrophobes et le nombre d'unités glutamiques ou aspartiques étant compris entre $0 < M \leq 0,5$;
- lorsque plusieurs radicaux hydrophobes sont portés par un co-polyaminoacide alors ils sont identiques ou différents,
- le degré de polymérisation DP en unités glutamiques ou aspartiques pour les chaînes PLG est compris entre 5 et 250 ;
- 10 - les fonctions acides carboxyliques libres étant sous forme de sel de cation alcalin choisi dans le groupe constitué par Na^+ et K^+ .

[00033] Dans un mode de réalisation, $r=0$ et le radical hydrophobe de formule X est lié au PLG via une liaison covalente entre un carbonyl du radical hydrophobe et un atome d'azote porté par le PLG formant ainsi une fonction amide issue de la réaction d'une fonction amine portée par le précurseur du PLG et une fonction acide portée par le précurseur Hy' du radical hydrophobe.

- [00034] Dans un mode de réalisation, $r=1$ et le radical hydrophobe de formule X est lié à au PLG :
- 20 ▪ via une liaison covalente entre un atome d'azote du radical hydrophobe et un carbonyle porté par le PLG, formant ainsi une fonction amide issue de la réaction d'une fonction amine du précurseur Hy' du radical hydrophobe et une fonction acide portée par le PLG ou,
 - 25 ▪ via une liaison covalente entre un carbonyl du radical hydrophobe et un atome d'azote porté par le PLG, formant ainsi une fonction amide issue de la réaction d'une fonction acide du précurseur Hy' du radical hydrophobe -Hy et une fonction amine du PLG.

30 [00035] Dans un mode de réalisation, si GpA est un radical de formule VIIIc et $r=1$, alors :

- les GpC sont liés à $N_{\alpha 1}$ et $N_{\alpha 2}$ et le PLG est lié via GpR à $N_{\beta 1}$, ou
- les GpC sont liés à $N_{\alpha 1}$ et $N_{\beta 1}$, et le PLG est lié via GpR à $N_{\alpha 2}$, ou
- 35 - les GpC sont liés à $N_{\alpha 2}$ et $N_{\beta 1}$, et le PLG est lié via GpR à $N_{\alpha 1}$.

[00036] Dans un mode de réalisation, si GpA est un radical de formule VIIIc et $r=0$, alors :

- les GpC sont liés à $N_{\alpha 1}$ et $N_{\alpha 2}$ et le PLG est lié à $N_{\beta 1}$; ou
- les GpC sont liés à $N_{\alpha 1}$ et $N_{\beta 1}$, et le PLG est lié à $N_{\alpha 2}$; ou
- les GpC sont liés à $N_{\alpha 2}$ et $N_{\beta 1}$, et le PLG est lié à $N_{\alpha 1}$.

5 [00037] Dans un mode de réalisation, si GpA est un radical de formule VIIIId et $r=1$, alors

- les GpC sont liés à $N_{\alpha 1}$, $N_{\alpha 2}$ et $N_{\beta 1}$ et le PLG est lié via GpR à $N_{\beta 2}$; ou
- les GpC sont liés à $N_{\alpha 1}$, $N_{\alpha 2}$ et $N_{\beta 2}$ et le PLG est lié via GpR à $N_{\beta 1}$; ou
- les GpC sont liés à $N_{\alpha 1}$, $N_{\beta 1}$ et $N_{\beta 2}$ et le PLG est lié via GpR à $N_{\alpha 2}$; ou

10 - les GpC sont liés à $N_{\alpha 2}$, $N_{\beta 1}$ et $N_{\beta 2}$ et le PLG est lié via GpR à $N_{\alpha 1}$.

[00038] Dans un mode de réalisation, si GpA est un radical de formule VIIIId et $r=0$, alors

- les GpC sont liés à $N_{\alpha 1}$, $N_{\alpha 2}$ et $N_{\beta 1}$ et le PLG est lié à $N_{\beta 2}$; ou
- 15 - les GpC sont liés à $N_{\alpha 1}$, $N_{\alpha 2}$ et $N_{\beta 2}$ et le PLG est lié à $N_{\beta 1}$; ou
- les GpC sont liés à $N_{\alpha 1}$, $N_{\beta 1}$ et $N_{\beta 2}$ et le PLG est lié à $N_{\alpha 2}$; ou
- les GpC sont liés à $N_{\alpha 2}$, $N_{\beta 1}$ et $N_{\beta 2}$ et le PLG est lié à $N_{\alpha 1}$.

20 [00039] On entend par « radical alkyle » une chaîne carbonée, linéaire ou ramifiée, qui ne comprend pas d'hétéroatome.

[00040] Le co-polyaminoacide est un co-polyaminoacide statistique dans l'enchaînement des unités glutamiques et/ou aspartiques.

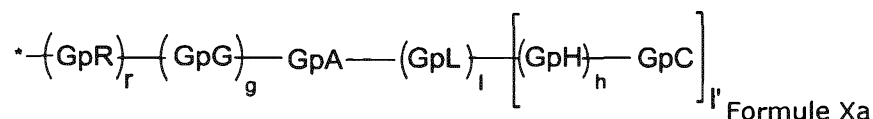
[00041] Dans les formules les * indiquent les sites de rattachements des différents éléments représentés.

25 [00042] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que Hy comprend entre 30 et 70 atomes de carbone.

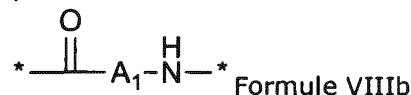
[00043] Dans un mode de réalisation, lorsque $a' = 1$, x est compris entre 11 et 25 ($11 \leq x \leq 25$). En particulier, lorsque x est compris entre 15 et 16 ($x = 15$ ou 16) alors $r = 1$ et R est un radical éther ou polyéther et lorsque x est supérieur à 17 ($x \geq 17$) alors $r = 1$ et R est un radical éther ou polyéther.

30 [00044] Dans un mode de réalisation, lorsque $a' = 2$, x est compris entre 9 et 15 ($9 \leq x \leq 15$).

35 [00045] Dans un mode de réalisation, ledit au moins un radical hydrophobe —Hy est choisi parmi les radicaux de formule X dans laquelle $a = 1$ et $a' = 1$ de formule Xa telle que définie ci-dessous :



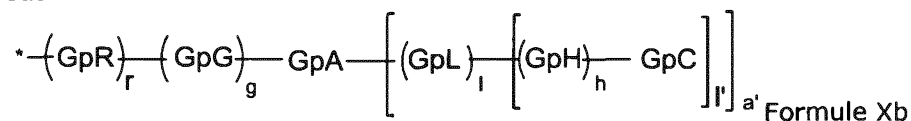
dans laquelle GpA est un radical de formule VIII et A' est choisi parmi les radicaux de formule VIII' avec $s'=0$ et GpA est un radical de formule Formule VIIIb



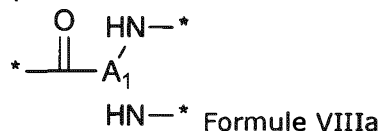
- 5 Et GpR, GpG, GpA, GpL, GpH, GpC, r, g, h, l et l' ont les définitions données précédemment.

[00046] Dans un mode de réalisation, ledit au moins un radical hydrophobe —Hy est choisi parmi les radicaux de formule X dans laquelle $a=1$ de formule Xb telle que

10 définie ci-dessous :



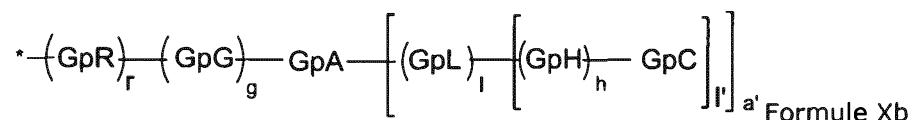
dans laquelle GpA est un radical de formule VIII et A' est choisi parmi les radicaux de formule VIII' avec $s'=1$ et GpA est un radical de formule Formule VIIIa



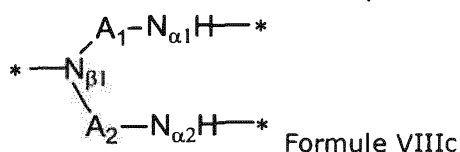
- 15 Et GpR, GpG, GpA, GpL, GpH, GpC, A₁, a', r, g, h, l et l' ont les définitions données précédemment.

[00047] Dans un mode de réalisation, ledit au moins un radical hydrophobe —Hy est choisi parmi les radicaux de formule X dans laquelle $a=1$ telle que définie ci-

20 dessous :

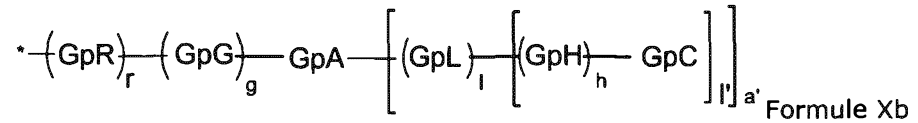


dans laquelle GpA est un radical de formule VIII et A est choisi parmi les radicaux de formule VIII'' avec $s'=1$ et GpA est un radical de formule Formule VIIC

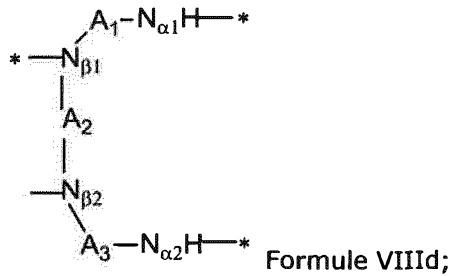


- 25 Et GpR, GpG, GpA, GpL, GpH, GpC, A₁, A₂, r, g, h, a', l et l' ont les définitions données précédemment.

[00048] Dans un mode de réalisation, ledit au moins un radical hydrophobe —Hy est choisi parmi les radicaux de formule X dans laquelle $a=1$ telle que définie ci-dessous :

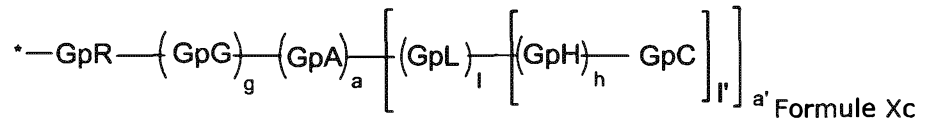


- 5 dans laquelle GpA est un radical de formule VIII et A est choisi parmi les radicaux de formule VIII''' avec $s'=1$, et GpA est un radical de formule VIIIId



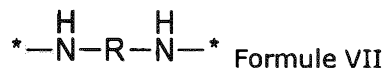
- 10 Et GpR, GpG, GpA, GpL, GpH, GpC, A₁, A₂, A₃, a', r, g, h, l et l' ont les définitions données précédemment.

[00049] Dans un mode de réalisation, ledit au moins un radical hydrophobe —Hy est choisi parmi les radicaux de formule X dans laquelle $r=1$ de formule Xc, telle que définie ci-dessous :



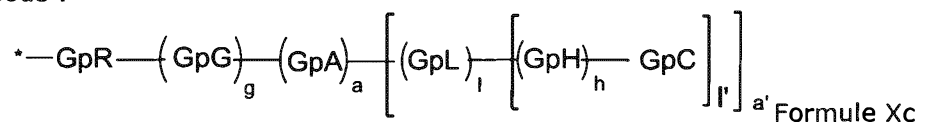
15

dans laquelle GpR est un radical de formule VII.



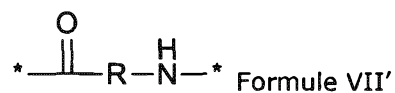
- 20 Et GpR, GpG, GpA, GpL, GpH, GpC, R, a, a', g, h, l, a' et l' ont les définitions données précédemment.

[00050] Dans un mode de réalisation, ledit au moins un radical hydrophobe —Hy est choisi parmi les radicaux de formule X dans laquelle $r=1$ de formule Xc telle que définie ci-dessous :

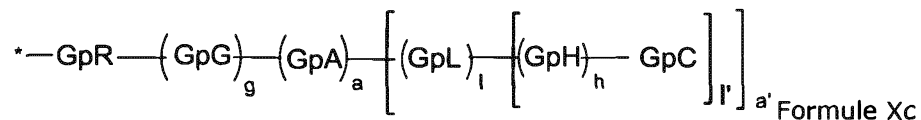


25

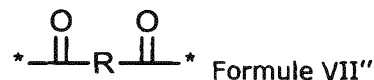
dans laquelle GpR est un radical de formule VII'.



- [00051] Dans un mode de réalisation, ledit au moins un radical hydrophobe —Hy est choisi parmi les radicaux de formule X dans laquelle r=1 de formule Xc telle que définie ci-dessous :

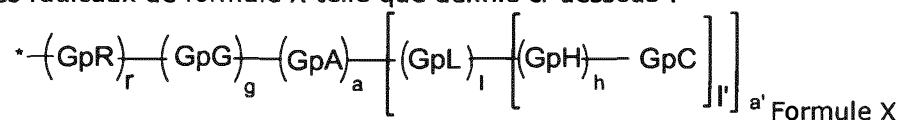


dans laquelle GpR est un radical de formule VII'.



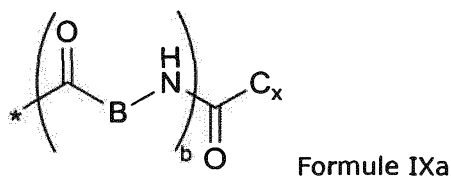
10

- [00052] Dans un mode de réalisation ledit au moins un radical hydrophobe —Hy est choisi parmi les radicaux de formule X telle que définie ci-dessous :

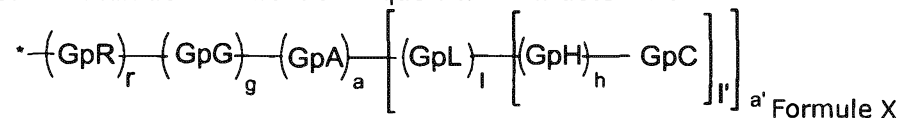


dans laquelle GpC est un radical de formule IX dans laquelle e=0 et GpC est un radical de formule IXa

15

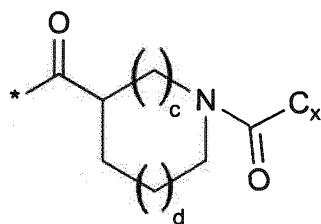


- [00053] Dans un mode de réalisation ledit au moins un radical hydrophobe —Hy est choisi parmi les radicaux de formule X telle que définie ci-dessous :



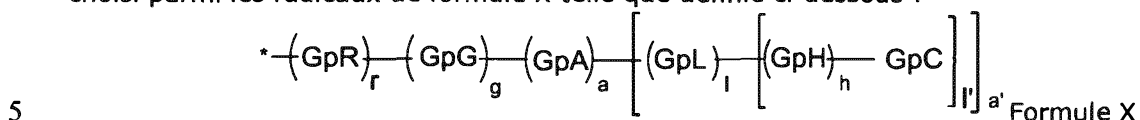
20

dans laquelle GpC est un radical de formule IX dans laquelle e=1, b = 0 et GpC est un radical de formule IXd

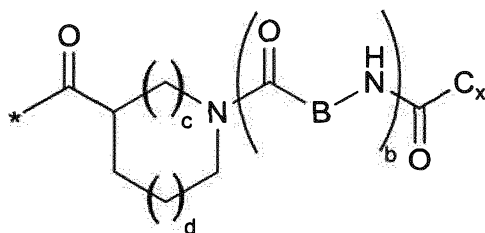


Formule IXd

[00054] Dans un mode de réalisation ledit au moins un radical hydrophobe —Hy est choisi parmi les radicaux de formule X telle que définie ci-dessous :

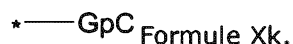


dans laquelle GpC est un radical de formule IX dans laquelle e=1 et GpC est un radical de formule IXb

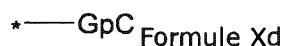


Formule IXb

10 [00055] Dans un mode de réalisation ledit au moins un radical hydrophobe —Hy est choisi parmi les radicaux de formule X dans laquelle r, g, a, l, h sont égaux à 0, de formule Xd telle que définie ci-dessous :

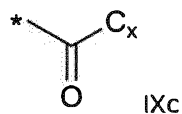


15 [00056] Dans un mode de réalisation ledit au moins un radical hydrophobe —Hy est choisi parmi les radicaux de formule X dans laquelle r, g, a, l, h sont égaux à 0, de formule Xd telle que définie ci-dessous :



dans laquelle GpC est un radical de formule IX dans laquelle e=0, b= 0 et GpC est un radical de formule IXc

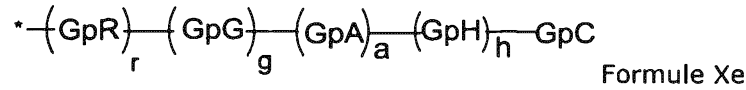
20



IXc

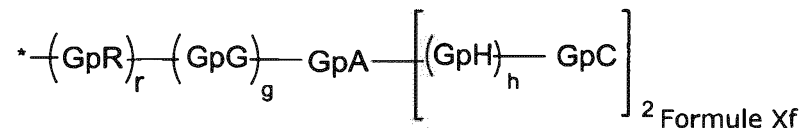
[00057] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que lesdits radicaux hydrophobes sont choisis parmi les radicaux

hydrophobes de formule X dans laquelle GpA est un radical de formule VIIIb, $a' = 1$ et $l = 0$ représentée par la formule Xe suivante :



5 GpR, GpG, GpA, GpH, GpC, r, g, h, et a ont les définitions données précédemment.

[00058] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que lesdits radicaux hydrophobes sont choisis parmi les radicaux hydrophobes de formule X dans laquelle, $a' = 2$ et $a = 1$ et $l = 0$ représentée par la formule Xf suivante :

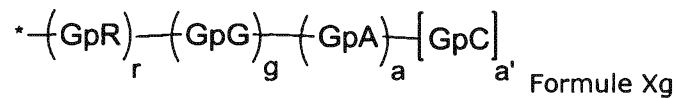


GpR, GpG, GpA, GpH, GpC, r, g et h ont les définitions données précédemment.

15

[00059] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que lesdits radicaux hydrophobes sont choisis parmi les radicaux hydrophobes de formule X dans laquelle $h = 0$, $l = 0$ et $l' = 1$ représentée par la formule Xg suivante :

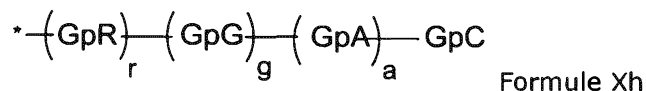
20



GpR, GpG, GpA, GpC, r, g, a et a' ont les définitions données précédemment.

[00060] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que lesdits radicaux hydrophobes sont choisis parmi les radicaux hydrophobes de formule X dans laquelle $h = 0$, $a' = 1$ représentée par la formule Xh suivante :

25

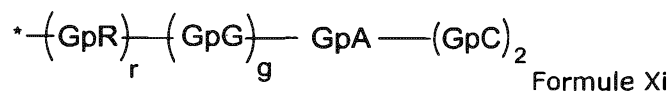


GpR, GpG, GpA, GpC, r, a et g ont les définitions données précédemment.

30

[00061] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que lesdits radicaux hydrophobes sont choisis parmi les radicaux

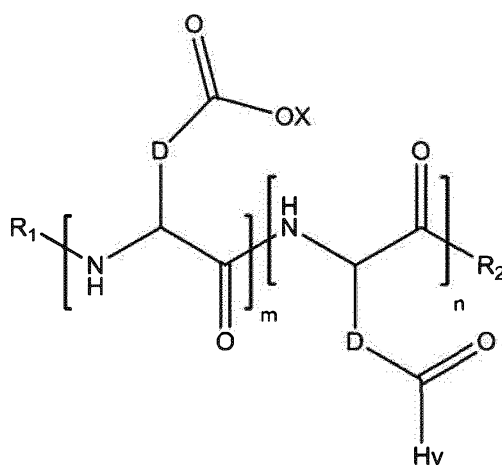
hydrophobes de formule X dans laquelle $h = 0$, $a' = 2$ et $a = 1$ représentée par la formule Xi suivante :



GpR, GpG, GpA, GpC, r et g ont les définitions données précédemment.

- 5
- [00062] Dans un mode de réalisation, $a = 0$,
- [00063] Dans un mode de réalisation $h = 1$ et $g = 0$,
- [00064] Dans un mode de réalisation $h = 0$ et $g = 1$,
- [00065] Dans un mode de réalisation, $r = 0$, $g = 1$ et $h = 0$.
- 10
- [00066] Dans un mode de réalisation, $r = 1$ et GpR est choisi parmi les radicaux de formule VII' ou VII'' et $h = 0$.
- [00067] Dans un mode de réalisation, $r = 1$, $g = 0$ et GpR est un radical de formule VII' et $h = 0$.
- 15
- [00068] Dans un mode de réalisation, $r = 1$, $g = 0$ et GpR est un radical de formule VII' et $h = 1$.
- [00069] Dans un mode de réalisation, $r = 1$, $g = 0$, GpR est un radical de formule VII', GpA est choisi parmi les radicaux de formule VIIIa ou VIIIb et $h = 0$.
- [00070] Dans un mode de réalisation, $r = 1$, $g = 0$, GpR est un radical de formule VII',
- 20
- GpA est choisi parmi les radicaux de formule VIIIa ou VIIIb et $h = 1$.
- [00071] Dans un mode de réalisation, $r = 1$, $g = 0$, GpR est un radical de formule VII', GpA est un radical de formule VIIIa et $h = 0$.
- [00072] Dans un mode de réalisation, $r = 1$, $g = 0$, GpR est un radical de formule VII', GpA est un radical de formule VIIIa et $h = 1$.
- 25
- [00073] Dans un mode de réalisation, $r = 1$, $g = 0$, GpR est un radical de formule VII', GpA est un radical de formule VIIIb et $h = 0$.
- [00074] Dans un mode de réalisation, $r = 1$, $g = 0$, GpR est un radical de formule VII', GpA est un radical de formule VIIIb et $h = 1$.
- 30
- [00075] Dans un mode de réalisation, $r = 0$, et GpA est choisi parmi les radicaux de formule VIIIa et VIIIb.
- [00076] Dans un mode de réalisation, $r = 0$, $g = 0$ et GpA est choisi parmi les radicaux de formule VIIIa et VIIIb.
- [00077] Dans un mode de réalisation, $r = 0$, GpA est choisi parmi les radicaux de
- 35
- formule VIIIa et VIIIb et $h = 0$

- [00078] Dans les formules, les * indiquent les sites de rattachement des radicaux hydrophobes au PLG ou entre les différents groupes GpR, GpG, GpA, GpL et GpC pour former des fonctions amides.
- [00079] Les radicaux Hy sont rattachés au PLG via des fonctions amides.
- 5 [00080] Dans les formules VII, VII' et VII'', les * indiquent, de gauche à droite respectivement, les sites de rattachement de GpR :
- au PLG et
 - à GpG si $g = 1$ ou à GpA si $g = 0$.
- [00081] Dans les formules VIIIA, VIIIB, VIIIC et VIIID, les * indiquent, de gauche à
- 10 droite respectivement, les sites de rattachement de GpA :
- à GpG si $g = 1$ ou à GpR si $r = 1$ et $g = 0$ ou au PLG si $g = r = 0$ et
 - à GpL si $l = 1$ ou à GpH si $h = 1$ et $l = 0$ ou à GpC si $l = h = 0$
- [00082] Dans la formule IX, le * indique le site de rattachement de GpC :
- 15
- à GpH si $h = 1$,
 - à GpL si $l = 1$ et $h = 0$,
 - à GpA si $a = 1$ et $h = l = 0$,
 - à GpG si $g = 1$ et $h = l = a = 0$.
- [00083] Les radicaux Hy, GpR, GpG, GpA, GpL et GpC sont chacun indépendamment identiques ou différents d'un résidu à l'autre.
- 20 [00084] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le ratio M entre le nombre de radicaux hydrophobes et le nombre d'unités glutamiques ou aspartiques est compris entre 0,02 et 0,2.
- [00085] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le
- 25 pH est compris entre 6,6 et 7,8.
- [00086] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le pH est compris entre 7,0 et 7,8.
- [00087] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le
- 30 pH est compris entre 6,8 et 7,4.
- [00088] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes est choisi parmi les co-polyaminoacides de formule XXX suivante :



formule XXX

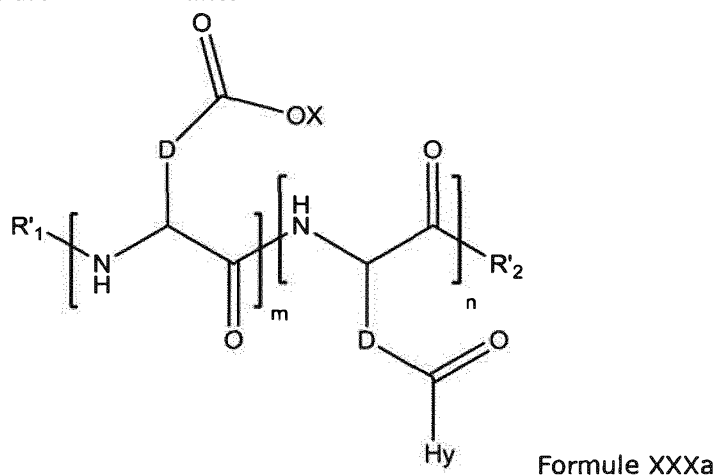
dans laquelle,

- D représente, indépendamment, soit un groupe $-\text{CH}_2-$ (unité aspartique) soit un groupe $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ (unité glutamique),
- Hy est un radical hydrophobe choisi parmi les radicaux hydrophobes de formules X, dans lesquelles $r = 1$ et GpR est un radical de Formule VII,
- R_1 est un radical hydrophobe choisi parmi les radicaux hydrophobes de formules X dans lesquelles $r=0$ ou $r=1$ et GpR est un radical de Formule VII', ou un radical choisi dans le groupe constitué par un H, un groupe acyle linéaire en C2 à C10, un groupe acyle ramifié en C3 à C10, un benzyle, une unité « acide aminé » terminale et un pyroglutamate,
- R_2 est un radical hydrophobe choisi parmi les radicaux hydrophobes de formules X dans lesquelles $r = 1$ et GpR est un radical de Formule VII, ou un radical $-\text{NR}'\text{R}''$, R' et R'' identiques ou différents étant choisis dans le groupe constitué par H, les alkyles linéaires ou ramifiés ou cycliques en C2 à C10, le benzyle et lesdits R' et R'' alkyles pouvant former ensemble un ou des cycles carbonés saturés, insaturés et/ou aromatiques et/ou pouvant comporter des hétéroatomes, choisis dans le groupe constitué par O, N et S,
- X représente un H ou une entité cationique choisie dans le groupe comprenant les cations métalliques ;
- $n + m$ représente le degré de polymérisation DP du co-polyaminoacide, c'est-à-dire le nombre moyen d'unités monomériques par chaîne de co-polyaminoacide et $5 \leq n + m \leq 250$;

[00089] Le co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et d'au moins un radical hydrophobe de formule X peut également être appelé « co-polyaminoacide » dans la présente description.

[00090] On appelle « co-polyaminoacide statistique » un co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et d'au moins un radical hydrophobe, un co-polyaminoacide de formule XXXa.

[00091] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes est choisi parmi les co-polyaminoacides de formules XXX, dans laquelle $R_1 = R'_1$ et $R_2 = R'_2$, de formule XXXa suivante :



dans laquelle,

- m, n, X, D et Hy ont les définitions données précédemment,
- R'_1 est un radical choisi dans le groupe constitué par un H, un groupe acyle linéaire en C2 à C10, un groupe acyle ramifié en C3 à C10, un benzyle, une unité « acide aminé » terminale et un pyroglutamate,
- R'_2 est un radical $-NR'R''$, R' et R'' identiques ou différents étant choisis dans le groupe constitué par H, les alkyles linéaires ou ramifiés ou cycliques en C2 à C10, le benzyle et lesdits R' et R'' alkyles pouvant former ensemble un ou des cycles carbonés saturés, insaturés et/ou aromatiques et/ou pouvant comporter des hétéroatomes, choisis dans le groupe constitué par O, N et S.

Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes est choisi parmi les co-polyaminoacides de formules XXXa, dans laquelle Hy est un radical de formule X.

Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes est choisi parmi les co-polyaminoacides de formule XXXa, dans laquelle Hy est un radical de formule X, dans laquelle $r=1$.

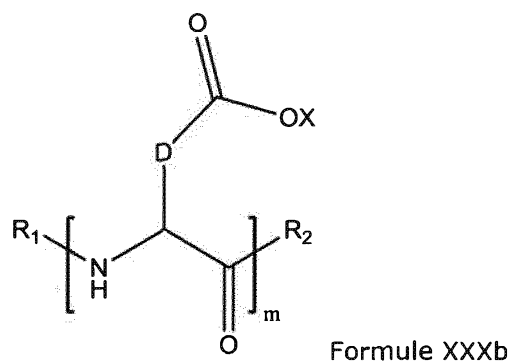
Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes est choisi parmi les co-polyaminoacides de formules XXXa, dans laquelle Hy est un radical de formule X, dans laquelle $r=1$, et pour GpC, $b=0$.

Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes est choisi parmi les co-polyaminoacides de formule XXXa, dans laquelle Hy est un radical de formule X et dans laquelle GpC est un radical de formule IX.

Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes est choisi parmi les co-polyaminoacides de formule XXXa, dans laquelle Hy est un radical de formule X et dans laquelle GpC est un radical de formule IX et $r=1$.

[00092] On appelle « co-polyaminoacide défini » un co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et d'au moins un radical hydrophobe, un co-polyaminoacide de formule XXXb.

[00093] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes est choisi parmi les co-polyaminoacides de formule XXX dans laquelle $n = 0$ de formule XXXb suivante :



dans laquelle m , X , D , R_1 et R_2 ont les définitions données précédemment et au moins R_1 ou R_2 est un radical hydrophobe de formule X.

[00094] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes est choisi parmi les co-polyaminoacides de formule XXXb dans laquelle au moins un des R_1 ou R_2 est un radical hydrophobe de formule X.

[00095] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes est choisi parmi les co-polyaminoacides de formule XXX dans laquelle R_1 est un radical hydrophobe de formule X et R_2 est un radical radical $-NR'R''$, R' et R'' étant tels que définis ci-dessus.

[00096] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes est choisi parmi les co-polyaminoacides de formule XXX dans laquelle R_1 est un radical hydrophobe de formule X et R_2 est un radical radical $-NR'R''$, R' et R'' étant tels que définis ci-dessus, et H_y est un radical de formule X, dans laquelle $r=1$.

[00097] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes est choisi parmi les co-polyaminoacides de formules XXX, Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes est choisi parmi les co-polyaminoacides de formule XXX dans laquelle R_1 est un radical hydrophobe de formule X et R_2 est un radical radical $-NR'R''$, R' et R'' étant tels que définis ci-dessus, et H_y est un radical de formule X, dans laquelle $r=1$, et pour GpC, $b=0$.

[00098] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes est choisi parmi les co-polyaminoacides de formule XXX dans laquelle R_2 est un radical hydrophobe de formule X.

[00099] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et de

radicaux hydrophobes est choisi parmi les co-polyaminoacides de formule XXX dans laquelle R_2 est un radical hydrophobe de formule X.

[000100] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes est choisi parmi les co-polyaminoacides de formule XXX dans laquelle R_2 est un radical hydrophobe de formule X et R_1 est un radical radical $-NR'R''$, R' et R'' étant tels que définis ci-dessus.

[000101] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes est choisi parmi les co-polyaminoacides de formule XXX dans laquelle R_2 est un radical hydrophobe de formule X et R_1 est un radical radical $-NR'R''$, R' et R'' étant tels que définis ci-dessus, et H_y est un radical de formule X, dans laquelle $r=1$.

[000102] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes est choisi parmi les co-polyaminoacides de formule XXX dans laquelle R_2 est un radical hydrophobe de formule X et R_1 est un radical radical $-NR'R''$, R' et R'' étant tels que définis ci-dessus, et H_y est un radical de formule X, dans laquelle $r=1$, et pour GpC, $b=0$.

[000103] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes est choisi parmi les co-polyaminoacides de formule XXX dans laquelle R_1 et R_2 est un radical hydrophobe de formule X.

[000104] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes est choisi parmi les co-polyaminoacides de formule XXX dans laquelle R_1 et R_2 est un radical hydrophobe de formule X.

[000105] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes est choisi parmi les co-polyaminoacides de formule XXX dans laquelle R_1 et R_2 est un radical hydrophobe de formule X, et H_y est un radical de formule X, dans laquelle $r=1$.

[000106] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes est choisi parmi les co-polyaminoacides de formule XXX dans laquelle R_1

et R_2 est un radical hydrophobe de formule X, et Hy est un radical de formule X, dans laquelle $r=1$, et pour GpC, $b=0$.

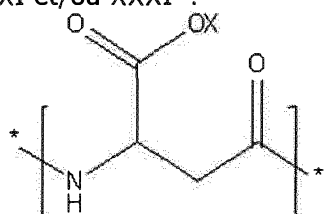
[000142] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes est choisi parmi les co-polyaminoacides de formule XXX dans laquelle R_2 est un radical hydrophobe de formule X dans lesquelles $r = 1$ et GpR est de Formule VII.

[000107] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes est choisi parmi les co-polyaminoacides de formule XXX dans laquelle R_2 est un radical hydrophobe de formule X dans laquelle $r = 1$ et GpR est de Formule VII.

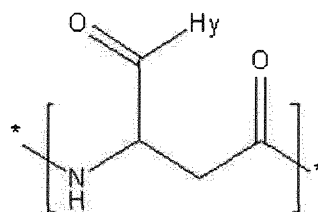
[000108] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes est choisi parmi les co-polyaminoacides de formule XXX dans laquelle R_2 est un radical hydrophobe de formule X dans laquelle $r = 1$, GpR est de Formule VII et GpC est de formule IX dans laquelle $b=0$, $c=0$ et $d=1$.

[000109] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes est choisi parmi les co-polyaminoacides de formule XXX dans laquelle R_2 est un radical hydrophobe de formule X dans laquelle $r = 1$, GpR est de Formule VII et GpC est de formule IX dans laquelle $b=0$, $c=0$, $d=1$ et $x=13$.

[000110] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que lorsque le co-polyaminoacides comprend des unités aspartate, alors le co-polyaminoacides peut en outre comprendre des unités monomériques de formule XXXI et/ou XXXI' :



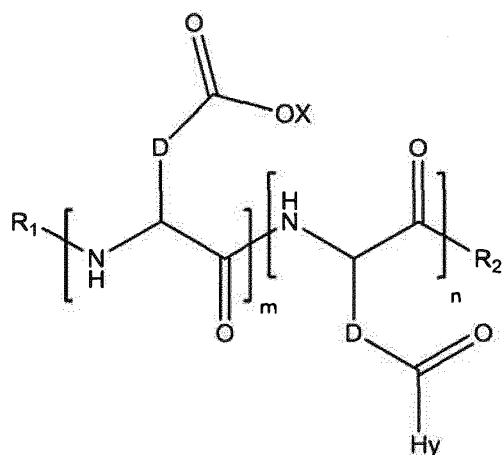
Formule XXXI



Formule XXXI'

[0001] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et de

radicaux hydrophobes est choisi parmi les co-polyaminoacides de formule XXX suivante :



formule XXX

5 dans laquelle,

- D représente, indépendamment, soit un groupe -CH₂- (unité aspartique) soit un groupe -CH₂-CH₂- (unité glutamique),
- Hy est un radical hydrophobe choisi parmi les radicaux hydrophobes de formules X, dans lesquelles r = 1 et GpR est un radical de Formule VII,
- 10 • R₁ est un radical hydrophobe choisi parmi les radicaux hydrophobes de formules X dans lesquelles r = 0 ou r = 1 et GpR est un radical de Formule VII', ou un radical choisi dans le groupe constitué par un H, un groupe acyle linéaire en C2 à C10, un groupe acyle ramifié en C3 à C10, un benzyle, une unité « acide aminé » terminale et un pyroglutamate,
- 15 • R₂ est un radical hydrophobe choisi parmi les radicaux hydrophobes de formules X dans lesquelles r = 1 et GpR est un radical de Formule VII, ou un radical -NR'R'', R' et R'' identiques ou différents étant choisis dans le groupe constitué par H, les alkyles linéaires ou ramifiés ou cycliques en C2 à C10, le benzyle et lesdits R' et R'' alkyles pouvant former ensemble
- 20 un ou des cycles carbonés saturés, insaturés et/ou aromatiques et/ou pouvant comporter des hétéroatomes, choisis dans le groupe constitué par O, N et S ;
- au moins un des R₁ ou R₂ est un radical hydrophobe tel que ci-dessus défini,
- 25 • X représente une entité cationique choisie dans le groupe comprenant les cations alcalins ;

- $n \geq 1$ et $n + m$ représente le degré de polymérisation DP du co-polyaminoacide, c'est-à-dire le nombre moyen d'unités monomériques par chaîne de co-polyaminoacide et $5 \leq n + m \leq 250$;

5 [000111] Le co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et d'au moins un radical hydrophobe de formule I peut également être appelé « co-polyaminoacide » dans la présente description.

[000112] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et de
10 radicaux hydrophobes est choisi parmi les co-polyaminoacides de formule XXX dans laquelle $n \geq 1$ et au moins un des R1 ou R2 est un radical hydrophobe de formule X.

[000113] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes est choisi parmi les co-polyaminoacides de formule XXX dans
15 laquelle $n \geq 1$ et R1 est un radical hydrophobe de formule X.

[000114] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes est choisi parmi les co-polyaminoacides de formule XXX dans laquelle $n \geq 1$ et R2 est un radical hydrophobe de formule X.

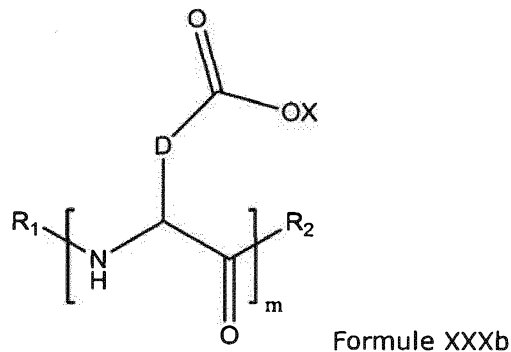
20 [000115] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes est choisi parmi les co-polyaminoacides de formule XXX dans laquelle $n \geq 1$, R1 est un radical hydrophobe de formule X dans laquelle $r = 0$.

25 [000142] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes est choisi parmi les co-polyaminoacides de formule XXX dans laquelle $n \geq 1$, R2 est un radical hydrophobe de formule X dans laquelle $r = 1$.

30 [000116] On appelle « co-polyaminoacide défini » un co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et d'au moins un radical hydrophobe, un co-polyaminoacide de formule XXXb.

35 [000117] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes est

choisi parmi les co-polyaminoacides de formule XXX dans laquelle $n = 0$ de formule XXXb suivante :



dans laquelle m , X , D , R_1 et R_2 ont les définitions données précédemment et au moins R_1 ou R_2 est un radical hydrophobe de formule X .

[000118] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes est choisi parmi les co-polyaminoacides de formule XXX dans laquelle $n = 0$ de formule XXXb et R_1 ou R_2 est un radical hydrophobe de formule X .

[000119] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes est choisi parmi les co-polyaminoacides de formule XXXb dans laquelle au moins un des R_1 ou R_2 est un radical hydrophobe de formule X .

[000120] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes est choisi parmi les co-polyaminoacides de formule XXXb dans laquelle R_1 est un radical hydrophobe de formule X .

[000121] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes est choisi parmi les co-polyaminoacides de formule XXXb dans laquelle R_1 est un radical hydrophobe de formule X et R_2 est un radical $-NR'R''$, R' et R'' étant tels que définis ci-dessus.

[000122] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes est choisi parmi les co-polyaminoacides de formule XXXb dans laquelle R_1 est un radical hydrophobe de formule X et R_2 est un radical $-NR'R''$, R' et R'' étant tels que définis ci-dessus.

[000123] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes est choisi parmi les co-polyaminoacides de formule XXX dans laquelle R_1 est un radical hydrophobe de formule X dans laquelle $r=1$, et pour GpC, $b=0$ et R_2 est un radical $-NR'R''$, R' et R'' étant tels que définis ci-dessus.

[000124] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes est choisi parmi les co-polyaminoacides de formule XXXb dans laquelle R_2 est un radical hydrophobe de formule X.

[000125] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes est choisi parmi les co-polyaminoacides de formule XXXb dans laquelle R_2 est un radical hydrophobe de formule X.

[000126] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes est choisi parmi les co-polyaminoacides de formule XXX dans laquelle R_2 est un radical hydrophobe de formule X et R_1 est un radical choisi dans le groupe constitué par un H, un groupe acyle linéaire en C2 à C10, un groupe acyle ramifié en C3 à C10, un benzyle, une unité « acide aminé » terminale et un pyroglutamate.

[000127] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes est choisi parmi les co-polyaminoacides de formule XXXb dans laquelle R_2 est un radical hydrophobe de formule X dans laquelle $r=0$ et R_1 est un radical choisi dans le groupe constitué par un H, un groupe acyle linéaire en C2 à C10, un groupe acyle ramifié en C3 à C10, un benzyle, une unité « acide aminé » terminale et un pyroglutamate.

[000128] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes est choisi parmi les co-polyaminoacides de formule XXXb dans laquelle R_2 et H_y sont des radicaux hydrophobes de formule X dans laquelle $r=0$, et pour GpC, $b=0$ et R_1 est un radical choisi dans le groupe constitué par un H, un groupe acyle linéaire en C2 à C10, un groupe acyle ramifié en C3 à C10, un benzyle, une unité « acide aminé » terminale et un pyroglutamate.

[000129] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes est choisi parmi les co-polyaminoacides de formule XXX dans laquelle au moins un des R_1

ou R₂ est un radical hydrophobe, notamment avec $n \geq 1$, et au ou XXXb dans lesquelles le groupe D est un groupe -CH₂- (unité aspartique).

5 [000130] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes est choisi parmi les co-polyaminoacides de formule XXX dans laquelle au moins un des au moins un des R₁ ou R₂ est un radical hydrophobe, notamment avec $n \geq 1$, ou XXXb dans lesquelles le groupe D est un groupe -CH₂-CH₂- (unité glutamique).

10 [000131] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le ratio i entre le nombre de radicaux hydrophobes et le nombre d'unités glutamiques ou aspartiques est compris entre 0,007 et 0,3.

[000132] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le ratio i entre le nombre de radicaux hydrophobes et le nombre d'unités glutamiques ou
15 aspartiques est compris entre 0,01 et 0,3.

[000133] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le ratio i entre le nombre de radicaux hydrophobes et le nombre d'unités glutamiques ou aspartiques est compris entre 0,03 et 0,3.

[000134] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le
20 ratio i entre le nombre de radicaux hydrophobes et le nombre d'unités glutamiques ou aspartiques est compris entre 0,02 et 0,2.

[000135] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que $n + m$ est compris entre 10 et 250.

25 [000136] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que $n + m$ est compris entre 10 et 200.

[000137] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que $n + m$ est compris entre 10 et 100.

[000138] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée
30 en ce que $n + m$ est compris entre 10 et 50.

[000139] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que $n + m$ est compris entre 15 et 150.

[000140] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que $n + m$ est compris entre 15 et 100.

35 [000141] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que $n + m$ est compris entre 15 et 80.

[000142] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que $n + m$ est compris entre 15 et 65.

[000143] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que $n + m$ est compris entre 20 et 60.

[000144] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que $n + m$ est compris entre 20 et 50.

- 5 [000145] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que $n + m$ est compris entre 20 et 40.

[000146] L'invention concerne également lesdits co-polyaminoacides porteurs de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes de formule I et les précurseurs desdits radicaux hydrophobes.

[000147] Les co-polyaminoacides porteurs de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes de formule X sont solubles dans l'eau distillée à un pH compris entre 6 et 8, à une température de 25°C et à une concentration inférieure à 60 mg/ml.

[000148] Dans un mode de réalisation, l'invention concerne aussi les précurseurs desdits radicaux hydrophobes de formule X.

[000149] L'invention concerne en outre en une méthode de préparation de compositions injectables stables.

20 [000150] On entend par « soluble », susceptible de permettre de préparer une solution limpide et dépourvue de particules à une concentration inférieure à 60 mg/ml dans de l'eau distillée à 25°C.

[000151] On entend par « solution » une composition liquide dépourvue de particules visibles, en utilisant la procédure conforme aux pharmacopées EP 8.0, au point 2.9.20, et US <790>.

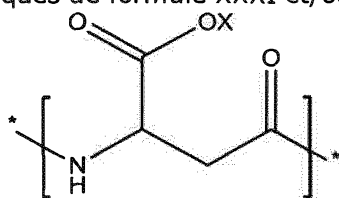
[000152] On entend par « composition stable physiquement » des compositions qui après une certaine durée de stockage à une certaine température satisfont aux critères de l'inspection visuelle décrite dans la pharmacopée européenne, américaine et internationale, c'est-à-dire des compositions qui sont limpides et qui ne contiennent pas de particules visibles, mais également incolores.

[000153] On entend par « composition stable chimiquement » des compositions qui, après stockage un certain temps et à une certaine température, présentent une recouvrance minimum des principes actifs et sont conformes aux cahiers des charges applicables aux produits pharmaceutiques.

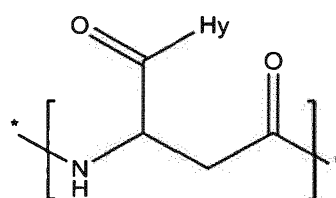
35 [000154] Une méthode classique pour mesurer les stabilités des protéines ou peptides consiste à mesurer la formation de fibrilles à l'aide de Thioflavine T, encore appelée ThT. Cette méthode permet de mesurer dans des conditions de température et d'agitation qui permettent une accélération du phénomène, le temps de latence avant

la formation de fibrilles par mesure de l'augmentation de la fluorescence. Les compositions selon l'invention ont un temps de latence avant la formation de fibrilles nettement supérieur à celui du glucagon au pH d'intérêt.

- 5 [000155] On entend par « solution aqueuse injectable » des solutions à base d'eau qui répondent aux conditions des pharmacopées EP et US, et qui sont suffisamment liquides pour être injectées.
- [000156] On entend par « co-polyaminoacide étant constitué d'unités glutamiques ou aspartiques » des enchainements linéaires non cycliques d'unités acide glutamique
 10 ou acide aspartique liées entre elles par des liaisons peptidiques, lesdits enchainements présentant une partie C terminale, correspondant à l'acide carboxylique d'une extrémité, et une partie N-terminale, correspondant à l'amine de l'autre extrémité de l'enchainement.
- 15 [000157] On entend par « radical alkyl » une chaîne carbonée, linéaire ou ramifiée, qui ne comprend pas d'hétéroatome.
- [000158] Le co-polyaminoacide est un co-polyaminoacide statistique ou bloc.
- [000159] Le co-polyaminoacide est un co-polyaminoacide statistique dans l'enchainement des unités glutamiques et/ou aspartiques.
- 20 [000160] Tous les rattachements entre les différents groupes GpR, GpA, GpL, GpG et GpC sont des fonctions amides.
- [000161] Les radicaux Hy, GpR, GpA, GpL, GpG et GpC, et D sont chacun indépendamment identiques ou différents d'une unité monomérique à l'autre.
- 25 [000162] Lorsque le co-polyaminoacide comprend une ou plusieurs d'unité(s) aspartique(s), celle(s)-ci peu(ven)t subir des réarrangements structuraux.
- [000163] Dans un mode de réalisation la composition selon l'invention est caractérisée en ce que les co-polyaminoacides peuvent en outre comprendre des unités monomériques de formule XXXI et/ou XXXI' :



Formule XXXI



Formule XXXI'

[000164] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le co-polyaminoacide est issu d'un polyaminoacide obtenu par polymérisation.

5 [000165] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le co-polyaminoacide est issu d'un polyaminoacide obtenu par polymérisation par ouverture de cycle d'un dérivé de N-carboxyanhydride d'acide glutamique ou d'un dérivé de N-carboxyanhydride d'acide aspartique.

10 [000166] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le co-polyaminoacide est issu d'un polyaminoacide obtenu par polymérisation d'un dérivé de N-carboxyanhydride d'acide glutamique ou d'un dérivé de N-carboxyanhydride d'acide aspartique comme décrit dans l'article de revue Adv. Polym. Sci. 2006, 202, 1-18 (Deming, T.J.).

15 [000167] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le co-polyaminoacide est issu d'un polyaminoacide obtenu par polymérisation d'un dérivé de N-carboxyanhydride d'acide glutamique.

[000168] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le co-polyaminoacide est issu d'un polyaminoacide obtenu par polymérisation d'un dérivé de N-carboxyanhydride d'acide glutamique choisi dans le groupe constitué par le N-carboxyanhydride glutamate de méthyle (GluOMe-NCA), le N-carboxyanhydride glutamate de benzyle (GluOBzl-NCA) et le N-carboxyanhydride glutamate de t-butyle (GluOtBu-NCA).

[000169] Dans un mode de réalisation, le dérivé de N-carboxyanhydride d'acide glutamique est le N-carboxyanhydride L-glutamate de méthyle (L-GluOMe-NCA).

25 [000170] Dans un mode de réalisation, le dérivé de N-carboxyanhydride d'acide glutamique est le N-carboxyanhydride L-glutamate de benzyle (L-GluOBzl-NCA).

[000171] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le co-polyaminoacide est issu d'un polyaminoacide obtenu par polymérisation d'un dérivé de N-carboxyanhydride d'acide glutamique ou d'un dérivé de N-carboxyanhydride d'acide aspartique en utilisant comme initiateur un complexe organométallique d'un métal de transition comme décrit dans la publication Nature 1997, 390, 386-389 (Deming, T.J.).

35 [000172] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le co-polyaminoacide est issu d'un polyaminoacide obtenu par polymérisation d'un dérivé de N-carboxyanhydride d'acide glutamique ou d'un dérivé de N-carboxyanhydride d'acide aspartique en utilisant comme initiateur l'ammoniaque ou une amine primaire comme décrit dans le brevet FR 2,801,226 (Touraud, F. ; et al.) et les références citées par ce brevet.

[000173] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le co-polyaminoacide est issu d'un polyaminoacide obtenu par polymérisation d'un dérivé de N-carboxyanhydride d'acide glutamique ou d'un dérivé de N-carboxyanhydride d'acide aspartique en utilisant comme initiateur
 5 l'hexaméthylidisilazane comme décrit dans la publication J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 14114-14115 (Lu H. ; et al.) ou une amine silylée comme décrit dans la publication J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 12562-12563 (Lu H. ; et al.).

[000174] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le procédé de synthèse du polyaminoacide obtenu par polymérisation d'un
 10 dérivé de N-carboxyanhydride d'acide glutamique ou d'un dérivé de N-carboxyanhydride d'acide aspartique dont est issu le co-polyaminoacide comprend une étape d'hydrolyse de fonctions ester.

[000175] Dans un mode de réalisation, cette étape d'hydrolyse de fonctions ester peut consister en une hydrolyse en milieu acide ou une hydrolyse en milieu basique ou être
 15 effectuée par hydrogénation.

[000176] Dans un mode de réalisation, cette étape d'hydrolyse de groupements ester est une hydrolyse en milieu acide.

[000177] Dans un mode de réalisation, cette étape d'hydrolyse de groupements ester est effectuée par hydrogénation.

20 [000178] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le co-polyaminoacide est issu d'un polyaminoacide obtenu par dépolymérisation d'un polyaminoacide de plus haut poids moléculaire.

[000179] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée
 25 en ce que le co-polyaminoacide est issu d'un polyaminoacide obtenu par dépolymérisation enzymatique d'un polyaminoacide de plus haut poids moléculaire.

[000180] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le co-polyaminoacide est issu d'un polyaminoacide obtenu par dépolymérisation chimique d'un polyaminoacide de plus haut poids moléculaire.

30 [000181] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le co-polyaminoacide est issu d'un polyaminoacide obtenu par dépolymérisation enzymatique et chimique d'un polyaminoacide de plus haut poids moléculaire.

[000182] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée
 35 en ce que le co-polyaminoacide est issu d'un polyaminoacide obtenu par dépolymérisation d'un polyaminoacide de plus haut poids moléculaire choisi dans le groupe constitué par le polyglutamate de sodium et le polyaspartate de sodium.

- [000183] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le co-polyaminoacide est issu d'un polyaminoacide obtenu par dépolymérisation d'un polyglutamate de sodium de plus haut poids moléculaire.
- 5 [000184] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le co-polyaminoacide est issu d'un polyaminoacide obtenu par dépolymérisation d'un polyaspartate de sodium de plus haut poids moléculaire.
- [000185] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le co-polyaminoacide est obtenu par greffage d'un groupe hydrophobe sur un poly-L-glutamique acide ou poly-L-aspartique acide en utilisant les
- 10 procédés de formation de liaison amide bien connus de l'homme de l'art.
- [000186] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le co-polyaminoacide est obtenu par greffage d'un groupe hydrophobe sur un poly-L-glutamique acide ou poly-L-aspartique acide en utilisant les procédés de formation de liaison amide utilisés pour la synthèse peptidique.
- 15 [000187] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le co-polyaminoacide est obtenu par greffage d'un groupe hydrophobe sur un poly-L-glutamique acide ou poly-L-aspartique acide comme décrit dans le brevet FR 2,840,614 (Chan, Y.P. ; et al.).
- 20 [000188] Dans un mode de réalisation, la concentration en co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes est au plus de 40 mg/mL.
- [000189] Dans un mode de réalisation, la concentration en co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes est au plus de 30 mg/mL.
- [000190] Dans un mode de réalisation, la concentration en co-polyaminoacide
- 25 porteur de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes est au plus de 20 mg/mL.
- [000191] Dans un mode de réalisation, la concentration en co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes est au plus de 10 mg/mL.
- [000192] Dans un mode de réalisation, la concentration en co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes est au plus de 5 mg/mL.
- 30 [000193] Dans un mode de réalisation, la concentration en co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes est au plus de 2,5 mg/mL.
- [000194] Dans un mode de réalisation, la concentration en co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes est au plus de 1 mg/mL.
- [000195] Dans un mode de réalisation, la concentration en co-polyaminoacide
- 35 porteur de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes est au plus de 0,5 mg/mL.

- [000196] Dans un mode de réalisation, le ratio massique co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes sur glucagon est compris entre 1,5 et 25.
- 5 [000197] Dans un mode de réalisation, le ratio massique co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes sur glucagon est compris entre 2 et 20.
- [000198] Dans un mode de réalisation, le ratio massique co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes sur glucagon est compris entre 2,5 et 15.
- 10 [000199] Dans un mode de réalisation, le ratio massique co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes sur glucagon est compris entre 2 et 10.
- [000200] Dans un mode de réalisation, le ratio massique co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes sur glucagon est compris entre 2 et 7.
- 15 [000201] Le glucagon humain est utilisé à des posologies qui varient en fonction des applications.
- [000202] En traitement d'urgence des hypoglycémies la posologie recommandée est de 1 mg par voie intramusculaire ou intraveineuse (0,5 mg si la masse corporelle est inférieur à 25 kg). Cette administration est effectuée avec une solution de glucagon humain à la concentration de 1 mg/ml.
- 20 [000203] Dans les pompes, la dose journalière envisagée est d'environ 0,5 mg, les solutions peuvent ainsi comprendre de 0,25 mg/ml à 5 mg/ml de glucagon humain.
- 25 [000204] Selon un mode de réalisation les solutions peuvent comprendre de 0,5 mg/ml à 3 mg/ml de glucagon humain.
- [000205] Dans le traitement de l'obésité la dose journalière envisagée est d'environ 0,5 mg, les solutions peuvent ainsi comprendre de 0,25 mg/ml à 5 mg/ml de glucagon humain.
- 30 [000206] Dans un mode de réalisation, la concentration en glucagon humain est comprise entre 0,25 et 5 mg/mL.
- [000207] Dans un mode de réalisation, la concentration en glucagon humain est comprise entre 0,5 et 4 mg/mL.
- [000208] Dans un mode de réalisation, la concentration en glucagon humain est comprise entre 0,75 et 3 mg/mL.
- 35 [000209] Dans un mode de réalisation, la concentration en glucagon humain est comprise entre 0,75 et 2,5 mg/mL.

[000210] Dans un mode de réalisation, la concentration en glucagon humain est comprise entre 0,75 et 2 mg/mL.

[000211] Dans un mode de réalisation, la concentration en glucagon humain est comprise entre 1 et 2 mg/mL.

5

[000212] Dans un mode de réalisation, le ratio molaire [radical hydrophobe]/[glucagon humain] est inférieur à 20.

[000213] Dans un mode de réalisation, le ratio molaire [radical hydrophobe]/[glucagon humain] est inférieur à 15.

10 [000214] Dans un mode de réalisation, le ratio molaire [radical hydrophobe]/[glucagon humain] est inférieur à 10.

[000215] Dans un mode de réalisation, le ratio molaire [radical hydrophobe]/[glucagon humain] est inférieur à 5.

15 [000216] Dans un mode de réalisation, le ratio molaire [radical hydrophobe]/[glucagon humain] est inférieur à 2,5.

[000217] Dans un mode de réalisation, le ratio molaire [radical hydrophobe]/[glucagon humain] est inférieur à 1,5.

20 [000218] Dans un mode de réalisation, le ratio molaire [co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes Hy]/[glucagon humain] est inférieur à 20.

[000219] Dans un mode de réalisation, le ratio molaire [co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes Hy]/[glucagon humain] est inférieur à 15.

25 [000220] Dans un mode de réalisation, le ratio molaire [co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes Hy]/[glucagon humain] est inférieur à 10.

[000221] Dans un mode de réalisation, le ratio molaire [co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes Hy]/[glucagon humain] est inférieur à 5.

30 [000222] Dans un mode de réalisation, le ratio molaire [co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes Hy]/[glucagon humain] est inférieur à 2,5.

35 [000223] Dans un mode de réalisation, le ratio molaire [co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes Hy]/[glucagon humain] est inférieur à 1,5.

[000224] Le glucagon humain est un polypeptide hautement conservé comprenant une chaîne simple de 29 résidus d'acides aminés présentant la séquence suivante H-His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Met-Asn-Thr-OH.

5 [000225] Il peut être obtenu de différentes manières, par synthèse peptidique par recombinaison.

[000226] Le glucagon humain est disponible via de nombreuses sources. Par exemple il peut s'agir du glucagon humain produit par Bachem via synthèse peptidique, notamment sous la référence 407473.

10

[000227] Dans un mode de réalisation, la composition comprend en outre un composé nicotinique ou un de ses dérivés.

[000228] Dans un mode de réalisation, la composition comprend de la nicotinamide.

15 [000229] Dans un mode de réalisation, la concentration de nicotinamide va de 10 à 160 mM.

[000230] Dans un mode de réalisation, la concentration de nicotinamide va de 20 à 150 mM.

[000231] Dans un mode de réalisation, la concentration de nicotinamide va de 40 à 120 mM.

20 [000232] Dans un mode de réalisation, la concentration de nicotinamide va de 60 à 100 mM.

[000233] Dans un mode de réalisation, la composition comprend en outre un composé polyanionique.

25 [000234] Dans un mode de réalisation, le composé polyanionique est choisie dans le groupe constitué des polyacides carboxyliques et leurs sels de Na^+ , K^+ , Ca^{2+} ou Mg^{2+} .

[000235] Dans un mode de réalisation, le polyacide carboxylique est choisi dans le groupe constitué par l'acide citrique, l'acide tartrique, et leurs sels de Na^+ , K^+ , Ca^{2+} ou Mg^{2+} .

30 [000236] Dans un mode de réalisation, le composé polyanionique est choisi dans le groupe constitué des polyacides phosphoriques et leurs sels de Na^+ , K^+ , Ca^{2+} ou Mg^{2+} .

[000237] Dans un mode de réalisation, le polyacide phosphorique est le triphosphate et ses sels de Na^+ , K^+ , Ca^{2+} ou Mg^{2+} .

35 [000238] Dans un mode de réalisation, le composé polyanionique est l'acide citrique et ses sels de Na^+ , K^+ , Ca^{2+} ou Mg^{2+} .

[000239] Dans un mode de réalisation, le composé polyanionique est l'acide tartrique et ses sels de Na^+ , K^+ , Ca^{2+} ou Mg^{2+} .

[000240] Dans un mode de réalisation, le composé polyanionique est l'acide triphosphorique et ses sels de Na^+ , K^+ , Ca^{2+} ou Mg^{2+} .

5 [000241] Dans un mode de réalisation, la concentration en composé polyanionique est comprise entre 1 et 20 mM.

[000242] Dans un mode de réalisation, la concentration en composé polyanionique est comprise entre 2 et 15 mM.

[000243] Dans un mode de réalisation, la concentration en composé polyanionique est comprise entre 3 et 12 mM.

10 [000244] Dans un mode de réalisation, la concentration en composé polyanionique est de 10 mM.

[000245] Dans un mode de réalisation, la concentration en composé polyanionique est de 5 mM.

15 [000246] Dans un mode de réalisation, la concentration en composé polyanionique est de 10 mM pour des concentrations en glucagon comprises entre 0,5 mg/ml et 3 mg/ml.

[000247] Dans un mode de réalisation, la concentration en composé polyanionique est de 10 mM pour des concentrations en glucagon comprises entre 0,5 mg/ml et 2
20 mg/ml.

[000248] Dans un mode de réalisation, la concentration en composé polyanionique est de 10 mM pour des concentrations en glucagon comprises entre 1 mg/ml et 2 mg/ml.

[000249] Dans un mode de réalisation, la concentration en composé polyanionique
25 est de 5 mM pour des concentrations en glucagon comprises entre 0,5 mg/ml et 3 mg/ml.

[000250] Dans un mode de réalisation, la concentration en composé polyanionique est de 5 mM pour des concentrations en glucagon comprises entre 0,5 mg/ml et 2 mg/ml.

30 [000251] Dans un mode de réalisation, la concentration en composé polyanionique est de 5 mM pour des concentrations en glucagon comprises entre 1 mg/ml et 2 mg/ml.

[000252] Dans un mode de réalisation, la concentration en acide citrique et ses sels de Na^+ , K^+ , Ca^{2+} ou Mg^{2+} est comprise entre 1 et 20 mM.

35 [000253] Dans un mode de réalisation, la concentration en acide citrique et ses sels de Na^+ , K^+ , Ca^{2+} ou Mg^{2+} est comprise entre 2 et 15 mM.

[000254] Dans un mode de réalisation, la concentration en acide citrique et ses sels de Na^+ , K^+ , Ca^{2+} ou Mg^{2+} est comprise entre 3 et 12 mM.

[000255] Dans un mode de réalisation, la concentration en acide citrique et ses sels de Na^+ , K^+ , Ca^{2+} ou Mg^{2+} est de 10 mM.

[000256] Dans un mode de réalisation, la concentration en acide citrique et ses sels de Na^+ , K^+ , Ca^{2+} ou Mg^{2+} est de 5 mM.

5

[000257] Dans un mode de réalisation, la concentration en acide citrique et ses sels de Na^+ , K^+ , Ca^{2+} ou Mg^{2+} est de 10 mM pour des concentrations en glucagon comprises entre 0,5 mg/ml et 3 mg/ml.

10 [000258] Dans un mode de réalisation, la concentration en acide citrique et ses sels de Na^+ , K^+ , Ca^{2+} ou Mg^{2+} est de 10 mM pour des concentrations en glucagon comprises entre 0,5 mg/ml et 2 mg/ml.

[000259] Dans un mode de réalisation, la concentration en acide citrique et ses sels de Na^+ , K^+ , Ca^{2+} ou Mg^{2+} est de 10 mM pour des concentrations en glucagon comprises entre 1 mg/ml et 2 mg/ml.

15

[000260] Dans un mode de réalisation, la concentration en acide citrique et ses sels de Na^+ , K^+ , Ca^{2+} ou Mg^{2+} est de 5 mM pour des concentrations en glucagon comprises entre 0,5 mg/ml et 3 mg/ml.

20 [000261] Dans un mode de réalisation, la concentration en acide citrique et ses sels de Na^+ , K^+ , Ca^{2+} ou Mg^{2+} est de 5 mM pour des concentrations en glucagon comprises entre 0,5 mg/ml et 2 mg/ml.

[000262] Dans un mode de réalisation, la concentration en acide citrique et ses sels de Na^+ , K^+ , Ca^{2+} ou Mg^{2+} est de 5 mM pour des concentrations en glucagon comprises entre 1 mg/ml et 2 mg/ml.

25

[000263] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention comprennent en outre une hormone gastrointestinale.

30 [000264] On entend par « hormones gastrointestinales », les hormones choisies dans le groupe constitué par les GLP-1 RA pour agonistes du récepteur Glucagon humain-Like Peptide-1 (Glucagon like peptide-1 receptor agonist) Glucagon like) et le GIP (Glucose-dependent insulintropic peptide), l'oxyntomoduline (un dérivé du proglucagon humain), le peptide YY, l'amyline, la cholecystokinine, le polypeptide pancréatique (PP), la ghreline et l'entérostatine, leurs analogues ou dérivés et/ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

35 [000265] Dans un mode de réalisation, les hormones gastro-intestinales sont des analogues ou dérivés de GLP-1 RA (Glucagon like peptide-1 receptor agonist) choisis dans le groupe constitué par l'exenatide ou Byetta® (ASTRA-ZENECA), le liraglutide ou

Victoza® (NOVO NORDISK), le lixisenatide ou Lyxumia® (SANOFI), l'albiglutide ou Tanzeum® (GSK) ou le dulaglutide ou Trulicity® (ELI LILLY & CO), leurs analogues ou dérivés et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

5 [000266] Dans un mode de réalisation, l'hormone gastrointestinale est le pramlintide ou Symlin®(ASTRA-ZENECA).

[000267] Dans un mode de réalisation, l'hormone gastrointestinale est l'exenatide ou Byetta® ses analogues ou dérivés et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

10 [000268] Dans un mode de réalisation, l'hormone gastrointestinale est le liraglutide ou Victoza® ses analogues ou dérivés et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

[000269] Dans un mode de réalisation, l'hormone gastrointestinale est le lixisenatide ou Lyxumia® ses analogues ou dérivés et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

[000270] Dans un mode de réalisation, l'hormone gastrointestinale est l'albiglutide ou Tanzeum® ses analogues ou dérivés et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

15 [000271] Dans un mode de réalisation, l'hormone gastrointestinale est le dulaglutide ou Trulicity® ses analogues ou dérivés et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

[000272] Dans un mode de réalisation, l'hormone gastrointestinale est le pramlintide ou Symlin®, ses analogues ou dérivés et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

20 [000273] On entend par « analogue », lorsqu'il est utilisé par référence à un peptide ou une protéine, un peptide ou une protéine, dans lequel un ou plusieurs résidus d'acides aminés constitutifs ont été substitués par d'autres résidus d'acides aminés et/ou dans lequel un ou plusieurs résidus d'acides aminés constitutifs ont été supprimés et/ou dans lequel un ou plusieurs résidus d'acides aminés constitutifs ont été ajoutés. Le
25 pourcentage d'homologie admis pour la présente définition d'un analogue est de 50%.

[000274] On entend par « dérivé », lorsqu'il est utilisé par référence à un peptide ou une protéine, un peptide ou une protéine ou un analogue chimiquement modifié par un substituant qui n'est pas présent dans le peptide ou la protéine ou l'analogue de référence, c'est-à-dire un peptide ou une protéine qui a été modifié par création de
30 liaisons covalentes, pour introduire des substituants.

[000275] Dans un mode de réalisation, le substituant est choisi dans le groupe constitué des chaînes grasses.

[000276] Dans un mode de réalisation, la concentration en hormone gastrointestinale est comprise dans un intervalle de 0,01 à 10 mg/mL.

35 [000277] Dans un mode de réalisation, la concentration en exenatide, ses analogues ou dérivés et leurs sels pharmaceutiquement acceptables est comprise dans un intervalle de 0,04 à 0,5 mg/mL.

- [000278] Dans un mode de réalisation, la concentration en liraglutide, ses analogues ou dérivés et leurs sels pharmaceutiquement acceptables est comprise dans un intervalle de 1 à 10 mg/mL.
- 5 [000279] Dans un mode de réalisation, la concentration en lixisenatide, ses analogues ou dérivés et leurs sels pharmaceutiquement acceptables est comprise dans un intervalle de 0,01 à 1 mg/mL.
- [000280] Dans un mode de réalisation, la concentration en pramlintide, ses analogues ou dérivés et leurs sels pharmaceutiquement acceptables est comprise entre 0,1 à 5 mg/mL.
- 10 [000281] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention sont réalisées par mélange de solutions de glucagon humain obtenues par reconstitution de lyophilisat et de solutions de GLP-1 RA (Glucagon like peptide-1 receptor agonist) GLP-1 RA , d'analogue ou de dérivé de GLP-1 RA lesdites solutions de GLP-1 RA étant
- 15 commerciales ou reconstituées à partir de lyophilisat.
- [000282] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention comprennent en outre des tampons.
- [000283] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention comprennent des tampons à des concentrations comprises entre 0 et 100 mM.
- 20 [000284] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention comprennent des tampons à des concentrations comprises entre 15 et 50 mM.
- [000285] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention comprennent un tampon choisi dans le groupe constitué par un tampon phosphate, le Tris (trishydroxyméthylaminométhane) ou le citrate de sodium.
- 25 [000286] Dans un mode de réalisation, le tampon est le phosphate de sodium.
- [000287] Dans un mode de réalisation, le tampon est le Tris (trishydroxyméthylaminométhane).
- [000288] Dans un mode de réalisation, le tampon est le citrate de sodium.
- 30 [000289] Dans un mode de réalisation, la composition comprend en outre un sel de zinc, en particulier du chlorure de zinc.
- [000290] Dans un mode de réalisation, la concentration en sel de zinc est comprise entre 50 et 5000 μ M.
- [000291] Dans un mode de réalisation, la concentration en sel de zinc est comprise
- 35 entre 100 et 2000 μ M.
- [000292] Dans un mode de réalisation, la concentration en sel de zinc est comprise entre 200 et 1500 μ M.

- [000293] Dans un mode de réalisation, la concentration en sel de zinc est comprise entre 200 et 1000 μM .
- [000294] Dans un mode de réalisation, la concentration en zinc est telle que le ratio molaire [zinc]/[glucagon] est compris entre 0,1 et 2,5.
- 5 [000295] Dans un mode de réalisation, la concentration en zinc est telle que le ratio molaire [zinc]/[glucagon] est compris entre 0,2 et 2.
- [000296] Dans un mode de réalisation, la concentration en zinc est telle que le ratio molaire [zinc]/[glucagon] est compris entre 0,5 et 1,5.
- [000297] Dans un mode de réalisation, la concentration en zinc est telle que le ratio
- 10 molaire [zinc]/[glucagon] est 1.
- [000298] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention comprennent en outre des conservateurs.
- [000299] Dans un mode de réalisation, les conservateurs sont choisis dans le groupe
- 15 constitué par le m-crésol et le phénol seuls ou en mélange.
- [000300] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention comprennent en outre des antioxydants.
- [000301] Dans un mode de réalisation, les antioxydants sont choisis parmi la méthionine.
- 20 [000302] Dans un mode de réalisation, la concentration des conservateurs est comprise entre 10 et 50 mM.
- [000303] Dans un mode de réalisation, la concentration des conservateurs est comprise entre 10 et 40 mM.
- [000304] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention
- 25 comprennent en outre un tensioactif.
- [000305] Dans un mode de réalisation, le tensioactif est choisi dans le groupe constitué par le propylène glycol ou le polysorbate.
- [000306] Les compositions selon l'invention peuvent en outre comprendre des additifs tels que des agents de tonicité.
- 30 [000307] Dans un mode de réalisation, les agents de tonicité sont choisis dans le groupe constitué par le chlorure de sodium, le mannitol, du sucrose, du sobitol et le glycérol.
- [000308] Les compositions selon l'invention peuvent comprendre en outre tous les excipients conformes aux pharmacopées et compatibles avec le glucagon humain et les
- 35 hormones gastro-intestinales, notamment les GLP-1 RA, utilisés aux concentrations d'usage.
- [000309] L'invention concerne également une formulation pharmaceutique selon l'invention, caractérisée en ce qu'elle est obtenue par séchage et/ou lyophilisation.

[000310] Dans le cas des libérations locale et systémique, les modes d'administration envisagés sont par voie intraveineuse, sous-cutanée, intradermique ou intramusculaire.

[000311] Les voies d'administration transdermique, orale, nasale, vaginale, oculaire, buccale, pulmonaire sont également envisagées.

5

[000312] L'invention concerne également des formulations unidoses à pH compris entre 6,6 et 7,8 comprenant du glucagon humain.

[000313] L'invention concerne également des formulations unidoses à pH compris entre 6,6 et 7,8 comprenant du glucagon humain et une hormone gastrointestinale, telle que définie précédemment.

10

[000314] Dans un mode de réalisation les formulations unidoses comprennent en outre un co-polyaminoacide substitué tel que défini précédemment.

[000315] Dans un mode de réalisation, les formulations sont sous forme d'une solution injectable. Dans un mode de réalisation, le GLP-1 RA, analogue ou dérivé de GLP-1 RA est choisi dans le groupe comprenant exenatide (Byetta®), liraglutide (Victoza®), lixisenatide (Lyxumia®), albiglutide (Tanzeum®), dulaglutide (Trulicity®) ou l'un de leurs dérivés.

15

[000316] Dans un mode de réalisation, l'hormone gastrointestinale est l'exenatide.

[000317] Dans un mode de réalisation, l'hormone gastrointestinale est le liraglutide.

20

[000318] Dans un mode de réalisation, l'hormone gastrointestinale est le lixisenatide.

[000319] Dans un mode de réalisation, l'hormone gastrointestinale est l'albiglutide.

[000320] Dans un mode de réalisation, l'hormone gastrointestinale est le dulaglutide.

[000321] Par ailleurs et de façon toute aussi importante, la demanderesse a pu vérifier que le glucagon humain en présence d'un co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et d'au moins un radical hydrophobe selon l'invention conserve son action que ce soit seul ou en combinaison avec une hormone gastrointestinale.

25

[000322] La préparation d'une composition selon l'invention présente l'avantage de pouvoir être réalisée par simple mélange d'une solution de glucagon humain, d'une solution de GLP-1 RA, d'un analogue ou un dérivé de GLP-1 RA, et d'un co-polyaminoacide porteurs de charges carboxylates et d'au moins un radical hydrophobe selon l'invention, en solution aqueuse ou sous forme lyophilisée. Si nécessaire, le pH de la préparation est ajusté à pH 7.

30

[000323] Dans un mode de réalisation le mélange de glucagon humain et de co-polyaminoacide substitué est concentré par ultrafiltration avant le mélange avec de GLP-1 RA, d'un analogue ou un dérivé de GLP-1 RA en solution aqueuse ou sous forme lyophilisée.

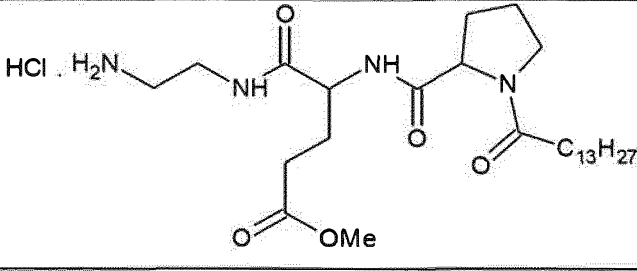
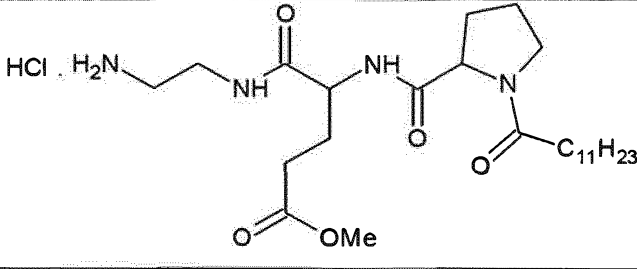
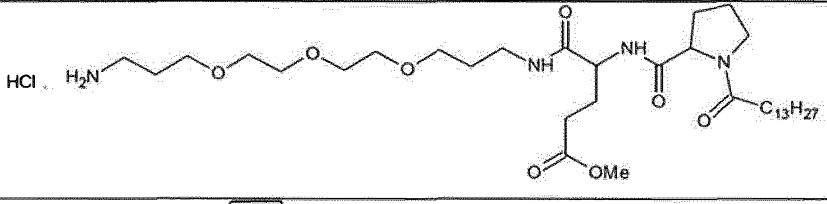
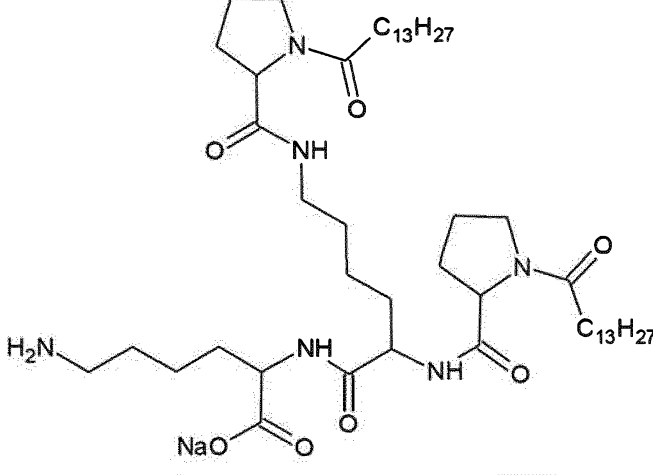
35

[000324] Si nécessaire, la composition du mélange est ajustée en excipients tels que glycérol, m-crésol, et polysorbate (Tween®) par ajout de solutions concentrées de ces excipients au sein du mélange. Si nécessaire, le pH de la préparation est ajusté à 7.

5 Description de la Figure 1 :

Partie A- Synthèse des radicaux hydrophobes

Molécule Hydrophobe	Structure
A1	
A2	

A3	
A4	
A5	
A7	

Exemple A1 : molécule A1

- 5 Molécule 1 : Produit obtenu par la réaction entre le Fmoc-Lys(Fmoc)-OH et la résine 2-Cl-trityl chloride.
- À une suspension de Fmoc-Lys(Fmoc)-OH (7,32 g, 12,40 mmol) dans du dichlorométhane (60 mL) à température ambiante est ajoutée de la DIPEA (4,32 mL, 24,80 mmol). Après solubilisation complète (10 min), la solution obtenue est versée sur
- 10 de la résine 2-Cl-trityl chloride préalablement lavée au dichlorométhane (100-200 mesh, 1 % DVB, 1,24 mmol/g) (4,00 g, 4,96 mmol), dans un réacteur adapté à la synthèse

peptidique sur support solide. Après 2 h d'agitation à température ambiante, du méthanol grade HPLC (0,8 mL/g résine, 3,2 mL) est ajouté et le milieu est agité à température ambiante pendant 15 min. La résine est filtrée, lavée successivement avec du dichlorométhane (3 x 60 mL), du DMF (2 x 60 mL), du dichlorométhane (2 x 60 mL),
 5 de l'isopropanol (1 x 60 mL) et du dichlorométhane (3 x 60 mL).

Molécule 2 : Produit obtenu par la réaction entre la molécule 1 et un mélange DMF/pipéridine 80:20.

La molécule 1, préalablement lavée au DMF, est traitée avec un mélange DMF/pipéridine
 10 80:20 (60 mL). Après 30 min d'agitation à température ambiante, la résine est filtrée, lavée successivement avec du DMF (3 x 60 mL), de l'isopropanol (1 x 60 mL) et du dichlorométhane (3 x 60 mL).

Molécule 3 : Produit obtenu par la réaction entre la molécule 2 et le Fmoc-Glu(OtBu)-OH.
 15

À une suspension de Fmoc-Glu(OtBu)-OH (10,55 g, 24,80 mmol) et de 1-[bis(diméthylamino)méthylène]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridinium 3-oxide hexafluorophosphate (HATU, 9,43 g, 24,80 mmol) dans un mélange DMF/dichlorométhane 1:1 (60 mL) est ajoutée de la DIPEA (8,64 mL, 49,60 mmol).
 20 Après solubilisation complète, la solution obtenue est versée sur la molécule 2. Après 2 h d'agitation à température ambiante, la résine est filtrée, lavée successivement avec du DMF (3 x 60 mL), de l'isopropanol (1 x 60 mL) et du dichlorométhane (3 x 60 mL).

Molécule 4 : Produit obtenu par la réaction entre la molécule 3 et un mélange
 25 DMF/morpholine 50:50.

La molécule 3, préalablement lavée au DMF, est traitée avec un mélange DMF/morpholine 50:50 (60 mL). Après 1 h 15 d'agitation à température ambiante, la résine est filtrée, lavée successivement avec du DMF (3 x 60 mL), de l'isopropanol (1 x 60 mL) et du dichlorométhane (3 x 60 mL).
 30

Molécule 5 : Produit obtenu par la réaction entre la molécule 4 et la molécule 11.

Par un procédé similaire à celui utilisé pour la molécule 3 appliqué à la molécule 4 et à la molécule 11 (8,07 g, 24,80 mmol) dans du DMF (60 mL), la molécule 5 est obtenue.

35 Molécule 6 : Produit obtenu par la réaction entre la molécule 5 et un mélange dichlorométhane/1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol (HFIP) 80:20.

La molécule 5 est traitée avec un mélange dichlorométhane/1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol (HFIP) 80:20 (60 mL). Après 20 min d'agitation à température ambiante, la résine est filtrée et lavée avec du dichlorométhane (2 x 60 mL). Les solvants sont évaporés sous pression réduite. Deux co-évaporations sont ensuite effectuées sur le

5 résidu avec du dichlorométhane (60 mL) puis du diisopropyléther (60 mL). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane, méthanol). Un solide blanc de molécule 6 est obtenu.

Rendement : 2,92 g (52 % sur 6 étapes)

10 RMN ¹H (CD₃OD, ppm) : 0,90 (6H) ; 1,22-2,47 (88H) ; 3,13-3,25 (2H) ; 3,45-3,76 (4H) ; 4,24-4,55 (5H).

LC/MS (ESI+) : 1131,9 (calculé ([M+H]⁺) : 1131,8).

Molécule 7 : Produit obtenu par la réaction entre la molécule 6 et la *N*-Boc éthylènediamine.

15 À une solution de la molécule 6 (2,82 g, 2,49 mmol) dans le Me-THF (20 mL) à température ambiante sont ajoutés successivement du *N*-hydroxybenzotriazole (HOBt, 496 mg, 3,24 mmol) et de la *N*-Boc éthylènediamine (BocEDA, 440 mg, 2,74 mmol). Le mélange est refroidi à 0 °C puis du chlorhydrate de (3-diméthylaminopropyl)-*N'*-éthylcarbodiimide (EDC, 621 mg, 3,24 mmol) est ajouté. Le milieu réactionnel est agité

20 pendant 15 min à 0 °C puis 18 h à température ambiante. La phase organique est diluée avec du dichlorométhane (30 mL) et lavée par une solution aqueuse saturée en NH₄Cl (2 x 20 mL), une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ (2 x 20 mL), et une solution aqueuse saturée en NaCl (2 x 20 mL). La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Un solide blanc de la molécule 7 est obtenu après

25 recristallisation dans l'acétonitrile.

Rendement : 2,47 g (78 %)

RMN ¹H (CDCl₃, ppm) : 0,87 (6H) ; 1,09-1,77 (77H) ; 1,84-2,49 (20H) ; 2,99-3,83 (10H) ; 4,16-4,25 (1H) ; 4,27-4,47 (4H) ; 5,68 (0,1H) ; 5,95-6,08 (0,9H) ; 6,91-7,14 (2H) ; 7,43-7,57 (1H) ; 7,68-7,78 (1H) ; 8,22-8,35 (1H).

30 LC/MS (ESI+) : 1273,9 (calculé ([M+H]⁺) : 1273,9).

Molécule A1

À une solution de la molécule 7 (2,47 g, 1,94 mmol) dans le dichlorométhane (20 mL) à température ambiante est ajoutée une solution de HCl 4 N dans le dioxane (7,27 mL)

35 puis le milieu est agité pendant 16 h à température ambiante. Après concentration sous pression réduite, co-évaporation et lavage au diisopropyléther, un solide blanc de la molécule A1 sous forme sel de HCl est obtenu. Ce solide est solubilisé dans de l'eau

(100 mL) puis le pH est ajusté à 7 par ajout d'une solution aqueuse de NaOH 1 N. La solution est lyophilisée puis le lyophilisat est séché par co-évaporation au toluène. Un solide blanc de molécule A1 est obtenu.

Rendement : 1,64 g (80 %)

- 5 RMN ^1H (D_2O , ppm) : 0,90 (6H) ; 1,15-2,59 (70H) ; 3,06-3,86 (10H) ; 4,19-4,43 (5H).
LC/MS (ESI+) : 1061,8 (calculé ($[\text{M}+\text{H}]^+$) : 1061,8).

Exemple A2 : molécule A2

- 10 Molécule 8 : Produit obtenu par le couplage entre l'acide myristique et le L-glutamate de méthyle.

- À une solution d'acide myristique (35,0 g, 153,26 mmol) dans le tétrahydrofurane (THF, 315 mL) à 0 °C sont ajoutés successivement du *N*-hydroxysuccinimide (NHS, 17,81 g, 154,79 mmol) et du *N,N*-dicyclohexylcarboxydiimide (DCC, 31,94 g, 154,79 mmol). Le milieu est agité pendant 48 h tout en remontant la température à l'ambiante, filtré sur
15 fritté puis ajouté à une solution de L-glutamate de méthyle (24,95 g, 154,79 mmol) et de *N,N*-diisopropyléthylamine (DIPEA, 99,0 g, 766,28 mmol) dans l'eau (30 mL). Le mélange réactionnel est agité à 20 °C pendant 48 h puis concentré sous pression réduite. De l'eau (200 mL) est ajoutée et le mélange obtenu est traité par addition successive d'acétate d'éthyle (AcOEt, 100 mL) puis d'une solution aqueuse de Na_2CO_3 à
20 5 % (50 mL). La phase aqueuse est ensuite lavée une nouvelle fois à l'AcOEt (100 mL), acidifiée par ajout d'une solution aqueuse de HCl 10 % et le produit est extrait au dichlorométhane (DCM, 3 x 150 mL). La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Un solide blanc de molécule 8 est obtenu.

Rendement : 47,11 g (84 %)

- 25 RMN ^1H (CDCl_3 , ppm) : 0,87 (3H) ; 1,07-1,66 (22H) ; 2,02-2,11 (1H) ; 2,18-2,36 (3H) ; 2,39-2,47 (1H) ; 2,50-2,58 (1H) ; 3,69 (3H) ; 4,54-4,59 (1H) ; 6,62 (1H) ; 8,26 (1H).
LC/MS (ESI+) : 372,2 (calculé ($[\text{M}+\text{H}]^+$) : 372,3).

- 30 Molécule 9 : Produit obtenu par le couplage entre la molécule 8 et le L-glutamate de méthyle.

Par un procédé similaire à celui utilisé pour la préparation de la molécule 8 et appliqué à la molécule 8 (35,0 g, 94,21 mmol) et au L-glutamate de méthyle (15,33 g, 95,15 mmol), un solide blanc de la molécule 9 est obtenu après recristallisation dans l'acétonitrile.

- 35 Rendement : 24,0 g (49 %)

RMN ^1H (DMSO- d_6 , ppm) : 0,85 (3H) ; 1,06-1,51 (22H) ; 1,70-1,94 (3H) ; 1,96-2,15 (3H) ; 2,29-2,40 (4H) ; 3,58 (3H) ; 3,58 (3H) ; 4,16-4,22 (1H) ; 4,25-4,32 (1H) ; 7,93 (1H) ; 8,16 (1H) ; 12,66 (1H).

LC/MS (ESI+) : 515,3 (calculé ($[\text{M}+\text{H}]^+$) : 515,3).

5

Molécule 10 : Produit obtenu par le couplage entre la molécule 9 et la *N*-Boc éthylènediamine.

A une suspension de la molécule 9 (24,0 g, 46,63 mmol) dans le DCM (285 mL) à 0 °C sont ajoutés successivement du *N*-hydroxybenzotriazole (HOBt, 714 mg, 46,66 mmol),
 10 de la *N*-Boc éthylènediamine (BocEDA, 8,97 g, 55,96 mmol) en solution dans le DCM (25 mL) puis du chlorhydrate de (3-diméthylaminopropyl)-*N'*-éthylcarbodiimide (EDC, 9,83 g, 51,30 mmol). Le milieu réactionnel est agité pendant 1 h à 0 °C puis 18 h à température ambiante. La phase organique est lavée par une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 (2 x 300 mL), une solution aqueuse de HCl 1 N (2 x 300 mL), une solution
 15 aqueuse saturée en NaCl (500 mL). Du méthanol (40 mL) est ajouté, la phase organique est séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Un solide blanc de la molécule 10 est obtenu après recristallisation dans l'acétonitrile.

Rendement : 27,15 g (89 %)

RMN ^1H (CDCl_3 , ppm) : 0,87 (3H) ; 1,07-1,68 (22H) ; 1,42 (9H) ; 1,97-2,18 (4H) ;
 20 2,22-2,31 (2H) ; 2,35-2,55 (4H) ; 3,19-3,29 (2H) ; 3,30-3,38 (2H) ; 3,66 (3H) ; 3,68 (3H) ; 4,34-4,41 (1H) ; 4,42-4,48 (1H) ; 5,54 (1H) ; 6,99-7,18 (2H) ; 7,56 (1H).

LC/MS (ESI+) : 657,4 (calculé ($[\text{M}+\text{H}]^+$) : 657,4).

25 **Molécule A2**

A une solution de la molécule 10 (27,15 g, 41,33 mmol) dans un mélange DCM/méthanol (410 mL) à 0 °C est ajoutée une solution de HCl 4 N dans le dioxane (51,7 mL) et le milieu est agité pendant 2 h à 0 °C puis 16 h à température ambiante. Après concentration sous pression réduite et co-évaporation au méthanol (2 x 150 mL),
 30 un solide blanc de la molécule A2 sous la forme d'un sel de chlorhydrate est obtenu après recristallisation dans l'acétonitrile.

Rendement : 23,2 g (95 %)

RMN ^1H (DMSO- d_6 , ppm) : 0,85 (3H) ; 1,05-1,52 (22H) ; 1,71-1,85 (2H) ; 1,87-2,03 (2H) ; 2,07-2,18 (2H) ; 2,24-2,37 (4H) ; 2,84 (2H) ; 3,24-3,38 (2H) ; 3,58 (3H) ; 3,58
 35 (3H) ; 4,17-4,24 (2H) ; 7,95-8,08 (5H) ; 8,14 (1H).

LC/MS (ESI+) : 557,3 (calculé ($[\text{M}+\text{H}]^+$) : 557,4).

Exemple A3 : molécule A3

Molécule 11 : Produit obtenu par la réaction entre le chlorure de myristoyle et la L-proline.

- A une solution de L-proline (300,40 g, 2,61 mol) dans de la soude aqueuse 2 N (1,63 L) à 0 °C est ajouté lentement sur 1 h du chlorure de myristoyle (322 g, 1,30 mol) en solution dans du dichlorométhane (DCM, 1,63 L). A la fin de l'ajout, le milieu réactionnel est remonté à 20 °C en 3 h, puis agité 2 h supplémentaires. Le mélange est refroidi à 0 °C puis une solution aqueuse de HCl à 37 % (215 mL) est ajoutée en 15 min. Le milieu réactionnel est agité pendant 1 h entre 0 °C et 20 °C. La phase organique est séparée, lavée avec une solution aqueuse de HCl 10 % (3 x 430 mL), une solution aqueuse saturée en NaCl (430 mL), séchée sur Na₂SO₄, filtrée sur coton puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est solubilisé dans de l'heptane (1,31 L) à 50 °C, puis la solution est ramenée progressivement à température ambiante. Après amorçage de la cristallisation à l'aide d'une tige en verre, le milieu est à nouveau chauffé à 40 °C pendant 30 min puis ramené à température ambiante pendant 4 h. Un solide blanc est obtenu après filtration sur fritté, lavage à l'heptane (2 x 350 mL) et séchage sous pression réduite.

Rendement : 410 g (97 %)

- RMN ¹H (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).
LC/MS (ESI) : 326,4 ; 651,7 ; (calculé ([M+H]⁺) : 326,3 ; ([2M+H]⁺) : 651,6).

Molécule 12 : Produit obtenu par le couplage entre la molécule 11 et le L-glutamate de méthyle.

- Par un procédé similaire à celui utilisé pour la préparation de la molécule 8 et appliqué à la molécule 11 (30,0 g, 92,17 mmol) et au L-glutamate de méthyle (15,60 g, 96,78 mmol), un solide blanc de la molécule 12 est obtenu après solubilisation dans l'acétone au reflux, refroidissement à température ambiante et filtration sur fritté. Le filtrat est évaporé et le résidu est précipité dans l'acétone comme précédemment, cette opération étant répétée 3 fois.

Rendement : 15,5 g (36 %)

- RMN ¹H (DMSO-d₆, ppm) : 0,85 (3H) ; 1,07-1,37 (20H) ; 1,40-1,50 (2H) ; 1,71-2,27 (8H) ; 2,30-2,40 (2H) ; 3,28-3,54 (2H) ; 3,58 (1,3H) ; 3,59 (1,7H) ; 4,14-4,28 (1H) ; 4,28-4,37 (1H) ; 8,06 (0,55H) ; 8,33 (0,45H) ; 12,64 (1H).
LC/MS (ESI⁺) : 469,2 (calculé ([M+H]⁺) : 469,3).

Molécule 13 : Produit obtenu par le couplage entre la molécule 12 et la *N*-Boc éthylènediamine.

Par un procédé similaire à celui utilisé pour la préparation de la molécule 10 et appliqué à la molécule 12 (15,5 g, 33,05 mmol) et à la BocEDA (5,83 g, 36,36 mmol), un solide blanc de la molécule 13 est obtenu après recristallisation dans l'acétonitrile.

Rendement : 19,8 g (83 %)

- 5 RMN ^1H (DMSO- d_6 , ppm) : 0,85 (3H) ; 1,07-1,55 (22H) ; 1,37 (9H) ; 1,69-2,19 (7H) ; 2,22-2,36 (3H) ; 2,91-3,17 (4H) ; 3,28-3,60 (5H) ; 4,11-4,18 (0,7H) ; 4,20-4,28 (1H) ; 4,38-4,42 (0,3H) ; 6,74 (1H) ; 7,64 (0,7H) ; 7,87 (0,7H) ; 7,98 (0,3H) ; 8,22 (0,3H).
LC/MS (ESI+) : 611,4 (calculé $([\text{M}+\text{H}]^+)$) : 611,4).

10 **Molécule A3**

Par un procédé similaire à celui utilisé pour la préparation de la molécule A2 et appliqué à la molécule 13 (16,8 g, 27,50 mmol), un solide blanc de la molécule A3 sous la forme d'un sel de chlorhydrate est obtenu après recristallisation dans l'acétonitrile.

Rendement : 13,5 g (90 %)

- 15 RMN ^1H (DMSO- d_6 , ppm) : 0,85 (3H) ; 1,08-1,52 (22H) ; 1,70-2,37 (10H) ; 2,80-2,90 (2H) ; 3,22-3,62 (4H) ; 3,57 (3H) ; 4,15-4,28 (1,75H) ; 4,41-4,44 (0,25H) ; 7,81-8,13 (4,5H) ; 8,24-8,29 (0,25H) ; 8,33-8,39 (0,25H).
LC/MS (ESI+) : 511,3 (calculé $([\text{M}+\text{H}]^+)$) : 511,4).

20 **Exemple A4 : Molécule A4**

Molécule 14 : Produit obtenu par la réaction entre le chlorure de lauroyle et la L-proline

Par un procédé similaire à celui utilisé pour la préparation de la molécule 11 et appliqué à au chlorure de lauroyle (27,42 g, 685,67 mmol) et à la L-proline (60,0 g, 247,27 mmol), un solide blanc de la molécule 14 est obtenu.

- 25 Rendement : 78,35 g (96 %)

RMN ^1H (CDCl_3 , 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).

LC/MS (ESI+) : 298,1 (calculé $([\text{M}+\text{H}]^+)$) : 298,2).

- 30 Molécule 15 : Produit obtenu par le couplage entre la molécule 14 et le L-glutamate de méthyle.

Par un procédé similaire à celui utilisé pour la préparation de la molécule 8 et appliqué à la molécule 14 (34,64 g, 116,46 mmol) et au L-glutamate de méthyle (19,14 g, 118,79 mmol), un solide blanc de la molécule 15 est obtenu après recristallisation dans

- 35 l'acétonitrile.

Rendement : 37,28 g (73 %)

RMN ^1H (CDCl_3 , ppm) : 0,85 (3H) ; 1,08-1,42 (16H) ; 1,54-1,06 (2H) ; 1,80-2,47 (10H) ; 3,42-3,80 (2H) ; 3,65 (2,55H) ; 3,67 (0,45H) ; 4,37-4,40 (0,15H) ; 4,51-4,58 (0,85H) ; 4,58-4,67 (1H) ; 7,26 (0,15H) ; 7,65 (0,85H) ; 8,06 (1H).

LC/MS (ESI+) : 441,1 (calculé ($[\text{M}+\text{H}]^+$) : 441,3).

5

Molécule 16 : Produit obtenu par le couplage entre la molécule 15 et la *N*-Boc éthylènediamine.

Par un procédé similaire à celui utilisé pour la préparation de la molécule 10 et appliqué à la molécule 15 (37,30 g, 84,66 mmol) et à la BocEDA (14,92 g, 93,13 mmol), un solide blanc de la molécule 16 est obtenu après recristallisation dans l'acétonitrile.

10

Rendement : 43,10 g (87 %)

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, ppm) : 0,85 (3H) ; 1,08-1,53 (18H) ; 1,37 (9H) ; 1,70-2,36 (10H) ; 2,91-3,60 (9H) ; 4,11-4,18 (0,7H) ; 4,21-4,28 (1H) ; 4,38-4,42 (0,3H) ; 6,38 (0,1H) ; 6,74 (0,9H) ; 7,65 (0,7H) ; 7,87 (0,7H) ; 7,99 (0,3H) ; 8,22 (0,3H).

15

LC/MS (ESI+) : 583,4 (calculé ($[\text{M}+\text{H}]^+$) : 583,4).

Molécule A4

Par un procédé similaire à celui utilisé pour la préparation de la molécule A2 et appliqué à la molécule 16 (43,10 g, 73,96 mmol), un solide blanc de la molécule A4 sous la forme d'un sel de chlorhydrate est obtenu après recristallisation dans l'acétonitrile.

20

Rendement : 31,90 g (83 %)

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, ppm) : 0,85 (3H) ; 1,05-1,37 (16H) ; 1,39-1,52 (2H) ; 1,70-2,37 (10H) ; 2,29-2,91 (2H) ; 3,20-3,62 (7H) ; 4,16-4,29 (1,7H) ; 4,42-4,46 (0,3H) ; 7,86-8,18 (4,6H) ; 8,32 (0,3H) ; 8,40 (0,3H).

25

LC/MS (ESI+) : 483,2 (calculé ($[\text{M}+\text{H}]^+$) : 483,3).

Exemple A5 : molécule A5

Molécule 17 : Produit obtenu par la réaction entre la 1-amino-4,7,10-trioxa-13-tridécanoamine et le *tert*-butyl phénylcarbonate.

30

À une solution de 1-amino-4,7,10-trioxa-13-tridécanoamine (112,29 g, 509,71 mmol) dans l'éthanol (510 mL) à 80 °C est ajouté au goutte à goutte du *tert*-butyl phénylcarbonate (49,50 g, 254,86 mmol). Le milieu réactionnel est agité à 80 °C pendant 3 h 30 puis concentré sous pression réduite. Le résidu est solubilisé dans de l'eau (250 mL), le pH est ajusté à 2,3 avec une solution de HCl 37 % et le mélange est

35

extrait au méthyl *tert*-butyléther (MTBE, 2 x 150 mL). La phase aqueuse est basifiée à pH 12,6 par addition d'une solution de NaOH 2 N et extraite au DCM (3 x 250 mL). La phase organique est lavée avec une solution aqueuse de NaOH 1 N (1 x 100 mL), une

solution aqueuse saturée en NaCl (100 mL), séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Une huile jaune de molécule 17 est obtenue.

Rendement : 54,4 g (67 %)

RMN ¹H (CDCl₃, ppm) : 1,40-1,58 (11H) ; 1,73-1,81 (4H) ; 2,80-2,84 (2H) ; 3,20-3,70 (14H) ; 5,11 (1H).

LC/MS (ESI+) : 321,2 (calculé ([M+H]⁺) : 321,2).

Molécule 18 : Produit obtenu par le couplage entre la molécule 12 et la molécule 17.

Par un procédé similaire à celui utilisé pour la préparation de la molécule 10 et appliqué à la molécule 12 (20,46 g, 43,66 mmol) et à la molécule 17 (16,79 g, 52,39 mmol), une cire blanche de la molécule 18 est obtenue après purification par chromatographie flash (éluant : DCM, méthanol), solubilisation du résidu dans le DCM (300 mL), lavages de la phase organique avec une solution aqueuse de NaHCO₃ (2 x 150 mL), une solution aqueuse de HCl 10 % (2 x 150 mL), une solution aqueuse saturée en NaCl (2 x 150 mL), séchage sur Na₂SO₄ et concentration sous pression réduite.

Rendement : 30,15 g (90 %)

RMN ¹H (DMSO-d₆, ppm) : 0,85 (3H) ; 1,09-1,52 (31H) ; 1,55-1,67 (4H) ; 1,69-2,36 (10H) ; 2,91-2,98 (2H) ; 3,02-3,17 (2H) ; 3,28-3,61 (17H) ; 4,12-4,17 (0,7H) ; 4,20-4,28 (1H) ; 4,39-4,42 (0,3H) ; 6,37 (0,1H) ; 6,71 (0,9H) ; 7,59 (0,7H) ; 7,85 (0,7H) ; 7,94 (0,3H) ; 8,21 (0,3H).

LC/MS (ESI+) : 771,4 (calculé ([M+H]⁺) : 771,5).

Molécule A5

Par un procédé similaire à celui utilisé pour la préparation de la molécule A2 et appliqué à la molécule 18 (30,0 g, 38,91 mmol), un solide blanc de la molécule A5 sous la forme d'un sel de chlorhydrate est obtenu après solubilisation du résidu dans l'eau (500 mL) et lyophilisation.

Rendement : 25,2 g (91 %)

RMN ¹H (DMSO-d₆, ppm) : 0,85 (3H) ; 1,06-1,37 (20H) ; 1,39-1,52 (2H) ; 1,58-1,66 (2H) ; 1,70-2,37 (12H) ; 2,78-2,85 (2H) ; 3,01-3,15 (2H) ; 3,31-3,62 (17H) ; 4,11-4,17 (0,7H) ; 4,19-4,27 (1H) ; 4,41-4,44 (0,3H) ; 7,63-7,71 (0,7H) ; 7,90-8,24 (4H) ; 8,28-8,35 (0,3H).

LC/MS (ESI+) : 671,4 (calculé ([M+H]⁺) : 671,5).

Exemple A7 : molécule A7

Molécule 21 : Produit obtenu par couplage entre la molécule 11 et la L-lysine.

Par un procédé similaire à celui utilisé pour la préparation de la molécule 8 appliqué à la molécule 11 (133,00 g, 408,61 mmol) et à la L-lysine (31,36 g, 214,52 mmol), un solide blanc de molécule 21 est obtenu après cristallisation 2 fois dans l'acétone.

Rendement : 106,50 g (68 %)

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

LC/MS (ESI): 761,8 ; (calculé $([\text{M}+\text{H}]^+)$: 762,1).

- 10 Molécule 22 : Produit obtenu par couplage entre la molécule 21 et la L-lysinate de méthyle.

Par un procédé similaire à celui utilisé pour la préparation de la molécule 10 appliqué à la molécule 21 (43,00 g, 56,50 mmol) en solution dans le THF et au chlorhydrate de L-lysinate de méthyle (20,12 g, 67,79 mmol), un solide transparent de molécule 22 est

- 15 obtenu et utilisé sans purification complémentaire.

Rendement : 55,80 g (98 %)

RMN ^1H (DMSO- d_6 , ppm) : 0,86 (6H) ; 1,08-2,03 (64H) ; 1,37 (9H) ; 2,07-2,30 (4H) ; 2,84-3,09 (4H) ; 3,29-3,57 (4H) ; 3,58-3,65 (3H) ; 4,14-4,43 (4H) ; 6,40 (0,1H) ; 6,74 (0,9H) ; 7,69 (0,6H) ; 7,82 (0,6H) ; 7,95-8,06 (1H) ; 8,11-8,20 (0,4H) ; 8,26 (0,4H).

- 20 LC/MS (ESI) : 1003,8 (calculé $([\text{M}+\text{H}]^+)$: 1003,8).

Molécule 23 : Produit obtenu par saponification de la molécule 22.

Une solution de molécule 22 (55,80 g, 55,61 mmol) dans un mélange THF/eau 1:1 (370 mL) à 0 °C est traitée par addition lente d'une solution de LiOH (2,00 g, 83,41 mmol) dans l'eau (185 mL). Après 16 h d'agitation à 0 °C, le milieu est concentré sous pression réduite et le résidu est repris dans l'eau (500 mL). Du DCM (500 mL) est ajouté, le mélange hétérogène est refroidi à 10 °C et acidifié par ajout d'une solution aqueuse de HCl 10 % jusqu'à pH 1. La phase aqueuse est extraite au DCM (2 x 300 mL), les phases organiques combinées sont lavées par une solution aqueuse saturée en NaCl (2 x 300 mL), séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Un solide blanc de molécule 23 est obtenu après cristallisation dans l'acétone.

Rendement : 46,10 g (84 %)

- 25 RMN ^1H (pyridine- d_6 , ppm) : 0,85 (6H) ; 1,05-2,03 (67H) ; 2,07-2,61 (10H) ; 3,12-3,93 (8H) ; 4,54-4,93 (2H) ; 4,98-5,16 (2H) ; 7,35-7,45 (1H) ; 8,34-8,63 (1H) ; 8,94-9,41 (2H).

LC/MS (ESI) : 989,8 (calculé $([\text{M}+\text{H}]^+)$: 989,8).

Molécule A7

À une solution de la molécule 23 (12,00 g, 12,13 mmol) dans le dichlorométhane (40 mL) à 0 °C est ajoutée une solution de HCl 4 N dans le dioxane (15,20 mL) puis le milieu est agité pendant 15 h à 0 °C et 5 h température ambiante. Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite, le résidu est solubilisé dans un mélange de DCM (120 mL) et de NaOH 2 N (60 mL). Après séparation des phases, la phase organique est lavée par une solution de NaOH 2 N (60 mL), séchée sur Na₂SO₄ et concentrée sous pression réduite.

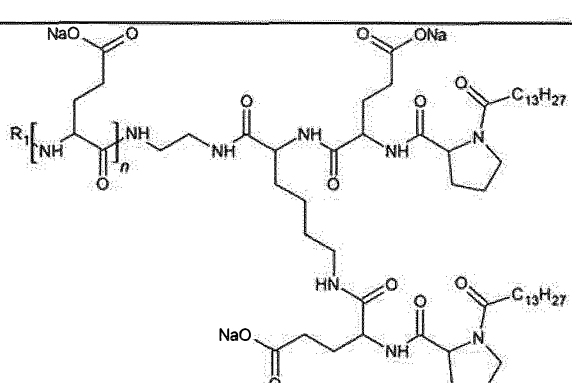
Rendement : 10,90 g (98 %)

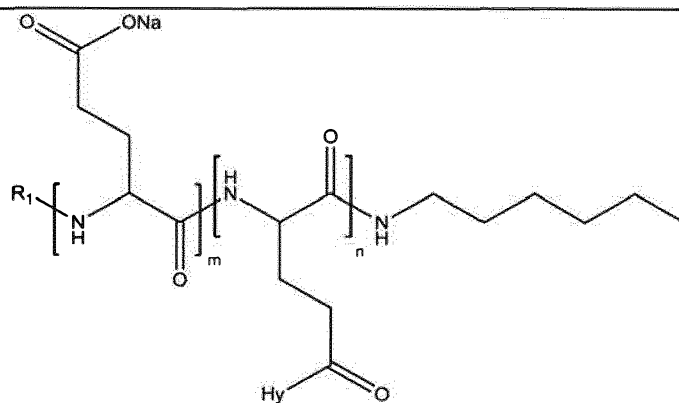
RMN ¹H (DMSO-d₆, ppm) : 0,86 (6H) ; 1,05-2,27 (70H) ; 2,45-2,52 (2H) ; 2,90-3,58 (6H) ; 3,67-3,76 (1H) ; 4,02-4,10 (0,6H) ; 4,11-4,17 (0,4H) ; 4,20-4,26 (0,6H) ; 4,30-4,39 (1H) ; 4,42-4,46 (0,4H) ; 7,29-7,42 (1H) ; 7,71-7,80 (0,6H) ; 7,97-8,05 (0,6H) ; 8,10-8,24 (0,4H) ; 8,33-8,45 (0,4H).

LC/MS (ESI) : 887,7 (calculé ([M-H]⁻) : 887,7)

15

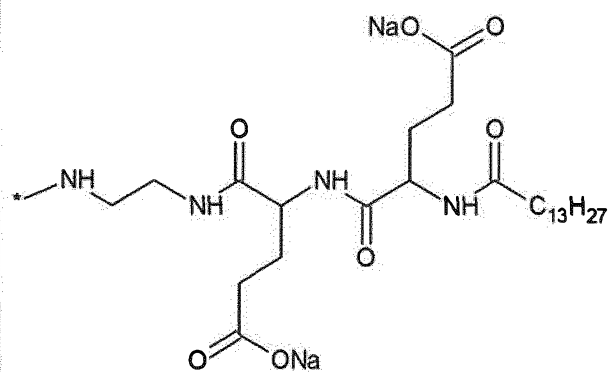
Partie B – Synthèse des co-polyaminoacides hydrophobes

co-polyaminoacide	structure
B1	 $i = 0,038$, DP = 26 R₁ = H ou pyroglutamate
B2	



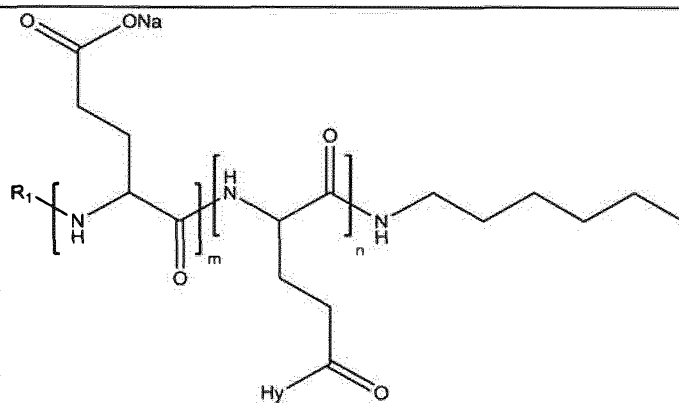
$i = 0,15$, $\text{DP}(m + n) = 40$

$\text{Hy} =$



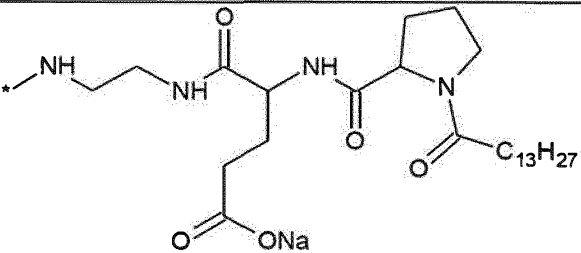
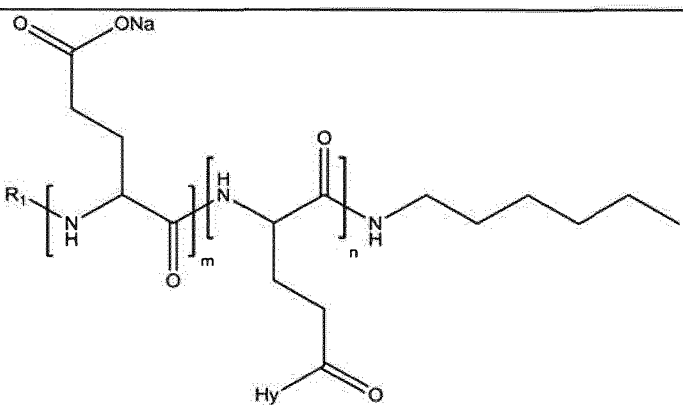
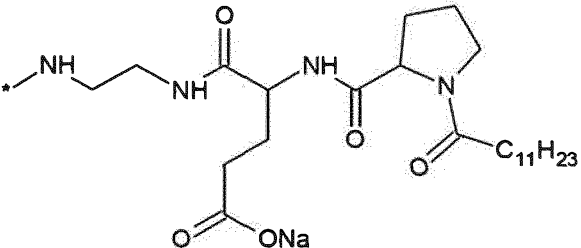
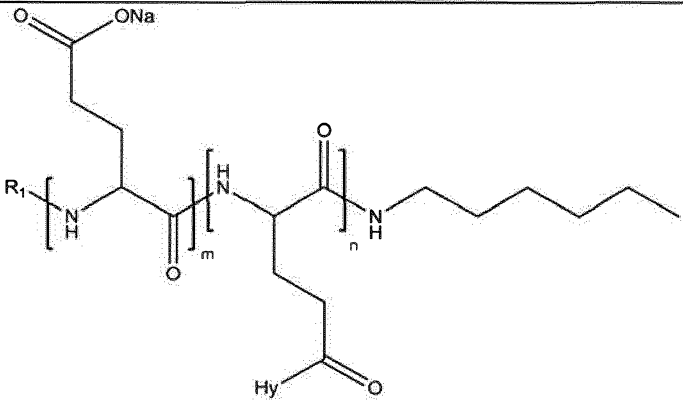
$R_1 = \text{H}$ ou pyroglutamate

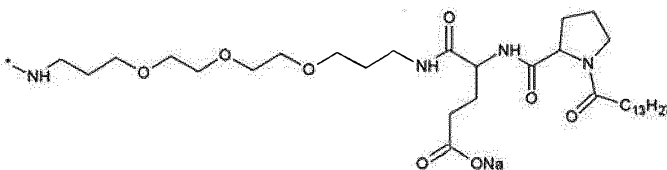
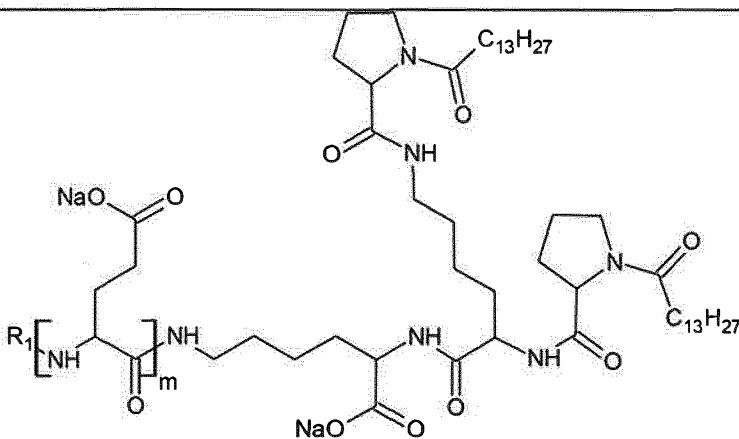
B3



$i = 0,15$, $\text{DP}(m + n) = 40$

$\text{Hy} =$

	 $R_1 = \text{H ou pyroglutamate}$
B4	 $i = 0, 15, \text{ DP } (m + n) = 40$ $\text{Hy} =$  $R_1 = \text{H ou pyroglutamate}$
B5	 $i = 0, 15, \text{ DP } (m + n) = 40$

	Hy =  R₁ = H ou pyroglutamate
B7	 i = 0,038, DP = 26 R₁ = H ou pyroglutamate

Co-polyaminoacide B1 : poly-L-glutamate de sodium modifié à une de ses extrémités par la molécule A1 et ayant une masse molaire moyenne en nombre (Mn) de 2800 g/mol

- 5 Dans un ballon préalablement séché à l'étuve, du γ -benzyl-L-glutamate *N*-carboxyanhydride (8,95 g, 34 mmol) est solubilisé dans du DMF anhydre (34 mL). Le mélange est refroidi à 4 °C, puis une solution de molécule A1 (1,64 g, 1,55 mmol) dans le chloroforme (6,6 mL) est introduite rapidement. Le mélange est agité entre 4°C et température ambiante pendant 68 h, puis chauffé à 65°C pendant 2 h. La moitié du
- 10 solvant est distillé sous pression réduite puis le milieu réactionnel est refroidi à température ambiante et versé goutte à goutte dans du diisopropyléther (300 mL) sous agitation. Le précipité blanc est récupéré par filtration, lavé avec du diisopropyléther (5 x 50 mL) puis séché sous pression réduite à 30 °C pour obtenir un solide blanc. Le solide (7,9 g) est dilué dans du TFA (30 mL), et une solution d'acide bromhydrique (HBr) à 33
- 15 % dans de l'acide acétique (21 mL, 120 mmol) est alors ajoutée au goutte à goutte à 0 °C. La solution est agitée pendant 2 h à température ambiante puis est coulée goutte à goutte sur un mélange 1:1 (v/v) de diisopropyléther/eau sous agitation (360 mL). Après 2 h d'agitation, le mélange hétérogène est laissé au repos pendant une nuit. Le précipité blanc est récupéré par filtration, lavé successivement avec de l'IPE (2 x 30 mL) puis
- 20 avec de l'eau (2 x 30 mL). Le solide obtenu est solubilisé dans de l'eau (200 mL) en

ajustant le pH à 7 par ajout d'une solution aqueuse de soude 1 N. De l'eau (65 mL) est ajoutée. Le mélange est filtré sur filtre 0,45 µm puis purifié par ultrafiltration contre une solution de NaCl 0,9 % puis de l'eau jusqu'à ce que la conductimétrie du perméat soit inférieure à 50 µS/cm. La solution de co-polyaminoacide est ensuite concentrée à environ 25 g/L théorique, le pH est ajusté à 7 et la solution aqueuse est filtrée sur 0,2 µm. Cette solution est diluée avec de l'eau et de l'acétone afin d'obtenir une solution à 12 g/L contenant 30 % massique d'acétone, puis elle est filtrée sur filtre de charbon actif (3M R53SLP). L'acétone est distillée (40°C, 100 mbar) et la solution est purifiée par ultrafiltration contre une solution de NaCl 0,9 % puis de l'eau jusqu'à ce que la conductimétrie du perméat soit inférieure à 50 µS/cm. La solution de co-polyaminoacide est ensuite concentrée et le pH est ajusté à 7. La solution aqueuse est filtrée sur 0,2 µm et conservée à 4°C.

Extrait sec : 17,8 mg/g

DP (estimé d'après la RMN ^1H) : 26

D'après la RMN ^1H : $i = 0,038$

La masse molaire moyenne calculée du co-polyaminoacide B1 est de 4994 g/mol.

HPLC-SEC organique (calibrant PEG) : $M_n = 2800$ g/mol

Co-polyaminoacide B2 : poly-L-glutamate de sodium modifié par la molécule A2 dont les esters sont saponifiés et ayant une masse molaire moyenne en nombre (M_n) de 5200 g/mol

Co-polyaminoacide B2-1 : acide poly-L-glutamique issu de la polymérisation du γ -benzyl-L-glutamate *N*-carboxyanhydride initiée par l'hexylamine

Dans un réacteur à double enveloppe, du γ -benzyl-L-glutamate *N*-carboxyanhydride (500 g, 1,90 mol) est solubilisé dans du DMF anhydre (1100 mL). Le mélange est alors agité jusqu'à complète dissolution, refroidi à 0 °C, puis de l'hexylamine (6,27 mL, 47,5 mmol) est introduite rapidement. Le mélange est agité à 0 °C pendant 5 h, entre 0 °C et 20 °C pendant 7 h, puis à 20 °C pendant 7 h. Le milieu réactionnel est ensuite chauffé à 65 °C pendant 2 h, refroidi à 55 °C et du méthanol (3300 mL) est introduit en 1 h 30. Le mélange réactionnel est alors refroidi à 0 °C et laissé sous agitation pendant 18 h. Le précipité blanc est récupéré par filtration, lavé au diisopropyléther (2 x 800 mL) puis séché sous pression réduite à 30 °C pour donner un acide poly(γ -benzyl-L-glutamique) (PBLG).

A une solution de PBLG (180 g) dans du *N,N*-diméthylacétamide (DMAc, 450 mL) est ajouté du Pd/Al₂O₃ (36 g) sous atmosphère d'argon. Le mélange est placé sous atmosphère d'hydrogène (10 bar) et agité à 60 °C pendant 24 h. Après refroidissement à température ambiante et filtration du catalyseur sur fritté P4 puis sur membrane Omnipore 0,2 µm PTFE hydrophile, une solution d'eau à pH 2 (2700 mL) est coulée

goutte à goutte sur la solution de DMAc, sur une période de 45 min et sous agitation. Après 18 h sous agitation, le précipité blanc est récupéré par filtration, lavé avec de l'eau (4 x 225 mL) puis séché sous pression réduite à 30 °C

5 Co-polyaminoacide B2

Le co-polyaminoacide B2-1 (15,0 g) est solubilisé dans du DMF (230 mL) à 40 °C puis de la *N*-méthylmorpholine (NMM, 11,57 g, 114,4 mmol) est ajoutée. En parallèle, la molécule A2 sous forme de sel de chlorhydrate (10,17 g, 17,2 mmol) est mise en suspension dans du DMF (250 mL) et de la triéthylamine (2,39 mL, 17,2 mmol) est ajoutée, puis le mélange est légèrement chauffé sous agitation jusqu'à complète dissolution. À la solution de co-polyaminoacide, refroidie à 25 °C, sont successivement ajoutés la solution de molécule A2, de la *N*-oxyde de 2-hydroxypyridine (HOPO, 3,81 g, 34,3 mmol) puis du *N*-(3-diméthylaminopropyl)-*N'*-éthylcarbodiimide (EDC, 6,58 g, 34,3 mmol). Le milieu réactionnel est agité à 25 °C pendant 2 h, filtré sur filtre tissé 0,2 mm et coulé au goutte-à-goutte sur 2,6 L d'eau contenant du NaCl à 15 % massique et du HCl (pH 2) sous agitation. A la fin de l'ajout, le pH est réajusté à 2 avec une solution de HCl 1 N, et la suspension est laissée reposer une nuit. Le précipité est collecté par filtration, puis rincé par 2 x 100 mL d'eau. Le solide blanc obtenu est solubilisé dans 1,2 L d'eau par ajout lent d'une solution aqueuse de NaOH 1 N jusqu'à pH 7 sous agitation, puis la solution est filtrée sur filtre 0,45 µm. De l'éthanol (30 % massique) est ajouté puis la solution est filtrée sur filtre de charbon actif (3M R53SLP). Une solution de NaOH 10 N est lentement ajoutée sous agitation jusqu'à pH 13 puis le mélange est laissé sous agitation pendant 2 h. Après neutralisation à pH 7 par ajout d'une solution de HCl 37 %, la solution limpide obtenue est purifiée par ultrafiltration contre une solution de NaCl 0,9 % puis de l'eau, jusqu'à ce que la conductimétrie du perméat soit inférieure à 50 µS/cm. La solution de co-polyaminoacide est ensuite concentrée et le pH est ajusté à 7. La solution aqueuse est filtrée sur 0,2 µm et conservée à 4 °C.

Extrait sec : 22,6 mg/g

DP (estimé d'après la RMN ¹H) : 40

30 D'après la RMN ¹H : i = 0,15

La masse molaire moyenne calculée du co-polyaminoacide B2 est de 9301 g/mol.

HPLC-SEC organique (calibrant PEG) : Mn = 5200 g/mol.

35 Co-polyaminoacide B3 : poly-L-glutamate de sodium modifié par la molécule A3 dont l'ester est saponifié et ayant une masse molaire moyenne en nombre (Mn) de 4900 g/mol

Le co-polyaminoacide B2-1 (12,0 g) est solubilisé dans du DMF (92 mL) à 40 °C puis de la *N*-méthylmorpholine (NMM, 9,25 g, 91,5 mmol) est ajoutée. En parallèle, une solution

- de la molécule A3 sous forme de sel de chlorhydrate (7,51 g, 13,7 mmol) et de *N,N*-diisopropylethylamine (DIPEA, 2,39 mL, 13,7 mmol) dans du DMF (27 mL) est préparée. À la solution de co-polyaminoacide refroidie à 25 °C, sont successivement ajoutés la solution de molécule A3 et de la *N*-oxyde de 2-hydroxypyridine (HOPO, 3,05 g, 27,4 mmol). Le mélange est refroidi à 0 °C puis du EDC (5,26 g, 27,4 mmol) est ajouté. Après 5 min à 0 °C, le milieu réactionnel est agité à 25 °C pendant 2 h, filtré sur filtre tissé 0,2 mm et coulé au goutte-à-goutte sur 950 mL d'eau contenant du NaCl à 15 % massique et du HCl (pH 2) sous agitation. A la fin de l'ajout, le pH est réajusté à 2 avec une solution de HCl 1 N, et la suspension est laissée reposer une nuit. Le précipité est collecté par filtration, puis rincé par 3 x 100 mL d'eau. Le solide obtenu est solubilisé dans 1 L d'eau par ajout lent d'une solution aqueuse de NaOH 1 N jusqu'à pH 7 sous agitation. Une fois la solubilisation complète, le pH est ajusté à pH 12 pendant 2 h puis à pH 13 pendant 1 h par ajout d'une solution de NaOH 10 N. Après neutralisation à pH 7 par ajout d'une solution de HCl 37 %, cette solution est diluée avec de l'eau et de l'acétone afin d'obtenir une solution à 12 g/L contenant 30 % massique d'acétone, puis elle est filtrée sur filtre de charbon actif (3M R53SLP). La solution obtenue est filtrée sur 0,45 µm et purifiée par ultrafiltration contre une solution de NaCl 0,9 % puis de l'eau jusqu'à ce que la conductimétrie du perméat soit inférieure à 50 µS/cm. La solution de co-polyaminoacide est ensuite concentrée et le pH est ajusté à 7. La solution aqueuse est filtrée sur 0,2 µm et conservée à 4 °C.
- Extrait sec : 20,6 mg/g
 DP (estimé d'après la RMN ¹H) : 40
 D'après la RMN ¹H : $i = 0,15$
 La masse molaire moyenne calculée du co-polyaminoacide B3 est de 8977 g/mol.
- HPLC-SEC organique (calibrant PEG) : $M_n = 4900$ g/mol.

Co-polyaminoacide B4 : poly-L-glutamate de sodium modifié par la molécule A4 dont l'ester est saponifié et ayant une masse molaire moyenne en nombre (M_n) de 4700 g/mol

- Par un procédé similaire à celui utilisé pour la préparation du co-polyaminoacide B3 appliqué au sel de chlorhydrate de la molécule A4 (7,12 g, 13,7 mmol) et au co-polyaminoacide B2-1 (12,0 g), un poly-L-glutamate de sodium modifié par la molécule A4 dont l'ester est saponifié est obtenu.
- Extrait sec : 19,4 mg/g
- DP (estimé d'après la RMN ¹H) : 40
 D'après la RMN ¹H : $i = 0,15$
 La masse molaire moyenne calculée du co-polyaminoacide B4 est de 8809 g/mol.
 HPLC-SEC organique (calibrant PEG) : $M_n = 4700$ g/mol.

Co-polyaminoacide B5 : poly-L-glutamate de sodium modifié par la molécule A5 dont l'ester est saponifié et ayant une masse molaire moyenne en nombre (Mn) de 5400 g/mol

- 5 Par un procédé similaire à celui utilisé pour la préparation du co-polyaminoacide B3 appliqué au sel de chlorhydrate de la molécule A5 (9,71 g, 13,7 mmol) et au co-polyaminoacide B2-1 (12,0 g), un poly-L-glutamate de sodium modifié par la molécule A5 dont l'ester est saponifié est obtenu.

Extrait sec : 20,8 mg/g

- 10 DP (estimé d'après la RMN ^1H) : 40

D'après la RMN ^1H : $i = 0,15$

La masse molaire moyenne calculée du co-polyaminoacide B5 est de 9939 g/mol.

HPLC-SEC organique (calibrant PEG) : $M_n = 5400$ g/mol.

15

Co-polyaminoacide B7 : poly-L-glutamate de sodium modifié à l'une de ses extrémités par la molécule A7 et ayant une masse molaire moyenne en nombre (Mn) de 2500 g/mol

- 20 Par un procédé similaire à celui utilisé pour la préparation du co-polyaminoacide B1 appliqué à la molécule A7 (2,50 g, 2,74 mmol) et à du γ -benzyl-L-glutamate *N*-carboxyanhydride (15,89 g, 60,4 mmol), un poly-L-glutamate de sodium modifié à l'une de ses extrémités par la molécule A7 est obtenu.

Extrait sec : 20,3 mg/g

DP (estimé d'après la RMN ^1H) : 26

- 25 D'après la RMN ^1H : $i = 0,038$

La masse molaire moyenne calculée du co-polyaminoacide B7 est de 3893 g/mol.

HPLC-SEC organique (calibrant PEG) : $M_n = 2500$ g/mol

30

PARTIE C : COMPOSITIONS

Le glucagon utilisé est du glucagon humain issu d'un processus de synthèse peptidique. Il provient de la société Bachem (référence 4074733).

Exemple C1 : Solution de Glucagon à 2 mg/mL

- 35 Dans un tube Falcon de 50 mL est introduit 94,7 mg de glucagon DS en poudre suivi de 45 mL d'une solution d'acide chlorhydrique à 0,003 N contenant 2 mg/mL de L-méthionine. La poudre de glucagon est mélangée par des inversions répétées du tube

jusqu'à complète dissolution du glucagon. La solution de glucagon à 2 mg/mL est alors filtrée sur membrane (0,22 µm).

Exemple C2 : Solution de Glucagon à 4 mg/ml

- 5 Du glucagon (160 mg) en poudre est introduit dans un tube falcon de 45 ml puis 40 mL de la solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 0,006 N contenant 2 mg/mL de L-méthionine est ajoutée. La poudre de glucagon est mélangée par des inversions répétées du tube jusqu'à complète dissolution du glucagon. La solution de glucagon à 4 mg/ml est alors filtrée sur membrane (0,22 µm).

10 **EXEMPLE CA0 : PRÉPARATION D'UNE SOLUTION DE GLUCAGON À 1 MG/ML ET CONTENANT DIFFÉRENTS CO-POLYAMINOACIDES DE L'INVENTION, UN TAMPON PHOSPHATE (2 MM) ET DE LA GLYCÉRINE À PH 7,2**

- Dans un flacon contenant des solutions concentrées d'excipients (phosphate, glycérol (pour obtenir 300 mOsmole/kg dans la formulation finale)) et potentiellement des
15 additifs (m-crésol, citrate), est ajoutée une solution de co-polyaminoacide. La composition est brièvement agitée jusqu'à dissolution du co-polyaminoacide, puis la solution est filtrée sur membrane (0,22 µm).

- Le mélange équivolumique de cette solution avec la solution de glucagon fraîchement préparée, telle que décrite à l'exemple C1, conduit aux compositions finales CA1 à CA20
20 contenant 1 mg/mL de glucagon. Le pH de la solution est ajusté à pH 7,2 ± 0,1 par ajout de NaOH/HCl 1 N puis filtrée sur membrane (0,22µm). Le détail des compositions est récapitulé dans le tableau ci-dessous.

- Une inspection visuelle est effectuée pour déterminer si l'on obtient ou non une solution limpide (Par comparaison, la solution de glucagon à pH neutre n'est pas soluble au-delà
25 de 0,2 mg/mL). L'inspection visuelle des échantillons est effectuée afin de détecter les particules visibles, ou une turbidité. Cette inspection est réalisée selon les recommandations de la Pharmacopée Européenne (EP 2.9.20) : les échantillons sont soumis à un éclairage d'au moins 2000 Lux et sont observés face à un fond blanc et un fond noir. Quand des particules sont visibles dans la moitié des échantillons la
30 composition est estimée non limpide.

Composition	BC	Concentration de co-polyaminoacides (mg/mL)	Ratio molaire BC/Glu	Additifs	Glycérol (mM)	Aspect visuel de la solution
CA1	B3	3,43	1,33		290	limpide
CA2		4,02	1,56		290	limpide
CA3		3,61	1,4	10 mM citrate	250	limpide
CA4		4,13	1,6	10 mM citrate	250	limpide

CA5	B2	6,95	2,6	10 mM citrate	250	limpide
CA6		7,75	2,9	10 mM citrate	250	limpide
CA7		7,75	2,9		294	limpide
CA8		8,55	3,2		294	limpide
CA9		9,62	3,6		294	limpide
CA10	B1	4,3	3	27 mM m-crésol	259	limpide
CA11		7,2	5	27 mM m-crésol	253	limpide

Composition	BC	Concentration de co-polyaminoacides (mg/mL)	Ratio BC/Glu	Additifs	Glycerin	Aspect visuel de la solution
CA12	B3	2,58	1		290	limpide
CA13		3,09	1,2		290	limpide
CA14		2,58	1	10 mM citrate	260	limpide
CA15		3,09	1,2	10 mM citrate	260	limpide
CA16	B2	2,67	1	10 mM citrate	260	limpide
CA17		3,20	1,2	10 mM citrate	260	limpide
CA18		2,14	0,8		300	limpide
CA19		2,67	1		300	limpide
CA20		3,20	1,2		300	limpide

Tableau 1 : Compositions et aspect visuel des solutions de glucagon à 1 mg/mL à pH 7,2 à différentes concentrations en co-polyaminoacide contenant 2 mM de tampon phosphate et 1 mg/mL de L-méthionine.

5

EXEMPLE CB0 : PREPARATION D'UNE SOLUTION DE CO-POLYAMINOACIDE ET DE GLUCAGON A 2 MG/ML À PH 7,2

De manière analogue à l'exemple CA0, des compositions de glucagon à 2 mg/mL contenant différents co-polyaminoacides, du glycérol (pour obtenir 300 mOsmol/kg dans la formulation finale), un tampon phosphate (2 mM) et des additifs sont préparées.

10

Elles sont présentées dans le tableau xx suivant :

Composition	BC	Concentration de co-polyaminoacides (mg/mL)	Ratio co-polyaminoacide/Glucagon	Additif	Glycérone (mM)	Aspect visuel de la solution
CB1	B3	6,9	1,33		290	limpide
CB2		10,3	2	10 mM citrate	250	limpide
CB3	B2	16	3	10 mM citrate	250	limpide

CB4		16	3		294	limpide
-----	--	----	---	--	-----	---------

Tableau 1 : Compositions et aspect visuel des solutions de glucagon à 2 mg/mL à pH 7,2 à différentes concentrations en co-polyaminoacide contenant 2 mM de tampon phosphate et 1 mg/mL de L-méthionine.

5 Stabilité physique des compositions

[000325] Les compositions précédemment préparées ont été transférées dans des cartouches (easy-to-fill de OMPI de 3 ml – Ref P40B4100.3250) à raison de 1 mL par cartouche et placées en conditions statiques à 37 °C.

- 10 L'inspection visuelle des échantillons placés en conditions statiques à 37 °C est effectuée à 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 semaines à 37 °C afin de détecter l'apparition de particules visibles, de fibrilles ou d'une turbidité. Cette inspection est réalisée selon les recommandations de la Pharmacopée Européenne (EP 2.9.20) : les échantillons sont soumis à un éclairage d'au moins 2000 Lux et sont observés face à un fond blanc et un fond noir pour respecter
- 15 les recommandations de la pharmacopée Européenne. Quand des particules sont visibles dans la moitié des échantillons la composition est estimée non stable. Stable signifie donc qu'au jour de l'inspection au moins la moitié des échantillons étaient dépourvus de particules, de fibrilles ou d'une turbidité.
- 20 Les résultats des inspections visuelles sont reportés dans le tableau suivant.
- L'étude des stabilités physiques des compositions décrites dans le tableau ci-dessous a été menée sur des volumes de 1 mL de composition dans des cartouches de contenance de 3 mL (OMPI - ref : P40B4100.3250). Par comparaison, la solution de glucagon à pH acide à 1 mg/mL n'est stable que 2 jours à 37 °C.

Composition	BC	Concentration de co-polyaminoacides (mg/mL)	Additifs	Stabilité (semaines)
CA2	B3	4,02		>2
CA3		3,61	10 mM citrate	>2
CA4		4,13	10 mM citrate	>2
CA5	B2	6,95	10 mM citrate	>2
CA6		7,75	10 mM citrate	>2
CA7		7,75		>2
CA8		8,55		>2
CA9		9,62		>2

25

La composition CA11 a été transféré dans un vial de 3 mL (Adelphi - ref : VCDIN2RDLS1) à raison de 1 mL par vial et placées en conditions statiques à 37 °C. Les résultats des inspections visuelles sont reportés dans le tableau suivant.

Composition	BC	Concentration de co-polyaminoacides (mg/mL)	Additifs	Stabilité 37 °C (semaines)
CA11	B1	7,2	27 mM m-crésol	>2

Les solutions selon l'invention présentent une stabilité physique à 37 °C en conditions statiques en cartouche supérieure à deux semaines à 37 °C. L'addition de co-polyaminoacide permet de solubiliser et de stabiliser le glucagon à pH neutre alors que le glucagon en solution a pH acide n'est stable que quelques jours à 37°C (2 jours).

RESULTATS DES OBSERVATIONS VISUELLES AU MELANGE ET DES MESURES DE FIBRILLATION PAR THT

10 [000326] Les compositions précédemment préparées ont été aliquoté dans une plaque 96 puits en triplicat (3*150µL) et placées en conditions statiques à 37 °C.

Principe

15 La mauvaise stabilité d'un peptide peut conduire à la formation de fibrilles amyloïdes, définies comme des structures macromoléculaires ordonnées. Celles-ci peuvent éventuellement résulter à la formation de gel au sein de l'échantillon.

L'essai de suivi de la fluorescence de la Thioflavine T (ThT) est utilisé pour analyser la stabilité physique des solutions. La thioflavine est une petite molécule sonde ayant une signature de fluorescence caractéristique lorsqu'elle se lie à des fibrilles de type amyloïdes (Naiki et al. (1989) Anal. BioChem. 177, 244-249 ; LeVine (1999) Methods. Enzymol. 309, 274-284).

20 Cette méthode permet de suivre la formation de fibrilles pour de faibles concentrations de ThT au sein de solutions non diluées. Ce suivi est réalisé dans des conditions de stabilité accélérées : sous agitation et à 37°C.

25

Conditions expérimentales

Les échantillons ont été préparés juste avant le début de la mesure. La préparation de chaque composition est décrite dans l'exemple associé. La Thioflavine T a été ajoutée dans la composition à partir d'une solution mère concentrée de manière à induire une dilution négligeable de la composition. La concentration de Thioflavine T dans la composition est de 40 µM.

30 Un volume de 150 µL de la composition a été introduit au sein d'un puit d'une plaque 96 puits puis 2,7 µL de solution concentrée de ThT a été introduite. Chaque composition

a été analysée en trois essais (triplicat) au sein d'une même plaque. La plaque a été scellée par du film transparent afin d'éviter l'évaporation de la composition.

Cette plaque a ensuite été placée dans l'enceinte d'un lecteur de plaques (Xenius XC, SAFAS). La température est réglée à 37°C, et une agitation latérale de 960 rpm avec 1 mm d'amplitude est imposée.

Une lecture de l'intensité de fluorescence dans chaque puit est réalisée avec une longueur d'onde d'excitation de 442 nm, et une longueur d'onde d'émission de 482 nm au cours du temps.

Le processus de fibrillation se manifeste par une forte augmentation de la fluorescence après un délai appelé temps de latence.

Le lag time est déterminé graphiquement, en prenant le temps où la tangente à la phase linéaire de croissance coupe l'axe des abscisses.

La valeur de temps de latence reportée correspond à la moyenne des mesures de temps de latence faites sur trois puits.

[000327] Un exemple de détermination graphique est représenté à la figure 1.

[000328] Sur cette figure est représentée de façon graphique la détermination du temps de latence ou « lag time » (LT) par suivi de la fluorescence de la Thioflavine T, sur une courbe ayant en ordonnées la valeur de la fluorescence (en u.a. unités arbitraires) et en abscisses le temps en minutes.

Les résultats de temps de latence obtenus sont présentés dans le tableau ci-dessous. Par comparaison, le glucagon seul est insoluble en solution à pH physiologique et la solution de glucagon à pH acide à 1 mg/mL montre un temps de fibrillation de 0,5 h environ.

Composition	BC	Concentration de co-polyaminoacides (mg/mL)	Additifs	Temps de fibrillation (h)
CA12	B3	2,58		>60
CA13		3,09		>90
CA14		2,58	10 mM citrate	>60
CA15		3,09	10 mM citrate	>60
CA16	B2	2,67	10 mM citrate	>10
CA17		3,20	10 mM citrate	>20
CA18		2,14		>9
CA19		2,67		>10
CA20		3,20		>10

Les compositions contenant des co-polyaminoacides permet d'augmenter le temps de latence par rapport à la solution de glucagon seul à pH acide qui n'est stable que quelques minutes dans ces conditions de mesures.

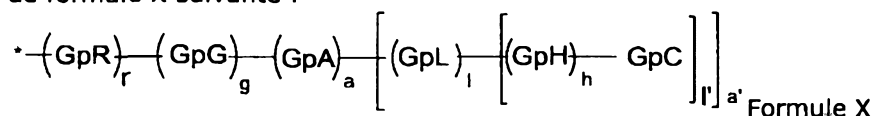
5

10

REVENDEICATIONS

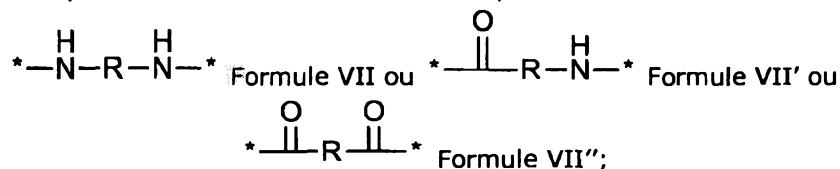
1. Composition sous forme d'une solution aqueuse injectable, dont le pH est compris entre 6,0 et 8,0, comprenant au moins :

- a) du glucagon humain ;
- b) un co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes Hy, ledit co-polyaminoacide étant constitué d'unités glutamiques ou aspartiques et lesdits radicaux hydrophobes Hy étant de formule X suivante :

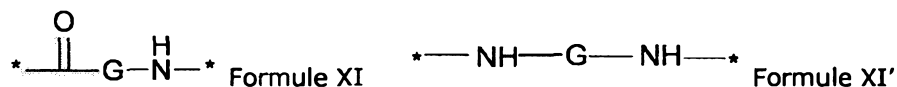


dans laquelle

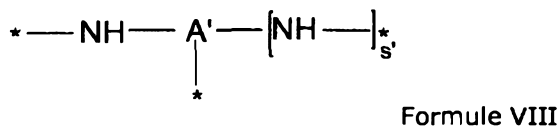
- GpR est choisi parmi les radicaux de formules VII, VII' ou VII'' :



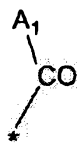
- GpG et GpH identiques ou différents sont choisis parmi les radicaux de formules XI ou XI' :



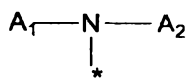
- GpA est choisi parmi les radicaux de formule VIII



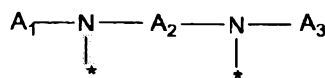
Dans laquelle A' est choisi parmi les radicaux de formule VIII', VIII'' ou VIII'''



Formule VIII'



Formule VIII''



Formule VIII'''

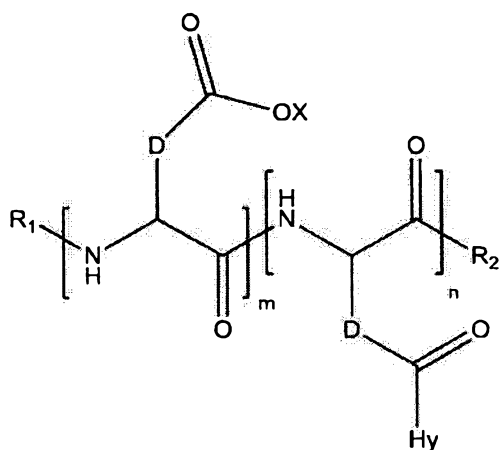
- $$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ * - \text{C} - \text{A} - \text{HN}^* \\ \quad \quad \quad \diagup \quad \diagdown \\ \quad \quad \quad \text{HN}^* \end{array} \quad \text{Formule XII,}$$

- $$\left(\text{C}_6\text{H}_4\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_6\text{H}_4)_2\text{C}(=\text{O})\text{B}(\text{N}(\text{C}_6\text{H}_4)_2\text{C}(=\text{O})\text{C}_x)_2 \right)_b$$

- les * indiquent les sites de rattachement des différents groupes liés par des fonctions amides ;
- a est un entier égal à 0 ou à 1 et $a' = 1$ si $a = 0$ et $a' = 1, 2$ ou 3 si $a = 1$;
- a' est un entier égal à 1, à 2 ou à 3
- b est un entier égal à 0 ou à 1 ;
- c est un entier égal à 0 ou à 1, et si c est égal à 0 alors d est égal à 1 ou à 2 ;
- d est un entier égal à 0, à 1 ou à 2 ;
- e est un entier égal à 0 ou à 1 ;
- g est un entier égal à 0, à 1, à 2, à 3 à 4 à 5 ou à 6 ;
- h est un entier égal à 0, à 1, à 2, à 3 à 4 à 5 ou à 6, et au moins un des g, h ou l est différent de 0 ;
- l est un entier égal à 0 ou 1 et $l' = 1$ si $l = 0$ et $l' = 2$ si $l = 1$;
- r est un entier égal à 0 ou à 1, et
- s' est un entier égal à 0 ou 1 ;
- A, A_1, A_2 et A_3 identiques ou différents sont des radicaux alkyles linéaires ou ramifiés comprenant de 1 à 6 atomes de carbone ;
- B est un radical alkyle linéaire ou ramifié, éventuellement comprenant un noyau aromatique, comprenant de 1 à 9 atomes de carbone ;
- C_x est un radical alkyl monovalent linéaire ou ramifié, dans lequel x indique le nombre d'atomes de carbone et :
 - Lorsque le radical hydrophobe H_y porte 1 -GpC, alors $9 \leq x \leq 25$,
 - Lorsque le radical hydrophobe H_y porte 2 -GpC, alors $9 \leq x \leq 15$,
 - Lorsque le radical hydrophobe H_y porte 3 -GpC, alors $7 \leq x \leq 13$,
 - Lorsque le radical hydrophobe H_y porte 4 -GpC, alors $7 \leq x \leq 11$,

- Lorsque le radical hydrophobe Hy porte au moins 5 -GpC alors, $6 \leq x \leq 11$,
- G est un radical alkyle ramifié de 1 à 8 atomes de carbone ledit radical alkyle portant une ou plusieurs fonction(s) acide carboxylique libre.
- H est un radical alkyle ramifié de 1 à 8 atomes de carbone ledit radical alkyle portant une ou plusieurs fonction(s) acide carboxylique libre.,
- R est un radical choisi dans le groupe constitué par un radical alkyle divalent, linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 12 atomes de carbone, un radical alkyle divalent, linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 12 atomes de carbone portant une ou plusieurs fonctions -CONH₂ ou un radical éther ou polyéther non substitué comprenant de 4 à 14 atomes de carbone et de 1 à 5 atomes d'oxygène :
- Le ou les radicaux hydrophobes Hy de formule X étant liés au PLG:
 - o via une liaison covalente entre un carbonyle du radical hydrophobe Hy et un atome d'azote porté par le PLG formant ainsi une fonction amide issue de la réaction d'une fonction amine portée par le PLG et une fonction acide portée par le précurseur Hy' du radical hydrophobe Hy, et
 - o via une liaison covalente entre un atome d'azote du radical hydrophobe Hy et un carbonyle porté par le PLG formant ainsi une fonction amide issue de la réaction d'une fonction amine du précurseur Hy' du radical hydrophobe Hy et une fonction acide portée par le PLG,
- le ratio M entre le nombre de radicaux hydrophobes et le nombre d'unités glutamiques ou aspartiques étant compris entre $0 < M \leq 0,5$;
- lorsque plusieurs radicaux hydrophobes sont portés par un co-polyaminoacide alors ils sont identiques ou différents,
- le degré de polymérisation DP en unités glutamiques ou aspartiques pour les chaînes PLG est compris entre 5 et 250 ;
- les fonctions acides carboxyliques libres étant sous forme de sel de cation alcalin choisi dans le groupe constitué par Na⁺ et K⁺.

2. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes est choisi parmi les co-polyaminoacides de formule XXX suivante :

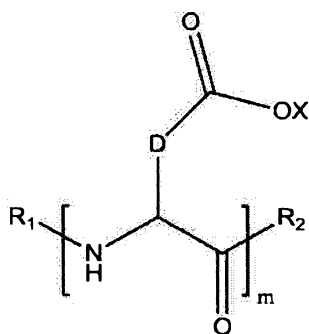


formule XXX

dans laquelle,

- D représente, indépendamment, soit un groupe $-\text{CH}_2-$ (unité aspartique) soit un groupe $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ (unité glutamique),
- Hy est un radical hydrophobe choisi parmi les radicaux hydrophobes de formules X, dans lesquelles $r = 1$ et GpR est un radical de Formule VII,
- R_1 est un radical hydrophobe choisi parmi les radicaux hydrophobes de formules X dans lesquelles $r=0$ ou $r=1$ et GpR est un radical de Formule VII', ou un radical choisi dans le groupe constitué par un H, un groupe acyle linéaire en C2 à C10, un groupe acyle ramifié en C3 à C10, un benzyle, une unité « acide aminé » terminale et un pyroglutamate,
- R_2 est un radical hydrophobe choisi parmi les radicaux hydrophobes de formules X dans lesquelles $r = 1$ et GpR est un radical de Formule VII, ou un radical $-\text{NR}'\text{R}''$, R' et R'' identiques ou différents étant choisis dans le groupe constitué par H, les alkyles linéaires ou ramifiés ou cycliques en C2 à C10, le benzyle et lesdits R' et R'' alkyles pouvant former ensemble un ou des cycles carbonés saturés, insaturés et/ou aromatiques et/ou pouvant comporter des hétéroatomes, choisis dans le groupe constitué par O, N et S,
- au moins un des R_1 ou R_2 est un radical hydrophobe tel que ci-dessus défini,
- X représente un H ou une entité cationique choisie dans le groupe comprenant les cations métalliques ;
- $n + m$ représente le degré de polymérisation DP du co-polyaminoacide, c'est-à-dire le nombre moyen d'unités monomériques par chaîne de co-polyaminoacide et $5 \leq n + m \leq 250$.

3. Composition selon la revendication 2, caractérisée en ce que le co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes est choisi parmi les co-polyaminoacides de formule XXX dans laquelle $n = 0$ de formule XXXb suivante :



Formule XXXb

dans laquelle m , X , D , R_1 et R_2 ont les définitions données précédemment et au moins R_1 ou R_2 est un radical hydrophobe de formule X .

4. Composition selon la revendication 3, caractérisée en ce que le co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes est choisi parmi les co-polyaminoacides de formule XXXb dans laquelle R_2 est un radical hydrophobe de formule X dans lesquelles $r = 1$ et GpR est de Formule VII'.

5. Composition selon l'une quelconque des revendications 2 à 4, caractérisée en ce que le co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes est choisi parmi les co-polyaminoacides de formules XXX, XXXb dans lesquels le au moins un co-polyaminoacide est choisi parmi les co-polyaminoacides dans lesquels le groupe D est un groupe $-\text{CH}_2-$ (unité aspartique).

6. Composition selon l'une quelconque des revendications 2 à 4, caractérisée en ce que le co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes est choisi parmi les co-polyaminoacides de formules XXX, XXXb dans lesquels le au moins un co-polyaminoacide est choisi parmi les co-polyaminoacides dans lesquels le groupe D est un groupe $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ (unité glutamique).

7. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que la concentration en co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes est au plus de 40 mg/mL.

8. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que la concentration en glucagon humain est comprise entre 0,25 et 5 mg/mL.
9. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le ratio molaire [radical hydrophobe]/[glucagon humain] est inférieur à 15.
10. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre un composé polyanionique.
11. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre un sel de zinc.
12. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre une hormone gastrointestinale.
13. Composition selon la revendication 12, caractérisée en ce que l'hormone gastrointestinale est choisie dans le groupe constitué par l'exenatide, le liraglutide, le lixisenatide, l'albiglutide et le dulaglutide, leurs analogues ou dérivés et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.
14. Composition selon l'une quelconque des revendications 12 et 13, caractérisée en ce que la concentration en hormone gastrointestinale est comprise dans un intervalle de 0,01 à 10 mg/mL.

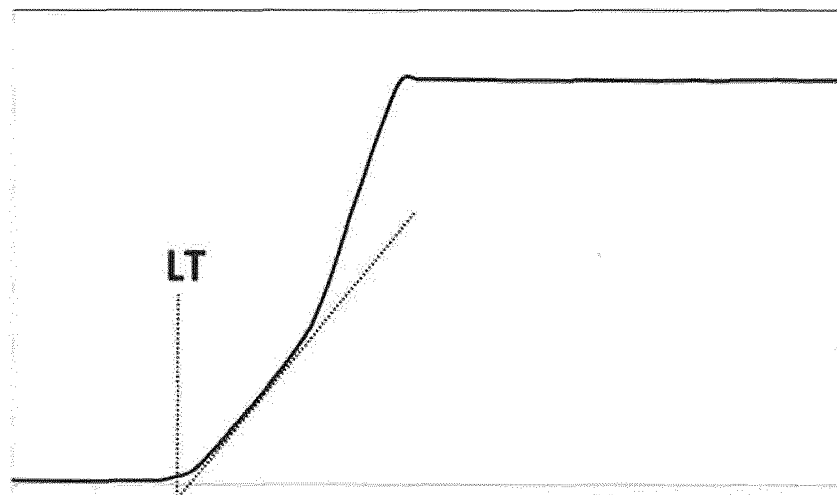


Figure 1

RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 850063
FR 1761809

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
A	WO 2013/104861 A1 (ADOCIA [FR]) 18 juillet 2013 (2013-07-18) * le document en entier *	1-14	A61K38/28 A61K47/30 A61K47/34 A61K9/08 A61P3/10
A	GB 1 202 607 A (NOVO TERAPEUTISK LABOR AS [DK]) 19 août 1970 (1970-08-19) * le document en entier *	1-14	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
			A61K A61P
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
6 septembre 2018		Bochelen, Damien	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant			

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 1761809 FA 850063**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.
Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du **06-09-2018**
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2013104861 A1	18-07-2013	BR 112014016889 A2	13-06-2017
		CN 104114155 A	22-10-2014
		CN 107583039 A	16-01-2018
		EP 2814461 A1	24-12-2014
		US 2013178415 A1	11-07-2013
		US 2016074518 A1	17-03-2016
		WO 2013104861 A1	18-07-2013

GB 1202607 A	19-08-1970	AT 283600 B	10-08-1970
		BE 726681 A	09-07-1969
		DE 1900367 A1	04-09-1969
		FR 2000114 A1	29-08-1969
		GB 1202607 A	19-08-1970
		IT 974528 B	10-07-1974
		NL 6900460 A	14-07-1969
