

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
—
**INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE**
—
COURBEVOIE
—

①① N° de publication : **3 084 585**

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

②① N° d'enregistrement national : **18 57268**

⑤① Int Cl⁸ : **A 61 K 38/22 (2019.01), A 61 K 47/10**

①②

BREVET D'INVENTION

B1

⑤④ SOLUTION INJECTABLE A PH 7 COMPRENANT AU MOINS UNE INSULINE BASALE DONT LE PI EST COMPRIS ENTRE 5,8 ET 8,5 ET UN COMPOSE AMPHIPHILE PORTEUR DE RADICAUX HYDROPHOBES.

②② Date de dépôt : 03.08.18.

③⑦ Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public
de la demande : 07.02.20 Bulletin 20/06.

④⑤ Date de la mise à disposition du public du
brevet d'invention : 06.11.20 Bulletin 20/45.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche :

Se reporter à la fin du présent fascicule

⑥⑦ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

Demande(s) d'extension :

⑦① Demandeur(s) : *ADOCIA Société par actions
simplifiée — FR.*

⑦② Inventeur(s) : DAUTY Emmanuel.

⑦③ Titulaire(s) : ADOCIA Société par actions simplifiée.

⑦④ Mandataire(s) : CABINET TRIPOZ.

FR 3 084 585 - B1



**SOLUTION INJECTABLE A PH 7 COMPRENANT AU MOINS UNE INSULINE
BASALE DONT LE PI EST COMPRIS ENTRE 5,8 ET 8,5 ET UN COMPOSE
AMPHIPHILE PORTEUR 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
10 au moins une insuline basale dont le point isoélectrique (pI) est compris entre 5,8 et 8,5 et un composé amphiphile comprenant un squelette hydrophile HB porteur de radicaux hydrophobes.

[0003] Elle concerne plus particulièrement des compositions stables physiquement sous forme d'une solution aqueuse injectable, dont le pH est compris entre 6,0 et 8,0,
15 comprenant au moins une insuline basale dont le point isoélectrique (pI) est compris entre 5,8 et 8,5 en association avec soit une insuline prandiale soit une hormone gastrointestinale soit une insuline prandiale et une hormone gastrointestinale, et un composé amphiphile comprenant un squelette hydrophile HB porteur de radicaux hydrophobes.

20

[0004] 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
25 physiologique du pancréas.

[0005] 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
30 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.

[0006] 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.

[0007] Les GLP-1 RA pour agonistes du récepteur Glucagon-Like Peptide-1, sont des peptides insulino-tropiques 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.

5 [0008] 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 insulino-tropic 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
10 des structures peptidiques ou protéiques. Elles stimulent également la sécrétion d'insuline, en réponse au glucose et aux acides gras et sont donc à ce titre des candidats potentiels pour le traitement du diabète.

[0009] 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 patients
15 atteints de diabète de type II de perdre du poids tout en ayant un meilleur contrôle de leur glycémie.

[00010] Des analogues ou des dérivés de GLP-1 RA ont ainsi été développés notamment pour améliorer leur stabilité.

20 [00011] Ainsi, pour couvrir ses besoins journaliers en insuline, un patient 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).

[00012] Les insulines prandiales permettent une prise en charge rapide
25 (métabolisation et/ou stockage) du glucose apporté lors des repas et collations. Le 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).

30 [00013] Les insulines basales assurent le maintien de l'homéostasie glycémique du 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,
35 régulièrement réparties au cours de la journée. Les insulines basales les plus utilisées sont Levemir® (insuline detemir de NOVO NORDISK) et Lantus® (insuline glargine de SANOFI).

[00014] 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.

5 [00015] 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 (tetradecanoyl) 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.

10 [00016] 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.

[00017] 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).

15 [00018] 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 isoélectrique) d'insuline glargine au pH physiologique, et ainsi rendre cet analogue de l'insuline humaine insoluble en milieu physiologique.

20 [00019] 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.

25 La redissolution lente des micro-particules d'insuline glargine assure une action lente et prolongée.

[00020] 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.

30 [00021] L'insuline glargine est considérée aujourd'hui comme l'insuline basale la plus utilisée.

[00022] 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 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

35

secondaire de déamidation en position A21, ce qui ne permet pas de répondre aux exigences de stabilité applicables aux médicaments injectables.

[00023] La présente invention vise à proposer de nouveaux composés amphiphiles comprenant un squelette hydrophile HB comportant un ou plusieurs greffons hydrophobes, lesdit greffons comprenant un ou plusieurs radicaux imidazoles. Ces composés permettent d'avoir une association « modulable » avec l'insuline glargine et également d'obtenir des compositions comprenant de l'insuline glargine qui soient stables.

[00024] Par association modulable on entend que l'association dudit composé amphiphile HB avec l'insuline glargine peut être plus ou moins forte selon l'environnement dudit composé amphiphile.

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

- 15 - une insuline basale dont le point isoélectrique (pI) est compris entre 5,8 et 8,5, et
- un composé amphiphile comprenant un squelette hydrophile HB, substitué par au moins un radical hydrophobe -Hy de formule I, et
- un sel de cation au moins divalent.

20

[00026] 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 :

- 25 - une insuline basale dont le point isoélectrique (pI) est compris entre 5,8 et 8,5, et
- une insuline prandiale, et
- un composé amphiphile comprenant un squelette hydrophile HB, substitué par au moins un radical hydrophobe -Hy de formule I, et
- un sel de cation au moins divalent.

30

[00027] 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 :

- 35 - une insuline basale dont le point isoélectrique (pI) est compris entre 5,8 et 8,5, et
- une hormone gastrointestinale, et
- un composé amphiphile comprenant un squelette hydrophile HB, substitué par au moins un radical hydrophobe -Hy de formule I, et

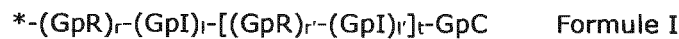
un sel de cation au moins divalent.

[00028] 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 - une insuline basale dont le point isoélectrique (pI) est compris entre 5,8 et 8,5, et
- une insuline prandiale et une hormone gastrointestinale, et
- un composé amphiphile comprenant un squelette hydrophile HB, substitué par au moins un radical hydrophobe -Hy de formule I, et
- 10 - un sel de cation au moins divalent.
-

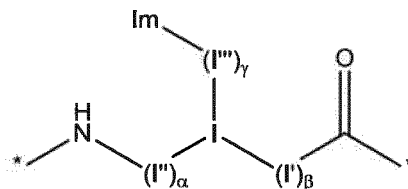
[00029] Dans un mode de réalisation, l'invention concerne une composition stable telle que précédemment définie caractérisée en ce que le radical hydrophobe -Hy est choisi

15 parmi les radicaux de formule I:



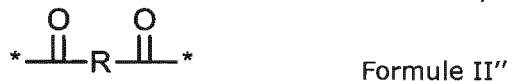
dans laquelle,

- 20 - GpI est un radical divalent, ledit radical comprenant au moins un motif imidazole Im de formule III :

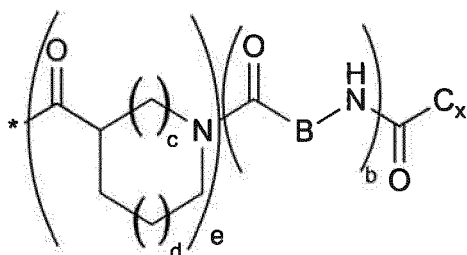


Formule III

- 25 - GpR est un radical de formules II, II' ou II'' :



- 30 - GpC est un radical de formule IV :



Formule IV;

les * indiquent les sites de rattachement du radical hydrophobe -Hy au squelette hydrophile HB ou les radicaux ci-dessus (I, II, II', II'' III et IV) entre eux par des fonctions amides ;

- 5
- α , β et γ sont des entiers identiques ou différents égaux à 0 ou à 1 ;
 - b est un entier égal à 0 ou à 1 ;
 - c est un entier égal à 0 ou à 1 ;
 - d est un entier égal à 0, à 1 ou à 2 ; et si c est égal à 0 alors d est égal à 1 ou à 2;
- 10
- e est un entier égal à 0 ou à 1 ;
 - i et i' identiques ou différents sont des entiers inférieurs ou égaux à 6 et $i+i'$ est supérieur ou égal à 1 et inférieur ou égal à 6, $1 \leq i+i' \leq 6$,
 - r et r' sont des entiers égaux à 0, 1, 2 ou 3 ;
 - si r est égal à 0 alors le radical hydrophobe de formule I est lié au squelette hydrophile HB via une liaison covalente entre un carbonyl du radical hydrophobe et un atome d'azote du squelette hydrophile HB, formant ainsi une fonction amide issue de la réaction d'une fonction amine du précurseur du squelette hydrophile HB et une fonction acide portée par le précurseur du radical hydrophobe, et
- 15
- 20
- si r est égal à 1, 2 ou 3 alors le radical hydrophobe -Hy de formule I est lié au squelette hydrophile HB :
 - o via une liaison covalente entre un atome d'azote du radical hydrophobe et un carbonyl du squelette hydrophile HB, formant ainsi une fonction amide issue de la réaction d'une fonction amine du précurseur du radical hydrophobe et une fonction acide portée par le précurseur du squelette hydrophile HB ou
 - o via une liaison covalente entre un carbonyl du radical hydrophobe et un atome d'azote du squelette hydrophile HB, formant ainsi une fonction amide issue de la réaction d'une fonction acide du précurseur du radical hydrophobe et une fonction amine du précurseur du squelette hydrophile HB;
- 25
- 30
- t est un entier égal à 0 ou à 1 ;
 - B est un radical alkyle linéaire ou ramifié, éventuellement comprenant un noyau aromatique, comprenant de 1 à 9 atomes de carbone ou un radical éther ou

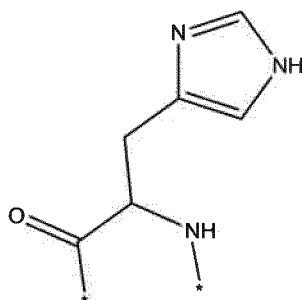
polyéther non substitué comprenant de 4 à 14 atomes de carbone et de 1 à 5 atomes d'oxygène ;

- C_x est un radical alkyl monovalent linéaire ou ramifié, éventuellement comprenant une partie cyclique, dans lequel x indique le nombre d'atomes de carbone et $11 \leq x \leq 25$;
- I' , I'' et I''' , identiques ou différents, sont des radicaux divalents, choisis dans le groupe constitué par un radical alkyle, linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 12 atomes de carbone,
- I est un radical trivalent, choisi dans le groupe constitué par un radical alkyle, linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 12 atomes de carbone,
- Im est un radical imidazolyl,
- R est un radical choisi dans le groupe constitué par un radical alkyle divalent, linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 12 atomes de carbone, un radical alkyle divalent, linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 12 atomes de carbone portant une ou plusieurs fonctions $-CONH_2$ ou un radical éther ou polyéther non substitué comprenant de 4 à 14 atomes de carbone et de 1 à 5 atomes d'oxygène,

lorsque plusieurs radicaux hydrophobes sont portés par un squelette hydrophile HB alors ils sont identiques ou différents

[00030] Dans un mode de réalisation, l'invention concerne une composition stable telle que précédemment définie caractérisée en ce que le radical hydrophobe $-Hy$ est choisi parmi les radicaux de formule I

dans laquelle le radical de formule III est choisi parmi les radicaux de formules IIIa:



Formule IIIa

25

[00031] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que Hy comprend entre 15 et 100 atomes de carbone.

[00032] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que Hy comprend entre 30 et 70 atomes de carbone.

30 [00033] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que Hy comprend entre 40 et 60 atomes de carbone.

[00034] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que Hy comprend entre 40 et 50 atomes de carbone.

[00035] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que Hy comprend entre 40 et 60 atomes de carbone.

[00036] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que Hy comprend entre 20 et 40 atomes de carbone.

5 [00037] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que Hy comprend entre 20 et 30 atomes de carbone.

[00038] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que Hy comprend entre 30 et 40 atomes de carbone.

[00039] Dans un mode de réalisation, Hy comprend plus de 15 atomes de carbone.

10 [00040] Dans un mode de réalisation, Hy comprend plus de 30 atomes de carbone.

[00041] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le pH est compris entre 6,0 et 8,0.

15 [00042] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le pH est compris entre 6,6 et 7,8.

[00043] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le pH est compris entre 7,0 et 7,8.

[00044] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le pH est compris entre 6,8 et 7,4.

20

[00045] Dans un mode de réalisation, lorsque $r=2$ alors le groupe GpR lié au squelette hydrophile HB est choisi parmi les GpR de formule II.

25 [00046] Dans un mode de réalisation, lorsque $r = 2$ alors le groupe GpR lié au squelette hydrophile HB est choisi parmi les GpR de formule II et le deuxième GpR est choisi parmi les GpR de formule II''.

[00047] Dans un mode de réalisation, un mode de réalisation, lorsque $r = 2$ alors le groupe GpR lié au squelette hydrophile HB est choisi parmi les GpR de formule II''.

30 [00048] Dans un mode de réalisation, un mode de réalisation, lorsque $r = 2$ alors le groupe GpR lié au squelette hydrophile HB est choisi parmi les GpR de formule II'' et le deuxième GpR est choisi parmi les GpR de formule II.

[00049] Dans un mode de réalisation, ledit au moins un radical hydrophobe —Hy est choisi parmi les radicaux de formule I dans laquelle, $t=0$, $r'=0$ et $i'=0$ de formule Ia, telle que définie ci-dessous :

35

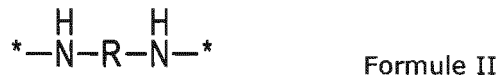


dans laquelle GpR, GpI, GpC, r et i ont les définitions données précédemment.

[00050] Dans un mode de réalisation, ledit au moins un radical hydrophobe —Hy est choisi parmi les radicaux de formule I dans laquelle $r = 2$, $r'=0$ et $i'=0$ de formule Ib, telle que définie ci-dessous :



dans laquelle GpR_1 est un radical de formule II,

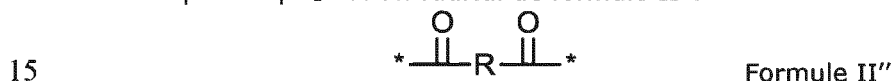


dans laquelle GpR , GpI , GpC , R et i ont les définitions données précédemment.

10 [00051] Dans un mode de réalisation, ledit au moins un radical hydrophobe —Hy est choisi parmi les radicaux de formule I dans laquelle $r = 2$, $r'=0$ et $i'=0$ de formule Ib, telle que définie ci-dessous :



dans laquelle GpR_1 est un radical de formule II''.



dans laquelle GpR , GpI , GpC , GpI , R et i ont les définitions données précédemment.

[00052] Dans un mode de réalisation, ledit au moins un radical hydrophobe —Hy est choisi parmi les radicaux de formule I dans laquelle $r = 1$, $r'=0$ et $i'=0$ de formule Ic, telle que définie ci-dessous :



dans laquelle GpR est un radical de formule II



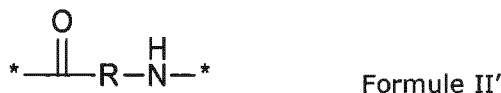
dans laquelle GpR , GpI , GpC , R et i ont les définitions données précédemment.

25

[00053] Dans un mode de réalisation, ledit au moins un radical hydrophobe —Hy est choisi parmi les radicaux de formule I dans laquelle $r = 1$, $r'=0$ et $i'=0$ de formule Ic, telle que définie ci-dessous :



dans laquelle GpR est un radical de formule II'.



dans laquelle GpR , GpI , GpC , R et i ont les définitions données précédemment.

[00054] Dans un mode de réalisation, ledit au moins un radical hydrophobe —Hy est choisi parmi les radicaux de formule I dans laquelle $r = 1$, $r'=0$ et $i'=0$ de formule Ic, telle que définie ci-dessous :



5 dans laquelle GpR est un radical de formule II'',



dans laquelle GpR, GpC, GpI, R et i ont les définitions données précédemment.

10 [00055] Dans un mode de réalisation, ledit au moins un radical hydrophobe —Hy est choisi parmi les radicaux de formule I dans laquelle $i = 1$, $r'=0$ et $i'=0$ de formule Id, telle que définie ci-dessous :



dans laquelle GpR, GpC, GpI et r ont les définitions données précédemment.

15

[00056] Dans un mode de réalisation, ledit au moins un radical hydrophobe —Hy est choisi parmi les radicaux de formule I dans laquelle $i = 3$, $r'=0$ et $i'=0$ de formule Ie, telle que définie ci-dessous :



dans laquelle GpR, GpI, GpC et r ont les définitions données précédemment.

[00057] Dans un mode de réalisation, ledit au moins un radical hydrophobe —Hy est choisi parmi les radicaux de formule I dans laquelle $r = 0$, $r'=0$ et $i'=0$ de formule If, telle que définie ci-dessous :



dans laquelle GpI, GpC et i ont les définitions données précédemment.

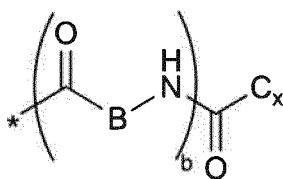
[00058] Selon un mode de réalisation particulier $i = 1$.

[00059] Selon un mode de réalisation particulier $i = 2$.

30 [00060] Selon un mode de réalisation particulier $i = 3$.

[00061] Dans un mode de réalisation, ledit au moins un radical hydrophobe —Hy est choisi parmi les radicaux de formule I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie ou If dans laquelle GpC est un radical de formule IV dans laquelle $e = 0$ et GpC est un radical de formule IVa.

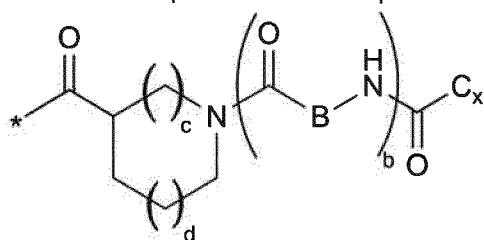
35



Formule IVa

dans laquelle B, b et Cx ont les définitions données précédemment.

- [00062] Dans un mode de réalisation, ledit au moins un radical hydrophobe —Hy est
 5 choisi parmi les radicaux de formule I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie ou If dans laquelle GpC est un
 radical de formule IV dans laquelle e = 1 et GpC est un radical de formule IVb.

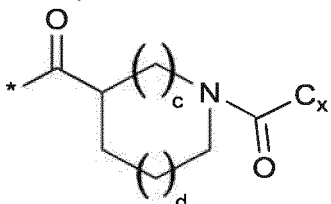


Formule IVb

dans laquelle c, d, B, b et Cx ont les définitions données précédemment.

10

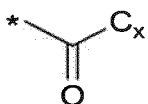
- [00063] Dans un mode de réalisation, ledit au moins un radical hydrophobe —Hy est
 choisi parmi les radicaux de formule I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie ou If dans laquelle GpC est un
 radical de formule IV dans laquelle e = 1 b = 0 et GpC est un radical de formule IVc.



Formule IVc

- 15 dans laquelle c, d et Cx ont les définitions données précédemment.

Dans un mode de réalisation, ledit au moins un radical hydrophobe —Hy est choisi parmi
 les radicaux de formule I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie ou If dans laquelle GpC est un radical de
 formule IV dans laquelle e = 0 b = 0 et GpC est un radical de formule IVd.



Formule IVd

- 20 dans laquelle Cx a la définition donnée précédemment.

[00064] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le
 radical hydrophobe est un radical de formule I, Ia, Ib, Ic Id ou Ie.

- 25 [00065] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le
 radical hydrophobe est un radical de formule I, Ia, Ib, Ic, Id ou Ie dans laquelle GpR est

un radical de formule II dans laquelle R est un radical alkyle linéaire divalent comprenant de 2 à 12 atomes de carbone.

5 [00066] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le radical hydrophobe est un radical de formule I, Ia, Ib, Ic, Id ou Ie dans laquelle GpR est un radical de formule II dans laquelle R est un radical alkyle divalent comprenant de 2 à 6 atomes de carbone.

10 [00067] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le radical hydrophobe est un radical de formule I, Ia, Ib, Ic, Id ou Ie dans laquelle GpR est un radical de formule II dans laquelle R est un radical alkyle linéaire divalent comprenant de 2 à 6 atomes de carbone.

[00068] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le radical hydrophobe est un radical de formule I, Ia, Ib, Ic, Id ou Ie dans laquelle GpR est un radical de formule II dans laquelle R est un radical alkyle divalent comprenant de 2 à 4 atomes de carbone.

15 [00069] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le radical hydrophobe est un radical de formule I, Ia, Ib, Ic, Id ou Ie dans laquelle GpR est un radical de formule II dans laquelle R est un radical alkyle linéaire divalent comprenant de 2 à 4 atomes de carbone.

20 [00070] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le radical hydrophobe est un radical de formule I, Ia, Ib, Ic, Id ou Ie dans laquelle GpR est un radical de formule II dans laquelle R est un radical alkyle divalent comprenant 2 atomes de carbone.

25 [00071] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le radical hydrophobe est un radical de formule I, Ia, Ib, Ic, Id ou Ie dans laquelle GpR est un radical de formule II'.

[00072] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le radical hydrophobe est un radical de formule I, Ia, Ib, Ic, Id ou Ie dans laquelle GpR est un radical de formule II' dans laquelle R est un radical alkyle linéaire divalent comprenant de 2 à 12 atomes de carbone.

30 [00073] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le radical hydrophobe est un radical de formule I, Ia, Ib, Ic, Id ou Ie dans laquelle GpR est un radical de formule II' dans laquelle R est un radical alkyle divalent comprenant de 2 à 6 atomes de carbone.

35 [00074] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le radical hydrophobe est un radical de formule I, Ia, Ib, Ic, Id ou Ie dans laquelle GpR est un radical de formule II' dans laquelle R est un radical alkyle linéaire divalent comprenant de 2 à 6 atomes de carbone.

- [00075] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le radical hydrophobe est un radical de formule I, Ia, Ib, Ic, Id ou Ie dans laquelle GpR est un radical de formule II' dans laquelle R est un radical alkyle divalent comprenant de 2 à 4 atomes de carbone.
- 5 [00076] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le radical hydrophobe est un radical de formule I, Ia, Ib, Ic, Id ou Ie dans laquelle GpR est un radical de formule II' dans laquelle R est un radical alkyle linéaire divalent comprenant de 2 à 4 atomes de carbone.
- [00077] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le radical hydrophobe est un radical de formule I, Ia, Ib, Ic, Id ou Ie dans laquelle GpR est un radical de formule II' dans laquelle R est un radical alkyle divalent comprenant 2 atomes de carbone.
- 10 [00078] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le radical hydrophobe est un radical de formule I, Ia, Ib, Ic, Id ou Ie dans laquelle GpR est un radical de formule II''.
- 15 [00079] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le radical hydrophobe est un radical de formule I, Ia, Ib, Ic, Id ou Ie dans laquelle GpR est un radical de formule II'' dans laquelle R est un radical alkyle linéaire divalent comprenant de 2 à 12 atomes de carbone.
- 20 [00080] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le radical hydrophobe est un radical de formule I, Ia, Ib, Ic, Id ou Ie dans laquelle GpR est un radical de formule II'' dans laquelle R est un radical alkyle divalent comprenant de 2 à 6 atomes de carbone.
- [00081] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le radical hydrophobe est un radical de formule I, Ia, Ib, Ic, Id ou Ie dans laquelle GpR est un radical de formule II'' dans laquelle R est un radical alkyle linéaire divalent comprenant de 2 à 6 atomes de carbone.
- 25 [00082] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le radical hydrophobe est un radical de formule I, Ia, Ib, Ic, Id ou Ie dans laquelle GpR est un radical de formule II'' dans laquelle R est un radical alkyle divalent comprenant de 2 à 4 atomes de carbone.
- 30 [00083] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le radical hydrophobe est un radical de formule I, Ia, Ib, Ic, Id ou Ie dans laquelle GpR est un radical de formule II'' dans laquelle R est un radical alkyle linéaire divalent comprenant de 2 à 4 atomes de carbone.
- 35 [00084] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le radical hydrophobe est un radical de formule I, Ia, Ib, Ic, Id ou Ie dans laquelle GpR est

un radical de formule II'' dans laquelle R est un radical alkyle divalent comprenant 2 atomes de carbone.

5 [00085] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le radical hydrophobe est un radical de formule I, Ia, Ib, Ic, Id ou Ie dans laquelle GpR est un radical de formule II, II' ou II'', dans laquelle R est un radical linéaire éther ou polyéther non substitué comprenant de 4 à 14 atomes de carbone et de 1 à 5 atomes d'oxygène.

10 [00086] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le radical hydrophobe est un radical de formule I, Ia, Ib, Ic, Id ou Ie dans laquelle GpR est un radical de formule II, II' ou II'', dans laquelle R est un radical éther.

15 [00087] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le radical hydrophobe est un radical de formule I, Ia, Ib, Ic, Id ou Ie dans laquelle GpR est un radical de formule II, II' ou II'', dans laquelle R est un radical éther comprenant de 4 à 6 atomes de carbone.

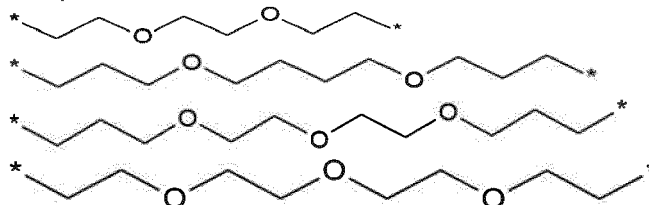
[00088] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le radical hydrophobe est un radical de formule I, Ia, Ib, Ic Id ou Ie dans laquelle GpR est un radical de formule II, II' ou II'' dans laquelle R est un radical éther représenté par la

formule 

20 [00089] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le radical hydrophobe est un radical de formule I, Ia, Ib, Ic Id ou Ie dans laquelle GpR est un radical de formule II, II' ou II'', dans laquelle R est un radical polyéther.

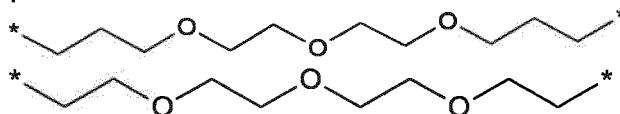
25 [00090] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le radical hydrophobe est un radical de formule I, Ia, Ib, Ic, Id ou Ie dans laquelle GpR est un radical de formule II, II' ou II'', dans laquelle R est un radical linéaire polyéther comprenant de 6 à 10 atomes de carbone et de 2 à 3 atomes d'oxygène.

30 Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le radical hydrophobe de formule I, Ia, Ib, Ic, Id ou Ie dans laquelle GpR est un radical de formule II, II' ou II'', dans laquelle R est un radical polyéther choisi dans le groupe constitué par les radicaux représentés par les formules ci-dessous :



Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le radical hydrophobe de formule I, Ia, Ib, Ic, Id ou Ie dans laquelle GpR est un radical de formule

II dans laquelle R est un radical polyéther choisi dans le groupe constitué par les radicaux représentés par les formules ci-dessous :



5 [00091] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le radical hydrophobe est un radical de formule I, Ia, Ib, Ic ou Ie, GpR est choisi parmi les formules II, II' et/ou II'' et $i = 1$.

[00092] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le radical hydrophobe est un radical de formule I, Ia, Ib, Ic ou Ie dans laquelle GpR est un radical de formule II et $i = 1$.

10 [00093] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le radical hydrophobe est un radical de formule I, Ia, Ib, Ic ou Ie dans laquelle GpR est un radical de formule II'' et $i = 1$.

[00094] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le radical hydrophobe est un radical de formule I, Ia, Ib, Ic ou Ie dans laquelle GpR est un radical de formule II, $i = 1$ et GpI est un radical de formule IIIa.

15

[00095] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le radical hydrophobe est un radical de formule I, Ia, Ib ou Ie, GpR est choisi parmi les formules II, II' et/ou II'' et $i = 2$

20 [00096] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le radical hydrophobe est un radical de formule I, Ia, Ib ou Ie dans laquelle GpR est un radical de formule II et $i = 2$.

[00097] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le radical hydrophobe est un radical de formule I, Ia, Ib ou Ie dans laquelle GpR est un radical de formule II'' et $i = 2$.

25

[00098] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le radical hydrophobe est un radical de formule I, Ia, Ib, Id ou Ie, GpR est choisi parmi les formules II, II' et/ou II'' et $i = 3$

30

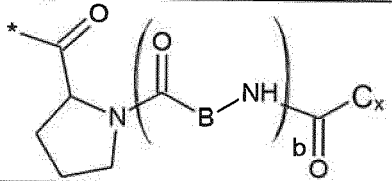
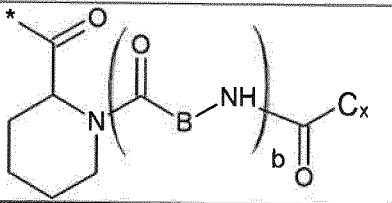
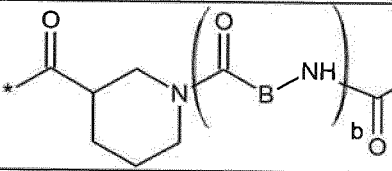
[00099] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le radical hydrophobe est un radical de formule I, Ia, Ib, Id ou Ie dans laquelle GpR est un radical de formule II et $i = 3$.

[000100]

[000101] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le radical hydrophobe est un radical de formule I, Ia, Ib, Id ou Ie dans laquelle GpR est un radical de formule II'' et $i = 3$.

5 [000102] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le radical hydrophobe est un radical de formule I, Ia, Ib, Id ou Ie dans laquelle GpR est un radical de formule II, $i = 3$ et GpI est un radical de formule IIIa.

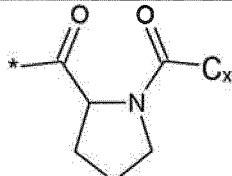
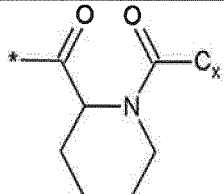
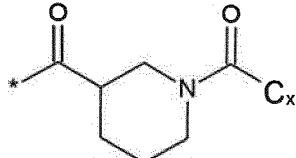
10 [000103] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le radical hydrophobe est un radical de formule I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie ou If dans laquelle le radical GpC de formule IV est choisi dans le groupe constitué des radicaux de formules IVe, IVf ou IVg ci-après représentées :

	Formule IVe
	Formule IVf
	Formule IVg

15

[000104] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le radical hydrophobe est un radical de formule I, Ia, Ib, Ic Id, Ie ou If dans laquelle le radical GpC est de formule IVe.

20 [000105] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le radical hydrophobe est un radical de formule I, Ia, Ib, Ic Id, Ie ou If dans laquelle le radical GpC de formule IV est choisi dans le groupe constitué des radicaux de formules IVe, IVf ou IVg dans lesquels b est égal à 0, répondant respectivement aux formules IVh, IVi, et IVj ci-après représentées :

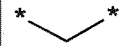
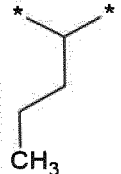
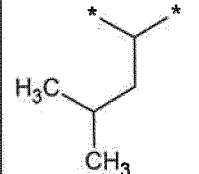
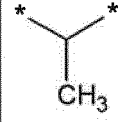
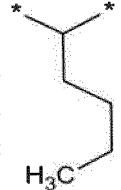
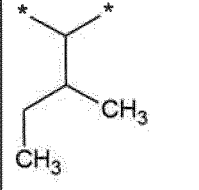
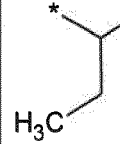
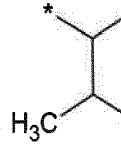
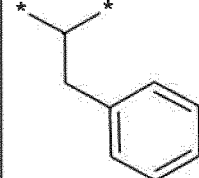
	Formule IVh
	Formule IVi
	Formule IVj

[000106] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le radical hydrophobe est un radical de formule I, Ia, Ib, Ic Id, Ie ou If dans laquelle le radical GpC répond à la formule IV ou IVe dans lesquelles $b = 0$, et répond à la formule IVh.

5

[000107] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le radical hydrophobe est un radical de formule I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie ou If dans laquelle le radical GpC de formule IV dans laquelle $b = 1$ est choisi dans le groupe constitué des radicaux dans lesquels B est un résidu d'acide aminé choisi dans le groupe constitué par les radicaux représentés par les formules ci-dessous :

10

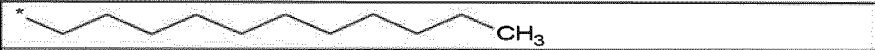

[000108] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le radical hydrophobe est un radical de formule I, Ia, Ib, Ic Id, Ie ou If dans laquelle le

radical GpC de formule IV est choisi dans le groupe constitué des radicaux dans lesquels -Cx est choisi dans le groupe constitué par les radicaux alkyles linéaires.

[000109] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le radical hydrophobe est un radical de formule I, Ia, Ib, Ic Id, Ie ou If dans laquelle le radical GpC de formule IV est choisi dans le groupe constitué des radicaux dans lesquels Cx est choisi dans le groupe constitué par les radicaux alkyles ramifiés.

[000110] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le radical hydrophobe est un radical de formule I, Ia, Ib, Ic Id, Ie ou If dans laquelle le radical GpC de formule IV est choisi dans le groupe constitué des radicaux dans lesquels Cx est choisi dans le groupe constitué par les radicaux alkyles comprenant entre 11 et 14 atomes de carbone.

Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le radical hydrophobe est un radical de formule I, Ia, Ib, Ic Id, Ie ou If dans laquelle le radical GpC de formule IV est choisi dans le groupe constitué des radicaux dans lesquels Cx est choisi dans le groupe constitué par les radicaux représentés par les formules ci-dessous :

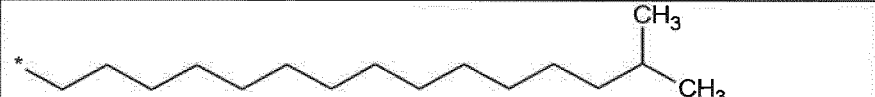
	x=11
	x=13

[000111] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le radical hydrophobe est un radical de formule I, Ia, Ib, Ic Id, Ie ou If dans laquelle le radical GpC de formule IV est choisi dans le groupe constitué des radicaux dans lesquels Cx est choisi dans le groupe constitué par les radicaux alkyles comprenant entre 15 et 16 atomes de carbone.

[000112] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le radical hydrophobe est un radical de formule I, Ia, Ib, Ic Id, Ie ou If dans laquelle le radical GpC de formule IV est choisi dans le groupe constitué des radicaux dans lesquels Cx est choisi dans le groupe constitué par les radicaux représentés par les formules ci-dessous :

	x=15
--	------

[000113] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le radical hydrophobe est un radical de formule I, Ia, Ib, Ic Id, Ie ou If dans laquelle le radical GpC de formule IV est choisi dans le groupe constitué des radicaux dans lesquels Cx est choisi dans le groupe constitué par les radicaux représentés par les formules ci-dessous :

	x=16
--	------

[000114] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le radical hydrophobe est un radical de formule I, Ia, Ib, Ic Id, Ie ou If dans laquelle le radical GpC de formule IV est choisi dans le groupe constitué des radicaux dans lesquels Cx est choisi dans le groupe constitué par les radicaux alkyles comprenant entre 17 et

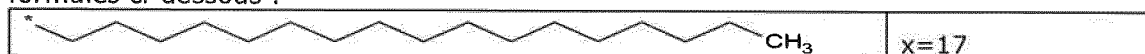
5 25 atomes de carbone.

[000115] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le radical hydrophobe est un radical de formule I, Ia, Ib, Ic Id, Ie ou If dans laquelle le radical GpC de formule IV est choisi dans le groupe constitué des radicaux dans lesquels Cx est choisi dans le groupe constitué par les radicaux alkyles comprenant entre 17 et

10 18 atomes de carbone.

[000116] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le radical hydrophobe est un radical de formule I, Ia, Ib, Ic Id, Ie ou If dans laquelle le radical GpC de formule IV est choisi dans le groupe constitué des radicaux dans lesquels Cx est choisi dans le groupe constitué par les radicaux alkyles représentés par les

15 formules ci-dessous :

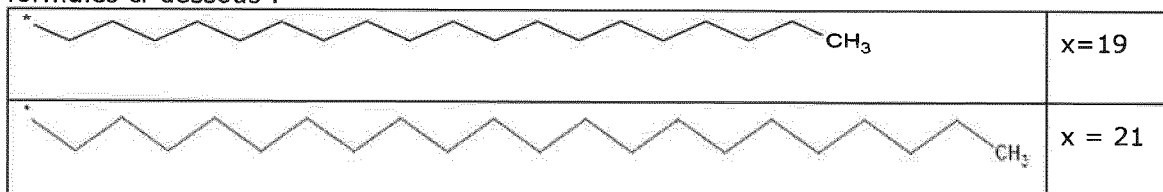


[000117] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le radical hydrophobe est un radical de formule I, Ia, Ib, Ic Id, Ie ou If dans laquelle le radical GpC de formule IV est choisi dans le groupe constitué des radicaux dans lesquels Cx est choisi dans le groupe constitué par les radicaux alkyles comprenant entre 18 et

20 25 atomes de carbone.

[000118] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le radical hydrophobe est un radical de formule I, Ia, Ib, Ic Id, Ie ou If dans laquelle le radical GpC de formule IV est choisi dans le groupe constitué des radicaux dans lesquels Cx est choisi dans le groupe constitué par les radicaux alkyles représentés par les

25 formules ci-dessous :



[000119] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le radical hydrophobe est un radical de formule I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie ou If dans laquelle le radical GpC répond à la formule IV ou IVe dans lesquelles b = 0, et répond à la formule

30 IVh.

[000120] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le radical hydrophobe est un radical de formule I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie ou If dans laquelle le radical GpC de formule IV est choisi dans le groupe constitué des radicaux dans lesquels

Cx est choisi dans le groupe constitué par les radicaux alkyles linéaires comprenant entre 9 et 15 atomes de carbone.

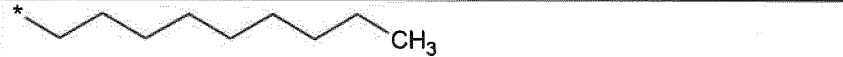

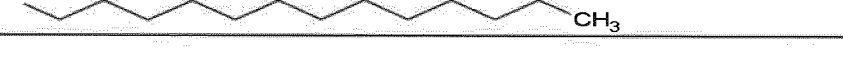
[000121] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le radical hydrophobe est un radical de formule I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie ou If dans laquelle le radical GpC de formule IV est choisi dans le groupe constitué des radicaux dans lesquels Cx est choisi dans le groupe constitué par les radicaux alkyles ramifiés comprenant entre 9 et 15 atomes de carbone.

[000122] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le radical hydrophobe est un radical de formule I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie ou If dans laquelle le radical GpC de formule IV est choisi dans le groupe constitué des radicaux dans lesquels Cx est choisi dans le groupe constitué par les radicaux alkyles comprenant 9 ou 10 atomes de carbone.

[000123] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le radical hydrophobe est un radical de formule I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie ou If dans laquelle le radical GpC de formule IV est choisi dans le groupe constitué des radicaux dans lesquels Cx est choisi dans le groupe constitué par les radicaux alkyles comprenant entre 11 et 15 atomes de carbone.

[000124] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le radical hydrophobe est un radical de formule I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie ou If dans laquelle le radical GpC de formule IV est choisi dans le groupe constitué des radicaux dans lesquels Cx est choisi dans le groupe constitué par les radicaux alkyles comprenant entre 11 et 13 atomes de carbone.

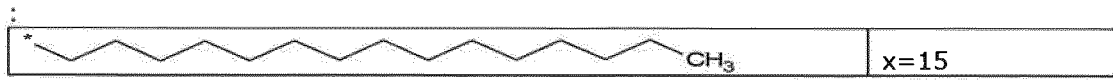
[000125] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le radical hydrophobe est un radical de formule I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie ou If dans laquelle le radical GpC de formule IV est choisi dans le groupe constitué des radicaux dans lesquels Cx est choisi dans le groupe constitué par les radicaux représentés par les formules ci-dessous :

	x = 9
	x = 11
	x = 13

[000126] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le radical hydrophobe est un radical de formule I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie ou If dans laquelle le radical GpC de formule IV est choisi dans le groupe constitué des radicaux dans lesquels Cx est choisi dans le groupe constitué par les radicaux alkyles comprenant 14 ou 15 atomes de carbone.

Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le radical hydrophobe est un radical de formule I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie ou If dans laquelle le radical

GpC de formule IV est choisi dans le groupe constitué des radicaux dans lesquels Cx est choisi dans le groupe constitué par les radicaux représentés par les formules ci-dessous



5

[000127] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le précurseur du squelette hydrophile HB porteur d'au moins un radical hydrophobe est un polymère dont les unités de répétition sont choisies dans le groupe de la lysine, l'acide glutamique, l'acide aspartique, et les éthers, notamment l'éthylène glycol et le propylène glycol.

10

[000128] Selon un mode de réalisation particulier les polyéthers présentent deux extrémités.

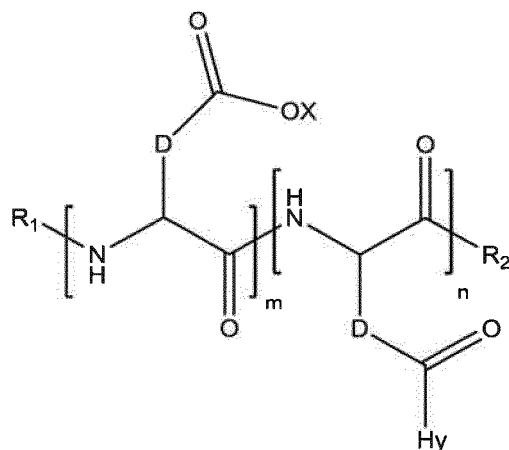
[000129] Selon un mode de réalisation particulier les extrémités des polyéthers sont deux amines, deux acides ou une amine et un acide.

15

[000130] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le squelette hydrophile HB est un co-polyaminoacide choisi parmi les polyglutamates ci-après désignés par PLG.

20

[000131] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le squelette hydrophile HB est un co-polyaminoacide PLG porteur de radicaux hydrophobes, ledit squelette hydrophile est choisi parmi les co-polyaminoacides de formule XXX suivante :



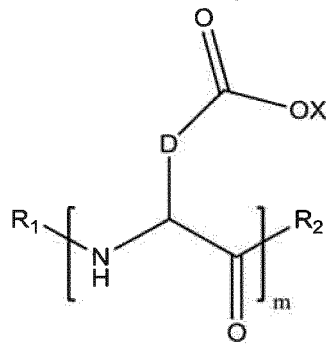
Formule XXX

25 dans laquelle,

- D représente, indépendamment, soit un groupe -CH₂- (unité aspartique) soit un groupe -CH₂-CH₂- (unité glutamique),

- R₁ est un radical hydrophobe choisi parmi les radicaux hydrophobes -Hy, ou un radical choisi dans le groupe constitué par un H, un groupe acyle linéaire en C₂ à C₁₀, un groupe acyle ramifié en C₃ à C₁₀, un benzyle, une unité « acide aminé » terminale et un pyroglutamate,
- 5 - R₂ est soit un radical hydrophobe choisi parmi les radicaux hydrophobes -Hy, soit un radical choisi dans le groupe constitué par un -OH, un groupe amine, une unité « acide aminé » terminale et un pyroglutamate,
- ledit copolyaminoacide comprend au moins un radical hydrophobe -Hy tel que ci-dessus défini,
- 10 - X représente une entité cationique choisie dans le groupe comprenant les cations alcalins ;
- si n = 0 alors m ≥ 1
- si m = 0 alors n ≥ 1
- n + m représente le degré de polymérisation DP du co-polyaminoacide, c'est-à-dire le
- 15 nombre moyen d'unités monomériques par chaîne de co-polyaminoacide et 5 ≤ n + m ≤ 250 et
- le ratio M entre le nombre de radicaux hydrophobes et le nombre d'unités de répétition étant compris entre 0 < M ≤ 0,5

- [000132] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le co-polyaminoacide porteur de radicaux hydrophobes est choisi parmi les co-polyaminoacides de formule XXX dans laquelle n = 0 de formule XXXe suivante :



Formule XXXe

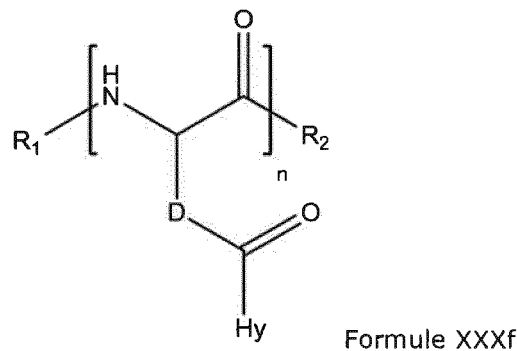
- dans laquelle m, X, D, R₁ et R₂ ont les définitions données précédemment et au moins R₁ ou R₂ est un radical hydrophobe Hy.

- 25 [000133] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le co-polyaminoacide porteur d'au moins un radical hydrophobe -Hy est choisi parmi les co-polyaminoacides de formule XXXe dans laquelle R₁ est un radical hydrophobe -Hy et R₂ n'est pas un radical hydrophobe -Hy.
- 30 [000134] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le co-polyaminoacide porteur d'au moins un radical hydrophobe -Hy est

choisi parmi les co-polyaminoacides de formule XXXe dans laquelle R_2 est un radical hydrophobe -Hy, et R_1 n'est pas un radical hydrophobe -Hy.

[000135] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le co-polyaminoacide porteur d'au moins un radical hydrophobe -Hy est
5 choisi parmi les co-polyaminoacides de formule XXXe dans laquelle R_1 et R_2 sont des radicaux hydrophobes -Hy identiques ou différents.

[000136] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le co-polyaminoacide porteur de radicaux hydrophobes est choisi parmi les co-
10 polyaminoacides de formule XXXe dans laquelle $m = 0$ de formule XXXf suivante :



dans laquelle n , X , D , R_1 et R_2 ont les définitions données précédemment.

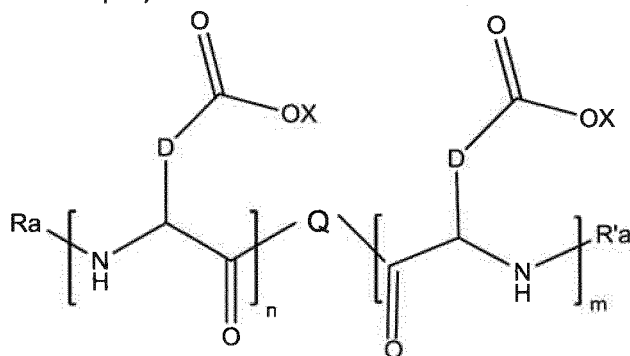
[000137] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée
15 en ce que le co-polyaminoacide porteur d'au moins un radical hydrophobe -Hy est choisi parmi les co-polyaminoacides de formule XXXf dans laquelle R_1 est un radical hydrophobe -Hy et R_2 n'est pas un radical hydrophobe -Hy.

[000138] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée
20 en ce que le co-polyaminoacide porteur d'au moins un radical hydrophobe -Hy est choisi parmi les co-polyaminoacides de formule XXXf dans laquelle R_2 est un radical hydrophobe -Hy, et R_1 n'est pas un radical hydrophobe -Hy.

[000139] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée
25 en ce que le co-polyaminoacide porteur d'au moins un radical hydrophobe -Hy est choisi parmi les co-polyaminoacides de formule XXXf dans laquelle R_1 et R_2 ne sont pas des radicaux hydrophobes -Hy.

[000140] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée
30 en ce que le co-polyaminoacide porteur d'au moins un radical hydrophobe -Hy est choisi parmi les co-polyaminoacides de formule XXXf dans laquelle R_1 et R_2 sont des radicaux hydrophobes -Hy identiques ou différents.

[000141] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le co-polyaminoacide porteur d'au moins un radical hydrophobe -Hy est choisi parmi les co-polyaminoacides de formule XXXa suivante :

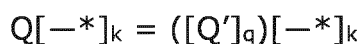


Formule XXXa

5 dans laquelle,

- D et X ont les définitions données précédemment,
- Ra et R'a, identiques ou différents, sont soit un radical hydrophobe -Hy, soit un radical choisi dans le groupe constitué par un H, un groupe acyle linéaire en C₂ à C₁₀, un groupe acyle ramifié en C₃ à C₁₀, un benzyle, une unité « acide aminé » terminale et un pyroglutamate,
- 10 - au moins un de Ra et R'a étant un radical hydrophobe -Hy,
- Hy a la signification donnée ci-dessus.
- Q étant un spacer liant au moins deux chaînes d'unités glutamiques ou aspartiques PLG de formule Q[-*]_k linéaire ou ramifié au moins divalent
- 15 constitué d'une chaîne alkyle comprenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis dans le groupe constitué des atomes d'azote et d'oxygène et/ou portant un ou plusieurs hétéroatomes constitué des atomes d'azote et d'oxygène et/ou des radicaux portant un ou plusieurs hétéroatomes constitué des atomes d'azote et d'oxygène et/ou des fonctions carboxyles et éventuellement porteur d'au moins
- 20 un radical hydrophobe -Hy.
- n + m a la même définition que donnée précédemment.

[000142] Dans un mode de réalisation, le radical ou spacer Q[-*]_k est représenté par un radical de formule QII :



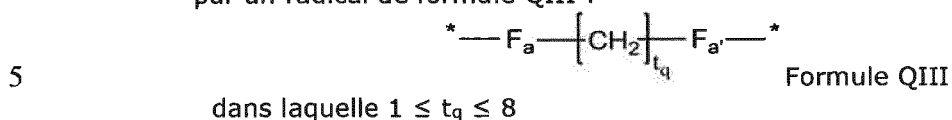
Formule QII

- dans laquelle $1 \leq q \leq 5$,
- $k \geq 2$

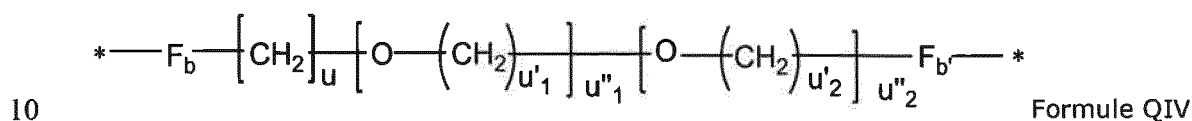
30

- Les radicaux Q' étant identiques ou différents et choisis dans le groupe constitué par les radicaux de formules QIII à QVI' suivantes, pour former Q[-*]_k :

par un radical de formule QIII :



par un radical de formule QIV :



dans laquelle :

Au moins un des u''₁ ou u''₂ est différent de 0.

Si u''₁ ≠ 0 alors u'₁ ≠ 0 et si u''₂ ≠ 0 alors u'₂ ≠ 0,

15 u'₁ et u'₂ sont identiques ou différents et,

$2 \leq u \leq 4,$

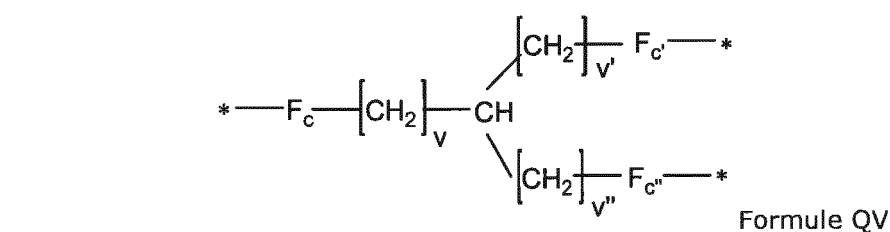
$0 \leq u'_1 \leq 4,$

$0 \leq u''_1 \leq 4,$

$0 \leq u'_2 \leq 4,$

20 $0 \leq u''_2 \leq 4 ;$

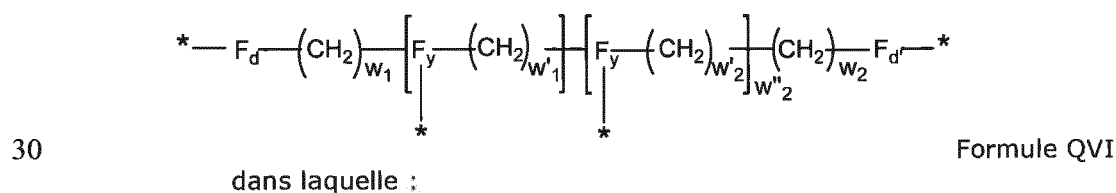
par un radical de formule QV :



dans laquelle :

v, v' et v'' identiques ou différents sont des entiers ≥ 0, et $v + v' + v'' \leq 15,$

par un radical de formule QVI :



w'_1 est différent de 0,

$0 \leq w''_2 \leq 1$,

$w_1 \leq 6$ et $w'_1 \leq 6$ et/ou $w_2 \leq 6$ et $w'_2 \leq 6$

- 5
- avec $F_x = F_a, F_b, F_c, F_d, F_a', F_b', F_c', F_c''$ et F_d' identiques ou différentes représentant des fonctions -NH- ou -CO- et F_y représentant un atome d'azote trivalent -N=,
 - deux radicaux Q' étant liés entre eux par une liaison covalente entre une fonction carbonyle, $F_x = -CO-$, et une fonction amine $F_x = -NH-$ ou $F_y = -N=$, formant ainsi une liaison amide.

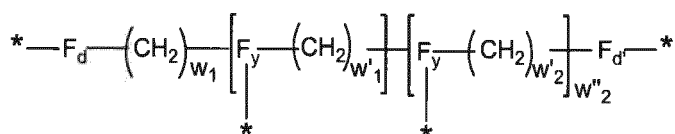
10 [000143] Dans un mode de réalisation k est 2, 3, 4, 5 ou 6.

[000144] Selon un mode de réalisation k = 2.

[000145] Selon un mode de réalisation q = 1.

[000146] Selon un mode de réalisation k = 2 et q = 1.

15 [000147] Dans un mode de réalisation, ledit radical Q' est choisi parmi les radicaux de formule QVI, dans laquelle $w_2 = 0$ de formule QVI' telle que définie ci-dessous :



Formule QVI'

dans laquelle :

20 w'_1 est différent de 0,

$0 \leq w''_2 \leq 1$,

$w_1 \leq 6$ et $w'_1 \leq 6$ et/ou $w'_2 \leq 6$

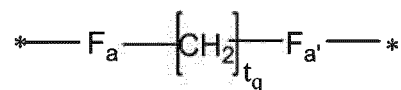
avec F_d , et F_d' identiques ou différentes représentant des fonctions -NH- ou -CO- et F_y représentant un atome d'azote trivalent -N=,

25 deux radicaux Q' étant liés entre eux par une liaison covalente entre une fonction carbonyle, $F_x = -CO-$, et une fonction amine $F_x = -NH-$ ou $F_y = -N=$, formant ainsi une liaison amide,

avec dans chacun des radicaux ci-dessus représentés, $F_x = F_a, F_b, F_c, F_d, F_a', F_b', F_c', F_c''$ et F_d' identiques ou différentes représentant des fonctions -NH- ou -CO- et F_y représentant un atome d'azote trivalent -N=, deux radicaux Q' étant liés entre eux par une liaison covalente entre une fonction carbonyle, $F_x = -CO-$, et une fonction amine $F_x = -NH-$ ou $F_y = -N=$, formant ainsi une liaison amide. Lorsqu'une fonction $F_x = F_a, F_b, F_c, F_d, F_a', F_b', F_c', F_c''$ et F_d' n'est pas utilisée dans une liaison entre deux Q', cette fonction est alors libre et salifiée

35

- [000148] Dans un mode de réalisation, si F_a et $F_{a'}$ sont -NH-, alors $t \geq 2$.
- [000149] Dans un mode de réalisation, si F_a et $F_{a'}$ sont -CO-, alors $t \geq 1$.
- [000150] Dans un mode de réalisation, si F_a et $F_{a'}$ sont -CO- et -NH-, alors $t \geq 1$.
- [000151] Dans un mode de réalisation, si F_b et $F_{b'}$ sont -NH-, alors u et $u'_1 \geq 2$ et/ou $u'_2 \geq 2$.
- [000152] Dans un mode de réalisation, si F_c , $F_{c'}$ et $F_{c''}$ sont -NH- alors au moins deux de v , v' et v'' sont différents de 0.
- [000153] Dans un mode de réalisation, si F_c , $F_{c'}$ et $F_{c''}$ sont 2 -NH- et 1 -CO- alors au moins un des indices des -(CH₂)- portant un azote est différent de 0.
- 10 [000154] Dans un mode de réalisation, si F_c , $F_{c'}$ et $F_{c''}$ sont 1 -NH- et 2 -CO- alors pas de conditions.
- [000155] Dans un mode de réalisation, si F_c , $F_{c'}$ et $F_{c''}$ sont -CO- alors au moins un de v , v' et v'' est différent de 0.
- 15 [000156] Dans un mode de réalisation, si F_d et $F_{d'}$ sont -NH-, w_1 et $w'_1 \geq 2$ et/ou w_2 et $w'_2 \geq 2$.
- [000157] Dans un mode de réalisation, si F_d et $F_{d'}$ sont -CO-, w_1 et $w'_1 \geq 1$ et/ou w_2 et $w'_2 \geq 1$.
- [000158] Dans un mode de réalisation, si F_d et $F_{d'}$ sont -CO- et -NH-, w_1 et $w'_1 \geq 1$ et/ou w_2 et $w'_2 \geq 1$.
- 20 [000159] Les au moins deux chaînes d'unités glutamiques ou aspartiques PLG étant liées à $Q[-*]_k$ par une fonction F_x ou F_y par une liaison covalente pour former une liaison amide avec une fonction -NH- ou -CO- du PLG.
- 25 [000160] Dans un mode de réalisation, $1 \leq q \leq 5$.
- [000161] Dans un mode de réalisation, $v + v' + v'' \leq 15$.
- 30 [000162] Dans un mode de réalisation, au moins un des Q' est un radical de formule III,

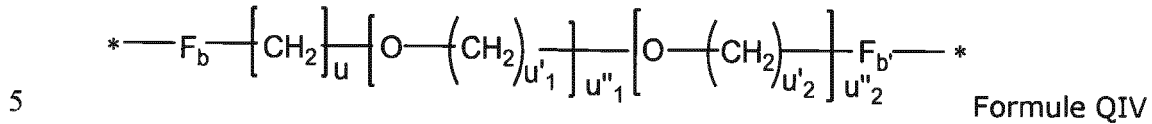


Formule QIII

dont le précurseur est une diamine.

- [000163] Dans un mode de réalisation, le précurseur du radical de formule QIII est une diamine choisie dans le groupe constitué par l'éthylènediamine, la butylènediamine, l'hexylènediamine, le 1,3-diaminopropane et le 1,5-diaminopentane.
- 5 [000164] Dans un mode de réalisation, $t_q = 2$ et le précurseur du radical de formule QIII est l'éthylènediamine.
- [000165] Dans un mode de réalisation, $t_q = 4$ et le précurseur du radical de formule QIII est la butylènediamine.
- [000166] Dans un mode de réalisation, $t_q = 6$ et le précurseur du radical de formule QIII est l'hexylènediamine.
- 10 [000167] Dans un mode de réalisation, $t_q = 3$ et le précurseur du radical de formule QIII est le 1,3-diaminopropane.
- [000168] Dans un mode de réalisation, $t_q = 5$ et le précurseur du radical de formule QIII est le 1,5-diaminopentane.
- [000169] Dans un mode de réalisation, le précurseur du radical de formule QIII est
15 un aminoacide.
- [000170] Dans un mode de réalisation, le précurseur du radical de formule QIII est un aminoacide choisi dans le groupe constitué par l'acide aminobutanoïque, l'acide aminohexanoïque et la bêta-alanine.
- [000171] Dans un mode de réalisation, $t_q = 2$ et le précurseur du radical de formule
20 QIII est la bêta-alanine.
- [000172] Dans un mode de réalisation, $t_q = 6$ et le précurseur du radical de formule III est l'acide aminohexanoïque.
- [000173] Dans un mode de réalisation, $t_q = 4$ et le précurseur du radical de formule QIII est l'acide aminobutanoïque
- 25 [000174] Dans un mode de réalisation, le précurseur du radical de formule QQIII est un diacide.
- [000175] Dans un mode de réalisation, le précurseur du radical de formule III est un diacide choisi dans le groupe constitué par l'acide succinique, l'acide glutarique et l'acide adipique.
- 30 [000176] Dans un mode de réalisation, $t_q = 2$ et le précurseur du radical de formule QIII est l'acide succinique.
- [000177] Dans un mode de réalisation, $t_q = 3$ et le précurseur du radical de formule QIII est l'acide glutarique.
- [000178] Dans un mode de réalisation, $t_q = 4$ et le précurseur du radical de formule
35 QIII est l'acide adipique.

[000179] Dans un mode de réalisation, au moins un des Q' est un radical de formule QIV,



dont le précurseur est une diamine.

[000180] Dans un mode de réalisation, le précurseur du radical de formule QIV est une diamine choisie dans le groupe constitué par le diéthylèneglycol diamine, le triéthylèneglycol diamine, le 4,9-dioxa-1,12-dodécanediamine et le 1-amino-4,7,10-trioxa-13-tridecanamine.

10

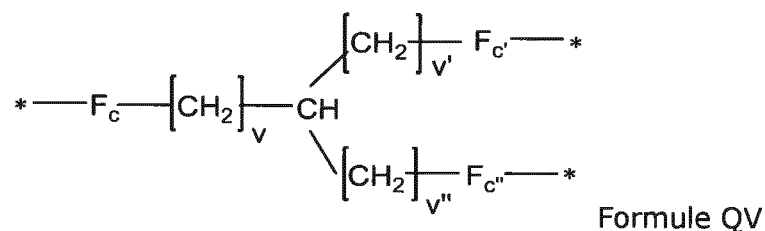
[000181] Dans un mode de réalisation, $u = u'_1 = 2$, $u''_1 = 1$, $u''_2 = 0$ et le précurseur du radical de formule QIV est le diéthylèneglycol diamine.

[000182] Dans un mode de réalisation, $u = u'_1 = u'_2 = 2$, $u''_1 = u''_2 = 1$ et le précurseur du radical de formule QIV est le triéthylèneglycol diamine.

15 [000183] Dans un mode de réalisation, $u = u'_2 = 3$, $u'_1 = 4$, $u''_1 = u''_2 = 1$ et le précurseur du radical de formule QIV est le 4,9-dioxa-1,12-dodécanediamine.

[000184] Dans un mode de réalisation, $u = u'_2 = 3$, $u'_1 = u''_1 = 2$, $u''_2 = 1$ et le précurseur du radical de formule QIV est le 4,7,10-trioxa-1,13-tridecanediamine.

20 [000185] Dans un mode de réalisation, au moins un des Q' est un radical de formule QV,



dont le précurseur est choisi dans le groupe constitué par les acides aminés.

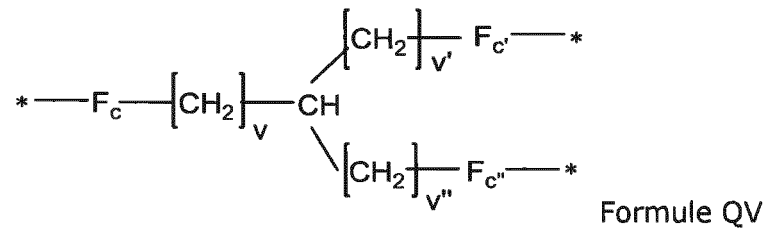
25 [000186] Dans un mode de réalisation, le précurseur du radical de formule QV est un acide aminé choisi dans le groupe constitué par la lysine, l'ornithine, l'acide 2,3-diaminopropionique.

[000187] Dans un mode de réalisation, $v = 4$, $v' = v'' = 0$ et le précurseur du radical de formule V est la lysine.

30 [000188] Dans un mode de réalisation, $v = 3$, $v' = v'' = 0$ et le précurseur du radical de formule V est l'ornithine.

[000189] Dans un mode de réalisation, $v = 2$, $v' = v'' = 0$ et le précurseur du radical de formule V est l'acide 2,3-diaminopropionique.

[000190] Dans un mode de réalisation, au moins un des Q' est un radical de formule QV,



5

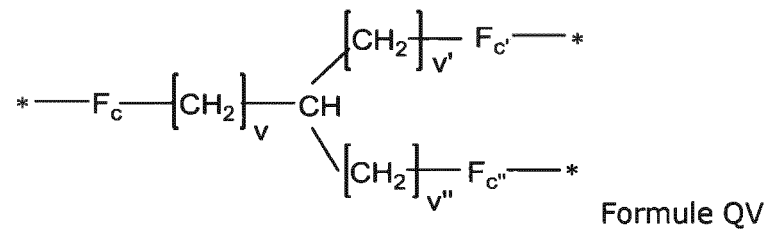
dont le précurseur est choisi dans le groupe constitué par les triacides.

[000191] Dans un mode de réalisation, le précurseur du radical de formule QV est un triacide choisi dans le groupe constitué par l'acide tricarballylique.

[000192] Dans un mode de réalisation, $v = 0$, $v' = v'' = 1$ et le précurseur du radical de formule QV est l'acide tricarballylique.

10

[000193] Dans un mode de réalisation, au moins un des Q' est un radical de formule QV,



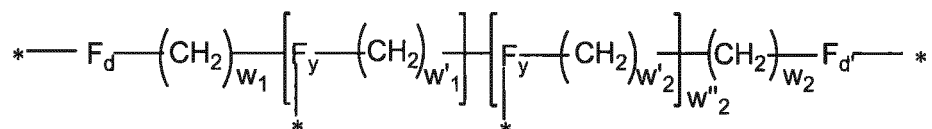
15 dont le précurseur est choisi dans le groupe constitué par les triamines.

[000194] Dans un mode de réalisation, le précurseur du radical de formule QV est une triamine choisie dans le groupe constitué par la (2-(aminométhyl)propane-1,3-diamine).

[000195] Dans un mode de réalisation, $v = v' = v'' = 1$ et le précurseur du radical de formule QV est la (2-(aminométhyl)propane-1,3-diamine).

20

[000196] Dans un mode de réalisation, au moins un des Q' est un radical de formule QVI,



Formule QVI

25 dont le précurseur est une triamine.

[000197] Dans un mode de réalisation, $w''_2 = 0$ et le précurseur du radical de formule QVI est une triamine choisie dans le groupe constitué par la spermidine, la norspermidine, et la diéthylènetriamine et la bis(hexaméthylène)triamine.

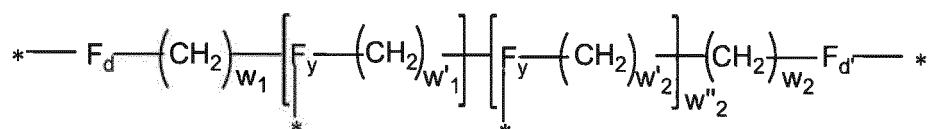
5 [000198] Dans un mode de réalisation, $w''_2 = 0$ et le précurseur du radical de formule QVI est la spermidine.

[000199] Dans un mode de réalisation, $w''_2 = 0$ et le précurseur du radical de formule QVI est la norspermidine.

[000200] Dans un mode de réalisation, $w''_2 = 0$ et le précurseur du radical de formule QVI est la diéthylènetriamine.

10 [000201] un mode de réalisation, $w''_2 = 0$ et le précurseur du radical de formule QVI est la bis(hexaméthylène)triamine.

[000202] Dans un mode de réalisation, au moins un des Q' est un radical de formule QVI,



Formule QVI

15 dont le précurseur est une tétramine.

[000203] Dans un mode de réalisation, $w''_2 = 1$ et le précurseur du radical de formule QVI est une tétramine.

20 [000204] Dans un mode de réalisation, $w''_2 = 1$ et le précurseur du radical de formule QVI est une tétramine choisie dans le groupe constitué par la spermine et la triéthylènetétramine.

[000205] Dans un mode de réalisation, $w''_2 = 1$ et le précurseur du radical de formule QVI est la spermine.

[000206] Dans un mode de réalisation, $w''_2 = 1$ et le précurseur du radical de formule QVI est la triéthylènetétramine.

25

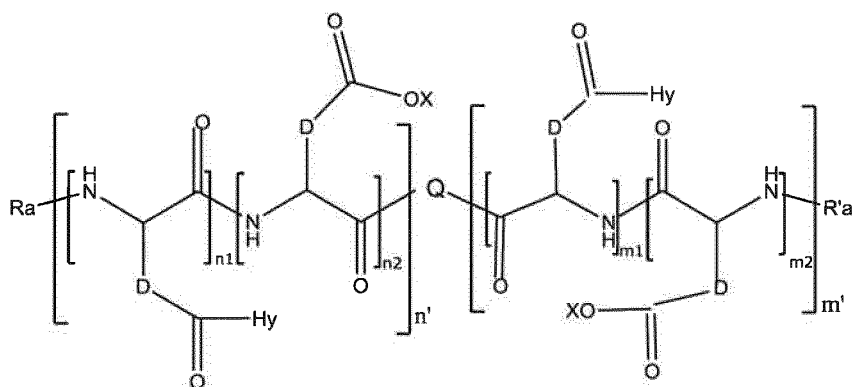
[000207] Dans un mode de réalisation le précurseur du radical ou spacer $Q[-*]_k$ présente 4 fonctions réactives, choisies dans le groupe des fonctions amines et des fonctions acides carboxyliques.

30 [000208] Dans un mode de réalisation le précurseur du radical ou spacer $Q[-*]_k$ présente 4 fonctions réactives et le précurseur du radical ou spacer $Q[-*]_k$ est l'acide 1,2,3,4-butanetétraoïque.

- [000221] Dans un mode de réalisation, un ou plusieurs F_x sont libres, c'est-à-dire ne sont pas liés au PLG, ni à un autre F_x , ni à un F_y .
- [000222] Dans un mode de réalisation, un F_x est libre, c'est-à-dire n'est pas lié au PLG, ni à un autre F_x , ni à un F_y .
- 5 [000223] Dans un mode de réalisation, le(s) F_x de type -CO- est libre, il est sous forme de sel d'acide carboxylique.
- [000224] Dans un mode de réalisation, le F_x de type -CO- libre est porté par un radical Q' de Formule QV.
- [000225] Dans un mode de réalisation, le(s) F_x de type -NH- est libre, il est sous
10 forme de d'amine ou d'ammonium.
- [000226] Dans un mode de réalisation, les PLG sont liés à F_x avec $F_x = -NH-$ ou à F_y par au moins une fonction carbonyle du PLG.
- [000227] Dans un mode de réalisation, les PLG sont liés à F_x avec $F_x = -NH-$ ou à F_y
15 par au moins une fonction carbonyle qui n'est pas en position C terminale du PLG.
- [000228] Dans un mode de réalisation, les PLG sont liés à F_x avec $F_x = -NH-$ ou à F_y par la fonction carbonyle en position C terminale du PLG.
- [000229] Dans un mode de réalisation, les PLG sont liés à F_x avec $F_x = -NH-$ par la fonction carbonyle en position C terminale du PLG.
- 20 [000230] Dans un mode de réalisation, les PLG sont liés à F_x avec $F_x = F_y$ par la fonction carbonyle en position C terminale du PLG.
- [000231] Dans un mode de réalisation, les PLG sont liés à F_x , avec $F_x = -CO-$ par l'atome d'azote en position N terminale du PLG.
- 25 [000232] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le co-polyaminoacide porteur d'au moins un radical hydrophobe -Hy est choisi parmi les co-polyaminoacides de formule XXXa dans laquelle R_a et R'_a , identiques sont un radical hydrophobe -Hy.
- [000233] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée
30 en ce que le co-polyaminoacide porteur d'au moins un radical hydrophobe -Hy est choisi parmi les co-polyaminoacides de formule XXXa dans laquelle R_a et R'_a , différents sont des radicaux hydrophobe -Hy.
- [000234] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le co-polyaminoacide porteur d'au moins un radical hydrophobe -Hy est choisi
35 parmi les co-polyaminoacides de formule XXXa dans laquelle R_a est un radical hydrophobe -Hy et R'_a n'est pas un radical hydrophobe -Hy.

[000235] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le co-polyaminoacide porteur d'au moins un radical hydrophobe -Hy est choisi parmi les co-polyaminoacides de formule XXXa dans laquelle R_a est un radical hydrophobe -Hy, et R_a n'est pas un radical hydrophobe -Hy.

- 5 [000236] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le co-polyaminoacide porteur d'au moins un radical hydrophobe -Hy est choisi parmi les co-polyaminoacides de formule XXXa' suivante :



10

Formule XXXa'

Dans laquelle :

- D, X, Ra et R'a ont les définitions données précédemment,
- Q et Hy ont les significations données ci-dessus,
- 15 - $n_1 + m_1$ représente le nombre d'unités glutamiques ou unités aspartiques des chaînes du co-polyaminoacide portant un radical -Hy,
- $n_2 + m_2$ représente le nombre d'unités glutamiques ou unités aspartiques des chaînes du co-polyaminoacide ne portant pas de radical -Hy,
- $n_1 + n_2 = n'$ et $m_1 + m_2 = m'$
- 20 - $n' + m'$ 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 $5 \leq n' + m' \leq 250$.

[000237] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le co-polyaminoacide porteur d'au moins un radical hydrophobe -Hy est choisi parmi les co-polyaminoacides de formule XXXa' dans laquelle Ra et R'a, identiques sont un radical hydrophobe -Hy.

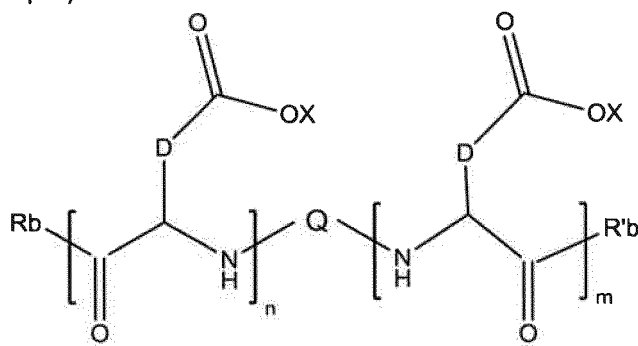
[000238] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le co-polyaminoacide porteur d'au moins un radical hydrophobe -Hy est choisi parmi les co-polyaminoacides de formule XXXa' dans laquelle Ra et R'a, différents sont des radicaux hydrophobe -Hy.

30

[000239] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le co-polyaminoacide porteur d'au moins un radical hydrophobe -Hy est choisi parmi les co-polyaminoacides de formule XXXa' dans laquelle Ra est un radical hydrophobe -Hy et R'a n'est pas un radical hydrophobe -Hy.

5 [000240] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le co-polyaminoacide porteur d'au moins un radical hydrophobe -Hy est choisi parmi les co-polyaminoacides de formule XXXa' dans laquelle R'a est un radical hydrophobe -Hy, et Ra n'est pas un radical hydrophobe -Hy.

10 [000241] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le co-polyaminoacide porteur d'au moins un radical hydrophobe -Hy est choisi parmi les co-polyaminoacides de formule XXXb suivante :



Formule XXXb

dans laquelle,

- 15
- D et X ont les définitions données précédemment,
 - Rb et R'b, identiques ou différents, sont soit un radical hydrophobe -Hy, soit un radical choisi dans le groupe constitué par un -OH, un groupe amine, une unité « acide aminé » terminale et un pyroglutamate,
 - au moins un de Rb et R'b est un radical hydrophobe -Hy,
- 20
- Q et Hy ont les significations données ci-dessus.
 - n + m a la même définition que donnée précédemment.

[000242] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le co-polyaminoacide porteur d'au moins un radical hydrophobe -Hy est choisi parmi les co-polyaminoacides de formule XXXb dans laquelle Rb et R'b, identiques

25

sont un radical hydrophobe -Hy.

[000243] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le co-polyaminoacide porteur d'au moins un radical hydrophobe -Hy est choisi parmi les co-polyaminoacides de formule XXXb dans laquelle Rb et R'b, différents

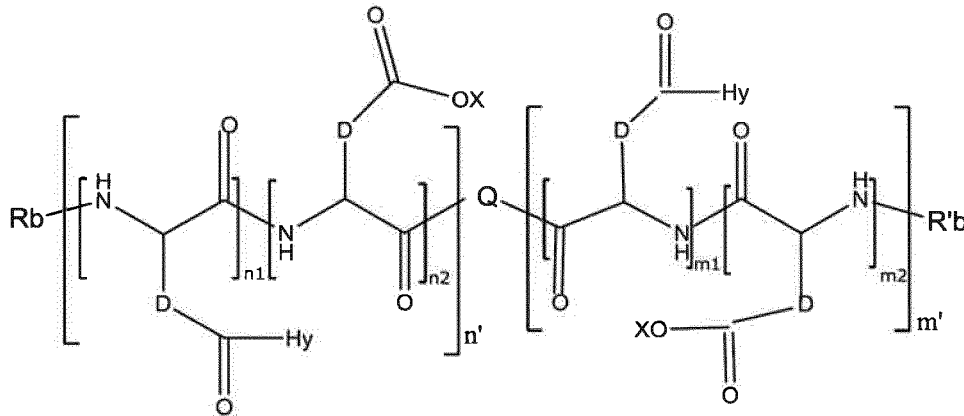
sont des radicaux hydrophobe -Hy.

30 [000244] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le co-polyaminoacide porteur d'au moins un radical hydrophobe -Hy est

choisi parmi les co-polyaminoacides de formule XXXb dans laquelle Rb est un radical hydrophobe -Hy et R'b n'est pas un radical hydrophobe -Hy.

[000245] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le co-polyaminoacide porteur d'au moins un radical hydrophobe -Hy est
5 choisi parmi les co-polyaminoacides de formule XXXb dans laquelle R'b est un radical hydrophobe -Hy, et Rb n'est pas un radical hydrophobe -Hy.

[000246] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le co-polyaminoacide porteur d'au moins un radical hydrophobe -Hy est
10 choisi parmi les co-polyaminoacides de formule XXXb' suivante :



Formule XXXb'

dans laquelle :

- D et X ont les définitions données précédemment,
- Q et Hy ont les significations données ci-dessus.
- Rb et R'b, identiques ou différents, sont soit un radical hydrophobe -Hy, soit un radical choisi dans le groupe constitué par un -OH, un groupe amine, une unité « acide aminé » terminale et un pyroglutamate,
- au moins un de Rb et R'b est un radical hydrophobe -Hy,
- $n_1 + m_1$ représente le nombre d'unités glutamiques ou unités aspartiques des chaînes du co-polyaminoacide portant un radical -Hy,
- $n_2 + m_2$ représente le nombre d'unités glutamiques ou unités aspartiques des chaînes du co-polyaminoacide ne portant pas de radical -Hy,
- $n_1 + n_2 = n'$ et $m_1 + m_2 = m'$,
- $n' + m'$ 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 $5 \leq n' + m' \leq 250$.

[000247] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le co-polyaminoacide porteur d'au moins un radical hydrophobe -Hy est

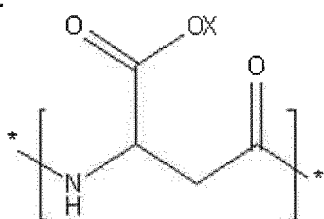
choisi parmi les co-polyaminoacides de formule XXXb' dans laquelle Rb et R'b, identiques sont un radical hydrophobe -Hy.

[000248] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le co-polyaminoacide porteur d'au moins un radical hydrophobe -Hy est
5 choisi parmi les co-polyaminoacides de formule XXXb' dans laquelle Rb et R'b, différents sont des radicaux hydrophobe -Hy.

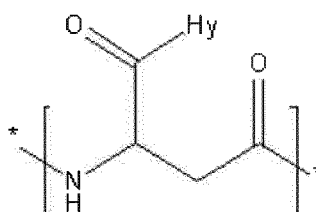
[000249] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le co-polyaminoacide porteur d'au moins un radical hydrophobe -Hy est
10 choisi parmi les co-polyaminoacides de formule XXXb' dans laquelle Rb est un radical hydrophobe -Hy et R'b n'est pas un radical hydrophobe -Hy.

[000250] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le co-polyaminoacide porteur d'au moins un radical hydrophobe -Hy est
15 choisi parmi les co-polyaminoacides de formule XXXb' dans laquelle R'b est un radical hydrophobe -Hy, et Rb n'est pas un radical hydrophobe -Hy.

[000251] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que lorsque le co-polyaminoacides comprend des unités aspartate, alors le co-polyaminoacides peut en outre comprendre des unités monomériques de formule VIII et/ou VIII' :



Formule VIII



Formule VIII'

[000252] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le co-polyaminoacide porteur de radicaux hydrophobes est choisi parmi les co-polyaminoacides de formules XXX, XXXe, XXXf, XXXa, XXXb, XXXa' ou XXXb' dans
25 lesquels le groupe D est un groupe -CH₂-CH₂- (unité glutamique).

[000253] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le co-polyaminoacide porteur de radicaux hydrophobes est choisi parmi les co-polyaminoacides de formules XXX, XXXe, XXXf, XXXa, XXXb, XXXa', XXXb' dans
30 lesquels le groupe D est un groupe -CH₂- (unité aspartique).

[000254] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que n + m est compris entre 10 et 250.

[000255] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que $n + m$ est compris entre 10 et 200.

[000256] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que $n + m$ est compris entre 15 et 150.

5 [000257] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que $n + m$ est compris entre 15 et 100.

[000258] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que $n + m$ est compris entre 15 et 80.

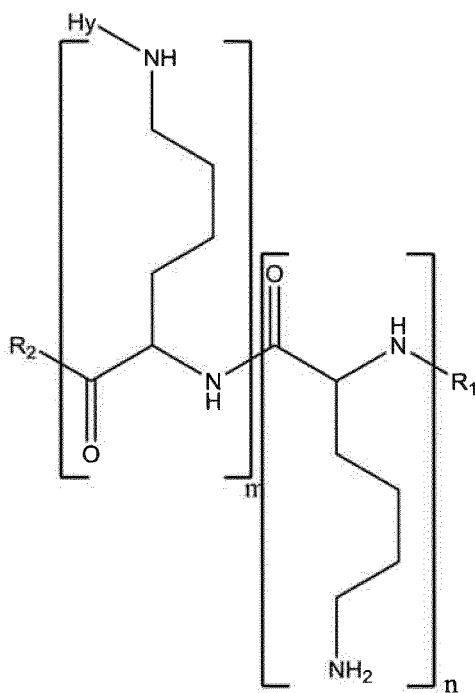
10 [000259] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que $n + m$ est compris entre 15 et 65.

[000260] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que $n + m$ est compris entre 20 et 60.

[000261] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que $n + m$ est compris entre 20 et 50.

15 [000262] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que $n + m$ est compris entre 20 et 40.

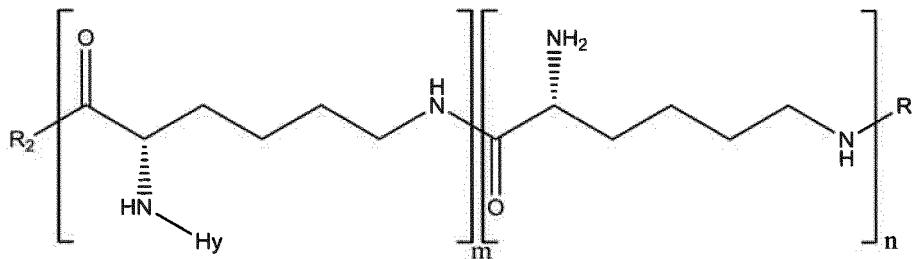
20 [000263] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le squelette hydrophile HB est une polylysine porteuse de radicaux hydrophobes et ledit squelette hydrophile est choisi parmi les polylysines de formule XXXX suivante :



Formule XXXX

dans laquelle,

- R₁ est un radical hydrophobe choisi parmi les radicaux hydrophobes -Hy, ou un radical choisi dans le groupe constitué par un -H ou une unité « acide aminé » terminale,
 - R₂ est soit un radical hydrophobe choisi parmi les radicaux hydrophobes -Hy, soit un radical choisi dans le groupe constitué par un -OH, un groupe amine ou une unité « acide aminé » terminale,
- 5
- ladite polylysine comprend au moins un radical hydrophobe -Hy tel que ci-dessus défini,
 - si n = 0 alors m ≥ 1
 - si m = 0 alors n ≥ 1
- 10
- n + m représente le degré de polymérisation DP de la polylysine, c'est-à-dire le nombre moyen d'unités monomériques par chaîne de polylysine et 5 ≤ n + m ≤ 250 et
 - le ratio M entre le nombre de radicaux hydrophobes et le nombre d'unités de répétition étant compris entre 0 < M ≤ 0,5
- 15
- [000264] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le squelette hydrophile HB est une polylysine porteuse d'au moins un radical hydrophobe et ledit squelette hydrophile est choisi parmi les polylysines de formule XXXXa suivante



20

Dans laquelle, R₁, R₂, Hy, m et n ont les significations données ci-dessus.

[000265] Selon un mode de réalisation particulier, m = 0 et R₁ et/ou R₂ est un radical hydrophobe -Hy.

25

[000266] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que n + m est compris entre 10 et 250.

[000267] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que n + m est compris entre 10 et 200.

30

[000268] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que n + m est compris entre 15 et 150.

[000269] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que n + m est compris entre 15 et 100.

[000270] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que $n + m$ est compris entre 15 et 80.

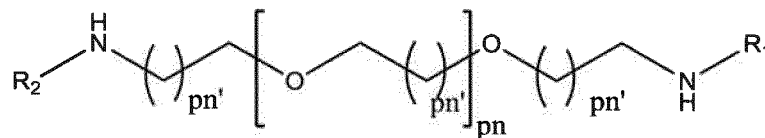
[000271] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que $n + m$ est compris entre 15 et 65.

5 [000272] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que $n + m$ est compris entre 20 et 60.

[000273] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que $n + m$ est compris entre 20 et 50.

10 [000274] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que $n + m$ est compris entre 20 et 40.

[000275] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le squelette hydrophile HB est un polyalkylène glycol porteur de radicaux hydrophobes et ledit squelette hydrophile est choisi parmi les polyalkylèneglycols de
15 formule XXXXXa suivante



Formule XXXXXa

dans laquelle,

- R_1 est un radical hydrophobe choisi parmi les radicaux hydrophobes Hy, ou un radical
20 choisi dans le groupe constitué par un -H ou -OH,

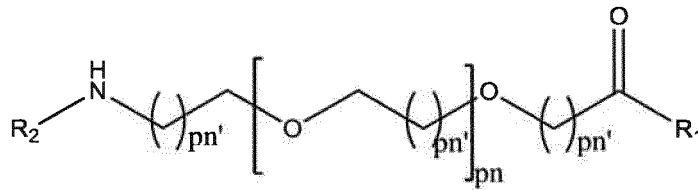
- R_2 est soit un radical hydrophobe choisi parmi les radicaux hydrophobes -Hy, soit un radical choisi dans le groupe constitué par un -OH ou -H,

- et au moins un parmi R_1 ou R_2 est un radical hydrophobe -Hy

- pn' est un entier compris entre 1 et 5, $1 \leq pn' \leq 5$

25 - pn représente le degré de polymérisation DP du polyalkylèneglycol, c'est-à-dire le nombre moyen d'unités monomériques par chaîne de polyalkylèneglycol et $5 \leq n + m \leq 250$.

[000276] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée
30 en ce que le squelette hydrophile HB est un polyalkylène glycol porteur de radicaux hydrophobes et ledit squelette hydrophile est choisi parmi les polyalkylèneglycols de formule XXXXXb suivante

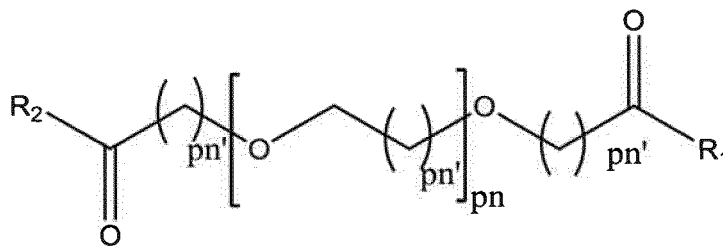


Formule XXXXXb

- R₁ est un radical hydrophobe choisi parmi les radicaux hydrophobes Hy, ou un radical -OH,
- R₂ est soit un radical hydrophobe choisi parmi les radicaux hydrophobes -Hy, soit un radical -H,
- 5 - et au moins un parmi R₁ ou R₂ est un radical hydrophobe -Hy,
- pn' est un entier compris entre 1 et 5, $1 \leq pn' \leq 5$,
- pn représente le degré de polymérisation DP du polyalkylène glycol, c'est-à-dire le nombre moyen d'unités monomériques par chaîne de polyalkylène glycol et $5 \leq n + m$
- 10 ≤ 250 .

[000277] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le squelette hydrophile HB est un polyalkylène glycol porteur de radicaux hydrophobes et ledit squelette hydrophile est choisi parmi les polyalkylène glycols de

15 formule XXXXXc suivante

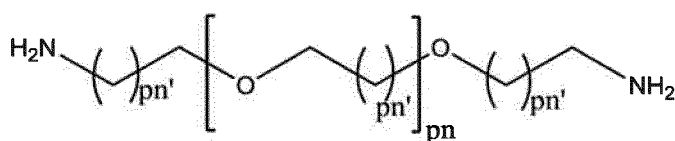


Formule XXXXXc

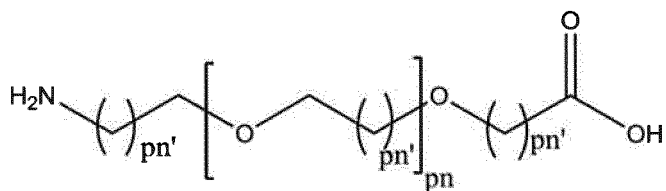
- R₁ est un radical hydrophobe choisi parmi les radicaux hydrophobes Hy, ou un radical -OH,
- 20 - R₂ est soit un radical hydrophobe choisi parmi les radicaux hydrophobes -Hy, soit un radical -OH,
- pn' est un entier compris entre 1 et 5, $1 \leq pn' \leq 5$
- pn représente le degré de polymérisation DP du polyalkylène glycol, c'est-à-dire le nombre moyen d'unités monomériques par chaîne de polyalkylène glycol et $5 \leq n + m$
- 25 ≤ 250 .

[000278] Dans un mode de réalisation les précurseurs des polyalkylène glycols de formule XXXXXa, XXXXXb ou XXXXXc sont choisis parmi les polyalkylène glycols de

30 formules XXXXX'a, XXXXX'b ou XXXXX'c ci-après représentées :

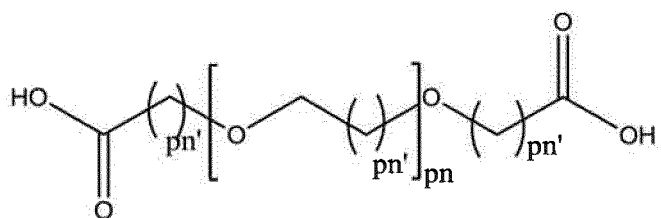


Formule XXXXX'a



5

Formule XXXXX'b



Formule XXXXX'c

Dans lesquelles :

- 10 - pn' est un entier compris entre 1 et 5, $1 \leq pn' \leq 5$,
 - pn représente le degré de polymérisation DP du polyalkylène glycol, c'est-à-dire le nombre moyen d'unités monomériques par chaîne de polyalkylène glycol et $5 \leq n + m \leq 250$.

15

[000279] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que pn est compris entre 10 et 250.

[000280] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que pn est compris entre 10 et 200.

- 20 [000281] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que pn est compris entre 15 et 150.

[000282] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que pn est compris entre 15 et 100.

- 25 [000283] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que pn est compris entre 15 et 80.

[000284] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que pn est compris entre 15 et 65.

[000285] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que pn est compris entre 20 et 60.

[000286] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que pn est compris entre 20 et 50.

[000287] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que pn est compris entre 20 et 40.

5

[000288] Le sel de cation au moins divalent est un sel de cation d'origine minérale choisi dans le groupe des cations au moins divalents issus de métaux comme le zinc ou de métaux alcalino-terreux comme le magnésium ou le calcium.

10 [000289] Dans un mode de réalisation, le sel de cation au moins divalent est un sel de zinc.

[000290] Dans un mode de réalisation, le sel de cation au moins divalent est un sel de calcium.

15 [000291] Dans un mode de réalisation, le sel de cation au moins divalent est un sel de magnésium.

[000292] Les sels de cations au moins divalents sont apportés dans la composition sous forme de sels choisis parmi les chlorures, les phosphates, les sulfates ou les hydroxydes.

[000293] Dans un mode de réalisation les sels de cations au moins divalents sont présents à une concentration comprise entre 0,2 et 10 mM.

20 [000294] Dans un mode de réalisation les sels de cations au moins divalents sont présents à une concentration comprise entre 0,4 et 8 mM.

[000295] Dans un mode de réalisation les sels de cations au moins divalents sont présents à une concentration comprise entre 0,6 et 3 mM.

25 [000296] Dans un mode de réalisation les sels de cations au moins divalents sont présents à une concentration comprise entre 0,2 et 10 mM pour 100 U/mL d'insuline glargine.

[000297] Dans un mode de réalisation les sels de cations au moins divalents sont présents à une concentration comprise entre 0,4 et 8 mM pour 100 U/mL d'insuline glargine.

30 [000298] Dans un mode de réalisation les sels de cations au moins divalents sont présents à une concentration comprise entre 0,6 et 3 mM pour 100 U/mL d'insuline glargine.

[000299] Dans un mode de réalisation les sels de zinc sont présents à une concentration comprise entre 0,2 et 10 mM.

35 [000300] Dans un mode de réalisation les sels de zinc sont présents à une concentration comprise entre 0,4 et 8 mM.

[000301] Dans un mode de réalisation les sels de zinc sont présents à une concentration comprise entre 0,6 et 3 mM.

[000302] Dans un mode de réalisation les sels de zinc sont présents à une concentration comprise entre 0,2 et 10 mM pour 100 U/mL d'insuline glargine.

[000303] Dans un mode de réalisation les sels de zinc sont présents à une concentration comprise entre 0,4 et 8 mM pour 100 U/mL d'insuline glargine.

5 [000304] Dans un mode de réalisation les sels de zinc sont présents à une concentration comprise entre 0,6 et 3 mM pour 100 U/mL d'insuline glargine.

[000305] L'invention concerne également lesdits composés amphiphiles comprenant un squelette hydrophile HB porteurs de radicaux hydrophobes de formule I et les
10 précurseurs desdits radicaux hydrophobes.

[000306] Les composés amphiphiles comprenant un squelette hydrophile HB porteurs de radicaux hydrophobes de formule I sont solubles dans l'eau distillée à un pH compris entre 6 et 8, à une température de 25 °C et à une concentration inférieure à 100 mg/ml.

[000307] Dans un mode de réalisation, l'invention concerne aussi les précurseurs
15 desdits radicaux hydrophobes de formule I.

[000308] L'invention concerne également lesdits composé amphiphile comprenant un squelette hydrophile HB porteurs radicaux hydrophobes de formule I.

[000309] L'invention concerne en outre en une méthode de préparation de compositions
20 injectables stables.

[000310] L'invention concerne en outre en les composés amphiphiles porteurs de radicaux hydrophobes.

25 [000311] On entend par « soluble », susceptible de permettre de préparer une solution dans de l'eau distillée à 25°C à une concentration inférieure à 100 mg/ml qui est limpide et dépourvue de particules .

[000312] On entend par « solution », une composition liquide dépourvue de particules
30 visibles, en utilisant la procédure conforme aux pharmacopées européenne 8.0, au point 2.9.20, et américaine.

[000313] On entend par « composition stable physiquement », des compositions qui après une certaine durée de stockage à une certaine température satisfont aux critères de l'inspection visuelle décrite dans la pharmacopée européenne, américaine et
35 internationale, c'est-à-dire des compositions qui sont limpides et qui ne contiennent pas de particules visibles, mais également incolores.

[000314] On entend par « composition stable chimiquement », des compositions qui, après stockage un certain temps et à une certaine température, présentent une

recouvrance minimum des principes actifs et sont conformes aux cahiers des charges applicables aux produits pharmaceutiques.

5 [000315] On entend par « solution aqueuse injectable » des solutions à base d'eau qui répondent aux conditions des pharmacopées européenne et américaine, et qui sont suffisamment liquides pour être injectées.

[000316] 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
10 extrémité, et une partie N-terminale, correspondant à l'amine de l'autre extrémité de l'enchainement.

[000317] On entend par « radical alkyl », une chaîne carbonée, linéaire ou ramifiée, qui ne comprend pas d'hétéroatome.

15 [000318] Le co-polyaminoacide est un co-polyaminoacide statistique ou bloc.

[000319] Le co-polyaminoacide est un co-polyaminoacide statistique dans l'enchaînement des unités amino-acides, comme les unités glutamiques et/ou aspartiques ou lysine et/ou ornithine.

[000320] On entend par squelette hydrophile, un composé dont le précurseur (avant greffage du radical hydrophobe -Hy) présente un LogP inférieur à 2 à pH 7,0.

[000321] Selon un mode de réalisation particulier, le logP du précurseur du squelette hydrophile est inférieur à 1 à pH 7,0.

[000322] Selon un mode de réalisation particulier, le logP du précurseur du squelette hydrophile est inférieur à 0 à pH 7,0.

25 [000323] Le LogP ou *Log Kow* ou coefficient de partition est une mesure de répartition d'un composé dans un mélange de solvant non miscible n-octanol / eau. Le LogP peut être mesuré selon la méthode du flacon agité ou shake flask, ou lorsque ce n'est pas possible par méthode HPLC (OECD Guideline for the testing of chemicals, 117, 30.03.89, Partition coefficient (n-octanol/water) : HPLC method and 107, 27.07.95, Partition
30 coefficient (n-octanol/water) : Shake Flask Method) . Ledit LogP d'un composé étant défini par l'équation suivante :

$$\log P = \log(C_{\text{Oct}}/C_{\text{eau}})$$

dans laquelle C_{Oct} est la concentration dudit composé dans le n-octanol et C_{eau} est la concentration dudit composé dans l'eau .

35

[000324] Dans les formules les * indiquent les sites de rattachements des différents éléments représentés.

[000325] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le co-polyaminoacide est issu d'un polyaminoacide obtenu par polymérisation.

5 [000326] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le co-polyaminoacide est issu d'un polyaminoacide obtenu par polymérisation par ouverture de cycle d'un dérivé de N-carboxyanhydride d'acide glutamique ou d'un dérivé de N-carboxyanhydride d'acide aspartique.

[000327] 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
10 d'un dérivé de N-carboxyanhydride d'acide glutamique ou d'un dérivé de N-carboxyanhydride d'acide aspartique comme décrit dans l'article Deming, T.J., Adv. Polym. Sci. 2006, 202, 1-18.

[000328] 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
15 d'un dérivé de N-carboxyanhydride d'acide glutamique.

[000329] 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
20 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).

[000330] 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).

25 [000331] 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).

[000332] 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
30 organométallique d'un métal de transition comme décrit dans la publication Deming, T.J., Nature 1997, 390, 386-389.

[000333] 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
35 amine primaire comme décrit dans le brevet FR 2,801,226 et les références citées par ce brevet. De la même manière, l'initiateur peut être une polyamine afin d'obtenir polyaminoacide comprenant plusieurs PLG. Lesdites polyamines peuvent être choisies

parmi les diamines, les triamines et les tétramines. Les amines de ces polyamines peuvent être des amines primaires.

- [000334] 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 Lu H. ; et al., J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 14114-14115 ou une amine silylée comme décrit dans la publication Lu H. ; et al., J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 12562-12563.
- 5
- [000335] 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.
- 10
- [000336] 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.
- 15
- [000337] Dans un mode de réalisation, cette étape d'hydrolyse de groupements ester est une hydrolyse en milieu acide.
- [000338] Dans un mode de réalisation, cette étape d'hydrolyse de groupements ester est effectuée par hydrogénation.
- 20
- [000339] 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.
- [000340] 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.
- 25
- [000341] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le co-polyaminoacide est issu d'un polyaminoacide obtenu par dépolymérisation chimique d'un polyaminoacide de plus haut poids moléculaire.
- 30
- [000342] 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.
- [000343] 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.
- 35

- [000344] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le co-polyaminoacide est issu d'un polyaminoacide obtenu par dépolymérisation d'un polyglutamate de sodium de plus haut poids moléculaire.
- 5 [000345] 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.
- [000346] 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
- 10 formation de liaison amide bien connus de l'homme de l'art.
- [000347] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le co-polyaminoacide est obtenu par greffage d'un groupe hydrophobe sur un poly-L-glutamique acide ou poly-L-aspartique acide en utilisant les procédés de formation de liaison amide utilisés pour la synthèse peptidique.
- 15 [000348] 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.
- [000349] En cours de synthèse des composés intermédiaires Hy et lors du greffage les techniques classiques de protection et déprotection sont utilisées :
- 20 [000350] les une ou plusieurs fonction(s) acide carboxylique libre de Hy peu(ven)t être sous forme protégée avant le greffage sur le PLG via un groupe protecteur d'acide, cette protection s'effectue par exemple par estérification à l'aide de méthanol, éthanol, alcool benzylique ou t-Butanol. Après le greffage, les fonctions sont déprotégées, c'est-à-dire
- 25 qu'une réaction de déprotection est réalisée afin que la ou les fonction(s) carboxylique soi(en)t libre(s) ou sous forme de sel de cation alcalin choisi dans le groupe constitué par Na^+ et K^+ .
- [000351] les unes ou plusieurs fonction(s) amine peu(ven)t être sous forme protégée avant le greffage sur le PLG via un groupe protecteur d'amine, cette protection s'effectue
- 30 par exemple par une hydrolyse acide ou basique sous chaleur via le groupe phénylméthoxycarbonyle ou le groupe 1,1-diméthyléthoxycarbonyle. Après le greffage, les fonctions sont déprotégées, c'est-à-dire qu'une réaction de déprotection est réalisée afin que la ou les fonction(s) amine soi(en)t libre(s).
- 35 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

- [000352] 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.
- [000353] Ces insulines basales dont le point isoélectrique est compris entre 5,8 et 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.
- [000354] 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.
- [000355] 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.
- [000356] Une insuline glargine biosimilaire est en voie de commercialisation sous la marque Abasaglar® ou Basaglar® par ELI LILLY.
- [000357] 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 compris entre 5,8 et 8,5.
- [000358] 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.
- [000359] 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.
- [000360] 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.
- [000361] 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.

[000362] 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.

[000363] 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.

5 [000364] 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.

[000365] 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.

10 [000366] 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.

[000367] 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 composé amphiphile porteur de radicaux hydrophobes, soit composé amphiphile porteur de radicaux hydrophobes /insuline basale, est compris entre 0,2 et 8.

15 [000368] 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 composé amphiphile porteur de radicaux hydrophobes, soit composé amphiphile porteur de radicaux hydrophobes /insuline basale, est compris entre 0,2 et 6.

20 [000369] 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 composé amphiphile porteur de radicaux hydrophobes, soit composé amphiphile porteur de radicaux hydrophobes /insuline basale, est compris entre 0,2 et 5.

25 [000370] 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 composé amphiphile porteur de radicaux hydrophobes, soit composé amphiphile porteur de radicaux hydrophobes /insuline basale, est compris entre 0,2 et 4.

30 [000371] 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 composé amphiphile porteur de radicaux hydrophobes, soit composé amphiphile porteur de radicaux hydrophobes /insuline basale, est compris entre 0,2 et 3.

[000372] 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 composé amphiphile porteur de radicaux hydrophobes, soit composé amphiphile porteur de radicaux hydrophobes /insuline basale, est compris entre 0,2 et 2.

35 [000373] 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 composé amphiphile porteur de radicaux hydrophobes, soit composé amphiphile porteur de radicaux hydrophobes /insuline basale, est compris entre 0,2 et 1.

- [000374] Dans un mode de réalisation, la concentration en composé amphiphile porteur de radicaux hydrophobes est au plus de 60 mg/mL.
- [000375] Dans un mode de réalisation, la concentration en composé amphiphile porteur de radicaux hydrophobes est au plus de 40 mg/mL.
- 5 [000376] Dans un mode de réalisation, la concentration en composé amphiphile porteur de radicaux hydrophobes est au plus de 20 mg/mL.
- [000377] Dans un mode de réalisation, la concentration en composé amphiphile porteur de radicaux hydrophobes est au plus de 10 mg/mL.
- 10 [000378] Dans un mode de réalisation, la concentration en composé amphiphile porteur de radicaux hydrophobes est au plus 5 mg/ml.
- [000379] Dans un mode de réalisation, la concentration en composé amphiphile porteur de radicaux hydrophobes est au plus 2,5 mg/ml.
- 15 [000380] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention comprennent une insuline prandiale. Les insulines prandiales sont solubles à pH 7.
- [000381] On entend par insuline prandiale une insuline dite rapide ou « regular ».
- [000382] Les insulines prandiales dites rapides sont des insulines qui doivent répondre aux besoins provoqués par l'ingestion des protéines et des glucides durant un repas, elles doivent agir en moins de 30 minutes.
- 20 [000383] Dans un mode de réalisation, l'insuline prandiale dite « regular » est de l'insuline humaine.
- [000384] Dans un mode de réalisation, l'insuline prandiale est une insuline humaine recombinante telle que décrite dans la Pharmacopée Européenne et la Pharmacopée américaine.
- 25 [000385] L'insuline humaine est par exemple commercialisée sous les marques Humulin® (ELI LILLY) et Novolin® (NOVO NORDISK).
- [000386] 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.
- 30 [000387] 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 glulisine (Apidra®) et l'insuline aspart (NovoLog®).
- 35 [000388] Dans un mode de réalisation, l'insuline prandiale est l'insuline lispro.
- [000389] Dans un mode de réalisation, l'insuline prandiale est l'insuline glulisine.
- [000390] Dans un mode de réalisation, l'insuline prandiale est l'insuline aspart.

- [000391] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention 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.
- 5 [000392] 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.
- [000393] 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.
- 10 [000394] 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.
- [000395] 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.
- 15 [000396] 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.
- [000397] 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.
- 20 [000398] 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.
- 25 [000399] 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.
- [000400] 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.
- 30 [000401] 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.
- 35 [000402] 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.

5 [000403] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention comprennent une hormone gastrointestinale.

[000404] 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 insulinotropic peptide), l'oxyntomoduline (un dérivé du proglucagon), le peptide YY, l'amyline, la cholecystokinine, le polypeptide pancréatique
10 (PP), la ghreline et l'entérostatine, leurs analogues ou dérivés et/ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

[000405] 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
15 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.

[000406] Dans un mode de réalisation, l'hormone gastro-intestinale est le pramlintide ou Symlin® (ASTRA-ZENECA).

20 [000407] Dans un mode de réalisation, l'hormone gastrointestinale est l'exenatide ou Byetta®, ses analogues ou dérivés et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

[000408] Dans un mode de réalisation, l'hormone gastrointestinale est le liraglutide ou Victoza®, ses analogues ou dérivés et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

25 [000409] Dans un mode de réalisation, l'hormone gastrointestinale est le lixisenatide ou Lyxumia®, ses analogues ou dérivés et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

[000410] Dans un mode de réalisation, l'hormone gastrointestinale est l'albiglutide ou Tanzeum®, ses analogues ou dérivés et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

[000411] Dans un mode de réalisation, l'hormone gastrointestinale est le dulaglutide ou Trulicity®, ses analogues ou dérivés et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

30 [000412] Dans un mode de réalisation, l'hormone gastrointestinale est le pramlintide ou Symlin®, ses analogues ou dérivés et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

[000413] 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
35 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%.

- [000414] 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.
- [000415] Dans un mode de réalisation, le substituant est choisi dans le groupe constitué des chaînes grasses.
- [000416] Dans un mode de réalisation, la concentration en hormone gastrointestinale est comprise dans un intervalle de 0,01 à 100 mg/mL.
- 10 [000417] 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.
- [000418] Dans un mode de réalisation, la concentration en liraglutide, ses analogues ou dérivés et leurs sels pharmaceutiquement acceptables est comprise dans un intervalle
- 15 de 1 à 10 mg/mL.
- [000419] Dans un mode de réalisation, la concentration en lixisenatide, ses analogues ou dérivés et leurs sels pharmaceutiquement acceptables est comprise dans un intervalle de 0,01 à 1 mg/mL.
- [000420] Dans un mode de réalisation, la concentration en albiglutide, ses analogues
- 20 ou dérivés et leurs sels pharmaceutiquement acceptables est comprise entre 5 à 100 mg/mL.
- [000421] Dans un mode de réalisation, la concentration en dulaglutide, ses analogues ou dérivés et leurs sels pharmaceutiquement acceptables est comprise entre 0,1 à 10 mg/mL.
- 25 [000422] Dans un mode de réalisation, la concentration en pramlintide, ses analogues ou dérivés et leurs sels pharmaceutiquement acceptables est comprise entre 0,1 à 5 mg/mL.
- [000423] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention sont réalisées
- 30 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 de 10/90 à 90/10.
- [000424] 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.
- 35 [000425] 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, entre 0,05 et 0,5 mg/mL d'exenatide.

[000426] 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 [000427] 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.

[000428] 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 [000429] 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.

[000430] 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, 15 de 0,04 à 0,5 mg/mL d'exenatide.

[000431] 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.

20 [000432] 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 0,01 à 1 mg/mL de lixisenatide.

[000433] 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 [000434] 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.

[000435] 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, 30 de 0,04 à 0,5 mg/mL d'exenatide.

[000436] 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.

35 [000437] 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 0,01 à 1 mg/mL de lixisenatide.

[000438] 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 [000439] 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.

[000440] 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 [000441] 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.

[000442] 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, 15 de 0,01 à 1 mg/mL de lixisenatide.

[000443] 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.

20 [000444] 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 0,1 à 10 mg/mL de dulaglutide.

[000445] 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 [000446] 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.

[000447] 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, 30 de 0,01 à 1 mg/mL de lixisenatide.

[000448] 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.

35 [000449] 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 0,1 à 10mg/mL de dulaglutide.

- [000450] 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 [000451] 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.
- [000452] 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 [000453] 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.
- [000454] 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, 15 de 0,1 à 10 mg/mL de dulaglutide.
- [000455] 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.
- [000456] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention comprennent 20 100 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.
- [000457] 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 [000458] 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.
- [000459] 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, 30 de 0,1 à 10 mg/mL de dulaglutide.
- [000460] 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.
- [000461] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention comprennent 35 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.

[000462] 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 [000463] 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.

[000464] 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

[000465] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention comprennent en outre des tampons.

15 [000466] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention comprennent des tampons à des concentrations comprises entre 0 et 100 mM.

[000467] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention comprennent des tampons à des concentrations comprises entre 15 et 50 mM.

20 [000468] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention comprennent un tampon choisi dans le groupe constitué par un tampon phosphate et le Tris (trishydroxyméthylaminométhane).

[000469] Dans un mode de réalisation, le tampon est le phosphate de sodium.

[000470] Dans un mode de réalisation, le tampon est le Tris (trishydroxyméthylaminométhane).

25 [000471] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention comprennent en outre des conservateurs.

[000472] Dans un mode de réalisation, les conservateurs sont choisis dans le groupe constitué par le m-crésol et le phénol, seuls ou en mélange.

[000473] Dans un mode de réalisation, la concentration des conservateurs est comprise entre 10 et 50 mM.

30 [000474] Dans un mode de réalisation, la concentration des conservateurs est comprise entre 10 et 40 mM.

[000475] Dans un mode de réalisation, les compositions selon l'invention comprennent en outre un tensioactif.

35 [000476] Dans un mode de réalisation, le tensioactif est choisi dans le groupe constitué par le propylène glycol et le polysorbate.

[000477] Les compositions selon l'invention peuvent en outre comprendre des additifs tels que des agents de tonicité.

[000478] Dans un mode de réalisation, les agents de tonicité sont choisis dans le groupe constitué par la glycérine, le mannitol et la glycine.

[000479] 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.

[000480] L'invention concerne également une formulation pharmaceutique selon l'invention, caractérisée en ce qu'elle est obtenue par séchage et/ou lyophilisation.

[000481] Dans le cas des libérations locale et systémique, les modes d'administration envisagés sont par voie intraveineuse, sous-cutanée, intradermique ou intramusculaire.

[000482] Les voies d'administration transdermique, orale, nasale, vaginale, oculaire, buccale, pulmonaire sont également envisagées.

[000483] 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.

[000484] 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.

[000485] 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 définie précédemment.

[000486] 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 insuline prandiale.

[000487] 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.

[000488] 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.

[000489] 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.

[000490] 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.

- [000491] 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, une insuline prandiale et une hormone gastrointestinale, telle que définie précédemment.
- 5 [000492] Dans un mode de réalisation, les formulations unidoses comprennent en outre un composé amphiphile porteur de radicaux hydrophobes tel que défini précédemment.
[000493] Dans un mode de réalisation, les formulations sont sous forme d'une solution injectable.
[000494] Dans un mode de réalisation, l'insuline basale dont le point isoélectrique est
- 10 compris entre 5,8 et 8,5 est l'insuline glargine.
[000495] Dans un mode de réalisation, l'insuline prandiale est l'insuline humaine.
[000496] Dans un mode de réalisation, l'insuline est une insuline humaine recombinante telle que décrite dans la Pharmacopée Européenne et la Pharmacopée américaine.
- 15 [000497] 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®).
[000498] Dans un mode de réalisation, l'insuline prandiale est l'insuline lispro.
[000499] Dans un mode de réalisation, l'insuline prandiale est l'insuline glulisine.
- 20 [000500] Dans un mode de réalisation, l'insuline prandiale est l'insuline aspart.
[000501] 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.
- 25 [000502] Dans un mode de réalisation, l'hormone gastrointestinale est l'exenatide.
[000503] Dans un mode de réalisation, l'hormone gastrointestinale est le liraglutide.
[000504] Dans un mode de réalisation, l'hormone gastrointestinale est le lixisenatide.
[000505] Dans un mode de réalisation, l'hormone gastrointestinale est l'albiglutide.
[000506] Dans un mode de réalisation, l'hormone gastrointestinale est le dulaglutide.
- 30 [000507] 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 composés amphiphiles comprenant un squelette hydrophile HB porteurs 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 [000508] 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 composés amphiphiles comprenant un squelette hydrophile HB porteurs 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.

[000509] 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 composé amphiphile comprenant un squelette hydrophile HB porteur 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.

[000510] La demanderesse a également pu vérifier qu'une insuline prandiale mélangée à pH compris entre 6,0 et 8,0 en présence d'un composé amphiphile comprenant un squelette hydrophile HB porteur d'au moins un radical hydrophobe selon l'invention et d'une insuline basale dont le point isoélectrique est compris entre 5,8 et 8,5, conserve son action d'insuline rapide.

[000511] 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 le point isoélectrique est compris entre 5,8 et 8,5, et d'un composé amphiphile comprenant un squelette hydrophile HB porteur 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.

[000512] 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 le point isoélectrique est compris entre 5,8 et 8,5, d'une solution d'insuline prandiale, et d'un composé amphiphile comprenant un squelette hydrophile HB porteur 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.

[000513] 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 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 composé amphiphile comprenant un squelette hydrophile HB porteur 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.

[000514] 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 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 composé amphiphile comprenant un squelette hydrophile HB porteur 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.

5 [000515] Dans un mode de réalisation, le mélange d'insuline basale et de composé amphiphile est concentré par ultrafiltration avant le mélange avec l'insuline prandiale en solution aqueuse ou sous forme lyophilisée.

[000516] 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 un pH compris entre 6 et 8.

10

[000517] L'invention concerne également des compositions qui comprennent en outre un anion, cation ou zwitterion choisi parmi les espèces ioniques différentes des cations au moins divalents, lesdites espèces ioniques permettant d'améliorer la stabilité des compositions.

15 [000518] Dans un mode de réalisation les espèces ioniques comprennent moins de 10 atomes de carbone.

[000519] Par zwitterion, on entend une espèce portant au moins une charge positive et au moins une charge négative sur deux atomes non adjacents.

20 [000520] Lesdites espèces ioniques sont utilisées seules ou en mélange et de préférence en mélange.

[000521] Dans un mode de réalisation, les anions sont choisis parmi les anions organiques.

[000522] Dans un mode de réalisation les anions organiques comprennent moins de 10 atomes de carbone.

25 [000523] Dans un mode de réalisation, les anions organiques sont choisis dans le groupe constitué par l'acétate, le citrate et le succinate

[000524] Dans un mode de réalisation, les anions sont choisis parmi les anions d'origine minérale.

30 [000525] Dans un mode de réalisation, les anions d'origine minérale sont choisis dans le groupe constitué par les sulfates, les phosphates et les halogénures, notamment les chlorures.

[000526] Dans un mode de réalisation, les cations sont choisis parmi les cations organiques.

35 [000527] Dans un mode de réalisation les cations organiques comprennent moins de 10 atomes de carbone.

[000528] Dans un mode de réalisation, les cations organiques sont choisis dans le groupe constitué par les ammoniums, par exemple le 2-amino-2-(hydroxyméthyl)propane-1,3-diol où l'amine est sous forme d'ammonium.

[000529] Dans un mode de réalisation, les cations sont choisis parmi les cations d'origine minérale monovalents.

[000530] Dans un mode de réalisation, les cations d'origine minérale sont choisis dans le groupe constitué par les cations issus des métaux alcalins, en particulier Na^+ et K^+ ,

5 [000531] Dans un mode de réalisation, les zwitterions sont choisis parmi les zwitterions d'origine organique.

[000532] Dans un mode de réalisation, les zwitterions d'origine organique sont choisis parmi les aminoacides.

10 [000533] Dans un mode de réalisation les aminoacides sont choisis parmi les aminoacides aliphatiques dans le groupe constitué par la glycine, l'alanine, la valine, l'isoleucine et la leucine.

[000534] Dans un mode de réalisation les aminoacides sont choisis parmi les aminoacides cycliques dans le groupe constitué par la proline.

15 [000535] Dans un mode de réalisation les aminoacides sont choisis parmi les aminoacides hydroxylés ou soufrés dans le groupe constitué par la cystéine, la sérine, la thréonine, et la méthionine.

[000536] Dans un mode de réalisation les aminoacides sont choisis parmi les aminoacides aromatiques dans le groupe constitué par la phénylalanine, la tyrosine et le tryptophane.

20 [000537] Dans un mode de réalisation les aminoacides sont choisis parmi les aminoacides dont la fonction carboxyle de la chaîne latérale est amidifiée dans le groupe constitué par l'asparagine et la glutamine.

[000538] Dans un mode de réalisation, les zwitterions d'origine organique sont choisis dans le groupe constitué par les aminoacides ayant une chaîne latérale non chargée.

25

[000539] Dans un mode de réalisation, les zwitterions d'origine organique sont choisis dans le groupe constitué par les aminodiacides ou acides aminés acides.

30 [000540] Dans un mode de réalisation, les aminodiacides sont choisis dans le groupe constitué par l'acide glutamique et l'acide aspartique, éventuellement sous forme de sels.

[000541] Dans un mode de réalisation, les zwitterions d'origine organique sont choisis dans le groupe constitué par les acides aminés basiques ou dits « cationiques ».

[000542] Dans un mode de réalisation les aminoacides dits « cationiques » sont choisis parmi l'arginine, l'histidine et la lysine, en particulier arginine et lysine.

35 [000543] Tout particulièrement les zwitterions comprennent autant de charges négatives que de charges positives et donc une charge globale nulle au point isoélectrique et/ou à un pH compris entre 6 et 8.

[000544] Lesdites espèces ioniques sont introduites dans les compositions sous forme de sels. L'introduction de ceux-ci peut se faire sous forme solide avant mise en solution dans les compositions, ou sous forme de solution, en particulier de solution concentrée.

5 [000545] Par exemple, les cations d'origine minérale sont apportés sous forme de sels choisis parmi le chlorure de sodium, le phosphate de sodium et le sulfate de sodium.

[000546] Par exemples, les anions d'origine organique sont apportés sous forme des sels choisis parmi le citrate de sodium ou de potassium, l'acétate de sodium.

10 [000547] Par exemple, les acides aminés sont ajoutés sous forme de sels choisis parmi le chlorhydrate d'arginine, le chlorhydrate d'histidine ou sous forme non salifiée comme par exemple l'histidine, l'arginine.

[000548] Dans un mode de réalisation, la concentration molaire totale en espèces ioniques dans la composition est supérieure ou égale à 2 mM.

[000549] Dans un mode de réalisation, la concentration molaire totale en espèces ioniques dans la composition est supérieure ou égale à 3 mM.

15 [000550] Dans un mode de réalisation, la concentration molaire totale en espèces ioniques dans la composition est supérieure ou égale à 4 mM.

[000551] Dans un mode de réalisation, la concentration molaire totale en espèces ioniques dans la composition est supérieure ou égale à 5 mM.

[000552]

20 [000553] Dans un mode de réalisation, la concentration molaire totale en espèces ioniques dans la composition est inférieure ou égale à 35 mM.

[000554] Dans un mode de réalisation, la concentration molaire totale en espèces ioniques dans la composition est inférieure ou égale à 30 mM.

25 [000555] Dans un mode de réalisation, la concentration molaire totale en espèces ioniques dans la composition est inférieure ou égale à 25 mM.

[000556] Dans un mode de réalisation, la concentration molaire totale en espèces ioniques dans la composition est inférieure ou égale à 20 mM.

30 [000557] Dans un mode de réalisation, la concentration molaire totale en espèces ioniques dans la composition est inférieure ou égale à 15 mM.

[000558] Dans un mode de réalisation, la concentration molaire totale en espèces ioniques dans la composition est inférieure ou égale à 10 mM.

35 [000559] Dans un mode de réalisation, la concentration molaire totale en espèces ioniques dans la composition est comprise entre 2 et 35 mM.

[000560] Dans un mode de réalisation, la concentration molaire totale en espèces ioniques dans la composition est comprise entre 2 et 25 mM.

- [000561] Dans un mode de réalisation, la concentration molaire totale en espèces ioniques dans la composition est comprise entre 2 et 20 mM.
- [000562] Dans un mode de réalisation, la concentration molaire totale en espèces ioniques dans la composition est comprise entre 4 et 35 mM.
- 5 [000563] Dans un mode de réalisation, la concentration molaire totale en espèces ioniques dans la composition est comprise entre 4 et 25 mM.
- [000564] Dans un mode de réalisation, la concentration molaire totale en espèces ioniques dans la composition est comprise entre 4 et 20 mM.
- [000565] Dans un mode de réalisation, la concentration molaire totale en espèces ioniques dans la composition est comprise entre 4 et 10 mM.
- 10 [000566] Dans un mode de réalisation, la concentration molaire totale en espèces ioniques dans la composition est comprise entre 5 et 35 mM.
- [000567] Dans un mode de réalisation, la concentration molaire totale en espèces ioniques dans la composition est comprise entre 5 et 25 mM.
- 15 [000568] Dans un mode de réalisation, la concentration molaire totale en espèces ioniques dans la composition est comprise entre 5 et 20 mM.
- [000569] Dans un mode de réalisation, la concentration molaire totale en espèces ioniques dans la composition est comprise entre 5 et 10 mM.
- [000570] Dans un mode de réalisation, la concentration molaire en ions chlorure dans la composition est supérieure ou égale à 2 mM.
- 20 [000571] Dans un mode de réalisation, la concentration molaire en ions chlorure dans la composition est supérieure ou égale à 3 mM.
- [000572] Dans un mode de réalisation, la concentration molaire en ions chlorure dans la composition est supérieure ou égale à 4 mM.
- 25 [000573] Dans un mode de réalisation, la concentration molaire en ions chlorure dans la composition est supérieure ou égale à 5 mM.
- [000574]
- [000575] Dans un mode de réalisation, la concentration molaire en ions chlorure dans la composition est inférieure ou égale à 35 mM.
- 30 [000576] Dans un mode de réalisation, la concentration molaire en ions chlorure dans la composition est inférieure ou égale à 30 mM.
- [000577] Dans un mode de réalisation, la concentration molaire en ions chlorure dans la composition est inférieure ou égale à 25 mM.
- 35 [000578] Dans un mode de réalisation, la concentration molaire en ions chlorure dans la composition est inférieure ou égale à 20 mM.
- [000579] Dans un mode de réalisation, la concentration molaire en ions chlorure dans la composition est inférieure ou égale à 15 mM.

[000580] Dans un mode de réalisation, la concentration molaire en ions chlorure dans la composition est inférieure ou égale à 10 mM.

5 [000581] Dans un mode de réalisation, la concentration molaire en ions chlorure dans la composition est comprise entre 2 et 35 mM.

[000582] Dans un mode de réalisation, la concentration molaire en ions chlorure dans la composition est comprise entre 2 et 25 mM.

[000583] Dans un mode de réalisation, la concentration molaire en ions chlorure dans la composition est comprise entre 2 et 20 mM.

10 [000584] Dans un mode de réalisation, la concentration molaire en ions chlorure dans la composition est comprise entre 4 et 35 mM.

[000585] Dans un mode de réalisation, la concentration molaire en ions chlorure dans la composition est comprise entre 4 et 25 mM.

15 [000586] Dans un mode de réalisation, la concentration molaire en ions chlorure dans la composition est comprise entre 4 et 20 mM.

[000587] Dans un mode de réalisation, la concentration molaire en ions chlorure dans la composition est comprise entre 4 et 10 mM.

[000588] Dans un mode de réalisation, la concentration molaire en ions chlorure dans la composition est comprise entre 5 et 35 mM.

20 [000589] Dans un mode de réalisation, la concentration molaire totale en ions chlorure dans la composition est comprise entre 5 et 25 mM.

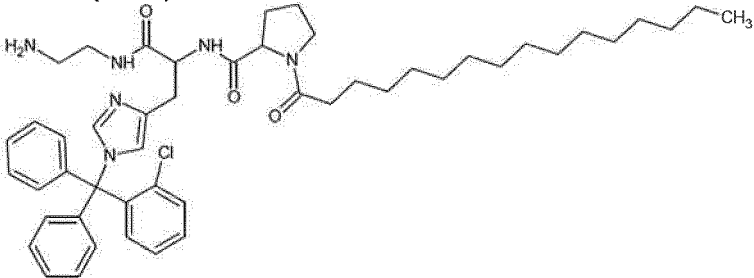
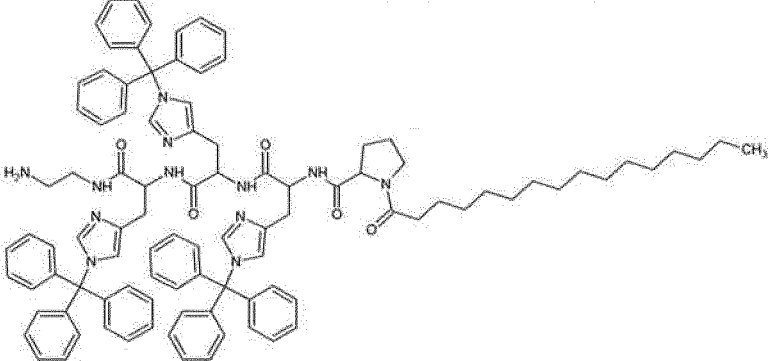
[000590] Dans un mode de réalisation, la concentration molaire totale en ions chlorure dans la composition est comprise entre 5 et 20 mM.

25 [000591] Dans un mode de réalisation, la concentration molaire totale en ions chlorure dans la composition est comprise entre 5 et 10 mM.

EXEMPLES

Partie A - Synthèse des composés intermédiaires hydrophobes Hy permettant d'obtenir les radicaux -Hy

5

N°	COMPOSES INTERMEDIAIRES HYDROPHOBES
A1	EDAAHis(CITrt)ProC16 
A2	

Exemple A1 : molécule A1

Molécule 1 : Produit obtenu par la réaction entre la *N*-Boc éthylènediamine et l'anhydride phtalique

- 10 [000592] À une solution de *N*-Boc éthylènediamine (BocEDA, 20,0 g, 124,83 mmol) dans du toluène (300 mL) à température ambiante est ajouté de l'anhydride phtalique (20,34 g, 137,34 mmol) puis le mélange est chauffé au reflux dans un appareil Dean-Stark pendant 6 h. Après refroidissement à température ambiante et repos pendant la
- 15 1 h, le précipité est filtré, lavé à l'éther diéthylique (4 x 30 mL) puis séché à 35 °C sous pression réduite. Une poudre cristalline de molécule 1 est obtenue.

[000593] Rendement : 28,4 g (78 %)

RMN ¹H (DMSO-d₆, ppm) : 1,26 (9H) ; 3,16 (2H) ; 3,61 (2H) ; 6,54 (0,15H) ; 6,93 (0,85H) ; 7,75-7,94 (4H).

20

Molécule 2 : Produit obtenu par la réaction entre la molécule 1 et l'acide trifluoroacétique [000594] À une solution de molécule 1 (28,4 g, 97,8 mmol) dans le dichlorométhane (DCM, 142 mL) à température ambiante est ajouté de l'acide trifluoroacétique (TFA, 30,15 mL, 391,3 mmol) au goutte-à-goutte en maintenant la température du milieu réactionnel ≤ 25 °C. Après une nuit à température ambiante, de l'hexane (142 mL) est ajouté goutte-à-goutte puis de l'acétate d'éthyle (5 mL). Le précipité est filtré, lavé à l'éther diéthylique (3 x 20 mL) puis séché à 35 °C sous pression réduite. Un solide de molécule 2 est obtenu.

Rendement : 18,1 g (61 %)

10 RMN ¹H (CD₃OD, ppm) : 3,26 (2H) ; 4,00 (2H) ; 7,78-7,95 (4H).

Molécule 3 : Produit obtenu par la réaction entre la proline et le chlorure de palmitoyle [000595] À une solution de L-proline (25,13 g, 218,29 mmol) dans un mélange d'eau (121,5 mL) et de NaOH 10 N (27,3 mL, 272,86 mmol) à 0 °C est ajoutée goutte-à-goutte une solution de chlorure de palmitoyle (33 mL, 109,14 mmol) dans du méthyl-THF (138 mL) sous agitation vigoureuse en maintenant la température du milieu réactionnel ≤ 5 °C. Le milieu réactionnel est agité entre 4 °C et 20 °C pendant 1,5 h puis 3 h à température ambiante. Après refroidissement à 0 °C, le pH est ajusté à 1,5 avec de l'acide chlorhydrique concentré (18,2 mL). Le mélange est réchauffé à 20 °C et les phases sont séparées. La phase organique est lavée par une solution aqueuse à 5 % de KHSO₄ (3 x 100 mL), de l'eau (100 mL) puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est ensuite recristallisé dans l'heptane (200 mL). Un solide de molécule 3 est obtenu.

Rendement : 36,6 g (95 %)

25 RMN ¹H (CDCl₃, ppm) : 0,87 (3H) ; 1,15-1,41 (24H) ; 1,57-1,74 (2H) ; 1,86-2,13 (3H) ; 2,35 (2H) ; 2,41-2,53 (1H) ; 3,39-3,52 (1H) ; 3,52-3,65 (1H) ; 4,37-4,44 (0,05H) ; 4,54-4,64 (0,95H) ; 7,83 (1H).

Molécule 4 : Produit obtenu par la réaction entre la Fmoc-His(CITrt)-OH et la résine 2-chlorotriptyl chloride

30 [000596] Une solution de Fmoc-His(CITrt)-OH (7,35 g, 11,24 mmol) dans du DCM (150 mL) est ajoutée sur de la résine 2-Cl-trityl chloride (1,5 mmol/g, 15 g), préalablement lavée au DCM (2 x 150 mL), puis de la *N,N*-diisopropyléthylamine (DIPEA, 9,8 mL, 56,19 mmol) est ajoutée. Après une nuit d'agitation à température ambiante, du méthanol 35 (12 mL) est ajouté et le milieu est agité à température ambiante pendant 15 min. La résine est filtrée, lavée successivement avec du DCM (3 x 150 mL), de la *N*-méthyl-2-pyrrolidone (NMP, 2 x 150 mL), du DCM (2 x 150 mL) et du méthanol (3 x 150 mL).

Molécule 5 : Produit obtenu par la réaction entre la molécule 4 et un mélange NMP/pipéridine 90:10

[000597] La molécule 4, préalablement lavée à la NMP (150 mL), est traitée avec un mélange NMP/pipéridine 90:10 (165 mL). Après 45 min d'agitation à température ambiante, la résine est filtrée, lavée successivement avec de la NMP (3 x 150 mL), du méthanol (3 x 150 mL) et de la NMP (3 x 150 mL).

Molécule 6 : Produit obtenu par la réaction entre la molécule 5 et la molécule 3

[000598] À une solution de molécule 3 (11,91 g, 33,69 mmol) dans de la NMP (165 mL) est ajouté du 1-[bis(diméthylamino)méthylène]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridinium 3-oxide hexafluorophosphate (HATU, 12,17 g, 32,01 mmol). Après 30 min d'agitation à température ambiante, cette solution est versée sur la molécule 5 et de la DIPEA (7,8 mL, 44,92 mmol) est ajoutée. Après une nuit d'agitation à température ambiante, la résine est filtrée, lavée successivement avec de la NMP (3 x 150 mL), du méthanol (3 x 150 mL) et de la NMP (3 x 150 mL).

Molécule 7 : Produit obtenu par la réaction entre la molécule 6 et un mélange 1 % TFA/DCM

[000599] La molécule 6, préalablement lavée au dichlorométhane (150 mL), est traitée avec un mélange 1 % TFA dans du DCM (150 mL). Après 5 min d'agitation à température ambiante, la résine est filtrée et les solvants sont évaporés sous pression réduite. La molécule 7 est obtenue sous forme d'une huile jaune qui est engagée directement dans l'étape suivante.

Rendement : 12,1 g (brut réactionnel)

25 LC/MS (ESI+) : 767,2 (calculé ([M+H]⁺) : 767,4)

Molécule 8 : Produit obtenu par la réaction entre la molécule 7 et la molécule 2

[000600] À une solution de molécule 7 (11,24 mmol) dans du DCM (84 mL) à 0 °C sont ajoutés successivement de la DIPEA (5,7 mL, 32,84 mmol), du chlorhydrate de (3-diméthylaminopropyl)-N'-éthylcarbodiimide (EDC, 2,31 g, 12,04 mmol) et du N-hydroxybenzotriazole (HOBT, 1,84 g, 12,04 mmol). Après 5 min, la molécule 2 (4,0 g, 13,13 mmol) est ajoutée puis le milieu réactionnel est agité pendant une nuit à température ambiante. De l'eau froide (50 mL) est ajoutée et les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec du DCM (2 x 50 mL). Les phases organiques réunies sont lavées par une solution aqueuse à 5 % en KHSO₄ (50 mL), une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ (50 mL) et une solution aqueuse saturée en NaCl (2 x 50 mL). La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. La

molécule 8 est obtenue sous forme d'un solide blanc après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : DCM, méthanol).

Rendement : 8,5 g (80 %)

RMN ¹H (CDCl₃, ppm) : 0,87 (3H) ; 1,00-1,49 (26H) ; 1,84-2,23 (5H) ; 2,37 (1H) ; 2,76
5 (1H) ; 3,07 (1H) ; 3,24-3,90 (6H) ; 4,30 (1H) ; 4,58 (1H) ; 6,57 (1H) ; 6,83 (1H) ;
7,01-7,13 (4H) ; 7,18-7,46 (11H) ; 7,64 (2H) ; 7,81 (2H) ; 8,34 (1H).

LC/MS (ESI+) : 939,3 (calculé ([M+H]⁺) : 939,5)

Molécule A1

10 [000601] Une solution de molécule 8 (8,5 g, 9,05 mmol) et d'hydrazine monohydrate
(1,32 mL, 27,14 mmol) est agitée pendant une nuit à température ambiante dans du
méthyl *tert*-butyl éther (MTBE, 85 mL). Le précipité est filtré et lavé avec du MTBE (55
mL) puis le filtrat est concentré sous pression réduite. Un solide blanc de molécule A1
15 est obtenu après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : DCM,
méthanol).

Rendement : 5,5 g (75 %)

RMN ¹H (CDCl₃, ppm) : 0,88 (3H) ; 1,01-1,39 (28H) ; 1,92-2,37 (6H) ; 2,68-2,91 (3H)
; 3,01-3,27 (2H) ; 3,27-3,44 (1H) ; 3,44-3,61 (1H) ; 3,73-3,88 (1H) ; 4,40 (1H) ; 4,60
(1H) ; 6,60 (1H) ; 6,85 (1H) ; 7,02-7,21 (5H) ; 7,29-7,44 (10H) ; 8,77 (1H).

20 LC/MS (ESI+) : 809,3 (calculé ([M+H]⁺) : 809,5)

Exemple A2 : molécule A2

[000602] Molécule 9 : Produit obtenu par synthèse peptidique en phase solide

[000603] La molécule 9 ([His(Trt)]₃ProC16) est obtenue par la méthode conventionnelle
25 de synthèse peptidique en phase solide sur résine 2-chlorotrityle, en utilisant
successivement les acides aminés Fmoc-protégés Fmoc-L-His(Trt)-OH et Fmoc-Pro-OH,
puis l'acide palmitique (5 équivalents) et le diisopropylcarbodiimide (5
équivalents)/cyano(hydroxyimino)acétate d'éthyle (5 équivalents) comme agents de
couplage. Une solution de pipéridine à 20 % dans le DMF est utilisée pour les étapes de
30 clivage du groupe protecteur Fmoc. La résine est lavée par du DCM, du DMF et du
méthanol après chaque étape de couplage et de déprotection. Le clivage du produit de
la résine est effectué en utilisant un mélange DCM/HFIP 80:20.

Molécule A2

35 [000604] Par un procédé similaire à celui utilisé pour la préparation de la molécule 8 et
appliqué à la molécule 9 et à l'éthylène diamine (20 équivalents), un solide blanc de
molécule A2 est obtenu après précipitation et trituration dans le diéthyl éther,

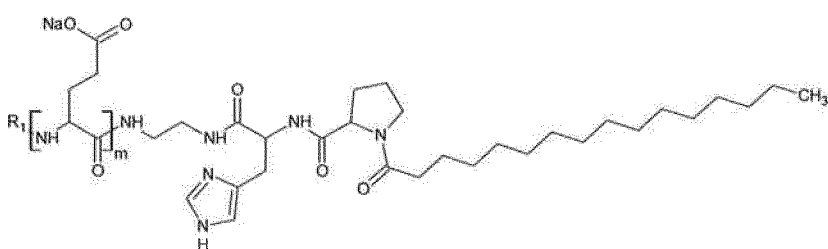
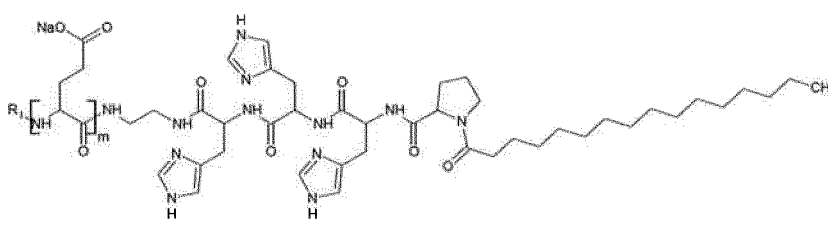
purification par HPLC préparative (colonne C18, gradient eau/acétonitrile) et lyophilisation.

Rendement : 0,3 g

LC/MS (ESI+) : 1533,8 (calculé $([M+H]^+)$: 1533,9)

5

Partie B – Synthèse des co-polyaminoacides hydrophobes

N°	CO-POLYAMINOACIDES PORTEUR DE CHARGES CARBOXYLATES ET DE RADICAUX HYDROPHOBE
B1	<p>t-EDAHisProC16-22PLG</p>  <p>$i = 0,042$, DP (m) = 24 $R_1 = H$ ou pyroglutamate</p>
B2	<p>t-EDAHis₃ProC16-22PLG</p>  <p>$i = 0,048$, DP (m) = 21 $R_1 = H$ ou pyroglutamate</p>

10 **Exemple B1 : 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 3845 g/mol**

Co-polyaminoacide B1-1 : poly-L-benzylglutamate modifié à l'une de ses extrémités par la molécule A1.

15 [000605] Dans un ballon préalablement séché à l'étuve, du γ -benzyl-L-glutamate *N*-carboxyanhydride (39 g, 148,1 mmol) est solubilisé dans du DMF anhydre (80 mL). Le mélange est refroidi à 4 °C, puis une solution de molécule A1 (5,45 g, 6,73 mmol) dans le DMF (10 mL) est introduite rapidement. Le mélange est agité entre 4 °C et température ambiante pendant 18 h, puis chauffé à 65 °C pendant 2 h. Le milieu

réactionnel est alors refroidi à température ambiante et versé goutte-à-goutte dans du diisopropyléther (IPE, 1350 mL) sous agitation. Le précipité blanc est récupéré par filtration, lavé avec de l'IPE (2 x 100 mL) puis séché sous pression réduite à 30 °C pour donner un poly-L-benzylglutamate modifié à l'une de ses extrémités par la molécule A1.

5

Co-polyaminoacide B1

[000606] À une solution de co-polyaminoacide B1-1 (36 g) dans du *N,N*-diméthylacétamide (DMAc, 360 mL) est ajouté du Pd/Al₂O₃ (7,2 g) sous atmosphère d'argon. Le mélange est placé sous pression d'hydrogène (10 bar) et agité à 60 °C pendant 24 h. Après refroidissement à température ambiante et filtration du catalyseur sur verre fritté puis sur membrane Omnipore 0,2 µm PTFE hydrophile, une solution d'eau à pH 2 (2160 mL) est coulée goutte-à-goutte sur la solution de DMAc sur une période de 45 min et sous agitation. Après 18 h sous agitation, le précipité blanc est récupéré par filtration, lavé avec de l'eau (4 x 180 mL) puis séché sous pression réduite à 30 °C. Le solide (21,2 g) est suspendu dans du TFA (130 mL) et le mélange est agité pendant 24 h à température ambiante puis coulé goutte-à-goutte sur un mélange 1:1 (v/v) de IPE/eau sous agitation (280 mL). Après 3 h d'agitation, le précipité est récupéré par filtration, lavé avec de l'IPE (2 x 110 mL) puis séché sous pression réduite à 30 °C. Le solide obtenu est solubilisé dans de l'eau (500 mL) en ajustant le pH à 7 par ajout d'une solution aqueuse de soude 1 N. Le pH est ensuite ajusté à pH 12 et la solution est maintenue sous agitation pendant 2 h. Après neutralisation à pH 7, la solution est filtrée sur 0,2 µm, diluée avec de l'éthanol afin d'obtenir une solution contenant 30 % massique d'éthanol, puis filtrée sur filtre de charbon actif (3M R53SLP). La solution obtenue est filtrée sur 0,45 µm et purifiée par ultrafiltration contre une solution de NaCl 0,9 % puis de l'eau jusqu'à ce que la conductimétrie du perméat soit inférieure à 50 µS/cm. La solution de co-polyaminoacide est ensuite concentrée à environ 30 g/L théorique et le pH est ajusté à 7. La solution aqueuse est filtrée sur 0,2 µm et conservée à 4 °C.

15

20

Extrait sec : 26,0 mg/g
 DP (estimé par RMN ¹H) = 24 donc $i = 0,042$
 La masse molaire moyenne calculée du co-polyaminoacide B1 est de 4119 g/mol
 HPLC-SEC aqueuse (calibrant PEG) : $M_n = 3845$ g/mol

25

30

Exemple B2 : co-polyaminoacide B2 - poly-L-glutamate de sodium modifié à une de ses extrémités par la molécule A2 et ayant une masse molaire moyenne en nombre (Mn) de 3236 g/mol

5 Co-polyaminoacide B2-1 : poly-L-benzylglutamate modifié à l'une de ses extrémités par la molécule A2.

[000607] Par un procédé similaire à celui utilisé pour la préparation du co-polyaminoacide B1-1 appliqué à la molécule A2 (0,29 g, 0,19 mmol) et au γ -benzyl-L-glutamate *N*-carboxyanhydride (1,095 g, 4,16 mmol), le co-polyaminoacide B2-1 est
10 obtenu.

Co-polyaminoacide B2

[000608] Le co-polyaminoacide B2-1 (1,08 g) est dilué dans du TFA (3,8 mL), puis la solution est refroidie à 4 °C. Une solution de HBr à 33 % dans l'acide acétique (2,7 mL,
15 15 mmol) est alors ajoutée goutte-à-goutte. Le mélange est agité à température ambiante pendant 3 h, puis coulé goutte-à-goutte sur un mélange 1:1 (v/v) d'IPE et d'eau sous agitation (60 mL). Après 2 h d'agitation, le précipité blanc est récupéré par filtration, lavé avec de l'IPE (2 x 5 mL) puis avec de l'eau (2 x 5 mL). Le solide obtenu est alors solubilisé dans de l'eau (20 mL) en ajustant le pH à 7 par ajout d'une solution
20 aqueuse de soude 1 N. Le pH est ensuite ajusté à pH 12 et la solution est maintenue sous agitation pendant 30 min. Après neutralisation à pH 7, la concentration théorique est ajustée à 20 g/L théorique par addition d'eau (10 mL). La solution est filtrée sur filtre 0,45 μ 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 μ S/cm. Le pH est
25 ajusté à 7. La solution aqueuse est filtrée sur 0,2 μ m et conservée à 4 °C.

Extrait sec : 8,8 mg/g

DP (estimé par RMN ^1H) = 21 donc $i = 0,048$

La masse molaire moyenne calculée du co-polyaminoacide B2 est de 3940 g/mol

HPLC-SEC aqueuse (calibrant PEG) : $M_n = 3236$ g/mol

30

Partie C – Compositions selon l'invention

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

[000609] 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
35 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.

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

[000610] Cette solution est une solution d'insuline préparée à partir de la poudre d'insuline lispro produite par la société Gan&Lee, qui est une insuline analogue rapide.

5 Les excipients utilisés sont le méta-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 de méta-crésol est de 35 mM et celle de glycérol est de 184 mM.

10 Exemple C3 : Solution d'insuline analogue basale (Lantus®) à 100 U/mL

[000611] 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 basale. Les excipients de Lantus® sont le chlorure de zinc (460 μM), le méta-crésol (2,7 mg/mL), le glycérol (85%) (20 mg/mL), le Tween 20 (16 μM), l'hydroxyde de sodium

15 et l'acide chlorhydrique pour l'ajustement du pH (pH 4) et de l'eau.

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

[000612] 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

20 lente. Les excipients utilisés sont le chlorure de zinc, le méta-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 l'insuline glargine afin d'obtenir les concentrations souhaitées dans les formulations finales.

25

Détermination des ratios minimum pour solubiliser l'insuline glargine**Protocole pour la détermination de la concentration minimale pour solubiliser l'insuline glargine à 50 U/mL à pH 7.1.**

[000613] À une solution mère de co-polyaminoacide à pH $7,2 \pm 0,3$ sont ajoutées des

30 solutions concentrées de chlorure de zinc, chlorure de sodium, m-crésol et glycérine. 0,5 mL d'une solution d'insuline glargine à une concentration de 100 U/mL, préparée selon l'exemple C3 ou C4, est ajouté à un volume de 0,5 mL de la solution de co-polyaminoacide et d'excipients pour obtenir une composition co-polyaminoacide / insuline glargine 50 U/mL. La quantité d'excipients ajoutée est choisie de manière à

35 obtenir une concentration de chlorure de zinc de 0-1 mM), de chlorure de sodium de 0-10 mM, de m-crésol de 35 mM et de glycérine de 184 mM dans la composition co-polyaminoacide / insuline glargine 50 U/mL. La concentration en co-polyaminoacide

varie d'une préparation à l'autre : des solutions ayant des concentrations en co-polyaminoacide variant au plus de 0,25 mg/ml sont préparées de cette manière.

- Suite à l'ajout de la solution de glargine un trouble apparaît. Le pH est ajusté à pH 7,1 par ajout de NaOH concentré et la solution est placée dans une étuve à 40 °C pendant 1 nuit. Après la nuit à 40 °C les échantillons sont inspectés visuellement et soumis à une mesure de diffusion statique de la lumière à un angle de 173° à l'aide d'un zetaser (Malvern). La concentration minimale de co-polyaminoacide permettant de solubiliser l'insuline glargine est définie comme la concentration la plus basse pour laquelle le mélange co-polyaminoacide / insuline glargine à pH 7,1 ± 0,1 est visuellement limpide, ne contient pas de particules visibles et présente une intensité diffusée inférieure à 2000 kcps/s.

Co-polyaminoacide	[Zn] (mM)	[NaCl](mM)	[Co-polyaminoacide] (mg/mL) au seuil de solubilisation de glargine 50 U/mL à pH 7	Ratio [Hy]/[insuline glargine] (mol/mol) au seuil de solubilisation
B2	0,46	0	3,75	3,0
	0,75	0	2,25	1,9
	0,62	10	1,25	1,0
B1	0,23	0	4,0	3,0
	0,23	10	2	1,6
	0,84	0	2,5	2,0
	0,76	10	1,5	1,1

Tableau 1 : Ratios minimums pour solubiliser l'insuline glargine.

- 15 [000614] L'ajout de ZnCl₂ seul permet de réduire la concentration en co-polyaminoacide (mg/mL) au seuil de solubilisation de glargine. Lorsque du NaCl est ajouté en plus du ZnCl₂, cet effet est amélioré.

Exemple CA1 : Préparation d'une composition concentrée co-polyaminoacide/insuline glargine à pH 7,2, suivant un procédé utilisant l'insuline glargine sous forme liquide (en solution) et un co-polyaminoacide sous forme liquide (en solution).

5 [000615] À une solution mère de co-polyaminoacide à pH $7,2 \pm 0,3$ est ajoutée une solution concentrée de chlorure de zinc Au mélange sont ajoutées une solution concentrée de chlorure de sodium et une solution de glargine à 100-400 UI/mL contentant 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 zinc
10 égale à $C_{\text{zinc}} = 1,89-2,38 \text{ mM}$ (mM), en méta-crésol de 35 mM et en glycérine de 184 mM dans la composition co-polyaminoacide/insuline glargine. La concentration de chlorure de sodium dans la composition co-polyaminoacide/insuline glargine est comprise entre 5 mM et 20 mM . Suite à l'ajout de la solution de glargine, un trouble apparaît. Le pH est ajusté à pH $7,2 \pm 0,1$ par ajout de hydroxyde de sodium concentré et la solution est
15 placée dans une étuve à 40 °C pendant 2 h jusqu'à solubilisation complète et obtention d'une solution visuellement limpide. Enfin, un volume de solution concentrée de Tween 20 est ajouté pour obtenir une concentration finale de 52 μM .

[000616] Selon le procédé de préparation CA1, des compositions co-polyaminoacide/insuline glargine ont été préparées par exemple avec une
20 concentrations en insuline glargine de 200 U/mL.

Exemple CA2 : Préparation de compositions co-polyaminoacide/insuline glargine 200 U/mL à pH $7,2 \pm 0,1$.

25 [000617] Des compositions co-polyaminoacide/insuline glargine 200 U/mL sont préparées selon le procédé décrit dans CA1 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).

[000618] Ces compositions sont présentées dans le Tableau 2..

30

Composition	Co-polyaminoacide	[Co-polyaminoacide] (mg/mL)	[ZnCl ₂] (mM)	[NaCl] (mM)	Insuline glargine (U/mL)	Aspect visuel de la solution
CA2-1	B1	8	1,89	10	200	Limpide
CA2-2	B1	8	2,38	5	200	Limpide
CA2-3	B1	8	2,38	10	200	Limpide
CA2-4	B1	8	2,38	20	200	Limpide
CA2-5	B2	7	1,89	10	200	Limpide

Tableau 2 : Compositions d'insuline glargine (200 U/mL) en présence de différents co-polyaminoacides.

5

Procédé de préparation CB1 : Préparation d'une composition co-polyaminoacide insuline glargine/insuline lispro à pH 7,2

[000619] À un volume de la composition concentrée co-polyaminoacide/insuline glargine à pH 7,2 décrite dans l'exemple CA1 est ajoutée un volume d'une solution lispro décrite dans l'exemple C1 ou C2, pour obtenir les concentrations d'insuline glargine et lispro souhaités dans la composition co-polyaminoacide/insuline glargine/insuline lispro. Un volume de solution de Tween 20 est aussi ajouté pour obtenir une concentration finale de 52 µM. Si nécessaire, le pH est ajusté à pH 7,2 ± 0,1 par ajout de solutions concentrées d'hydroxyde de sodium et acide chloridrique. La solution résultante est visuellement limpide. La concentration de zinc dans la composition co-polyaminoacide/insuline glargine/insuline lispro est de 1,12-2,58mM), en chlorure de sodium est de 5-20 mM, en méta-crésol est de 35 mM et celle de glycérine 230 mM.

Exemple CB1 : Préparation de compositions co-polyaminoacide B1/insuline glargine 200 U/mL/insuline lispro 66 U/mL à pH 7,2

[000620] Des compositions co-polyaminoacide/insuline glargine 200 U/mL/insuline lispro 66 U/mL sont préparées selon le procédé décrit dans CB1 de manière à obtenir une concentration en insuline glargine $C_{\text{insuline glargine}} = 200 \text{ U/mL}$, une concentration en insuline lispro $C_{\text{insuline lispro}} = 66 \text{ U/mL}$ et une concentration en co-polyaminoacide $C_{\text{co-polyaminoacide}}$ (mg/mL).

25

[000621] Ces compositions sont présentées dans le Tableau 3..

Composition	concentration en co-polyaminoacide B1 (mg/mL)	[ZnCl ₂] (mM)	[NaCl] (mM)	Insuline glargine (U/mL)	Insuline Lispro (U/mL)	Aspect visuel de la solution
CB1-1	8	2,09	10	200	66	Limpide
CB1-2	8	2,58	10	200	66	Limpide
CB1-3	8	3,06	10	200	66	Limpide
CB1-4	8	2,58	5	200	66	Limpide
CB1-5	8	258	20	200	66	Limpide

Tableau 3 : Compositions d'insuline glargine (200 U/mL) et d'insuline lispro (66 U/mL) en présence de co-polyaminoacide B1.

Partie D – Résultats

5

Mise en évidence de la stabilité physique des compositions selon l'invention

Exemple D1 : Stabilité accélérée à 25 °C en dynamique.

[000622] 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.

[000623] Les résultats de stabilité accélérée (obtenus avec différentes compositions) sont présentés dans le tableau suivant :

20

Composition	concentration en co-polyaminoacide B1 (mg/mL)	Stabilité en jours
CB1-1	8	> 50
CB1-2	8	> 50
CB1-3	8	> 50
CB1-4	8	> 50

Tableau 4 : Résultats de stabilité accélérée en dynamique à 25 °C des compositions CB1-1 à CB1-4.

5 [000624] Les compositions décrites permettent d'obtenir une bonne stabilité dynamique.

Exemple D2 : Stabilité accélérée à 30 °C en statique

10 [000625] 5 vials de 3 mL remplis avec 1 mL de composition sont placés verticalement dans une étuve maintenue à 30 °C. Les vials sont inspectés visuellement de manière quotidienne 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 semaines de stabilité correspond à la durée à partir de laquelle au moins la moitié des vials présentent des particules
15 visibles ou sont turbides.

[000626] Ces résultats sont en accord avec la pharmacopée US (USP <790>).

[000627] Les résultats de stabilité accélérée (obtenus avec différentes compositions) sont présentés dans le tableau ci-après.

Composition	concentration en co-polyaminoacide B1 (mg/mL)	Stabilité en semaines
CB1-1	8	> 16
CB1-2	8	> 16
CB1-3	8	> 16
CB1-4	8	> 16
CB1-5	8	> 16

20 Tableau 5 : Résultats de stabilité accélérée en dynamique à 30 °C des compositions CB1-1 à CB1-5.

Les compositions décrites permettent d'obtenir une bonne stabilité statique à 30 °C.

Revendications

1. Composition stable 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 composé amphiphile comprenant un squelette hydrophile HB, substitué par au moins un radical hydrophobe -Hy de formule I,
 - et un sel de cation au moins divalent.

2. Composition sous forme d'une solution aqueuse injectable, selon la revendication précédente caractérisée en ce qu'elle comprend en outre une insuline prandiale.

3. Composition sous forme d'une solution aqueuse injectable, selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisée en ce qu'elle comprend en outre une hormone gastrointestinale.

4. Composition sous forme d'une solution aqueuse injectable, selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisée en ce qu'elle comprend en outre un anion, cation ou zwitterion choisi parmi les espèces ioniques différentes des cations au moins divalents.

5. Composition sous forme d'une solution aqueuse injectable, 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 ou une insuline glargine biosimilaire.

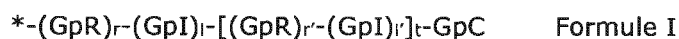
6. Composition sous forme d'une solution aqueuse injectable, selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisée en ce que l'insuline prandiale est de l'insuline humaine ou une insuline humaine recombinante.

7. Composition sous forme d'une solution aqueuse injectable, selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisée en ce que l'insuline prandiale est choisie dans le groupe comprenant l'insuline lispro (Humalog®), l'insuline glulisine (Apidra®) et l'insuline aspart (NovoLog®).

8. Composition sous forme d'une solution aqueuse injectable, selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisée en ce que l'hormone gastro-intestinale est choisie parmi les analogues ou dérivés de GLP-1 RA choisis dans le groupe constitué par l'exénatide ou Byetta®(ASTRA-ZENECA) , le liraglutide ou Victoza® (NOVO NORDISK), le

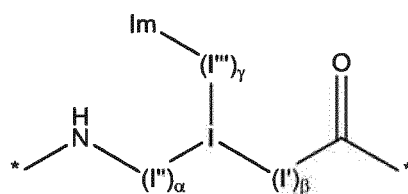
lixisenatide ou Lyxumia® (SANOFI), l'albiglutide ou Tanzeum® (GSK) ou le dulaglutide ou Trulicity® (ELI LILLY & CO), leurs analogues ou dérivés et leurs sels pharmaceutiquement acceptables

9. Composition sous forme d'une solution aqueuse injectable, selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisée en ce que le radical hydrophobe -Hy est choisi parmi les radicaux de formule I:



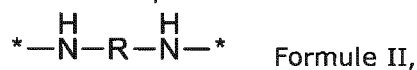
dans laquelle,

- GpI est un radical divalent, ledit radical comprenant au moins un motif imidazole Im de formule III :

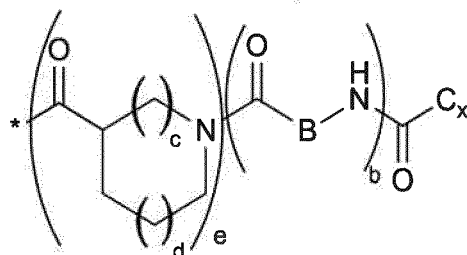


Formule III

- GpR est un radical de formules II, II' ou II'' :



- GpC est un radical de formule IV :



Formule IV;

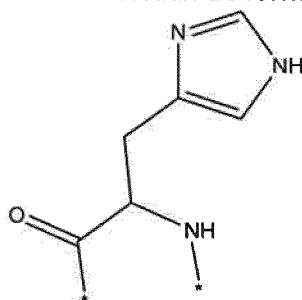
les * indiquent les sites de rattachement du radical hydrophobe -Hy au squelette hydrophile HB ou les radicaux ci-dessus (I, II, II', II'', III et IV) entre eux par des fonctions amides ;

- α , β et γ sont des entiers identiques ou différents égaux à 0 ou à 1 ;
- b est un entier égal à 0 ou à 1 ;
- c est un entier égal à 0 ou à 1 ;

- d est un entier égal à 0, à 1 ou à 2 ; et si c est égal à 0 alors d est égal à 1 ou à 2;
- e est un entier égal à 0 ou à 1 ;
- i et i' identiques ou différents sont des entiers inférieurs ou égaux à 6 et $i+i'$ est supérieur ou égal à 1 et inférieur ou égal à 6, $1 \leq i+i' \leq 6$,
- r et r' sont des entiers égaux à 0, 1, 2 ou 3 ;
- si r est égal à 0 alors le radical hydrophobe de formule I est lié au squelette hydrophile HB via une liaison covalente entre un carbonyl du radical hydrophobe et un atome d'azote du squelette hydrophile HB, formant ainsi une fonction amide issue de la réaction d'une fonction amine du précurseur du squelette hydrophile HB et une fonction acide portée par le précurseur du radical hydrophobe, et
- si r est égal à 1, 2 ou 3 alors le radical hydrophobe -Hy de formule I est lié au squelette hydrophile HB :
 - o via une liaison covalente entre un atome d'azote du radical hydrophobe et un carbonyl du squelette hydrophile HB, formant ainsi une fonction amide issue de la réaction d'une fonction amine du précurseur du radical hydrophobe et une fonction acide portée par le précurseur du squelette hydrophile HB ou
 - o via une liaison covalente entre un carbonyl du radical hydrophobe et un atome d'azote du squelette hydrophile HB, formant ainsi une fonction amide issue de la réaction d'une fonction acide du précurseur du radical hydrophobe et une fonction amine du précurseur du squelette hydrophile HB;
- t est un entier égal à 0 ou à 1 ;
- B est un radical alkyle linéaire ou ramifié, éventuellement comprenant un noyau aromatique, comprenant de 1 à 9 atomes de carbone ou un radical éther ou polyéther non substitué comprenant de 4 à 14 atomes de carbone et de 1 à 5 atomes d'oxygène ;
- C_x est un radical alkyl monovalent linéaire ou ramifié, éventuellement comprenant une partie cyclique, dans lequel x indique le nombre d'atomes de carbone et $11 \leq x \leq 25$;
- I', I'' et I''', identiques ou différents, sont des radicaux divalents, choisis dans le groupe constitué par un radical alkyle, linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 12 atomes de carbone,
- I est un radical trivalent, choisi dans le groupe constitué par un radical alkyle, linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 12 atomes de carbone
- Im est un radical imidazolyl,
- 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 $-\text{CONH}_2$ ou un radical éther ou polyéther non substitué comprenant de 4 à 14 atomes de carbone et de 1 à 5 atomes d'oxygène, lorsque plusieurs radicaux hydrophobes sont portés par un squelette hydrophile HB alors ils sont identiques ou différents

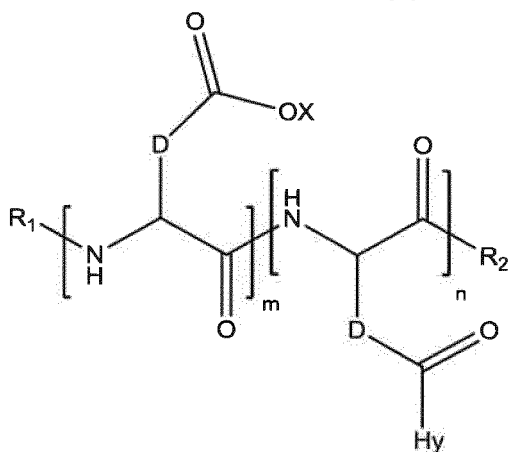
10. Composition stable selon la revendication 9, caractérisée en ce que le radical hydrophobe $-\text{Hy}$ est choisi parmi les radicaux de formule I dans laquelle le radical de formule III est choisi parmi les radicaux de formules IIIa:



Formule IIIa

11. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le précurseur du squelette hydrophile HB porteur d'au moins un radical hydrophobe est un polymère dont les unités de répétition sont choisies dans le groupe de la lysine, l'acide glutamique, l'acide aspartique, et les éthers, notamment l'éthylène glycol et le propylène glycol.

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

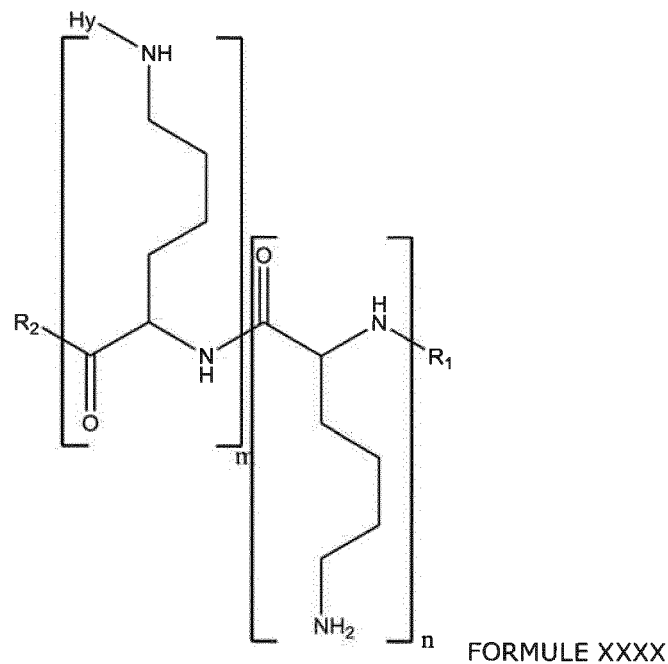


Formule XXX

dans laquelle,

- D représente, indépendamment, soit un groupe $-CH_2-$ (unité aspartique) soit un groupe $-CH_2-CH_2-$ (unité glutamique),
- R_1 est un radical hydrophobe choisi parmi les radicaux hydrophobes Hy, ou un radical choisi dans le groupe constitué par un H, un groupe acyle linéaire en C_2 à C_{10} , un groupe acyle ramifié en C_3 à C_{10} , un benzyle, une unité « acide aminé » terminale et un pyroglutamate,
- R_2 est soit un radical hydrophobe choisi parmi les radicaux hydrophobes -Hy, soit un radical choisi dans le groupe constitué par un $-OH$, un groupe amine, une unité « acide aminé » terminale et un pyroglutamate,
- ledit copolyaminoacide comprend au moins un radical hydrophobe -Hy tel que ci-dessus défini,
- X représente une entité cationique choisie dans le groupe comprenant les cations alcalins ;
- si $n = 0$ alors $m \geq 1$
- si $m = 0$ alors $n \geq 1$
- $n + m$ 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 $5 \leq n + m \leq 250$.

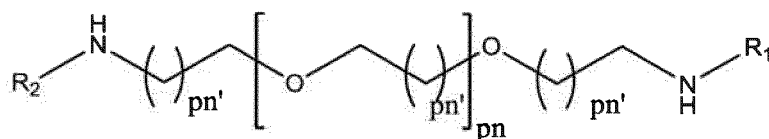
13. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le squelette hydrophile HB est une polylysine porteuse de radicaux hydrophobes et ledit squelette hydrophile est choisi parmi les polylysine de formule XXXX suivante :



dans laquelle,

- R₁ est un radical hydrophobe choisi parmi les radicaux hydrophobes Hy, ou un radical choisi dans le groupe constitué par un -H ou une unité « acide aminé » terminale,
- R₂ est soit un radical hydrophobe choisi parmi les radicaux hydrophobes -Hy, soit un radical choisi dans le groupe constitué par un -OH, un groupe amine ou une unité « acide aminé » terminale,
- ladite polylysine comprend au moins un radical hydrophobe -Hy tel que ci-dessus défini,
- si n = 0 alors m ≥ 1
- si m = 0 alors n ≥ 1
- n + m représente le degré de polymérisation DP de la polylysine, c'est-à-dire le nombre moyen d'unités monomériques par chaîne de polylysine et 5 ≤ n + m ≤ 250.

14. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le squelette hydrophile HB est un polyéthylène glycol porteur de radicaux hydrophobes et ledit squelette hydrophile est choisi parmi les polyéthylèneglycol de formule XXXXX suivante



dans laquelle,

- R₁ est un radical hydrophobe choisi parmi les radicaux hydrophobes Hy, ou un radical choisi dans le groupe constitué par un -H ou -OH,
- R₂ est soit un radical hydrophobe choisi parmi les radicaux hydrophobes -Hy, soit un radical choisi dans le groupe constitué par un -OH ou -H,
- et au moins un parmi R₁ ou R₂ est un radical hydrophobe -Hy
- pn' est un entier compris entre 1 et 5, 1 ≤ pn' ≤ 5
- pn représente le degré de polymérisation DP du polyalkylèneglycol, c'est-à-dire le nombre moyen d'unités monomériques par chaîne de polyalkylèneglycol et 5 ≤ n + m ≤ 250.

RAPPORT DE RECHERCHE

articles L.612-14, L.612-53 à 69 du code de la propriété intellectuelle

OBJET DU RAPPORT DE RECHERCHE

L'I.N.P.I. annexe à chaque brevet un "RAPPORT DE RECHERCHE" citant les éléments de l'état de la technique qui peuvent être pris en considération pour apprécier la brevetabilité de l'invention, au sens des articles L. 611-11 (nouveau) et L. 611-14 (activité inventive) du code de la propriété intellectuelle. Ce rapport porte sur les revendications du brevet qui définissent l'objet de l'invention et délimitent l'étendue de la protection.

Après délivrance, l'I.N.P.I. peut, à la requête de toute personne intéressée, formuler un "AVIS DOCUMENTAIRE" sur la base des documents cités dans ce rapport de recherche et de tout autre document que le requérant souhaite voir prendre en considération.

CONDITIONS D'ETABLISSEMENT DU PRESENT RAPPORT DE RECHERCHE

Le demandeur a présenté des observations en réponse au rapport de recherche préliminaire.

Le demandeur a maintenu les revendications.

Le demandeur a modifié les revendications.

Le demandeur a modifié la description pour en éliminer les éléments qui n'étaient plus en concordance avec les nouvelles revendications.

Les tiers ont présenté des observations après publication du rapport de recherche préliminaire.

Un rapport de recherche préliminaire complémentaire a été établi.

DOCUMENTS CITES DANS LE PRESENT RAPPORT DE RECHERCHE

La répartition des documents entre les rubriques 1, 2 et 3 tient compte, le cas échéant, des revendications déposées en dernier lieu et/ou des observations présentées.

Les documents énumérés à la rubrique 1 ci-après sont susceptibles d'être pris en considération pour apprécier la brevetabilité de l'invention.

Les documents énumérés à la rubrique 2 ci-après illustrent l'arrière-plan technologique général.

Les documents énumérés à la rubrique 3 ci-après ont été cités en cours de procédure, mais leur pertinence dépend de la validité des priorités revendiquées.

Aucun document n'a été cité en cours de procédure.

**1. ELEMENTS DE L'ETAT DE LA TECHNIQUE SUSCEPTIBLES D'ETRE PRIS EN
CONSIDERATION POUR APPRECIER LA BREVETABILITE DE L'INVENTION**

NEANT

**2. ELEMENTS DE L'ETAT DE LA TECHNIQUE ILLUSTRANT L'ARRIERE-PLAN
TECHNOLOGIQUE GENERAL**

WO 2017/211916 A1 (ADOCIA [FR])
14 décembre 2017 (2017-12-14)

WO 2014/124993 A1 (ADOCIA [FR])
21 août 2014 (2014-08-21)

WO 2010/041138 A2 (ADOCIA [FR]; SOULA
OLIVIER [FR]; SOULA REMI [FR]; SOULA
GERARD [FR]) 15 avril 2010 (2010-04-15)

**3. ELEMENTS DE L'ETAT DE LA TECHNIQUE DONT LA PERTINENCE DEPEND
DE LA VALIDITE DES PRIORITES**

NEANT