

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
COURBEVOIE

①1 N° de publication : **3 074 681**

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

②1 N° d'enregistrement national : **17 61807**

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

⑫② Date de dépôt : 07.12.17.

⑫③ Priorité :

⑫④ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 14.06.19 Bulletin 19/24.

⑫⑤ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

⑫⑥ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

Demande(s) d'extension :

⑦① Demandeur(s) : ADOCIA — FR.

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

⑦③ Titulaire(s) : ADOCIA.

⑦④ Mandataire(s) : CABINET TRIPOZ.

⑫④ SOLUTION INJECTABLE A PH 7 COMPRENANT AU MOINS UNE INSULINE BASALE DONT LE PI EST
COMPRIS ENTRE 5,8 ET 8,5 ET UN CO-POLYAMINOACIDE PORTEUR DE CHARGES CARBOXYLATES ET DE
RADICAUX HYDROPHOBES.

⑫⑤ L'invention concerne des compositions stables physi-
quement sous forme d'une solution aqueuse injectable, dont
le pH est compris entre 6,0 et 8,0, comprenant au moins :
a) une insuline basale dont le point isoélectrique (pI) est
compris entre 5,8 et 8,5 et
b) un co-polyaminoacide porteur de charges carboxy-
lates et d'au moins un radical hydrophobe.

FR 3 074 681 - A1



SOLUTION INJECTABLE A PH 7 COMPRENANT AU MOINS UNE INSULINE BASALE DONT
LE PI EST COMPRIS ENTRE 5,8 ET 8,5 ET UN CO-POLYAMINOACIDE PORTEUR DE
CHARGES CARBOXYLATES ET DE RADICAUX HYDROPHOBES

5

[0001] L'invention concerne les thérapies par injection d'insuline(s) pour traiter le diabète.

[0002] L'invention concerne 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 une insuline basale dont le point isoélectrique (pI) est compris entre 5,8 et 8,5 et un co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes.

[0003] L'insulinothérapie, ou thérapie du diabète par injection d'insuline, a connu ces dernières années des progrès remarquables grâce notamment à la mise au point de nouvelles insulines offrant une meilleure correction de la glycémie des patients en comparaison de l'insuline humaine et qui permettent de mieux simuler l'activité physiologique du pancréas.

[0004] Lorsqu'un diabète de type II est diagnostiqué chez un patient, un traitement graduel est mis en place. Le patient prend en premier lieu des antidiabétiques oraux (OAD) comme la Metformine. Lorsque les OAD seuls ne suffisent plus à réguler le niveau de glucose dans le sang, un changement dans le traitement doit être fait et, en fonction des spécificités des patients, différentes associations de traitements peuvent être mises en place. Le patient peut par exemple avoir un traitement à base d'une insuline basale de type insuline glargine ou insuline detemir en complément des OAD, puis ensuite en fonction de l'évolution de la pathologie un traitement à base d'insuline basale et d'insuline prandiale.

[0005] Par ailleurs, aujourd'hui, pour assurer la transition des traitements par les OAD, lorsque ceux-ci ne sont plus en mesure de contrôler le niveau de glucose dans le sang, vers un traitement insuline basale/insuline prandiale, l'injection d'analogues de GLP-1 RA est préconisée.

[0006] Les GLP-1 RA pour agonistes du récepteur Glucagon-Like Peptide-1, sont des peptides insulinothropiques ou incrétines, et appartiennent à la famille des hormones gastro-intestinales (ou Gut Hormones) qui stimulent la sécrétion d'insuline lorsque la glycémie est trop élevée, par exemple après un repas.

[0007] Les hormones gastro-intestinales (Gut hormones) sont aussi appelées hormones de satiété. Elles comprennent notamment le GLP-1 RA (Glucagon like peptide-

1 receptor agonist) et le GIP (Glucose-dependent insulintropic peptide),
l'oxyntomoduline (un dérivé du proglucagon), le peptide YY, l'amyline, la
cholecystokinine, le polypeptide pancréatique (PP), la ghreline et l'entérostatine qui ont
5 d'insuline, en réponse au glucose et aux acides gras et sont donc à ce titre des candidats
potentiels pour le traitement du diabète.

[0008] Parmi celles-ci, les GLP-1 RA sont celles qui ont apporté à ce jour les
meilleurs résultats dans le développement de médicaments. Elles ont permis à des
10 patients atteints de diabète de type II de perdre du poids tout en ayant un meilleur
contrôle de leur glycémie.

[0009] Des analogues ou des dérivés de GLP-1 RA ont ainsi été développés
notamment pour améliorer leur stabilité.

[00010] D'autre part, pour couvrir ses besoins journaliers en insuline, un patient
15 diabétique dispose, actuellement, de façon schématisée, de deux types d'insulines ayant
des actions complémentaires : les insulines prandiales (ou insulines dites à action
rapide) et les insulines basales (ou insulines dites à action lente).

[00011] Les insulines prandiales permettent une prise en charge rapide
(métabolisation et/ou stockage) du glucose apporté lors des repas et collations. Le
20 patient doit s'injecter une insuline prandiale avant chaque prise alimentaire, soit environ
2 à 3 injections par jour. Les insulines prandiales les plus utilisées sont : l'insuline
humaine recombinante, NovoLog® (insuline aspart de NOVO NORDISK), Humalog®
(insuline lispro de ELI LILLY) et Apidra® (insuline glulisine de SANOFI).

[00012] Les insulines basales assurent le maintien de l'homéostasie glycémique du
25 patient, en dehors des périodes de prise alimentaire. Elles agissent essentiellement pour
bloquer la production endogène de glucose (glucose hépatique). La dose journalière
d'insuline basale correspond généralement à 40-50 % des besoins totaux journaliers en
insuline. Selon l'insuline basale utilisée, cette dose est dispensée en 1 ou 2 injections,
régulièrement réparties au cours de la journée. Les insulines basales les plus utilisées
30 sont Levemir® (insuline detemir de NOVO NORDISK) et Lantus® (insuline glargine de
SANOFI).

[00013] On notera pour être exhaustif que la NPH (insuline NPH pour Neutral
Protamine Hagedorn ; Humuline NPH®, Insulatard®) est la plus ancienne insuline basale.
Cette formulation est le résultat d'une précipitation de l'insuline humaine (anionique à
35 pH neutre) par une protéine cationique, la protamine. Les microcristaux ainsi formés
sont dispersés dans une suspension aqueuse et se dissolvent lentement après injection
sous-cutanée. Cette dissolution lente assure une libération prolongée de l'insuline.
Cependant cette libération n'assure pas une concentration constante d'insuline au cours

du temps. Le profil de libération est en forme de cloche et dure seulement entre 12 et 16 heures. Elle est donc injectée deux fois par jour. Cette insuline basale NPH est bien moins performante que les insulines basales modernes, Levemir® et Lantus®. La NPH est une insuline basale à action intermédiaire.

5 [00014] Le principe de la NPH a évolué avec l'apparition des insulines analogues rapides pour donner des produits appelés « Premix » offrant à la fois une action rapide et une action intermédiaire. NovoLog Mix® (NOVO NORDISK) et Humalog Mix® (ELI LILLY) sont des formulations comprenant une insuline analogue rapide, Novolog® et Humalog®, complexée partiellement par la protamine. Ces formulations contiennent
10 ainsi des microcristaux d'insuline analogue dont l'action est dite intermédiaire et une partie d'insuline restée soluble dont l'action est rapide. Ces formulations offrent bien l'avantage d'une insuline rapide mais elles ont aussi le défaut de la NPH, c.-à-d. une durée d'action limitée entre 12 et 16 heures et une insuline libérée en « cloche ». Cependant, ces produits permettent au patient de s'injecter en une seule fois une
15 insuline basale à action intermédiaire avec une insuline prandiale à action rapide. Or nombreux sont les patients soucieux de réduire leur nombre d'injections.

[00015] Les insulines basales actuellement commercialisées peuvent être classées en fonction de la solution technique qui permet d'obtenir l'action prolongée et à ce jour deux approches sont utilisées.

20 [00016] La première, celle de l'insuline detemir est la liaison à l'albumine *in vivo*. Il s'agit d'un analogue, soluble à pH 7, qui comprend une chaîne latérale d'acide gras (tétradecanoyl) fixée à la position B29 qui, *in vivo*, permet à cette insuline de s'associer à l'albumine. Son action prolongée est principalement due à cette affinité pour l'albumine après injection sous-cutanée.

25 [00017] Cependant son profil pharmacocinétique ne permet pas de couvrir une journée, ce qui fait qu'elle est le plus souvent utilisée en deux injections par jour.

[00018] Une autre insuline soluble à pH 7, est l'insuline degludec commercialisée sous le nom de Tresiba®. Elle comprend également une chaîne latérale d'acide gras fixée sur l'insuline (hexadecandioyl- γ -L-Glu).

30 [00019] La seconde, celle de l'insuline glargine, est la précipitation à pH physiologique. L'insuline glargine est un analogue de l'insuline humaine obtenu par élongation de la partie C-terminale de la chaîne B de l'insuline humaine par deux résidus arginine, et par substitution du résidu d'asparagine A21, par un résidu de glycine (US 5,656,722). L'addition de deux résidus d'arginine a été pensée pour ajuster le pI (point
35 isoélectrique) d'insuline glargine au pH physiologique, et ainsi rendre cet analogue de l'insuline humaine insoluble en milieu physiologique.

[00020] Aussi, la substitution de l'A21 a été pensée afin de rendre l'insuline glargine stable à pH acide et pouvoir ainsi la formuler sous forme de solution injectable à pH

acide. Lors de l'injection sous-cutanée, le passage de l'insuline glargine d'un pH acide (pH 4-4,5) à un pH physiologique (pH neutre) provoque sa précipitation sous la peau. La redissolution lente des micro-particules d'insuline glargine assure une action lente et prolongée.

5 [00021] L'effet hypoglycémiant de l'insuline glargine est quasi-constant sur une durée de 24 heures ce qui permet à la plupart des patients de se limiter à une seule injection par jour.

[00022] L'insuline glargine est considérée aujourd'hui comme l'insuline basale la plus utilisée.

10 [00023] Cependant le pH nécessairement acide des formulations d'insulines basales, dont le point isoélectrique est compris entre 5,8 et 8,5, de type insuline glargine, peut être un réel inconvénient, car ce pH acide de la formulation d'insuline glargine entraîne parfois chez les patients des douleurs à l'injection et surtout empêche
15 toute formulation avec d'autres protéines et en particulier avec les insulines prandiales car ces dernières ne sont pas stables à pH acide. L'impossibilité de formuler une insuline prandiale, à pH acide, tient au fait qu'une insuline prandiale subit, dans ces conditions, une réaction secondaire de déamidation en position A21, ce qui ne permet pas de répondre aux exigences de stabilité applicables aux médicaments injectables.

20 [00024] A ce jour, dans les demandes WO 2013/021143 A1, WO 2013/104861 A1, WO 2014/124994 A1 et WO 2014/124993 A1 il a été démontré qu'il était possible de solubiliser ces insulines basales, de type insuline glargine dont le point isoélectrique est compris entre 5,8 et 8,5, à pH neutre, tout en maintenant une différence de solubilité entre le milieu *in-vitro* (le contenant) et le milieu *in-vivo* (sous la peau),
25 indépendamment du pH.

[00025] La demande WO 2013/104861 A1, en particulier, décrit des compositions sous forme d'une solution aqueuse injectable, dont le pH est compris entre 6,0 et 8,0, comprenant au moins (a) une insuline basale dont le point isoélectrique pI est compris
30 entre 5,8 et 8,5 et (b) un co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates substitué par des radicaux hydrophobes.

[00026] Ces compositions de l'art antérieur ont l'inconvénient majeur de ne pas être suffisamment stables pour répondre aux cahiers des charges applicables aux formulations pharmaceutiques.

35 [00027] Dans les exemples de la partie expérimentale de la présente demande de brevet il est démontré que les compositions décrites en particulier dans WO 2013/104861 A1 présentent une stabilité insatisfaisante dans le temps.

[00028] Il existe donc un besoin de trouver une solution qui permet de solubiliser une insuline basale dont le point isoélectrique (pI) est compris entre 5,8 et 8,5 tout en conservant son profil basal après injection mais qui permettent également de satisfaire à des conditions de stabilité physique standard pour les produits pharmaceutiques à base d'insuline.

[00029] De manière surprenante, la demanderesse a trouvé que les co-polyaminoacides porteurs de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes selon l'invention permettent d'obtenir des compositions sous forme de solutions qui non seulement répondent aux exigences décrites dans WO 2013/104861 A1 mais qui de plus sont en mesure de conférer une stabilité physique améliorée auxdites compositions sans avoir à augmenter la quantité d'excipients utilisée.

[00030] Ces performances a priori jamais atteintes sont de plus conservées lorsque l'insuline basale dont le point isoélectrique est compris entre 5,8 et 8,5 est associée dans la composition avec une insuline prandiale et/ou une hormone gastro-intestinale.

[00031] Ainsi, de façon surprenante, l'affinité des co-polyaminoacides selon l'invention pour l'insuline glargine a été augmentée en ce qu'elle permet d'obtenir une solubilisation et une stabilisation des solutions d'insuline glargine à un ratio [Hy]/[insuline basale] inférieur à celui de l'art antérieur ; ces résultats sont de plus obtenus sans altérer, voire en améliorant, la propension de l'insuline glargine à précipiter comme cela est démontré dans la partie expérimentale.

[00032] Cette amélioration de l'affinité permet en outre dans le cadre de traitements chroniques de limiter le niveau d'exposition auxdits excipients.

[00033] Les co-polyaminoacides porteurs de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes Hy selon l'invention présentent une excellente résistance à l'hydrolyse. Ceci peut notamment être vérifié en conditions accélérées, par exemple par des tests d'hydrolyse à pH basique (pH 12).

[00034] En outre des tests d'oxydation forcée, par exemple du type oxydation de Fenton, montrent que les co-polyaminoacides porteurs de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes Hy présentent une bonne résistance à l'oxydation.

[00035] 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) une insuline basale dont le point isoélectrique (pI) est compris entre 5,8 et 8,5 et

b) un co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et d'au moins un radical hydrophobe de formule X.

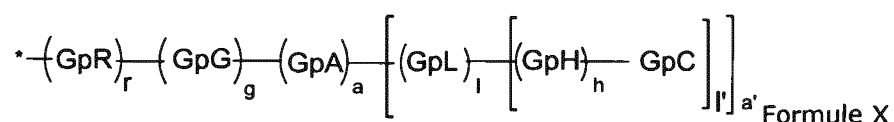
[00036] Dans un mode de réalisation, l'invention concerne une composition sous forme d'une solution aqueuse injectable, dont le pH est compris entre 6,0 et 8,0, comprenant au moins :

5

a) une insuline basale dont le point isoélectrique pI est compris entre 5,8 et 8,5 ;

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 :

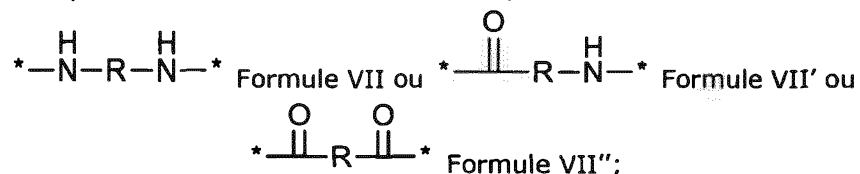
10



dans laquelle

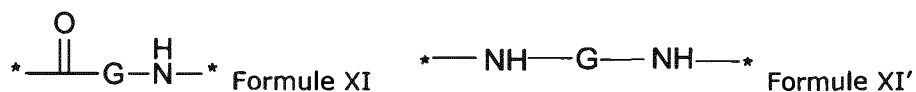
- GpR est choisi parmi les radicaux de formules VII, VII' ou VII'' :

15

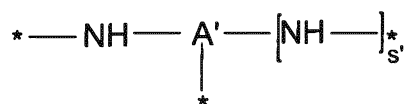


- GpG et GpH identiques ou différents sont choisis parmi les radicaux de formules XI ou XI' :

20



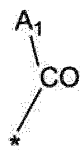
- GpA est choisi parmi les radicaux de formule VIII



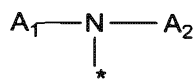
Formule VIII

25

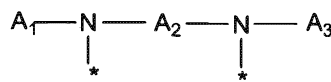
Dans laquelle A' est choisi parmi les radicaux de formule VIII', VIII'' ou VIII'''



Formule VIII'

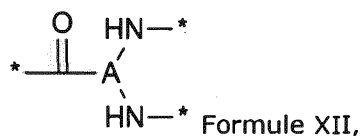


Formule VIII''

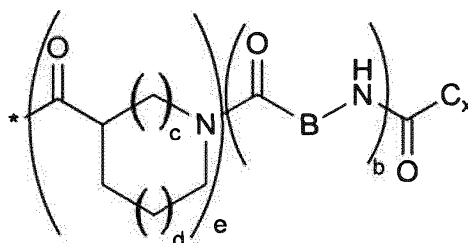


Formule VIII'''

- -GpL est choisi parmi les radicaux de formule XII



- GpC est un radical de formule IX :



Formule IX;

5

- 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, 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 ;

15

- 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

20

- 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 ;

- B est un radical alkyle linéaire ou ramifié, éventuellement comprenant un noyau aromatique, comprenant de 1 à 9 atomes de carbone ;

25

- C_x est un radical alkyl monovalent linéaire ou ramifié, dans lequel x indique le nombre d'atomes de carbone et :

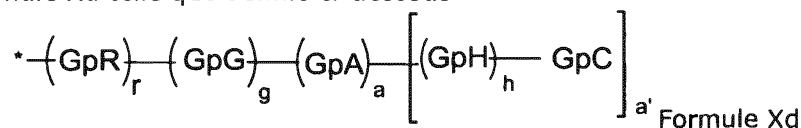
- Lorsque le radical hydrophobe -Hy porte 1 -GpC, alors 9 ≤ x ≤ 25,
- Lorsque le radical hydrophobe -Hy porte 2 -GpC, alors 9 ≤ x ≤ 15,
- Lorsque le radical hydrophobe -Hy porte 3 -GpC, alors 7 ≤ x ≤ 13,
- Lorsque le radical hydrophobe -Hy porte 4 -GpC, alors 7 ≤ x ≤ 11,

30

- 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.
 - 5 - 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
 - 10 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
 - 15 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
 - 20 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,
 - 25 - 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⁺.
- 30 [00037] Dans un mode de réalisation, au plus un des g, h ou l est différent de 0.
 [00038] Dans un mode de réalisation au moins un de g et h est égal à 1.
 [00039] Dans un mode de réalisation a = 1 et l = 1.
- [00040] Dans un mode de réalisation, si l = 0, au moins un des g ou h est égal à 0.
- 35 [00041] Dans un mode de réalisation, si l = 1, au moins un des g ou h est égal à 0.
 [00042] Dans un mode de réalisation g = h = 0, a = 1, GpA est un radical de Formule VIII avec s' = 1 et A' de Formule VIII' ou VIII'', et l = 1.
 [00043] Dans un mode de réalisation au moins un de g et de h est égal à 1.

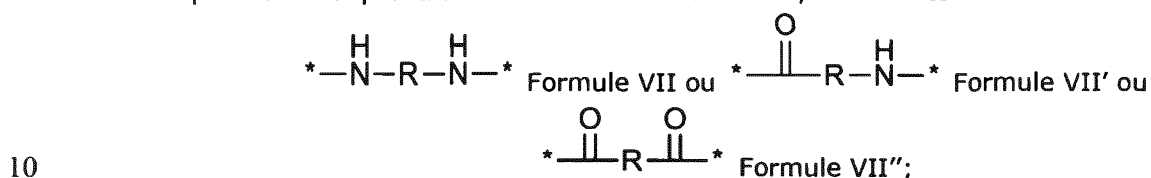
[00044] Dans un mode de réalisation, ledit au moins un radical hydrophobe —Hy est choisi parmi les radicaux de formule X dans laquelle

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

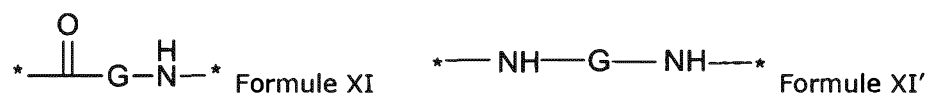


dans laquelle

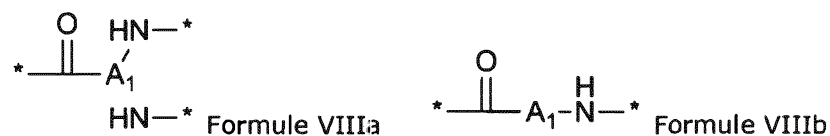
- GpR est choisi parmi les radicaux de formules VII, VII' ou VII'' :



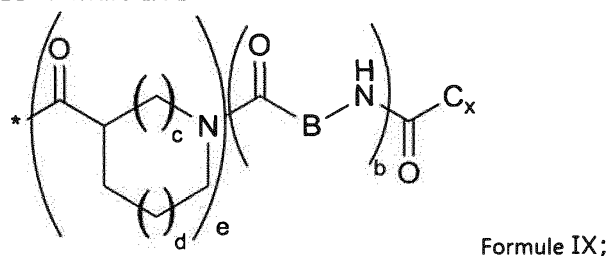
- GpG est choisi parmi les radicaux de formule XI ou XI' :



- 15 - 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 :



- 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 $a' = 1$ 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 VIIIa;
- 5
- 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 ;
- 10
- 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 ;
 - A₁ est un radical alkyle linéaire ou ramifié 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 :
- 20
- 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,
- 25
- 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,
- 30
- 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 :
- 35
- Le ou les radicaux hydrophobes Hy de formule X étant liés au PLG:
 - 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

- 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.

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 ;
- les fonctions acides carboxyliques libres étant sous forme de sel de cation alcalin choisi dans le groupe constitué par Na^+ et K^+ .

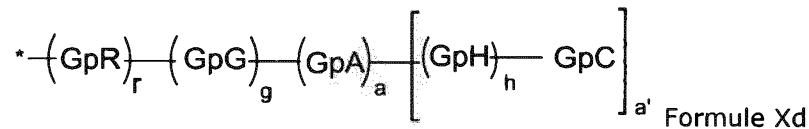
10

15

[00045] 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 $l = 0$,

- GpA est choisi parmi les radicaux de formule VIII dans laquelle $s' = 1$ et A' choisi parmi les radicaux de formule VIII'' ou VIII''', :

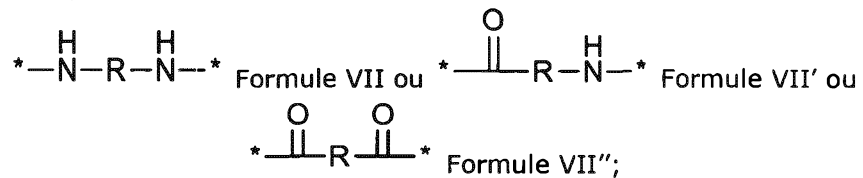
20



dans laquelle

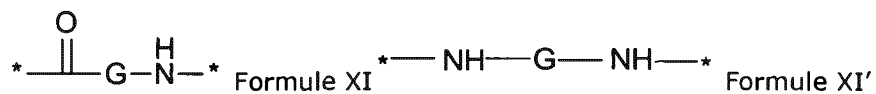
- GpR est choisi parmi les radicaux de formules VII, VII' ou VII'' :

25

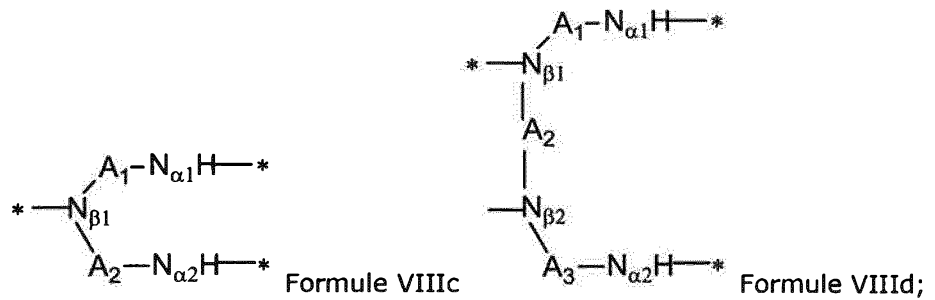


- GpG est choisi parmi les radicaux de formule XI ou XI' :

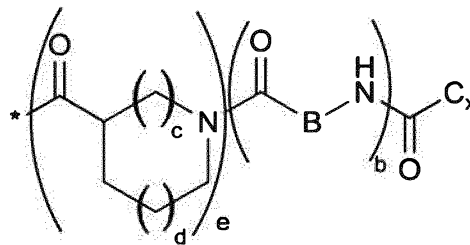
30



- GpA est choisi parmi les radicaux de formules, VIIIc ou VIIIId :



GpC est un radical de formule IX :



Formule IX;

- 5
- 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,
- 10
- o 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 ;
 - d est un entier égal à 0, à 1 ou à 2 ;
- 15
- 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 ;
 - r est un entier égal à 0 ou à 1, et
- 20
- 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 ;
- 25
- Cx 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, $6 \leq x \leq 11$,
- 5
- 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 -Hy' du radical hydrophobe, et
 - 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.
- 10
- 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 :
- 15
- 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 ;
- 20
- les fonctions acides carboxyliques libres étant sous forme de sel de cation alcalin choisi dans le groupe constitué par Na⁺ et K⁺.
- 25
- 30

[00046] Dans un mode de réalisation, $r=0$ et le radical hydrophobe de formule X est lié au PLG 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 précurseur du PLG et une fonction acide portée par le précurseur -Hy' du radical hydrophobe.

35

[00047] Dans un mode de réalisation, $r=1$ et le radical hydrophobe de formule X est lié au PLG :

- 5 ▪ 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,
- 10 ▪ 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 acide du précurseur -Hy' du radical hydrophobe -Hy et une fonction amine du PLG.

[00048] Dans un mode de réalisation, si GpA est un radical de formule VIIIc et $r=1$,
15 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
- les GpC sont liés à $N_{\alpha 2}$ et $N_{\beta 1}$, et le PLG est lié via GpR à $N_{\alpha 1}$.

20 [00049] 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 $N_{\alpha 1}$.

25

[00050] 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
- 30 - 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
- les GpC sont liés à $N_{\alpha 2}$, $N_{\beta 1}$ et $N_{\beta 2}$ et le PLG est lié via GpR à $N_{\alpha 1}$.

[00051] Dans un mode de réalisation, si GpA est un radical de formule VIIIId et $r=0$,
alors

- 35 - 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
- 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 $N_{\alpha 1}$

[00052] On entend par « radical alkyle » une chaîne carbonée, linéaire ou ramifiée, qui ne comprend pas d'hétéroatome.

[00053] Le co-polyaminoacide est un co-polyaminoacide statistique dans l'enchaînement des unités glutamiques et/ou aspartiques.

[00054] Dans les formules les * indiquent les sites de rattachements des différents éléments représentés.

[00055] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que Hy comprend entre 30 et 70 atomes de carbone.

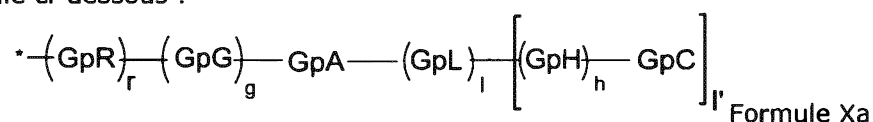
10

[00056] 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.

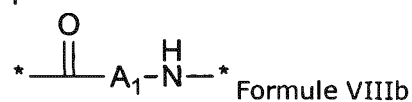
[00057] Dans un mode de réalisation, lorsque $a' = 2$, x est compris entre 9 et 15 ($9 \leq x \leq 15$).

[00058] 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 :

20



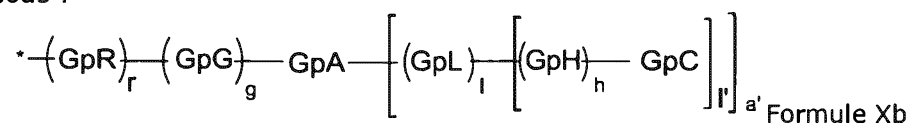
dans laquelle GpA est un radical de formule VIII et A' est choisi parmi les radicaux de formule VIII' avec $s'=0$ et GpA est un radical de formule Formule VIIIb



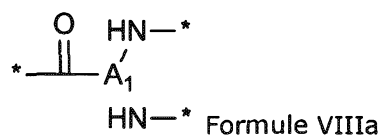
25 Et GpR, GpG, GpA, GpL, GpH, GpC, r , g , h , l et l' ont les définitions données précédemment.

[00059] 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 définie ci-dessous :

30

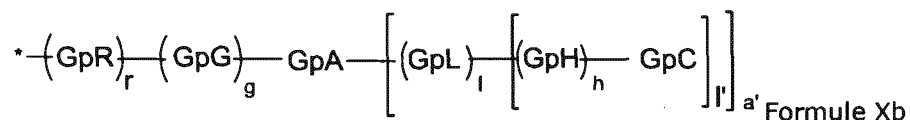


dans laquelle GpA est un radical de formule VIII et A' est choisi parmi les radicaux de formule VIII' avec $s' = 1$ et GpA est un radical de formule Formule VIIIa

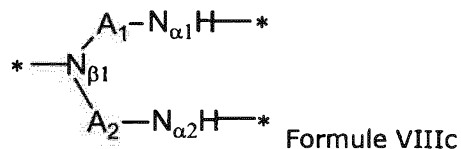


Et GpR, GpG, GpA, GpL, GpH, GpC, A₁, a', r, g, h, l et l' ont les définitions données précédemment.

- 5 [00060] 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 :

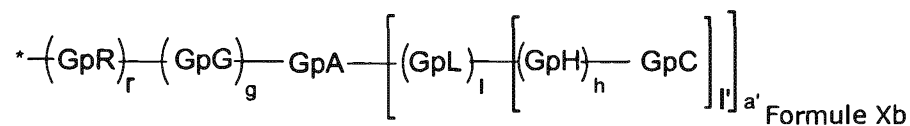


- 10 dans laquelle GpA est un radical de formule VIII et A est choisi parmi les radicaux de formule VIII'' avec s'=1 et GpA est un radical de formule VIIIc

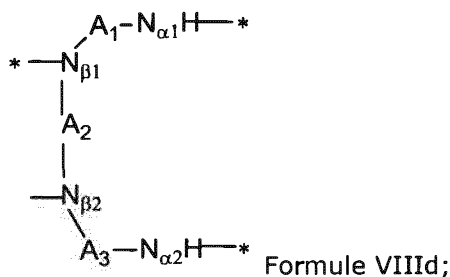


Et GpR, GpG, GpA, GpL, GpH, GpC, A₁, A₂, r, g, h, a', l et l' ont les définitions données précédemment.

- 15 [00061] 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 :

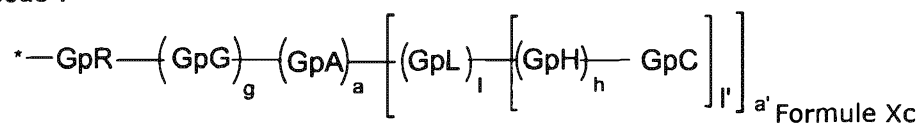


- 20 dans laquelle GpA est un radical de formule VIII et A est choisi parmi les radicaux de formule VIII''' avec s'=1, et GpA est un radical de formule VIIIId

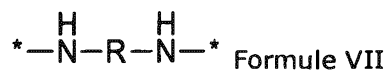


Et GpR, GpG, GpA, GpL, GpH, GpC, A₁, A₂, A₃, a', r, g, h, l et l' ont les définitions données précédemment.

[00062] 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 :



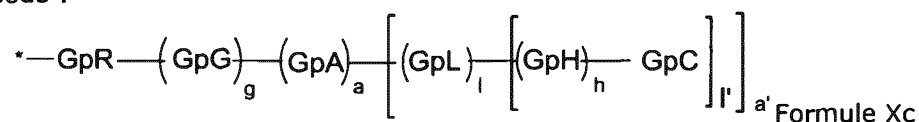
5 dans laquelle GpR est un radical de formule VII.



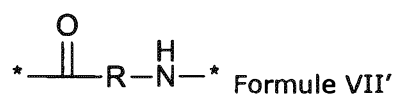
Et GpR, GpG, GpA, GpL, GpH, GpC, R, a, a', g, h, l, a' et l' ont les définitions données précédemment.

10

[00063] 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 :

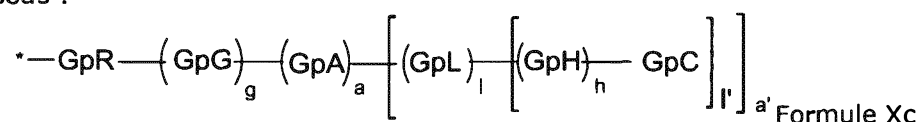


15 dans laquelle GpR est un radical de formule VII'.



[00064] 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 :

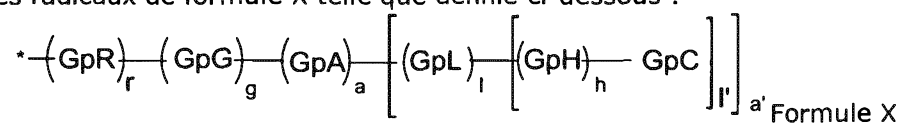
20



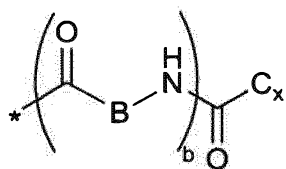
dans laquelle GpR est un radical de formule VII''.



25 [00065] 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 :

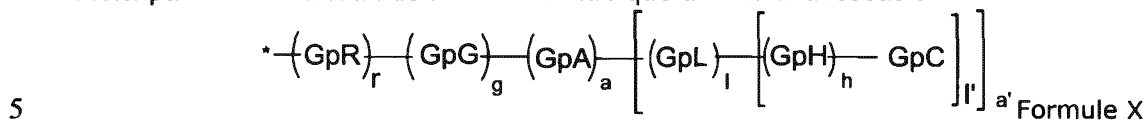


dans laquelle GpC est un radical de formule IX dans laquelle $e=0$ et GpC est un radical de formule IXa

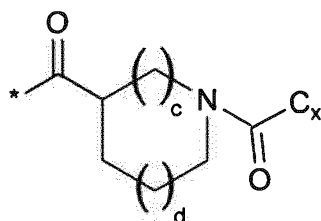


Formule IXa

[00066] 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 :



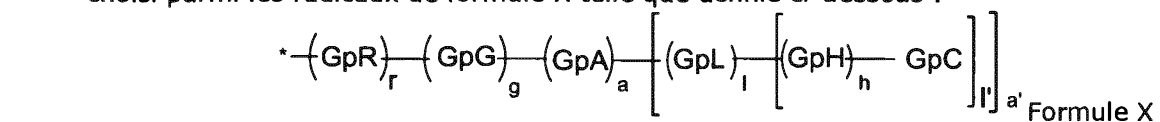
dans laquelle GpC est un radical de formule IX dans laquelle e=1, b = 0 et GpC est un radical de formule IXd'



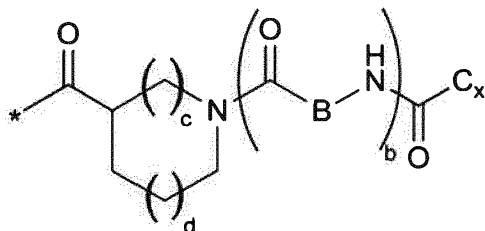
Formule IXd

10

[00067] 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

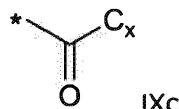
[00068] Dans un mode de réalisation ledit au moins un radical hydrophobe —Hy est choisi parmi les radicaux de formule X dans laquelle r, g, a, l, h sont égaux à 0, de formule Xd telle que définie ci-dessous :



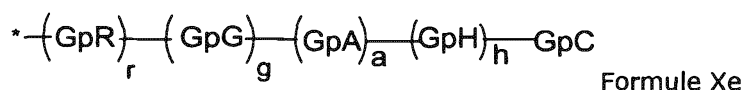
[00069] Dans un mode de réalisation ledit au moins un radical hydrophobe $-Hy$ est choisi parmi les radicaux de formule X dans laquelle r, g, a, l, h sont égaux à 0, de formule Xd telle que définie ci-dessous :



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

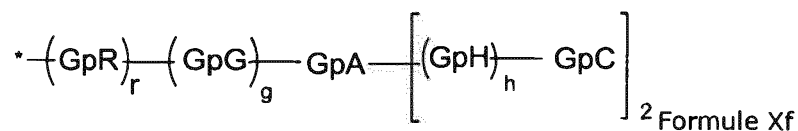


[00070] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que lesdits radicaux hydrophobes sont choisis parmi les radicaux hydrophobes de formule X dans laquelle GpA est un radical de formule VIIIb, $a' = 1$ et $l = 0$ représentée par la formule Xe suivante :



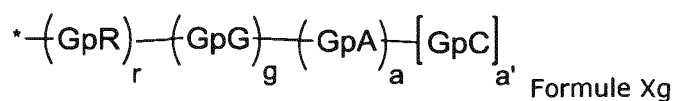
15 GpR, GpG, GpA, GpH, GpC, $r, g, h,$ et a ont les définitions données précédemment.

[00071] 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 :



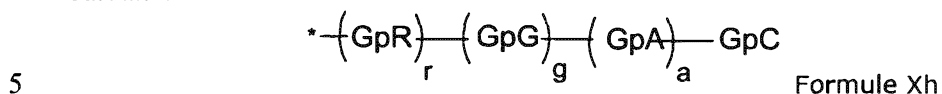
GpR, GpG, GpA, GpH, GpC, r, g et h ont les définitions données précédemment.

25 [00072] 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 :



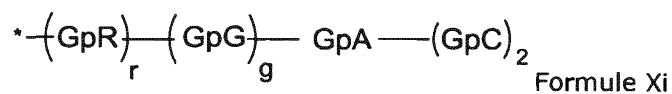
30 GpR, GpG, GpA, GpC, r, g, a et a' ont les définitions données précédemment.

[00073] 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 $h = 0$, $a' = 0$ représentée par la formule Xh suivante :



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

[00074] 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 $a = 0$ représentée par la formule Xi suivante :



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

15

[00075] Dans un mode de réalisation, $a = 0$,

[00076] Dans un mode de réalisation $h = 1$ et $g = 0$,

[00077] Dans un mode de réalisation $h = 0$ et $g = 1$,

20 [00078] Dans un mode de réalisation, $r = 0$, $g = 1$ et $h = 0$.

[00079] Dans un mode de réalisation, $r = 1$ et GpR est choisi parmi les radicaux de formule VII' ou VII'' et $h = 0$.

25 [00080] Dans un mode de réalisation, $r = 1$, $g = 0$ et GpR est un radical de formule VII' et $h = 0$.

[00081] Dans un mode de réalisation, $r = 1$, $g = 0$ et GpR est un radical de formule VII' et $h = 1$.

[00082] 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 $h = 0$.

30 [00083] 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 $h = 1$.

[00084] Dans un mode de réalisation, $r = 1$, $g = 0$, GpR est un radical de formule VII', GpA est un radical de formule VIIIa et $h = 0$.

35 [00085] Dans un mode de réalisation, $r = 1$, $g = 0$, GpR est un radical de formule VII', GpA est un radical de formule VIIIa et $h = 1$.

[00086] Dans un mode de réalisation, $r=1$, $g=0$, GpR est un radical de formule VII', GpA est un radical de formule VIIIb et $h = 0$.

[00087] Dans un mode de réalisation, $r=1$, $g=0$, GpR est un radical de formule VII', GpA est un radical de formule VIIIb et $h = 1$.

5

[00088] Dans un mode de réalisation, $r=0$, et GpA est choisi parmi les radicaux de formule VIIIa et VIIIb.

[00089] Dans un mode de réalisation, $r=0$, $g=0$ et GpA est choisi parmi les radicaux de formule VIIIa et VIIIb.

10 [00090] Dans un mode de réalisation, $r=0$, GpA est choisi parmi les radicaux de formule VIIIa et VIIIb et $h=0$.

[00091] 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.

15

[00092] Les radicaux Hy sont rattachés au PLG via des fonctions amides.

[00093] Les radicaux Hy, GpR, GpG, GpA, GpL et GpC sont chacun indépendamment identiques ou différents d'un résidu à l'autre.

20

[00094] 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.

25 [00095] Le pH des compositions selon l'invention est compris entre 6,0 et 8,0, de préférence compris entre 6,6 et 7,8 ou encore plus préférentiellement entre 6,8 et 7,6.

[00096] Ledit co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes Hy est soluble en solution aqueuse à pH compris entre 6 et 8, à une température de 25 °C et à une concentration inférieure à 60 mg/ml.

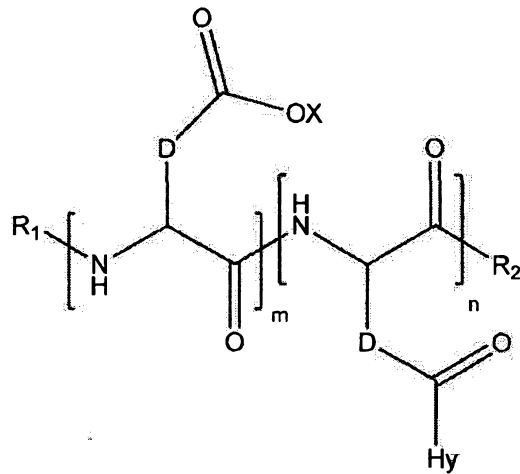
30

[00097] On entend par « composition stable physiquement » des compositions qui satisfont aux critères de l'inspection visuelle décrite dans la pharmacopée européenne, américaine et internationale, c'est-à-dire des compositions qui sont claires et qui ne contiennent pas de particules visibles, mais également incolores.

35

[00098] On entend par « solution aqueuse injectable » des solutions dont le solvant est l'eau et qui satisfont aux conditions des pharmacopées EP et US.

- 5 [00099] On entend par « co-polyaminoacide étant constitué d'unités glutamiques ou aspartiques » des enchainements linéaires non cycliques d'unités acide glutamique 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.
- 10 [000100] 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.
- [000101] On entend par « radical alkyle » une chaîne carbonée, linéaire ou ramifiée, qui ne comprend pas d'hétéroatome.
- [000102] Le co-polyaminoacide est un co-polyaminoacide statistique dans l'enchaînement des unités glutamiques et/ou aspartiques.
- 15 [000103] Dans les formules les * indiquent les sites de rattachements des différents éléments représentés.
- [000104] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que Hy comprend plus de 30 atomes de carbone.
- 20 [000105] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que Hy comprend entre 30 et 70 atomes de carbone.
- [000106] Dans un mode de réalisation, lorsque l' ou 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.
- 25 [000107] Dans un mode de réalisation, lorsque l' ou a' = 2, x est compris entre 9 et 15 ($9 \leq x \leq 15$).
- 30 [000108] Lorsque le co-polyaminoacide comprend une ou plusieurs d'unité(s) aspartique(s), celle(s)-ci peu(ven)t subir des réarrangements structuraux.
- [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 suivante :
- 35



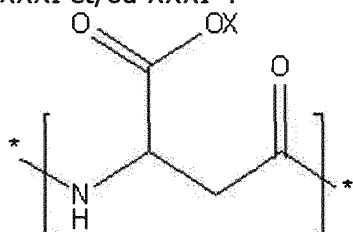
formule XXX

dans laquelle,

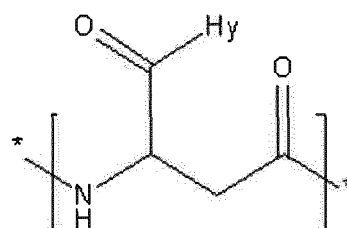
- 5
- D représente, indépendamment, soit un groupe $-CH_2-$ (unité aspartique) soit un groupe $-CH_2-CH_2-$ (unité glutamique),
 - Hy est un radical hydrophobe choisi parmi les radicaux hydrophobes de formules X, dans lesquelles $r = 1$ et GpR est un radical de Formule VII,
 - R₁ est un radical hydrophobe 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 C4 à C10, un benzyle, une unité « acide aminé » terminale et un pyrroglutamate,
 - 10
 - 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 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 ;
 - 20
 - 25 - X représente une entité cationique choisie dans le groupe comprenant les cations alcalins ;
 - $n + m$ représente le degré de polymérisation DP du copolyaminoacide, c'est-à-dire le nombre moyen d'unités

monomériques par chaîne de co-polyaminoacide et $5 \leq n + m \leq 250$;

[000110] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que lorsque le co-polyaminoacide comprend des unités aspartate,



Formule XXXI

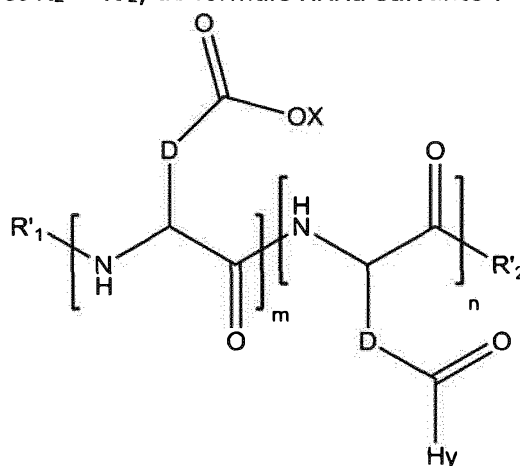


Formule XXXI'

10

[000111] On appelle « co-polyaminoacide à greffage statistique » un co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et d'au moins un radical hydrophobe, un co-polyaminoacide de formule XXXa.

[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 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 :



Formule XXXa

dans laquelle,

20

- 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 C4 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.

[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 formules XXXa, dans laquelle Hy est un radical 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 XXXa, dans laquelle Hy est un radical de formule X, dans laquelle r=1.

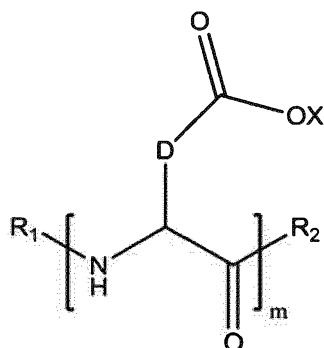
[000115] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes est choisi parmi les co-polyaminoacides de formules XXXa, dans laquelle Hy est un radical de formule X, dans laquelle r=1, et pour GpC, b=0.

[000116] 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.

[000117] 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.

[000118] On appelle « co-polyaminoacide à greffage défini » un co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et d'au moins un radical hydrophobe, un co-polyaminoacide de formule XXXb.

[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 XXX dans laquelle $n = 0$ de formule XXXb suivante :



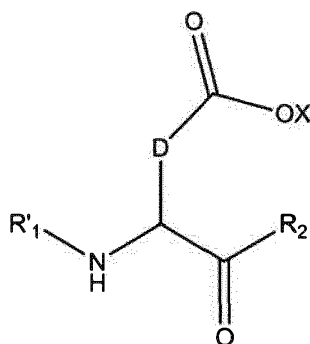
Formule XXXb

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 .

10

[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 XXX dans laquelle $n = 0$ de formule XXXb et R_1 ou R_2 est un radical hydrophobe de formule X .

15 [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 formules XXXb, dans laquelle $R_1 = R'_1$, de formule XXXb' :



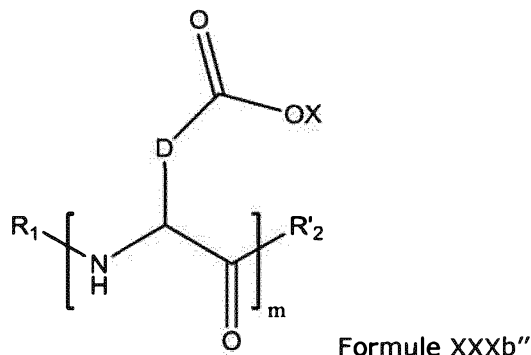
Formule XXXb'

20

dans laquelle m , X , D , R'_1 et R_2 ont les définitions données précédemment et R_2 est un radical hydrophobe de formule X .

[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 formules XXXb, dans laquelle $R_2 = R'_2$, de formule XXXb'' :

5



dans laquelle m , X , D , R_1 et R'_2 ont les définitions données précédemment et R_1 est un radical hydrophobe de formule X .

10 [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 XXXb ou XXXb'' dans laquelle R_1 est un radical hydrophobe de formule X dans lesquelles $r = 0$ ou $r = 1$ et GpR est de Formule VII'.

15

[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 ou XXXb'' dans laquelle R_1 est un radical hydrophobe de formule X et GpR est de formule VII'.

20

[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 ou XXXb'' dans laquelle R_1 est un radical hydrophobe de formule X et GpR est de formule VII' et GpC est de formule IX.

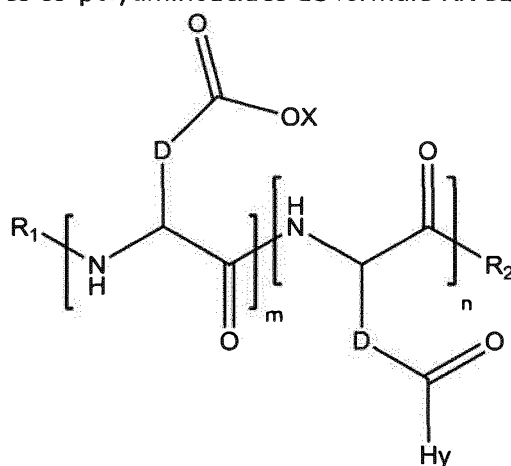
25

[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 XXXb ou XXXb'' dans laquelle R_1 est un radical hydrophobe de formule X et GpR est de formule VII' et GpC est de formule IX.

30

[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 formules XXXb ou XXXb' dans laquelle R₂ est un radical hydrophobe de formule X dans lesquelles r = 1 et GpR est de Formule VII.

[000128] 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 XX suivante :



formule XX

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,
- 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 C4 à C10, un benzyle, une unité « acide aminé » terminale et un pyroglutamate,
- 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 un ou des cycles carbonés saturés, insaturés et/ou aromatiques et/ou pouvant comporter des hétéroatomes, choisis dans le groupe
 5 constitué par O, N et S,
- au moins un des R₁ ou R₂ est un radical hydrophobe tel que ci-dessus défini,
 - X représente un H ou une entité cationique choisie dans le groupe
 10 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 $5 \leq n + m \leq 250$.
- 15 [000129] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que R₁ est un radical choisi dans le groupe constitué par un groupe acyle linéaire en C₂ à C₁₀, un groupe acyle ramifié en C₄ à C₁₀, un benzyle, une unité « acide aminé » terminale et un pyroglutamate.
- [000130] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est
 20 caractérisée en ce que R₁ est un radical choisi dans le groupe constitué par un groupe acyle linéaire en C₂ à C₁₀ ou un groupe acyle ramifié en C₄ à C₁₀.
- [000131] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est
 25 caractérisée en ce que le co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes est choisi parmi les co-polyaminoacides de formules XXX, XXXa, XXXb, XXXb' ou XXXb'' dans lesquels le co-polyaminoacide est choisi parmi les co-polyaminoacides dans lesquels le groupe D est un groupe -CH₂- (unité aspartique).
- [000132] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est
 30 caractérisée en ce que le co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes est choisi parmi les co-polyaminoacides de formules XXX, XXXa, XXXb, XXXb' ou XXXb'' dans lesquels le co-polyaminoacide est choisi parmi les co-polyaminoacides dans lesquels le groupe D est un groupe -CH₂-CH₂- (unité glutamique).
- 35 [000133] On définit par le ratio radical hydrophobe par insuline basale comme étant le ratio de leurs concentrations molaires respectives : [Hy]/[insuline basale] (mol/mol) pour obtenir les performances attendues, à savoir la solubilisation de l'insuline basale à

pH compris entre 6,0 et 8,0, la précipitation de l'insuline basale et la stabilité des compositions selon l'invention.

[000134] La valeur minimale du ratio radical hydrophobe par insuline basale [Hy]/[insuline basale], mesurée est la valeur à laquelle l'insuline basale est solubilisée, car la solubilisation est l'effet minimum à obtenir ; cette solubilisation conditionne tous les autres effets techniques qui ne peuvent être observés que si l'insuline basale est solubilisée à pH compris entre 6,0 et 8,0.

[000135] Dans les compositions selon l'invention, le ratio radical hydrophobe par insuline basale [Hy]/[insuline basale] peut être supérieur à la valeur minimale déterminée par la limite de solubilisation.

[000136] Dans un mode de réalisation, le ratio radical hydrophobe par insuline basale [Hy]/[insuline basale] ≤ 2 .

[000137] Dans un mode de réalisation, le ratio radical hydrophobe par insuline basale [Hy]/[insuline basale] $\leq 1,75$.

[000138] Dans un mode de réalisation, le ratio radical hydrophobe par insuline basale [Hy]/[insuline basale] $\leq 1,5$.

[000139] Dans un mode de réalisation, le ratio radical hydrophobe par insuline basale [Hy]/[insuline basale] $\leq 1,25$.

[000140] Dans un mode de réalisation, le ratio radical hydrophobe par insuline basale [Hy]/[insuline basale] $\leq 1,00$.

[000141] Dans un mode de réalisation, le ratio radical hydrophobe par insuline basale [Hy]/[insuline basale] $\leq 0,75$.

[000142] Dans un mode de réalisation, le ratio radical hydrophobe par insuline basale [Hy]/[insuline basale] $\leq 0,5$.

[000143] Dans un mode de réalisation, le ratio radical hydrophobe par insuline basale [Hy]/[insuline basale] $\leq 0,25$.

[000144] 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 0,007 et 0,3.

[000145] 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 0,01 et 0,3.

[000146] 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.

- [000147] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le radical hydrophobe répond à la formule X et le ratio M entre le nombre de radicaux hydrophobes et le nombre d'unités glutamiques ou aspartiques est compris entre 0,007 et 0,15.
- 5 [000148] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le radical hydrophobe répond à la formule X et le ratio M entre le nombre de radicaux hydrophobes et le nombre d'unités glutamiques ou aspartiques est compris entre 0,01 et 0,1.
- [000149] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le radical hydrophobe répond à la formule X et le ratio M entre le nombre de radicaux hydrophobes et le nombre d'unités glutamiques ou aspartiques est compris entre 0,02 et 0,08.
- 10 [000150] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le radical hydrophobe répond à la formule X dans laquelle le radical C_x comprend entre 9 et 10 atomes de carbone et le ratio M entre le nombre de radicaux hydrophobes et le nombre d'unités glutamiques ou aspartiques est compris entre 0,03 et 0,15.
- 15 [000151] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le radical hydrophobe répond à la formule X dans laquelle le radical C_x comprend entre 11 et 12 atomes de carbone et le ratio M entre le nombre de radicaux hydrophobes et le nombre d'unités glutamiques ou aspartiques est compris entre 0,015 et 0,1.
- 20 [000152] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le radical hydrophobe répond à la formule X dans laquelle le radical C_x comprend entre 11 et 12 atomes de carbone et le ratio M entre le nombre de radicaux hydrophobes et le nombre d'unités glutamiques ou aspartiques est compris entre 0,02 et 0,08.
- 25 [000153] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le radical hydrophobe répond à la formule X dans laquelle le radical C_x comprend entre 13 et 15 atomes de carbone et le ratio M entre le nombre de radicaux hydrophobes et le nombre d'unités glutamiques ou aspartiques est compris entre 0,01 et 0,1.
- 30 [000154] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le radical hydrophobe répond à la formule X dans laquelle le radical C_x comprend entre 13 et 15 atomes de carbone et le ratio M entre le nombre de radicaux hydrophobes et le nombre d'unités glutamiques ou aspartiques est compris entre 0,01 et 0,06.
- 35

[000155] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le radical hydrophobe répond à la formule X et le ratio M entre le nombre de radicaux hydrophobes et le nombre d'unités glutamiques ou aspartiques est compris entre 0,007 et 0,3.

5 [000156] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le radical hydrophobe répond à la formule X et le ratio M entre le nombre de radicaux hydrophobes et le nombre d'unités glutamiques ou aspartiques est compris entre 0,01 et 0,3.

10 [000157] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le radical hydrophobe répond à la formule X et le ratio M entre le nombre de radicaux hydrophobes et le nombre d'unités glutamiques ou aspartiques est compris entre 0,015 et 0,2.

15 [000158] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le radical hydrophobe répond à la formule X dans laquelle le radical Cx comprend entre 11 et 14 atomes de carbone et le ratio M entre le nombre de radicaux hydrophobes et le nombre d'unités glutamiques ou aspartiques est compris entre 0,1 et 0,2.

20 [000159] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le radical hydrophobe répond à la formule X dans laquelle le radical Cx comprend entre 15 et 16 atomes de carbone et le ratio M entre le nombre de radicaux hydrophobes et le nombre d'unités glutamiques ou aspartiques est compris entre 0,04 et 0,15.

25 [000160] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le radical hydrophobe répond à la formule X dans laquelle le radical Cx comprend entre 17 et 18 atomes de carbone et le ratio M entre le nombre de radicaux hydrophobes et le nombre d'unités glutamiques ou aspartiques est compris entre 0,02 et 0,06.

30 [000161] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le radical hydrophobe répond à la formule X dans laquelle le radical Cx comprend entre 19 et 25 atomes de carbone et le ratio M entre le nombre de radicaux hydrophobes et le nombre d'unités glutamiques ou aspartiques est compris entre 0,01 et 0,06.

35 [000162] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le radical hydrophobe répond à la formule X dans laquelle le radical Cx comprend entre 19 et 25 atomes de carbone et le ratio M entre le nombre de radicaux hydrophobes et le nombre d'unités glutamiques ou aspartiques est compris entre 0,01 et 0,05.

- [000163] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que $n + m$ est compris entre 10 et 200.
- [000164] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que $n + m$ est compris entre 15 et 150.
- 5 [000165] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que $n + m$ est compris entre 15 et 100.
- [000166] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que $n + m$ est compris entre 15 et 80.
- [000167] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est
10 caractérisée en ce que $n + m$ est compris entre 15 et 65.
- [000168] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que $n + m$ est compris entre 20 et 60.
- [000169] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que $n + m$ est compris entre 20 et 50.
- 15 [000170] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que $n + m$ est compris entre 20 et 40.
- [000171] L'invention concerne également une méthode de préparation de compositions injectables stables.
20
- [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.
- [000173] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est
25 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.
- [000174] 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
30 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.).
- [000175] 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
35 polymérisation d'un dérivé de N-carboxyanhydride d'acide glutamique.
- [000176] 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 poly-glutamate de méthyle (GluOMe-NCA), le N-carboxyanhydride poly-glutamate de benzyle (GluOBzl-NCA) et le N-carboxyanhydride poly glutamate de t-butyle (GluOtBu-NCA).

[000177] Dans un mode de réalisation, le dérivé de N-carboxyanhydride d'acide glutamique est le N-carboxyanhydride poly-L-glutamate de méthyle (L-GluOMe-NCA).

[000178] Dans un mode de réalisation, le dérivé de N-carboxyanhydride d'acide glutamique est le N-carboxyanhydride poly-L-glutamate de benzyle (L-GluOBzl-NCA).

[000179] 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.).

[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 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.

[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 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'hexaméthylsilazane 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.).

[000182] 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 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.

[000183] 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 effectuée par hydrogénation.

[000184] Dans un mode de réalisation, cette étape d'hydrolyse de groupements ester est une hydrolyse en milieu acide.

[000185] Dans un mode de réalisation, cette étape d'hydrolyse de groupements ester est effectuée par hydrogénation.

[000186] 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.

5 [000187] 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 d'un polyaminoacide de plus haut poids moléculaire.

[000188] 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.

10 [000189] 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.

15 [000190] 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 choisi dans le groupe constitué par le polyglutamate de sodium et le polyaspartate de sodium.

20 [000191] 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.

[000192] 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.

25 [000193] 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 bien connus de l'homme de l'art.

30 [000194] 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.

35 [000195] 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.).

[000196] Dans la suite, les unités utilisées sont pour les insulines celles recommandées par les pharmacopées dont les correspondances en mg/ml sont données dans le tableau ci-après :

Insuline	Pharmacopée EP 8.0 (2014)	Pharmacopée US - USP38 (2015)
Aspart	1U = 0,0350 mg d'insuline aspart	1 USP = 0,0350 mg d'insuline aspart
Lispro	1U = 0,0347 mg d'insuline lispro	1 USP = 0,0347 mg d'insuline lispro
Humaine	1UI = 0,0347 mg d'insuline humaine	1 USP = 0,0347 mg d'insuline humaine
Glargine	1U = 0,0364 mg d'insuline glargine	1 USP = 0,0364 mg d'insuline glargine
Porcine	1UI = 0,0345 mg d'insuline porcine	1 USP = 0,0345 mg d'insuline porcine
Bovine	1UI = 0,0342 mg d'insuline bovine	1 USP = 0,0342 mg d'insuline bovine

5

[000197] On entend par insuline basale dont le point isoélectrique est compris entre 5,8 et 8,5 une insuline insoluble à pH 7 et dont la durée d'action est comprise entre 8 et 24 heures ou supérieure dans les modèles standards de diabète.

[000198] Ces insulines basales dont le point isoélectrique est compris entre 5,8 et 10 8,5 sont des insulines recombinantes dont la structure primaire a été modifiée principalement par introduction d'acides aminés basiques comme l'Arginine ou la Lysine. Elles sont décrites par exemple dans les brevets, demandes de brevets ou publications suivants WO 2003/053339, WO 2004/096854, US 5,656,722 et US 6,100,376 dont le contenu est incorporé par référence.

15 [000199] Dans un mode de réalisation, l'insuline basale dont le point isoélectrique est compris entre 5,8 et 8,5 est l'insuline glargine. L'insuline glargine est commercialisée sous la marque Lantus® (100 U/ml) ou Toujeo® (300 U/ml) par SANOFI.

[000200] Dans un mode de réalisation, l'insuline basale dont le point isoélectrique est compris entre 5,8 et 8,5 est une insuline glargine biosimilaire.

20 [000201] Une insuline glargine biosimilaire est en voie de commercialisation sous la marque Abasaglar® ou Basaglar® par ELI LILLY.

[000202] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention comprennent entre 40 et 500 U/mL d'insuline basale dont le point isoélectrique est 25 compris entre 5,8 et 8,5.

[000203] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention comprennent 40 U/mL d'insuline basale dont le point isoélectrique est compris entre 5,8 et 8,5.

- [000204] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention comprennent 100 U/mL (soit environ 3,6 mg/mL) d'insuline basale dont le point isoélectrique est compris entre 5,8 et 8,5.
- 5 [000205] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention comprennent 150 U/mL d'insuline basale dont le point isoélectrique est compris entre 5,8 et 8,5.
- [000206] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention comprennent 200 U/mL d'insuline basale dont le point isoélectrique est compris entre 5,8 et 8,5.
- 10 [000207] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention comprennent 225 U/mL d'insuline basale dont le point isoélectrique est compris entre 5,8 et 8,5.
- [000208] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention comprennent 250 U/mL d'insuline basale dont le point isoélectrique est compris entre 5,8 et 8,5.
- 15 [000209] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention comprennent 300 U/mL d'insuline basale dont le point isoélectrique est compris entre 5,8 et 8,5.
- [000210] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention comprennent 400 U/mL d'insuline basale dont le point isoélectrique est compris entre 5,8 et 8,5.
- 20 [000211] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention comprennent 500 U/mL d'insuline basale dont le point isoélectrique est compris entre 5,8 et 8,5.
- 25 [000212] Dans un mode de réalisation, le ratio massique entre l'insuline basale, dont le point isoélectrique est compris entre 5,8 et 8,5, et le co-polyaminoacide, soit co-polyaminoacide /insuline basale, est compris entre 0,2 et 8.
- [000213] Dans un mode de réalisation, le ratio massique est compris entre 0,2 et 6.
- [000214] Dans un mode de réalisation, le ratio massique est compris entre 0,2 et 5.
- 30 [000215] Dans un mode de réalisation, le ratio massique est compris entre 0,2 et 4.
- [000216] Dans un mode de réalisation, le ratio massique est compris entre 0,2 et 3.
- [000217] Dans un mode de réalisation, le ratio massique est compris entre 0,2 et 2.
- [000218] Dans un mode de réalisation, le ratio massique est compris entre 0,2 et 1.
- 35 [000219] Dans un mode de réalisation, la concentration en co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes est au plus de 60 mg/mL.
- [000220] 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.

- [000221] Dans un mode de réalisation, la concentration en co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes est au plus de 20 mg/mL.
- [000222] 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.
- 5 [000223] Dans un mode de réalisation, la concentration en co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes est au plus 5 mg/ml.
- [000224] Dans un mode de réalisation, la concentration en co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes est au plus 2,5 mg/ml.
- 10 [000225] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention comprennent en outre une insuline prandiale. Les insulines prandiales sont solubles à pH 7.
- [000226] On entend par insuline prandiale une insuline dite rapide ou « regular ».
- [000227] Les insulines prandiales dites rapides sont des insulines qui doivent
- 15 répondre aux besoins provoqués par l'ingestion des protéines et des glucides durant un repas, elles doivent agir en moins de 30 minutes.
- [000228] Dans un mode de réalisation, l'insuline prandiale dite « regular » est de l'insuline humaine.
- [000229] Dans un mode de réalisation, l'insuline prandiale est une insuline humaine
- 20 recombinante telle que décrite dans la Pharmacopée Européenne et la Pharmacopée américaine.
- [000230] L'insuline humaine est par exemple commercialisée sous les marques Humulin® (ELI LILLY) et Novolin® (NOVO NORDISK).
- 25 [000231] Les insulines prandiales dites très rapides (fast acting) sont des insulines qui sont obtenues par recombinaison et dont la structure primaire a été modifiée pour diminuer leur temps d'action.
- [000232] Dans un mode de réalisation, les insulines prandiales dites très rapides (fast acting) sont choisies dans le groupe comprenant l'insuline lispro (Humalog®), l'insuline
- 30 glulisine (Apidra®) et l'insuline aspart (NovoLog®).
- [000233] Dans un mode de réalisation, l'insuline prandiale est l'insuline lispro.
- [000234] Dans un mode de réalisation, l'insuline prandiale est l'insuline glulisine.
- [000235] Dans un mode de réalisation, l'insuline prandiale est l'insuline aspart.
- [000236] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention
- 35 comprennent au total entre 60 et 800 U/mL d'insuline avec une combinaison d'insuline prandiale et d'insuline basale dont le point isoélectrique est compris entre 5,8 et 8,5.

[000237] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention comprennent au total entre 100 et 500 U/mL d'insuline avec une combinaison d'insuline prandiale et d'insuline basale dont le point isoélectrique est compris entre 5,8 et 8,5.

5 [000238] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention comprennent au total 800 U/mL d'insuline avec une combinaison d'insuline prandiale et d'insuline basale dont le point isoélectrique est compris entre 5,8 et 8,5.

[000239] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention comprennent au total 700 U/mL d'insuline avec une combinaison d'insuline prandiale et d'insuline basale dont le point isoélectrique est compris entre 5,8 et 8,5.

10 [000240] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention comprennent au total 600 U/mL d'insuline avec une combinaison d'insuline prandiale et d'insuline basale dont le point isoélectrique est compris entre 5,8 et 8,5.

[000241] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention comprennent au total 500 U/mL d'insuline avec une combinaison d'insuline prandiale et d'insuline basale dont le point isoélectrique est compris entre 5,8 et 8,5.

15 [000242] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention comprennent au total 400 U/mL d'insuline avec une combinaison d'insuline prandiale et d'insuline basale dont le point isoélectrique est compris entre 5,8 et 8,5.

[000243] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention comprennent au total 300 U/mL d'insuline avec une combinaison d'insuline prandiale et d'insuline basale dont le point isoélectrique est compris entre 5,8 et 8,5.

20 [000244] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention comprennent au total 266 U/mL d'insuline avec une combinaison d'insuline prandiale et d'insuline basale dont le point isoélectrique est compris entre 5,8 et 8,5.

25 [000245] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention comprennent au total 200 U/mL d'insuline avec une combinaison d'insuline prandiale et d'insuline basale dont le point isoélectrique est compris entre 5,8 et 8,5.

[000246] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention comprennent au total 100 U/mL d'insuline avec une combinaison d'insuline prandiale et d'insuline basale dont le point isoélectrique est compris entre 5,8 et 8,5.

30 [000247] Les proportions entre l'insuline basale dont le point isoélectrique est compris entre 5,8 et 8,5 et l'insuline prandiale sont par exemple en pourcentage de 25/75, 30/70, 40/60, 50/50, 60/40, 63/37, 70/30, 75/25, 80/20, 83/17, 90/10 pour des formulations telles que décrites ci-dessus comprenant de 60 à 800 U/mL. Cependant toute autre proportion peut être réalisée.

[000248] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention comprennent en outre une hormone gastrointestinale.

[000249] On entend par « hormones gastrointestinales », les hormones choisies dans le groupe constitué par le GLP-1 RA (Glucagon like peptide-1 receptor agonist) et le GIP (Glucose-dependent insulintropic peptide), l'oxyntomoduline (un dérivé du proglucagon), 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.

[000250] Dans un mode de réalisation, les hormones gastro-intestinales sont des analogues ou dérivés de GLP-1 RA 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.

[000251] Dans un mode de réalisation, l'hormone gastro-intestinale est le pramlintide ou Symlin® (ASTRA-ZENECA).

[000252] Dans un mode de réalisation, l'hormone gastrointestinale est l'exenatide ou Byetta®, ses analogues ou dérivés et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

[000253] Dans un mode de réalisation, l'hormone gastrointestinale est le liraglutide ou Victoza®, ses analogues ou dérivés et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

[000254] Dans un mode de réalisation, l'hormone gastrointestinale est le lixisenatide ou Lyxumia®, ses analogues ou dérivés et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

[000255] Dans un mode de réalisation, l'hormone gastrointestinale est l'albiglutide ou Tanzeum®, ses analogues ou dérivés et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

[000256] Dans un mode de réalisation, l'hormone gastrointestinale est le dulaglutide ou Trulicity®, ses analogues ou dérivés et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

[000257] Dans un mode de réalisation, l'hormone gastrointestinale est le pramlintide ou Symlin®, ses analogues ou dérivés et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

[000258] 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 pourcentage d'homologie admis pour la présente définition d'un analogue est de 50 %.

[000259] 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 liaisons covalentes, pour introduire des substituants.

[000260] Dans un mode de réalisation, le substituant est choisi dans le groupe constitué des chaînes grasses.

5 [000261] Dans un mode de réalisation, la concentration en hormone gastrointestinale est comprise dans un intervalle de 0,01 à 100 mg/mL.

[000262] 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.

10 [000263] 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.

[000264] Dans un mode de réalisation, la concentration en lixisenatide, ses analogues ou dérivés et leurs sels pharmaceutiquement acceptables est comprise dans
15 un intervalle de 0,01 à 1 mg/mL.

[000265] Dans un mode de réalisation, la concentration en albiglutide, ses analogues ou dérivés et leurs sels pharmaceutiquement acceptables est comprise entre 5 à 100 mg/mL.

[000266] Dans un mode de réalisation, la concentration en dulaglutide, ses
20 analogues ou dérivés et leurs sels pharmaceutiquement acceptables est comprise entre 0,1 à 10 mg/mL.

[000267] Dans un mode de réalisation, la concentration en pramlintide, ses analogues ou dérivés et leurs sels pharmaceutiquement acceptables est comprise entre
25 0,1 à 5 mg/mL.

[000268] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention sont réalisées par mélange de solutions commerciales d'insuline basale dont le point isoélectrique est compris entre 5,8 et 8,5 et de solutions commerciales de GLP-1 RA, d'analogue ou de dérivé de GLP-1 RA en ratios volumiques compris dans un intervalle
30 de 10/90 à 90/10.

[000269] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention comprend une dose journalière d'insuline basale et une dose journalière d'hormone gastro-intestinale.

[000270] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention comprennent entre 40 U/mL et 500 U/mL d'insuline basale dont le point isoélectrique
35 est compris entre 5,8 et 8,5 et, entre 0,05 et 0,5 mg/mL d'exenatide.

- [000271] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention comprennent entre 40 U/mL et 500 U/mL d'insuline basale dont le point isoélectrique est compris entre 5,8 et 8,5 et, de 1 à 10 mg/mL de liraglutide.
- 5 [000272] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention comprennent entre 40 U/mL et 500 U/mL d'insuline basale dont le point isoélectrique est compris entre 5,8 et 8,5 et, de 0,01 à 1 mg/mL de lixisenatide.
- [000273] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention comprennent entre 40 U/mL et 500 U/mL d'insuline basale dont le point isoélectrique est compris entre 5,8 et 8,5 et, de 5 à 100 mg/mL d'albiglutide.
- 10 [000274] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention comprennent entre 40 U/mL et 500 U/mL d'insuline basale dont le point isoélectrique est compris entre 5,8 et 8,5 et, de 0,1 à 10 mg/mL de dulaglutide.
- [000275] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention comprennent 500 U/mL d'insuline basale dont le point isoélectrique est compris entre
- 15 5,8 et 8,5 et, de 0,04 à 0,5 mg/mL d'exenatide.
- [000276] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention comprennent 500 U/mL d'insuline basale dont le point isoélectrique est compris entre 5,8 et 8,5 et, de 1 à 10 mg/mL de liraglutide.
- [000277] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention
- 20 comprennent 500 U/mL d'insuline basale dont le point isoélectrique est compris entre 5,8 et 8,5 et, de 0,01 à 1 mg/mL de lixisenatide.
- [000278] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention comprennent 500 U/mL d'insuline basale dont le point isoélectrique est compris entre 5,8 et 8,5 et, de 5 à 100 mg/mL d'albiglutide.
- 25 [000279] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention comprennent 500 U/mL d'insuline basale dont le point isoélectrique est compris entre 5,8 et 8,5 et, de 0,1 à 10 mg/mL de dulaglutide.
- [000280] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention comprennent 400 U/mL d'insuline basale dont le point isoélectrique est compris entre
- 30 5,8 et 8,5 et, de 0,04 à 0,5 mg/mL d'exenatide.
- [000281] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention comprennent 400 U/mL d'insuline basale dont le point isoélectrique est compris entre 5,8 et 8,5 et, de 1 à 10 mg/mL de liraglutide.
- [000282] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention
- 35 comprennent 400 U/mL d'insuline basale dont le point isoélectrique est compris entre 5,8 et 8,5 et, de 0,01 à 1 mg/mL de lixisenatide.

- [000283] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention comprennent 400 U/mL d'insuline basale dont le point isoélectrique est compris entre 5,8 et 8,5 et, de 5 à 100 mg/mL d'albiglutide.
- 5 [000284] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention comprennent 400 U/mL d'insuline basale dont le point isoélectrique est compris entre 5,8 et 8,5 et, de 0,1 à 10 mg/mL de dulaglutide.
- [000285] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention comprennent 300 U/mL d'insuline basale dont le point isoélectrique est compris entre 5,8 et 8,5 et, de 0,04 à 0,5 mg/mL d'exenatide.
- 10 [000286] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention comprennent 300 U/mL d'insuline basale dont le point isoélectrique est compris entre 5,8 et 8,5 et, de 1 à 10 mg/mL de liraglutide.
- [000287] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention comprennent 300 U/mL d'insuline basale dont le point isoélectrique est compris entre 15 5,8 et 8,5 et, de 0,01 à 1 mg/mL de lixisenatide.
- [000288] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention comprennent 300 U/mL d'insuline basale dont le point isoélectrique est compris entre 5,8 et 8,5 et, de 5 à 100 mg/mL d'albiglutide.
- [000289] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention comprennent 300 U/mL d'insuline basale dont le point isoélectrique est compris entre 20 5,8 et 8,5 et, de 0,1 à 10 mg/mL de dulaglutide.
- [000290] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention comprennent 225 U/mL d'insuline basale dont le point isoélectrique est compris entre 5,8 et 8,5 et, de 0,04 à 0,5 mg/mL d'exenatide.
- 25 [000291] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention comprennent 225 U/mL d'insuline basale dont le point isoélectrique est compris entre 5,8 et 8,5 et, de 1 à 10 mg/mL de liraglutide.
- [000292] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention comprennent 225 U/mL d'insuline basale dont le point isoélectrique est compris entre 30 5,8 et 8,5 et, de 0,01 à 1 mg/mL de lixisenatide.
- [000293] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention comprennent 225 U/mL d'insuline basale dont le point isoélectrique est compris entre 5,8 et 8,5 et, de 5 à 100 mg/mL d'albiglutide.
- [000294] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention comprennent 225 U/mL d'insuline basale dont le point isoélectrique est compris entre 35 5,8 et 8,5 et, de 0,1 à 10mg/mL de dulaglutide.

- [000295] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention comprennent 200 U/mL d'insuline basale dont le point isoélectrique est compris entre 5,8 et 8,5 et, de 0,04 à 0,5 mg/mL d'exenatide.
- 5 [000296] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention comprennent 200 U/mL d'insuline basale dont le point isoélectrique est compris entre 5,8 et 8,5 et, de 1 à 10 mg/mL de liraglutide.
- [000297] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention comprennent 200 U/mL d'insuline basale dont le point isoélectrique est compris entre 5,8 et 8,5 et, de 0,01 à 1 mg/mL de lixisenatide.
- 10 [000298] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention comprennent 200 U/mL d'insuline basale dont le point isoélectrique est compris entre 5,8 et 8,5 et, de 5 à 100 mg/mL d'albiglutide.
- [000299] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention comprennent 200 U/mL d'insuline basale dont le point isoélectrique est compris entre 15 5,8 et 8,5 et, de 0,1 à 10 mg/mL de dulaglutide.
- [000300] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention comprennent 100 U/mL (soit environ 3,6 mg/mL) d'insuline basale dont le point isoélectrique est compris entre 5,8 et 8,5 et, de 0,04 à 0,5 mg/mL d'exenatide.
- [000301] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention 20 comprennent 100 U/mL (soit environ 3,6 mg/mL) d'insuline basale dont le point isoélectrique est compris entre 5,8 et 8,5 et, de 1 à 10 mg/mL de liraglutide.
- [000302] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention comprennent 100 U/mL (soit environ 3,6 mg/mL) d'insuline basale dont le point isoélectrique est compris entre 5,8 et 8,5 et, de 0,01 à 1 mg/mL de lixisenatide.
- 25 [000303] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention comprennent 100 U/mL d'insuline basale dont le point isoélectrique est compris entre 5,8 et 8,5 et, de 5 à 100 mg/mL d'albiglutide.
- [000304] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention comprennent 100 U/mL d'insuline basale dont le point isoélectrique est compris entre 30 5,8 et 8,5 et, de 0,1 à 10 mg/mL de dulaglutide.
- [000305] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention comprennent 40 U/mL d'insuline basale dont le point isoélectrique est compris entre 5,8 et 8,5 et, de 0,04 à 0,5 mg/mL d'exenatide.
- 35 [000306] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention comprennent 40 U/mL d'insuline basale dont le point isoélectrique est compris entre 5,8 et 8,5 et, de 1 à 10 mg/mL de liraglutide.

[000307] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention comprennent 40 U/mL d'insuline basale dont le point isoélectrique est compris entre 5,8 et 8,5 et, de 0,01 à 1 mg/mL de lixisenatide.

5 [000308] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention comprennent 40 U/mL d'insuline basale dont le point isoélectrique est compris entre 5,8 et 8,5 et, de 5 à 100 mg/mL d'albiglutide.

[000309] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention comprennent 40 U/mL d'insuline basale dont le point isoélectrique est compris entre 5,8 et 8,5 et, de 0,1 à 10 mg/mL de dulaglutide.

10 [000310] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention comprennent en outre des sels de zinc à une concentration comprise entre 0 et 5000 μM .

15 [000311] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention comprennent en outre des sels de zinc à une concentration comprise entre 0 et 4000 μM .

[000312] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention comprennent en outre des sels de zinc à une concentration comprise entre 0 et 3000 μM .

20 [000313] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention comprennent en outre des sels de zinc à une concentration comprise entre 0 et 2000 μM .

[000314] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention comprennent en outre des sels de zinc à une concentration comprise entre 0 et 1000 μM .

25 [000315] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention comprennent en outre des sels de zinc à une concentration comprise entre 50 et 600 μM .

30 [000316] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention comprennent en outre des sels de zinc à une concentration comprise entre 100 et 500 μM .

[000317] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention comprennent en outre des sels de zinc à une concentration comprise entre 200 et 500 μM .

35 [000318] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention comprennent en outre des tampons.

[000319] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention comprennent des tampons à des concentrations comprises entre 0 et 100 mM.

- [000320] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention comprennent des tampons à des concentrations comprises entre 15 et 50 mM.
- [000321] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention comprennent un tampon choisi dans le groupe constitué par un tampon phosphate, le
- 5 Tris (trishydroxyméthylaminométhane) et le citrate de sodium.
- [000322] Dans un mode de réalisation, le tampon est le phosphate de sodium.
- [000323] Dans un mode de réalisation, le tampon est le Tris (trishydroxyméthylaminométhane).
- [000324] Dans un mode de réalisation, le tampon est le citrate de sodium.
- 10 [000325] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention comprennent en outre des conservateurs.
- [000326] Dans un mode de réalisation, les conservateurs sont choisis dans le groupe constitué par le m-crésol et le phénol, seuls ou en mélange.
- [000327] Dans un mode de réalisation, la concentration des conservateurs est
- 15 comprise entre 10 et 50 mM.
- [000328] Dans un mode de réalisation, la concentration des conservateurs est comprise entre 10 et 40 mM.
- [000329] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention comprennent en outre un tensioactif.
- 20 [000330] Dans un mode de réalisation, le tensioactif est choisi dans le groupe constitué par le propylène glycol et le polysorbate.
- [000331] Les compositions selon l'invention peuvent en outre comprendre des additifs tels que des agents de tonicité.
- [000332] Dans un mode de réalisation, les agents de tonicité sont choisis dans le
- 25 groupe constitué par la glycérine, le chlorure de sodium, le mannitol et la glycine.
- [000333] Les compositions selon l'invention peuvent comprendre en outre tous les excipients conformes aux pharmacopées et compatibles avec les insulines utilisées aux concentrations d'usage.
- [000334] L'invention concerne également une formulation pharmaceutique selon
- 30 l'invention, caractérisée en ce qu'elle est obtenue par séchage et/ou lyophilisation.
- [000335] Dans le cas des libérations locale et systémique, les modes d'administration envisagés sont par voie intraveineuse, sous-cutanée, intradermique ou intramusculaire.
- [000336] Les voies d'administration transdermique, orale, nasale, vaginale, oculaire, buccale, pulmonaire sont également envisagées.
- 35 [000337] L'invention concerne également des formulations unidoses à pH compris entre 6,0 et 8,0 comprenant une insuline basale dont le point isoélectrique est compris entre 5,8 et 8,5.

- [000338] L'invention concerne également des formulations unidoses à pH compris entre 6,0 et 8,0 comprenant une insuline basale dont le point isoélectrique est compris entre 5,8 et 8,5 et une insuline prandiale.
- 5 [000339] L'invention concerne également des formulations unidoses à pH compris entre 6,0 et 8,0 comprenant une insuline basale dont le point isoélectrique est compris entre 5,8 et 8,5 et une hormone gastrointestinale, telle que définie précédemment.
- [000340] L'invention concerne également des formulations unidoses à pH compris entre 6,0 et 8,0 comprenant une insuline basale dont le point isoélectrique est compris entre 5,8 et 8,5, une insuline prandiale et une hormone gastrointestinale, telle que
10 définie précédemment.
- [000341] L'invention concerne également des formulations unidoses à pH compris entre 6,6 et 7,8 comprenant une insuline basale dont le point isoélectrique est compris entre 5,8 et 8,5.
- [000342] L'invention concerne également des formulations unidoses à pH compris
15 entre 6,6 et 7,8 comprenant une insuline basale dont le point isoélectrique est compris entre 5,8 et 8,5 et une insuline prandiale.
- [000343] L'invention concerne également des formulations unidoses à pH compris entre 6,6 et 7,8 comprenant une insuline basale dont le point isoélectrique est compris entre 5,8 et 8,5 et une hormone gastrointestinale, telle que définie précédemment.
- 20 [000344] L'invention concerne également des formulations unidoses à pH compris entre 6,6 et 7,8 comprenant une insuline basale dont le point isoélectrique est compris entre 5,8 et 8,5, une insuline prandiale et une hormone gastrointestinale, telle que définie précédemment.
- [000345] L'invention concerne également des formulations unidoses à pH compris
25 entre 6,6 et 7,6 comprenant une insuline basale dont le point isoélectrique est compris entre 5,8 et 8,5.
- [000346] L'invention concerne également des formulations unidoses à pH compris entre 6,6 et 7,6 comprenant une insuline basale dont le point isoélectrique est compris entre 5,8 et 8,5 et une insuline prandiale.
- 30 [000347] L'invention concerne également des formulations unidoses à pH compris entre 6,6 et 7,6 comprenant une insuline basale dont le point isoélectrique est compris entre 5,8 et 8,5 et une hormone gastrointestinale, telle que définie précédemment.
- [000348] L'invention concerne également des formulations unidoses à pH compris
35 entre 6,6 et 7,6 comprenant une insuline basale dont le point isoélectrique est compris entre 5,8 et 8,5, une insuline prandiale et une hormone gastrointestinale, telle que définie précédemment.
- [000349] Dans un mode de réalisation, les formulations unidoses comprennent en outre un co-polyaminoacide tel que défini précédemment.

- [000350] Dans un mode de réalisation, les formulations sont sous forme d'une solution injectable.
- [000351] Dans un mode de réalisation, l'insuline basale dont le point isoélectrique est compris entre 5,8 et 8,5 est l'insuline glargine.
- 5 [000352] Dans un mode de réalisation, l'insuline prandiale est l'insuline humaine.
- [000353] Dans un mode de réalisation, l'insuline est une insuline humaine recombinante telle que décrite dans la Pharmacopée Européenne et la Pharmacopée américaine.
- 10 [000354] Dans un mode de réalisation, l'insuline prandiale est choisie dans le groupe comprenant l'insuline lispro (Humalog®), l'insuline glulisine (Apidra®) et l'insuline aspart (NovoLog®).
- [000355] Dans un mode de réalisation, l'insuline prandiale est l'insuline lispro.
- [000356] Dans un mode de réalisation, l'insuline prandiale est l'insuline glulisine.
- 15 [000357] Dans un mode de réalisation, l'insuline prandiale est l'insuline aspart.
- [000358] 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.
- 20 [000359] Dans un mode de réalisation, l'hormone gastrointestinale est l'exenatide.
- [000360] Dans un mode de réalisation, l'hormone gastrointestinale est le liraglutide.
- [000361] Dans un mode de réalisation, l'hormone gastrointestinale est le lixisenatide.
- [000362] Dans un mode de réalisation, l'hormone gastrointestinale est l'albiglutide.
- [000363] Dans un mode de réalisation, l'hormone gastrointestinale est le dulaglutide.
- 25 [000364] La solubilisation à pH compris entre 6,0 et 8,0 des insulines basales dont le point isoélectrique est compris entre 5,8 et 8,5, par les co-polyaminoacides porteurs de charges carboxylates et d'au moins un radical hydrophobe selon l'invention, peut être constatée et contrôlée de manière simple, à l'œil nu, grâce à un changement d'aspect de la solution.
- 30 [000365] La solubilisation à pH compris entre 6,6 et 7,8 des insulines basales dont le point isoélectrique est compris entre 5,8 et 8,5, par les co-polyaminoacides porteurs de charges carboxylates et d'au moins un radical hydrophobe selon l'invention, peut être constatée et contrôlée de manière simple, à l'œil nu, grâce à un changement d'aspect de la solution.
- 35 [000366] Par ailleurs et de façon toute aussi importante, la demanderesse a pu vérifier qu'une insuline basale dont le point isoélectrique est compris entre 5,8 et 8,5, solubilisée à pH compris entre 6,0 et 8,0 en présence d'un co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et d'au moins un radical hydrophobe selon l'invention conserve

son action d'insuline lente que ce soit seule ou en combinaison avec une insuline prandiale ou une hormone gastrointestinale.

[000367] La demanderesse a également pu vérifier qu'une insuline prandiale mélangée à pH compris entre 6,0 et 8,0 en présence d'un co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et d'au moins un radical hydrophobe selon l'invention et d'une
5 insuline basale dont le point isoélectrique est compris entre 5,8 et 8,5, conserve son action d'insuline rapide.

[000368] La préparation d'une composition selon l'invention présente l'avantage de pouvoir être réalisée par simple mélange d'une solution aqueuse d'insuline basale dont
10 le point isoélectrique est compris entre 5,8 et 8,5, et d'un co-polyaminoacide porteur 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 compris entre 6 et 8.

[000369] La préparation d'une composition selon l'invention présente l'avantage de pouvoir être réalisée par simple mélange d'une solution aqueuse d'insuline basale dont
15 le point isoélectrique est compris entre 5,8 et 8,5, d'une solution d'insuline prandiale, et d'un co-polyaminoacide porteur 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 compris entre 6 et 8.

[000370] La préparation d'une composition selon l'invention présente l'avantage de pouvoir être réalisée par simple mélange d'une solution aqueuse d'insuline basale dont
20 le point isoélectrique est compris entre 5,8 et 8,5, d'une solution de GLP-1 RA, un analogue ou un dérivé de GLP-1 RA, et d'un co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et d'au moins un radical hydrophobe selon l'invention, en solution aqueuse
25 ou sous forme lyophilisée. Si nécessaire, le pH de la préparation est ajusté à pH compris entre 6 et 8.

[000371] La préparation d'une composition selon l'invention présente l'avantage de pouvoir être réalisée par simple mélange d'une solution aqueuse d'insuline basale dont
30 le point isoélectrique est compris entre 5,8 et 8,5, d'une solution d'insuline prandiale, d'une solution de GLP-1 RA ou d'un analogue ou dérivé de GLP-1 RA et d'un co-polyaminoacide porteur 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 compris entre 6 et 8.

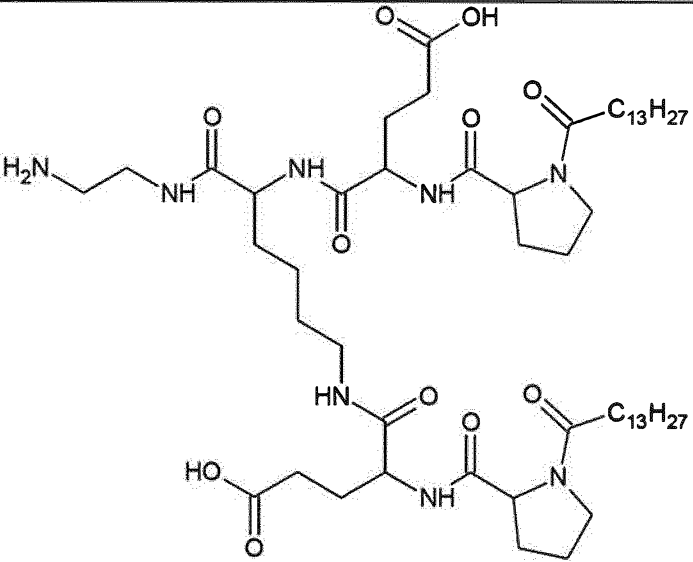
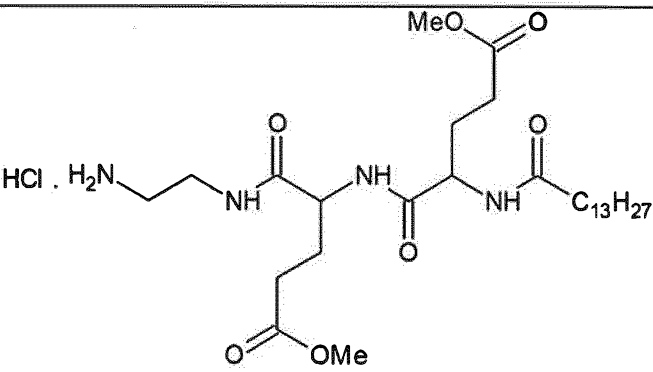
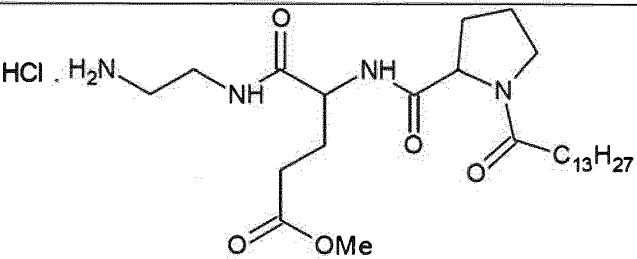
[000372] Dans un mode de réalisation, le mélange d'insuline basale et de co-polyaminoacide est concentré par ultrafiltration avant le mélange avec l'insuline prandiale en solution aqueuse ou sous forme lyophilisée.
35

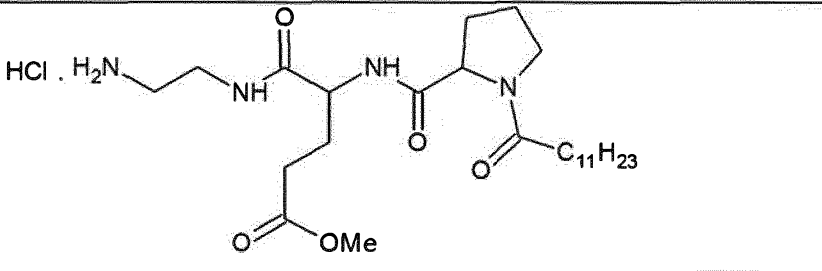
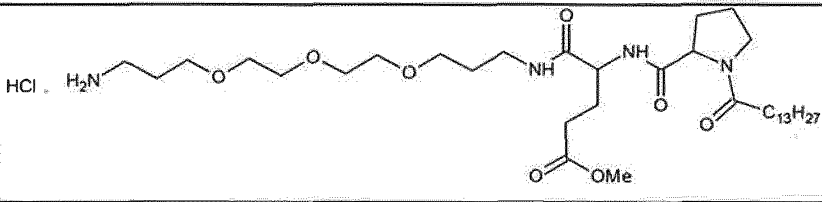
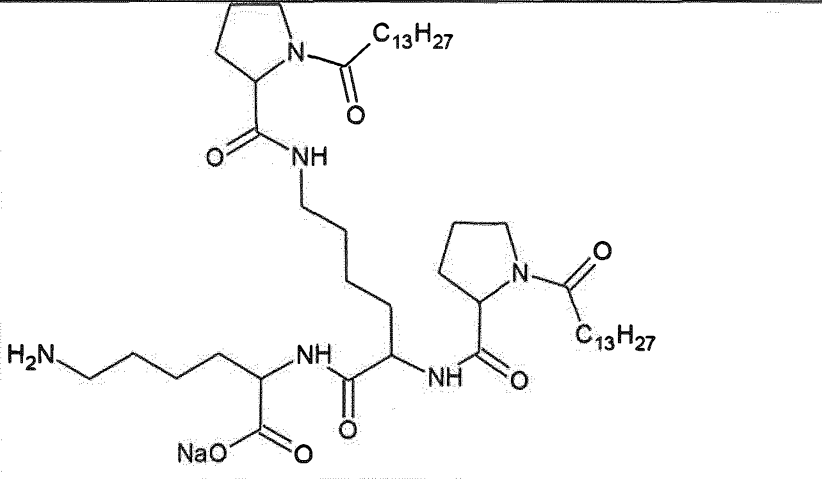
[000373] Si nécessaire, la composition du mélange est ajustée en excipients tels que glycérine, m-crésol, chlorure de zinc, et polysorbate (Tween®) par ajout de solutions

concentrées de ces excipients au sein du mélange. Si nécessaire, le pH de la préparation est ajusté à pH compris entre 6 et 8.

Partie A - Synthèse des radicaux hydrophobes

5

Molécule Hydrophobe	Structure
A1	
A2	
A3	

A4	
A5	
A7	

Exemple A1 : molécule A1

Molécule 1 : Produit obtenu par la réaction entre le Fmoc-Lys(Fmoc)-OH et la résine 2-
5 Cl-trityl chloride.

[000374] 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
15 du dichlorométhane (3 x 60 mL), du DMF (2 x 60 mL), du dichlorométhane (2 x 60 mL),
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.

5 [000375] La molécule 1, préalablement lavée au DMF, est traitée avec un mélange DMF/pipéridine 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).

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

[000376] 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).
15 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).

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

[000377] 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).

25

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

[000378] 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.

30

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.

[000379] 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
35 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 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)

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

10 [000380] 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
15 agité 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
20 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).

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

Molécule A1

[000381] 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
30 dans le dioxane (7,27 mL) 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
35 par co-évaporation au toluène. Un solide blanc de molécule A1 est obtenu.

Rendement : 1,64 g (80 %)

RMN ¹H (D₂O, 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 ([M+H]⁺) : 1061,8).

Exemple A2 : molécule A2

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

[000382] 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 10 48 h tout en remontant la température à l'ambiante, filtré sur 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 15 d'acétate d'éthyle (AcOEt, 100 mL) puis d'une solution aqueuse de Na₂CO₃ à 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 Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Un solide blanc de molécule 8 est obtenu.

20 Rendement : 47,11 g (84 %)

RMN ¹H (CDCl₃, 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 ([M+H]⁺) : 372,3).

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

[000383] 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 30 l'acétonitrile.

Rendement : 24,0 g (49 %)

RMN ¹H (DMSO-d₆, 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).

35 LC/MS (ESI+) : 515,3 (calculé ([M+H]⁺) : 515,3).

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

[000384] 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), 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 NaHCO₃ (2 x 300 mL), une solution aqueuse de HCl 1 N (2 x 300 mL), une solution aqueuse saturée en NaCl (500 mL). Du méthanol (40 mL) est ajouté, la phase organique est séchée sur Na₂SO₄, 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 %)

15 RMN ¹H (CDCl₃, ppm) : 0,87 (3H) ; 1,07-1,68 (22H) ; 1,42 (9H) ; 1,97-2,18 (4H) ; 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 ([M+H]⁺) : 657,4).

20 **Molécule A2**

[000385] 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), 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 %)

25 RMN ¹H (DMSO-d₆, 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 (3H) ; 4,17-4,24 (2H) ; 7,95-8,08 (5H) ; 8,14 (1H).

30 LC/MS (ESI+) : 557,3 (calculé ([M+H]⁺) : 557,4).

Exemple A3 : molécule A3

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

[000386] A une solution de L-proline (300,40 g, 2,61 mol) dans de la soude aqueuse
 5 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
 10 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
 15 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
 20 (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.

[000387] Par un procédé similaire à celui utilisé pour la préparation de la molécule 8
 25 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
 30 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).

35 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.

[000388] 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 %)

RMN ¹H (DMSO-d₆, 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 ([M+H]⁺) : 611,4).

Molécule A3

[000389] 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 %)

RMN ¹H (DMSO-d₆, 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 ([M+H]⁺) : 511,4).

Exemple A4 : Molécule A4

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

[000390] 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.

Rendement : 78,35 g (96 %)

30 RMN ¹H (CDCl₃, ppm) : 0,87 (3H) ; 1,26 (16H) ; 1,70 (2H) ; 1,90-2,10 (3H) ; 2,35 (2H) ; 2,49 (1H) ; 3,48 (1H) ; 3,56 (1H) ; 4,60 (1H).
LC/MS (ESI+) : 298,1 (calculé ([M+H]⁺) : 298,2).

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

[000391] 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 l'acétonitrile.

Rendement : 37,28 g (73 %)

RMN ¹H (CDCl₃, ppm) : 0,85 (3H) ; 1,08-1,42 (16H) ; 1,54-1,06 (2H) ; 1,80-2,47 (10H)
5 ; 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 ([M+H]⁺) : 441,3).

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

[000392] 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.

15 Rendement : 43,10 g (87 %)

RMN ¹H (DMSO-d₆, 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).

LC/MS (ESI+) : 583,4 (calculé ([M+H]⁺) : 583,4).

20

Molécule A4

[000393] 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
25 l'acétonitrile.

Rendement : 31,90 g (83 %)

RMN ¹H (DMSO-d₆, 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).

30 LC/MS (ESI+) : 483,2 (calculé ([M+H]⁺) : 483,3).

Exemple A5 : molécule A5

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

35 [000394] À une solution de 1-amino-4,7,10-trioxa-13-tridécane amine (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 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.

[000395] 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

[000396] 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.

5 [000397] 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 %)

10 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 ($[M+H]^+$): 762,1).

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

[000398] 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 obtenu et utilisé sans purification complémentaire.

Rendement : 55,80 g (98 %)

20 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).

25 LC/MS (ESI) : 1003,8 (calculé ($[M+H]^+$) : 1003,8).

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

[000399] 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 %)

RMN ¹H (pyridine-d₆, 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).

5 LC/MS (ESI) : 989,8 (calculé ([M+H]⁺) : 989,8).

Molécule A7

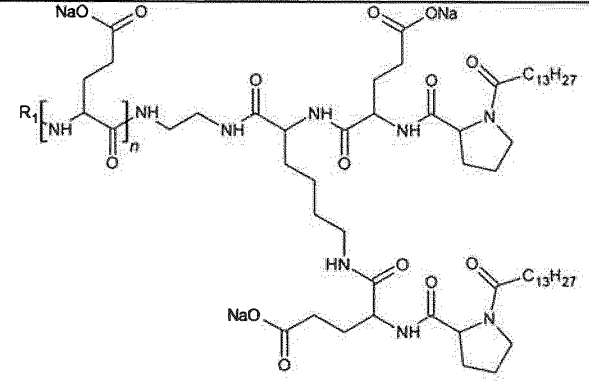
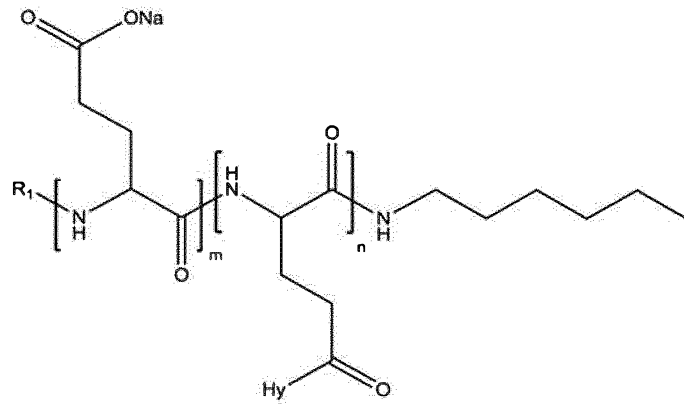
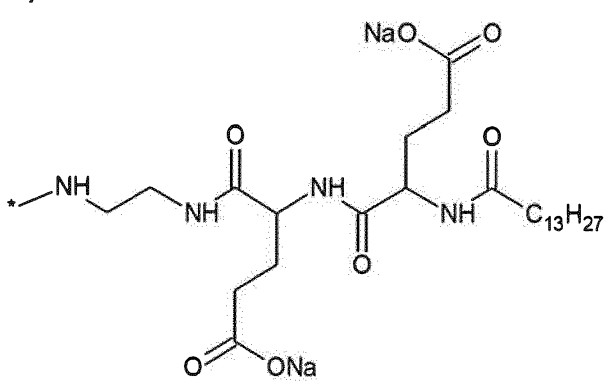
[000400] À une solution de la molécule 23 (12,00 g, 12,13 mmol) dans le dichlorométhane (40 mL) à 0 °C est ajoutée une solution de HCl 4 N dans le dioxane (15,20 mL) puis le milieu est agité pendant 15 h à 0 °C et 5 h température ambiante. Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite, le 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.

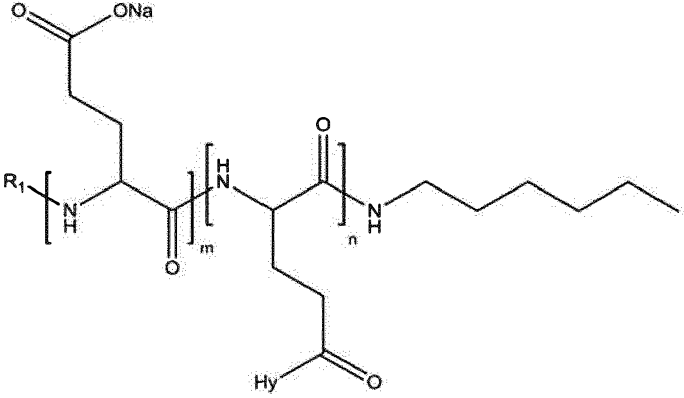
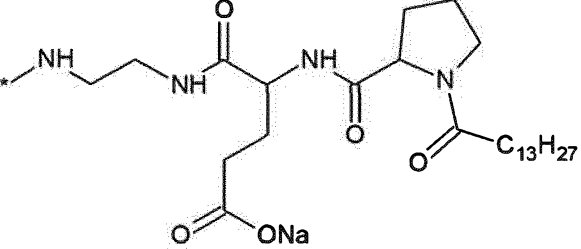
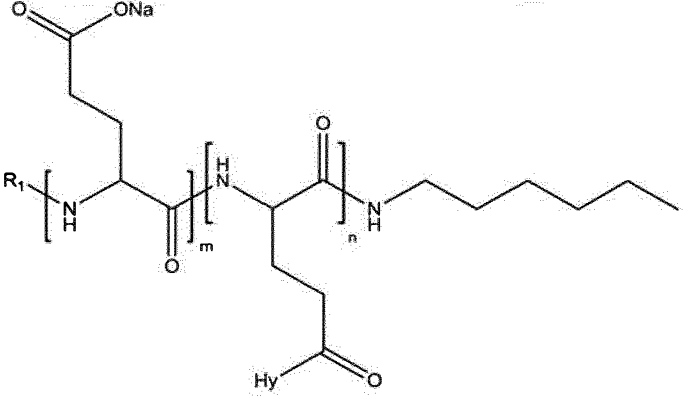
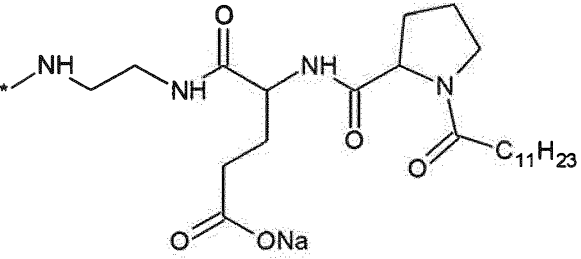
15 [000401] Rendement : 10,90 g (98 %)

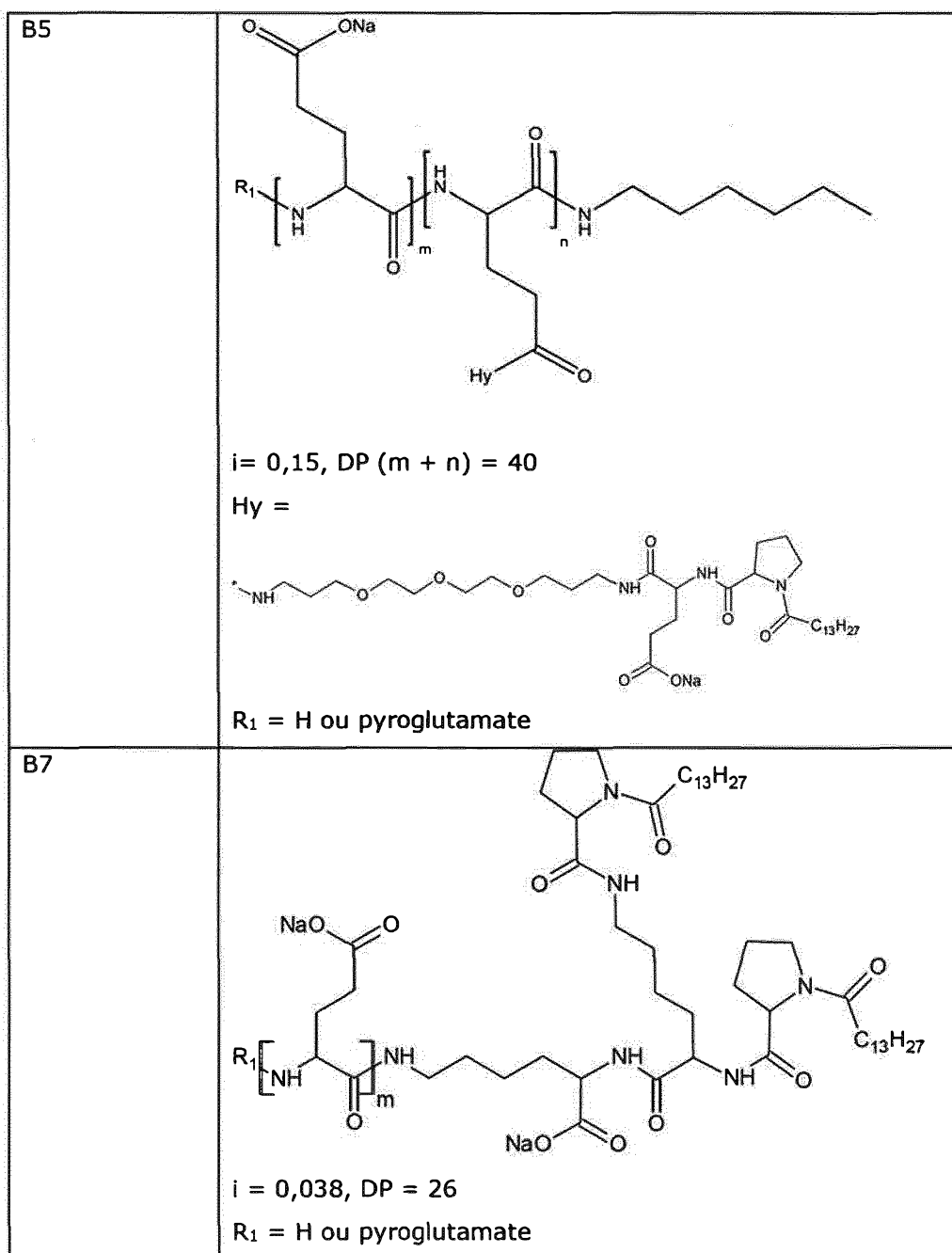
[000402] RMN ¹H (DMSO-d₆, ppm) : 0,86 (6H) ; 1,05-2,27 (70H) ; 2,45-2,52 (2H) ; 2,90-3,58 (6H) ; 3,67-3,76 (1H) ; 4,02-4,10 (0,6H) ; 4,11-4,17 (0,4H) ; 4,20-4,26 (0,6H) ; 4,30-4,39 (1H) ; 4,42-4,46 (0,4H) ; 7,29-7,42 (1H) ; 7,71-7,80 (0,6H) ; 7,97-8,05 (0,6H) ; 8,10-8,24 (0,4H) ; 8,33-8,45 (0,4H).

20 [000403] LC/MS (ESI) : 887,7 (calculé ([M-H]⁻) : 887,7)

Partie B – Synthèse des co-polyaminoacides hydrophobes

co-polyaminoacide	structure
B1	 <p>$i = 0,038, DP = 26$ $R_1 = H$ ou pyroglutamate</p>
B2	 <p>$i = 0,15, DP (m + n) = 40$ $Hy =$</p>  <p>$R_1 = H$ ou pyroglutamate</p>

<p>B3</p>	 <p>$i = 0,15$, DP $(m + n) = 40$ Hy =</p>  <p>$R_1 = \text{H}$ ou pyroglutamate</p>
<p>B4</p>	 <p>$i = 0,15$, DP $(m + n) = 40$ Hy =</p>  <p>$R_1 = \text{H}$ ou pyroglutamate</p>



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 [000404] 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 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 % 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 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

[000405] 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
5 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(gamma-benzyl-L-glutamique) (PBLG).

[000406] 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
10 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
15 avec de l'eau (4 x 225 mL) puis séché sous pression réduite à 30 °C

Co-polyaminoacide B2

[000407] 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
20 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,
25 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
30 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
35 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

$\mu\text{S}/\text{cm}$. La solution de co-polyaminoacide est ensuite concentrée et le pH est ajusté à 7. La solution aqueuse est filtrée sur $0,2 \mu\text{m}$ et conservée à $4 \text{ }^\circ\text{C}$.

Extrait sec : 22,6 mg/g

DP (estimé d'après la RMN ^1H) : 40

5 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) : $M_n = 5200 \text{ g/mol}$.

10 **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 (M_n) de 4900 g/mol**

[000408] Le co-polyaminoacide B2-1 (12,0 g) est solubilisé dans du DMF (92 mL) à $40 \text{ }^\circ\text{C}$ 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 15 (27 mL) est préparée. À la solution de co-polyaminoacide refroidie à $25 \text{ }^\circ\text{C}$, 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 $0 \text{ }^\circ\text{C}$ puis du EDC (5,26 g, 27,4 mmol) est ajouté. Après 5 min à $0 \text{ }^\circ\text{C}$, le milieu réactionnel est agité à $25 \text{ }^\circ\text{C}$ pendant 2 h, filtré sur filtre tissé $0,2 \text{ mm}$ et coulé au goutte-à-goutte sur 950 mL 20 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 25 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). 30 La solution obtenue est filtrée sur $0,45 \mu\text{m}$ 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 $50 \mu\text{S}/\text{cm}$. La solution de co-polyaminoacide est ensuite concentrée et le pH est ajusté à 7. La solution aqueuse est filtrée sur $0,2 \mu\text{m}$ et conservée à $4 \text{ }^\circ\text{C}$.

Extrait sec : 20,6 mg/g

35 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) : $M_n = 4900 \text{ g/mol}$.

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 (Mn) de 4700 g/mol

5 [000409] 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

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 B4 est de 8809 g/mol.

HPLC-SEC organique (calibrant PEG) : $M_n = 4700$ g/mol.

15 **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**

[000410] 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

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

D'après la RMN ^1H : $i = 0,15$

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

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

30 **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**

[000411] 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.

35 Extrait sec : 20,3 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 B7 est de 3893 g/mol.

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

Partie C – Solutions d’insuline rapides et lentes

Exemple C1 : Solution d’insuline analogue rapide (Humalog®) à 100 U/mL

5 [000412] Cette solution est une solution commerciale d’insuline lispro commercialisée par la société ELI LILLY sous le nom de Humalog®. Ce produit est une insuline analogue rapide. Les excipients dans Humalog® sont le méta-crésol (3,15 mg/mL), le glycérol (16 mg/mL), le phosphate de disodium (1,88 mg/mL), l’oxyde de zinc (pour avoir 0,0197 mg d’ion zinc/mL), l’hydroxyde de sodium et l’acide chlorhydrique pour l’ajustement du pH (pH 7-7,8) et de l’eau.
10

Exemple C2 : Solution d’insuline analogue rapide lispro à 100-600 U/mL

[000413] Cette solution est une solution d’insuline préparée à partir de poudre d’insuline lispro produite par la société Gan&Lee. Ce produit est une insuline analogue rapide. Les excipients utilisés sont le m-crésol, le glycérol, l’oxyde de zinc, l’hydroxyde de sodium et l’acide chlorhydrique pour l’ajustement du pH (pH 7-7,8) et de l’eau. La concentration de zinc est de 300 μM pour 100 UI/mL d’insuline. La concentration des autres excipients varie en fonction de celle de lispro pour obtenir les concentrations souhaitées dans les formulations finales.
15
20

Exemple C3 : Solution d’insuline analogue lente (Lantus®) à 100 U/mL

[000414] Cette solution est une solution commerciale d’insuline glargine commercialisée par la société SANOFI sous le nom de Lantus®. Ce produit est une insuline analogue lente. Les excipients dans Lantus® sont le chlorure de zinc (30 $\mu\text{g/mL}$), le m-crésol (2,7 mg/mL), le glycérol (20 mg/mL), le polysorbate 20 (16 μM), l’hydroxyde de sodium et l’acide chlorhydrique pour l’ajustement du pH (pH 4) et de l’eau.
25

Exemple C4 : Solution d’insuline glargine à 100-400 U/mL

[000415] Cette solution est une solution d’insuline glargine préparée à partir de poudre d’insuline glargine produite par la société Gan&Lee. Ce produit est une insuline analogue lente. Les excipients utilisés sont le chlorure de zinc, le m-crésol, le glycérol, l’hydroxyde de sodium et l’acide chlorhydrique pour l’ajustement du pH (pH 4) et de l’eau. La concentration de zinc est de 460 μM pour 100 UI/mL d’insuline. La concentration des autres excipients varie en fonction de celle de Glargine pour obtenir les concentrations souhaitées dans les formulations finales.
30
35

Partie CA - Compositions comprenant de l'insuline glargine

[000416] Procédé de préparation CA1 : Préparation d'une composition diluée co-polyaminoacide/insuline glargine 50 U/mL à pH 7,1, suivant un procédé utilisant l'insuline glargine sous forme liquide (en solution) et un co-polyaminoacide sous forme
5 liquide (en solution).

[000417] À une solution mère de co-polyaminoacide à pH 7,1 sont ajoutées des solutions concentrées de méta-crésol et de glycérine de manière à obtenir une solution de co-polyaminoacide de concentration $C_{\text{mère co-polyaminoacide/excipients}}$ (mg/mL). La quantité d'excipients ajoutée est ajustée de manière à obtenir une concentration de méta-crésol
10 de 35 mM et glycérine de 184 mM dans la composition co-polyaminoacide/insuline glargine 50 U/mL à pH 7,1.

[000418] Dans un pot stérile, un volume $V_{\text{insuline glargine}}$ d'une solution d'insuline glargine à une concentration de 100 U/mL décrite en C3 ou C4 est ajouté à un volume $V_{\text{mère co-polyaminoacide/excipients}}$ d'une solution de co-polyaminoacide à la concentration $C_{\text{mère co-polyaminoacide/excipients}}$ (mg/mL) de manière à obtenir une composition diluée co-polyaminoacide $C_{\text{co-polyaminoacide dilué}}$ (mg/mL)/insuline glargine 50 U/mL à pH 7,1. Un trouble apparaît. Le pH est ajusté à pH 7,1 par ajout de NaOH concentrée et la solution est placée en statique à 40 °C pendant 2 h jusqu'à solubilisation complète. Cette solution visuellement limpide est placée à 4 °C.
15

20 Procédé de préparation CA2 : Préparation d'une composition co-polyaminoacide/insuline glargine concentrée à pH 7,1 à l'aide d'un co-polyaminoacide, suivant un procédé de concentration d'une composition diluée.

[000419] Une composition co-polyaminoacide/insuline glargine 50 U/mL à pH 7,1
25 décrite dans l'exemple CA1 est concentrée par ultrafiltration sur une membrane 3 kDa en cellulose régénérée (Amicon® Ultra-15 commercialisée par la société Millipore). A l'issue de cette étape d'ultrafiltration, le rétentat est limpide et la concentration en insuline glargine dans la composition est déterminée par chromatographie en phase inverse (RP-HPLC). La concentration en insuline glargine dans la composition est ensuite
30 ajustée à la valeur souhaitée par dilution dans une solution d'excipients m-crésol/glycérine/Tween 20 de manière à obtenir une concentration finale en m-crésol de 35 mM, en Tween 20 de 52 µM et une osmolarité de 300 mOsm/kg. Le pH est mesuré et ajusté à pH 7,1 par ajout de NaOH et HCl concentré. Cette solution à pH 7,1, visuellement limpide, présente une concentration en insuline glargine $C_{\text{insuline glargine}}$ (U/mL) et une concentration en co-polyaminoacide $C_{\text{co-polyaminoacide}}$ (mg/mL) = $C_{\text{co-polyaminoacide dilué}}$ (mg/mL) x $C_{\text{insuline glargine}}$ (U/mL)/50 (U/mL).
35

Procédé de préparation CA3 : Préparation d'une composition concentrée co-polyaminoacide / insuline glargine à pH 7,1, suivant un procédé utilisant l'insuline glargine sous forme liquide (en solution) et un co-polyaminoacide sous forme liquide (en solution).

- 5 [000420] À une solution mère de co-polyaminoacide à pH 7,1 est ajoutée une solution de glargine à 220-400 UI/mL contenant les excipients décrits dans l'exemple C4. La concentration des excipients dans la solution de glargine est ajustée de manière à obtenir une concentration de m-crésol de 35 mM, et en glycérine de 184 mM dans la composition co-polyaminoacide/insuline glargine à pH 7,1. Un trouble apparaît. Le pH
- 10 est ajusté à pH 7,1 par ajout de NaOH concentré et la solution est placée en statique dans une étuve à 40 °C pendant 2 h jusqu'à solubilisation complète. Cette solution visuellement limpide est placée à 4 °C après ajout d'un volume de solution concentrée de polysorbate 20 pour obtenir une concentration finale de 52 µM.
- 15 [000421] Selon les procédés de préparation CA2 ou CA3, des compositions co-polyaminoacide/insuline glargine ont été préparées par exemple avec des concentrations en insuline glargine entre 200 U/mL et 300 U/mL.

Exemple CA4 : Préparation de compositions co-polyaminoacide/insuline glargine 200 U/mL à pH 7,1.

20

[000422] Des compositions co-polyaminoacide/insuline glargine 200 U/mL sont préparées selon les procédés décrits dans CA2 et CA3 de manière à obtenir une concentration en insuline glargine $C_{\text{insuline glargine}} = 200 \text{ U/mL}$ et une concentration en co-polyaminoacide $C_{\text{co-polyaminoacide}}$ (mg/mL).

25 Ces compositions sont présentées dans le Tableau 1.

Composition	Co-polyaminoacide	Concentration en co-polyaminoacide (en mg/ml)	Insuline glargine (U/mL)	Aspect visuel de la solution
CA3-1	B7	5	200	limpide
CA2-1	B1	6	200	limpide
CA3-2	B9	5	200	limpide

Tableau 1 : Compositions d'insuline glargine (200 U/mL) en présence de co-polyaminoacide.

[000423] Les co-polyaminoacides permettent de solubiliser l'insuline glargine à pH neutre et de conduire à une solution limpide.

5 **Partie CB – Compositions comprenant de l'insuline glargine et insuline lispro**

Procédé de préparation CB1 : Préparation d'une composition diluée co-polyaminoacide/insuline glargine 43 (U/mL)/insuline lispro 13,5 (U/mL)

10 [000424] À un volume $V_{\text{co-polyaminoacide / insuline glargine dilué}}$ de la composition diluée co-polyaminoacide / insuline glargine 50 U/mL à pH 7,1 décrite dans l'exemple CA1 est ajoutée un volume $V_{\text{insuline lispro}}$ d'une solution lispro à 100 U/mL et de l'eau de manière à obtenir une composition co-polyaminoacide/insuline glargine 43 (U/mL)/insuline lispro 13,5 (U/mL).

15 Procédé de préparation CB2 : Préparation d'une composition co-polyaminoacide / insuline glargine / insuline lispro concentrée à pH 7,1

20 [000425] Une composition co-polyaminoacide/insuline glargine 43 (U/mL)/insuline lispro 13,5 (U/mL) décrite dans l'exemple CB1 est concentrée par ultrafiltration sur une membrane 3 kDa en cellulose régénérée (Amicon® Ultra-15 commercialisée par la société MILLIPORE). À l'issue de cette étape d'ultrafiltration, le rétentat est limpide et la concentration en insuline glargine dans la composition est déterminée par chromatographie en phase inverse (RP-HPLC). Les concentrations en insuline glargine et insuline lispro dans la composition sont ensuite ajustées à la valeur souhaitée par dilution dans une solution d'excipients m-crésol/glycérine/Tween 20 de manière à

25 obtenir une concentration finale en m-crésol de 35 mM, en Tween de 52 μM et une osmolarité de 300 mOsmole/kg. Le pH est mesuré et ajusté si nécessaire à pH 7,1 par ajout de NaOH et HCl concentré. Cette solution à pH 7,1, visuellement limpide, présente une concentration en insuline glargine $C_{\text{insuline glargine}}$ (U/mL), une concentration en insuline lispro $C_{\text{insuline lispro}} = C_{\text{insuline glargine}} \times 0,33$ et une concentration en co-

30 polyaminoacide $C_{\text{co-polyaminoacide}} \text{ (mg/mL)} = C_{\text{co-polyaminoacide dilué}} \text{ (mg/mL)} \times C_{\text{insuline glargine}} \text{ (U/mL)} / 50 \text{ (U/mL)}$.

Procédé de préparation CB3 : Préparation d'une composition co-polyaminoacide/insuline glargine/insuline lispro concentrée à pH 7,1

35 [000426] À un volume $V_{\text{co-polyaminoacide / insuline glargine concentré}}$ de la composition concentrée co-polyaminoacide/insuline glargine à pH 7,1 décrite dans l'exemple CA3 est ajoutée un volume $V_{\text{insuline lispro}}$ d'une solution lispro décrite dans l'exemple C2. Un volume de

- solution de polysorbate 20 est aussi ajouté pour obtenir une concentration finale de 52 μM . La solution résultante à pH 7,1, visuellement limpide, présente une concentration en insuline glargine $C_{\text{insuline glargine}}$ (U/mL), une concentration en insuline lispro $C_{\text{insuline lispro}} = C_{\text{insuline glargine}} \times 0,33$ et une concentration en co-polyaminoacide $C_{\text{co-polyaminoacide}}$ (mg/mL) = $C_{\text{co-polyaminoacide dilué}}$ (mg/mL) $\times C_{\text{insuline glargine}}$ (U/mL)/50 (U/mL). La concentration de m-crésol est de 35 mM et celle de glycérine 230 mM.

Exemple CB2 et CB3 : Préparation de compositions co-polyaminoacide/insuline glargine 200 U/mL/insuline lispro 66 U/mL à pH 7,1

- 10 [000427] Des compositions co-polyaminoacide/insuline glargine 200 U/mL/insuline lispro 66 U/mL sont préparées selon un des procédés décrits dans les exemple CB2 ou CB3 de manière à obtenir une concentration en insuline glargine $C_{\text{insuline glargine}} = 200$ U/mL, une concentration en insuline lispro $C_{\text{insuline lispro}} = 66$ U/mL et une concentration en co-polyaminoacide $C_{\text{co-polyaminoacide}}$ (mg/mL).
- 15 Ces compositions sont présentées dans le Tableau 2.

Compositio n	Co- polyaminoacid e	Concentration en co- polyaminoacid e (en mg/ml)	Insulin e glargin e (U/mL)	Insulin e Lispro (U /mL)	Aspect visuel de la solutio n
CB3-1	B7	5	200	66	limpide
CB2-2	B1	6	200	66	limpide
CB3-2	B4	5	200	66	limpide

Tableau 2 : Compositions d'insuline glargine (200 U/mL) et d'insuline lispro (66 U/mL) en présence de co-polyaminoacide.

- 20 [000428] Les co-polyaminoacides permettent de solubiliser l'insuline glargine en présence d'insuline lispro à pH neutre et de conduire à une solution limpide.

Partie D – Résultats

Mise en évidence de la stabilité physique des compositions selon l'invention par l'étude des compositions précédemment préparées

5 **Exemple D1 : Stabilité accélérée à 25 °C en dynamique**

[000429] 3 vials de 3 mL remplis avec 1 mL de composition co-polyaminoacide/insuline glargine ou co-polyaminoacide/insuline glargine/insuline prandiale sont placés verticalement sur un agitateur orbital. L'agitateur est placé dans une étuve à 25 °C et les vials sont soumis à une agitation de 250 rpm. Les vials sont inspectés visuellement de manière quotidienne/hebdomadaire afin de détecter l'apparition de particules visibles ou d'une turbidité. Cette inspection est réalisée selon les recommandations de la Pharmacopée Européenne (EP 2.9.20) : les vials sont soumis à un éclairage d'au moins 2000 Lux et sont observés face à un fond blanc et un fond noir. Le nombre de jours de stabilité correspond à la durée à partir de laquelle au moins 2 vials présentent des particules visibles ou sont turbides.

Le résultat de stabilité accélérée avec le co-polyaminoacide B5 est présenté dans le Tableau 3.

Composition	Co-polyaminoacide	Concentration en co-polyaminoacide (en mg/ml)	Stabilité en jours
CA3-1	B4	5	> 12

Tableau 3 : résultats des stabilités des compositions co-polyaminoacide/insuline glargine (200 U/mL)/insuline lispro (66 U/mL) à 25 °C en dynamique.

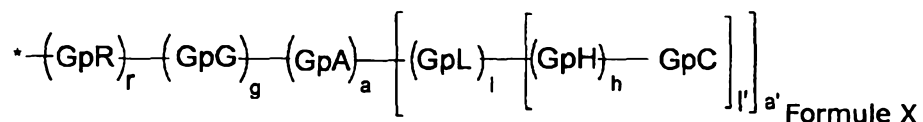
[000430] Le co-polyaminoacide B4 permet de solubiliser l'insuline glargine en présence d'insuline lispro à pH neutre et de conduire à une composition présentant une bonne stabilité physique.

25

REVENDICATIONS

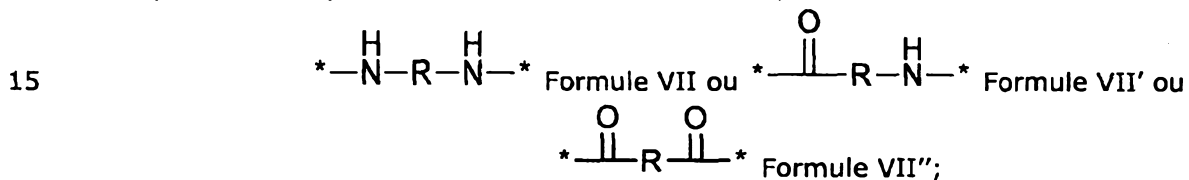
1. Composition sous forme d'une solution aqueuse injectable, dont le pH est compris entre 6,0 et 8,0, comprenant au moins :

- une insuline basale dont le point isoélectrique pI est compris entre 5,8 et 8,5 ;
- 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

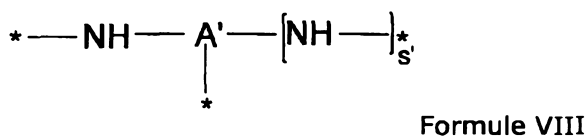
GpR est choisi parmi les radicaux de formules VII, VII' ou VII'' :



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



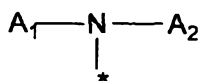
GpA est choisi parmi les radicaux de formule VIII



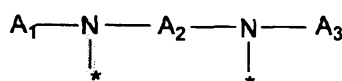
Dans laquelle A' est choisi parmi les radicaux de formule VIII', VIII'' ou VIII'''



Formule VIII'



Formule VIII''



Formule VIII'''

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.,

5 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 :

10 Le ou les radicaux hydrophobes -Hy de formule X étant liés au PLG:

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

15 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,

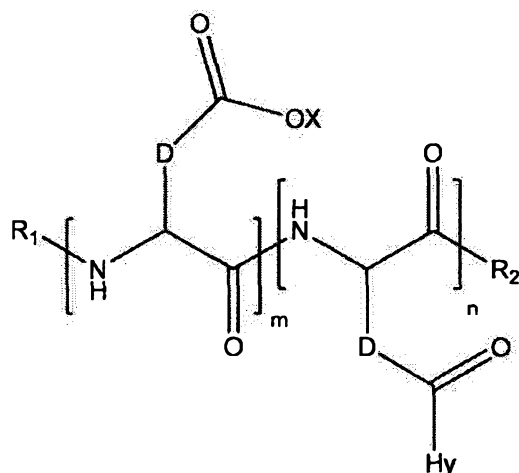
20 - le ratio M entre le nombre de radicaux hydrophobes et le nombre d'unités glutamiques ou aspartiques étant compris entre $0 < M \leq 0,5$;

- 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 ;

25 - 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 la revendication 1, caractérisée en ce que le co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes est choisi
30 parmi les co-polyaminoacides de formule XXX suivante :



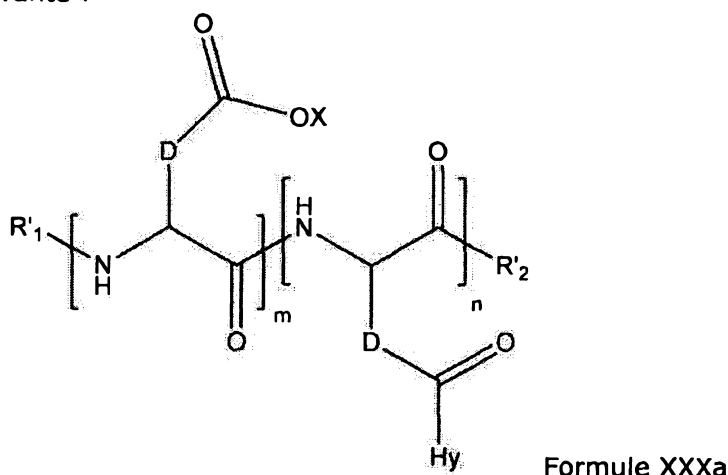
formule XXX

dans laquelle,

- 5
- 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 C4 à C10, un benzyle, une unité « acide aminé » terminale et un pyroglutamate,
 - 15
 - 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
 - 20
 - constitué par O, N et S,
 - X représente une entité cationique choisie dans le groupe
 - 25
 - comprenant les cations alcalins ;
 - $n + m$ représente le degré de polymérisation DP du copolyaminoacide, c'est-à-dire le nombre moyen d'unités

monomériques par chaîne de co-polyaminoacide et $5 \leq n + m \leq 250$;

- 5 3. Composition selon la revendication précédente, 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 :

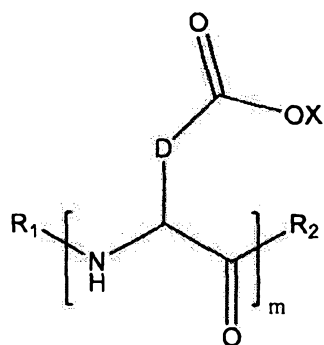


10 dans laquelle,

- 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 C4 à C10, un benzyle, une unité « acide aminé » terminale et un pyroglutamate,
- 15 - 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.

20

4. 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.

- 5 5. Composition selon la revendication 4 caractérisée en ce que le co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes est choisi parmi les co-polyaminoacides de formule XXXb et R_1 ou R_2 est un radical hydrophobe de formule X.
- 10 6. Composition selon l'une quelconque des revendications 4 ou 5, caractérisée en ce que le co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes est choisi parmi les co-polyaminoacides de formules XXXb dans laquelle R_2 est un radical hydrophobe de formule X dans laquelle $r = 1$ et GpR est de Formule VII.
- 15
7. Composition selon l'une quelconque des revendications 2 à 6, caractérisé en ce que R_1 est un radical choisi dans le groupe constitué par un groupe acyle linéaire en C_2 à C_{10} , un groupe acyle ramifié en C_4 à C_{10} , un benzyle, une unité « acide aminé » terminale et un pyroglutamate.
- 20
8. Composition selon la revendication précédente, caractérisé en ce que R_1 est un radical choisi dans le groupe constitué par un groupe acyle linéaire en C_2 à C_{10} ou un groupe acyle ramifié en C_4 à C_{10} .
- 25 9. Composition selon l'une quelconque des revendications 3 à 8, caractérisée en ce que le co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes est choisi parmi les co-polyaminoacides de formules XXXa', XXXa ou XXXb dans lesquels le co-polyaminoacide est choisi parmi les co-polyaminoacides dans lesquels le groupe D est un groupe $-CH_2-$ (unité aspartique).

30

10. Composition selon l'une quelconque des revendications 3 à 8, caractérisée en ce que le co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes est choisi parmi les co-polyaminoacides de formules XXXa', XXXa ou XXXb dans lesquels le co-polyaminoacide est choisi parmi les co-polyaminoacides dans lesquels le groupe D est un groupe $-CH_2-CH_2-$ (unité glutamique).
- 5
11. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'insuline basale dont le point isoélectrique est compris entre 5,8 et 8,5 est l'insuline glargine
- 10
12. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend entre 40 et 500 U/mL d'insuline basale dont le point isoélectrique est compris entre 5,8 et 8,5.
- 15
13. 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 60 mg/mL.
- 20
14. 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.
- 25
15. 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 20 mg/mL.
- 30
16. 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 10 mg/mL.



**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

N° d'enregistrement
national

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

FA 850305
FR 1761807

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	FR 2 985 428 A1 (ADOCIA [FR]) 12 juillet 2013 (2013-07-12) * le document en entier * -----	1-16	A61K38/28 A61K47/30 A61K47/34 A61K9/08 A61P3/10
A	WO 2013/104861 A1 (ADOCIA [FR]) 18 juillet 2013 (2013-07-18) * le document en entier * -----	1-16	
A	FR 2 840 614 A1 (FLAMEL TECH SA [FR]) 12 décembre 2003 (2003-12-12) * le document en entier * -----	1-16	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
			A61K A61P
		Date d'achèvement de la recherche	Examineur
		25 septembre 2018	Bochelen, Damien
<p>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS</p> <p>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</p> <p>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</p>			

EPO FORM 1503 12.99 (P04C14) 2

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 1761807 FA 850305**

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 **25-09-2018**

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
FR 2985428	A1	12-07-2013	AUCUN	

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

FR 2840614	A1	12-12-2003	AU 2003274758 A1	22-12-2003
			BR 0311831 A	29-03-2005
			CA 2486944 A1	18-12-2003
			CN 1659214 A	24-08-2005
			CN 101386677 A	18-03-2009
			DK 1511790 T3	02-09-2013
			EP 1511790 A1	09-03-2005
			ES 2427633 T3	31-10-2013
			FR 2840614 A1	12-12-2003
			HK 1079804 A1	12-03-2010
			IL 165268 A	30-06-2010
			JP 4522852 B2	11-08-2010
			JP 2005531652 A	20-10-2005
			KR 20050019121 A	28-02-2005
			MX PA04012300 A	26-08-2005
			PT 1511790 E	11-09-2013
			SI 1511790 T1	29-11-2013
			US 2006099264 A1	11-05-2006
			US 2010048735 A1	25-02-2010
			WO 03104303 A1	18-12-2003
			ZA 200409892 B	26-07-2006
