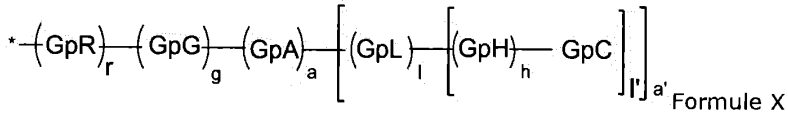
REVENDICATIONS

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

a) du glucagon humain ;

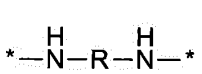
b) un co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes Hy, ledit co-polyaminoacide étant constitué d'unités glutamiques ou aspartiques et lesdits radicaux hydrophobes Hy étant de formule X suivante :



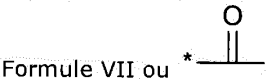
Formule X

dans laquelle

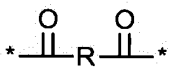
- GpR est choisi parmi les radicaux de formules VII, VII' ou VII'' :



Formule VII ou

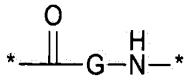


Formule VII' ou

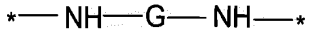


Formule VII'';

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

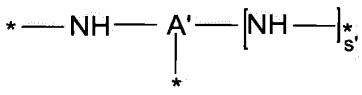


Formule XI



Formule XI'

- GpA est choisi parmi les radicaux de formule VIII

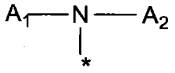


Formule VIII

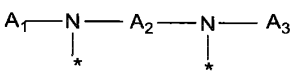
Dans laquelle A' est choisi parmi les radicaux de formule VIII',VIII'' ou VIII'''



Formule VIII'

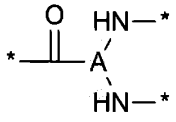


Formule VIII''



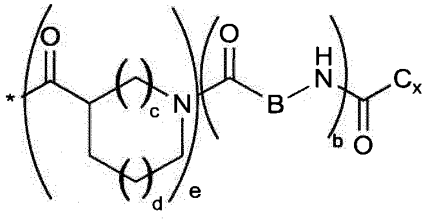
Formule VIII'''

--GpL est choisi parmi les radicaux de formule XII



Formule XII,

- GpC est un radical de formule IX :



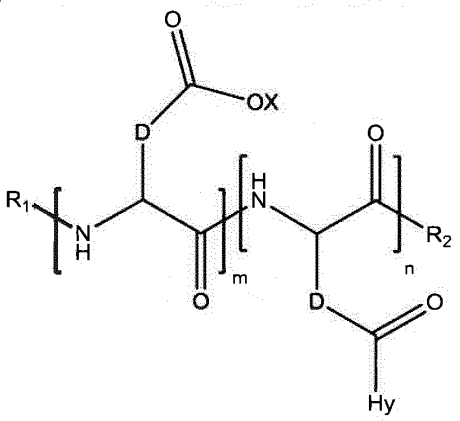
Formule IX;

- les * indiquent les sites de rattachement des différents groupes liés par des fonctions amides ;
- a est un entier égal à 0 ou à 1 et a' = 1 si a = 0 et a' = 1, 2 ou 3 si a = 1 ;
  - a' est un entier égal à 1, à 2 ou à 3 ;
  - b est un entier égal à 0 ou à 1 ;
  - c est un entier égal à 0 ou à 1, et si c est égal à 0 alors d est égal à 1 ou à 2 ;
- d est un entier égal à 0, à 1 ou à 2 ;
- e est un entier égal à 0 ou à 1 ;
- g est un entier égal à 0, à 1, à 2, à 3, à 4, à 5 ou à 6 ;
  - h est un entier égal à 0, à 1, à 2, à 3, à 4, à 5 ou à 6 ;
  - l est un entier égal à 0 ou 1 et l' = 1 si l = 0 et l' = 2 si l = 1 ;
  - r est un entier égal à 0, 1 ou à 2 ;
  - s' est un entier égal à 0 ou 1 ;
  - et si e est différent de 0 alors au moins un des g, h ou l est différent de 0 ;
  - et si a = 0 alors l = 0 ;
  - A, A_1, A_2 et A_3 identiques ou différents sont des radicaux alkyles linéaires ou ramifiés comprenant de 1 à 8 atomes de carbone et éventuellement substitué par un radical issu d'un cycle saturé, insaturé ou aromatique ;
- B est un radical éther ou polyéther non substitué comprenant de 4 à 14 atomes de carbone et de 1 à 5 atomes d'oxygène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié,

éventuellement comprenant un noyau aromatique, comprenant de 1 à 9 atomes de carbone ;

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

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



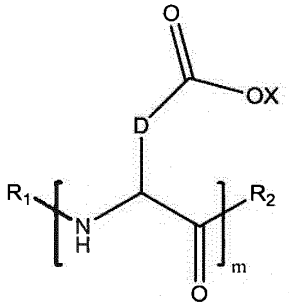
formule XXX

dans laquelle,

- D représente, indépendamment, soit un groupe $-CH_2-$ (unité aspartique) soit un groupe $-CH_2-CH_2-$ (unité glutamique),
- Hy est un radical hydrophobe choisi parmi les radicaux hydrophobes de formules X, dans lesquelles r = 1 et GpR est un radical de Formule VII,
- R_1 est un radical hydrophobe choisi parmi les radicaux hydrophobes de formules X dans lesquelles r=0 ou r=1 et GpR est un radical de Formule VII', ou un radical choisi dans le groupe constitué par un H, un groupe acyle linéaire en C2 à C10, un groupe acyle ramifié en C3 à C10, un benzyle, une unité « acide aminé » terminale et un pyroglutamate,
- R_2 est un radical hydrophobe choisi parmi les radicaux hydrophobes de formules X dans lesquelles r = 1 et GpR est un radical de Formule VII, ou un radical -NR'R'', R' et R'' identiques ou différents étant choisis dans le groupe constitué par H, les alkyles linéaires ou ramifiés ou cycliques en C2 à C10, le benzyle et lesdits R' et R'' alkyles pouvant former ensemble un ou des cycles carbonés saturés, insaturés et/ou aromatiques et/ou pouvant comporter des hétéroatomes, choisis dans le groupe constitué par O, N et S,
- X représente un H ou une entité cationique choisie dans le groupe comprenant les cations métalliques ;
- n + m représente le degré de polymérisation DP du co-polyaminoacide, c'est-à-dire le nombre moyen d'unités monomériques par chaîne de co-polyaminoacide et $5 \leq n + m \leq 250$;

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

3. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes est choisi parmi les co-polyaminoacides de formule XXX dans laquelle n = 0 de formule XXXb suivante :



Formule XXXb

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

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

5. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que le co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes est choisi parmi les co-polyaminoacides de formules XXX, XXXb dans lesquels le au moins un co-polyaminoacide est choisi parmi les co-polyaminoacides dans lesquels le groupe D est un groupe $-CH_2-$ (unité aspartique).

6. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que le co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes est choisi parmi les co-polyaminoacides de formules XXX, XXXb dans lesquels le au moins un co-polyaminoacide est choisi parmi les co-polyaminoacides dans lesquels le groupe D est un groupe $-CH_2-CH_2-$ (unité glutamique).

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

8. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que la concentration en glucagon humain est comprise entre 0,25 et 5 mg/mL.

9. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le ratio molaire [radical hydrophobe]/[glucagon humain] est inférieur à 15.

10. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre un composé polyanionique.

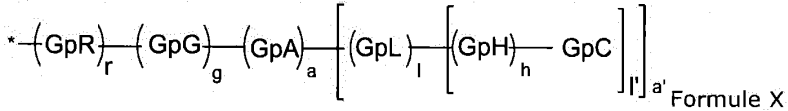
11. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre un sel de zinc.

12. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre une hormone gastrointestinale.

13. Composition selon la revendication 12, caractérisée en ce que l'hormone gastrointestinale est choisie dans le groupe constitué par l'exenatide, le liraglutide, le lixisenatide, l'albiglutide et le dulaglutide, leurs analogues ou dérivés et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

14. Composition selon l'une quelconque des revendications 12 et 13, caractérisée en ce que la concentration en hormone gastrointestinale est comprise dans un intervalle de 0,01 à 10 mg/mL.

[000760] Co-polyaminoacide porteur de charges carboxylates et de radicaux hydrophobes Hy, choisi parmi les radicaux de formule X telle que définie ci-dessous :

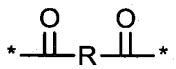


Formule X

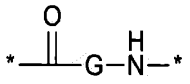
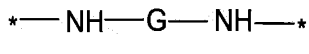
dans laquelle

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

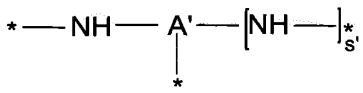

Formule VII ou

Formule VII' ou

Formule VII'';

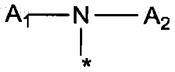
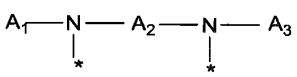
- GpG et GpH identiques ou différents sont choisis parmi les radicaux de formules XI ou XI':


Formule XI

Formule XI'

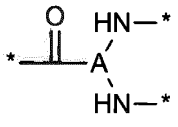
- GpA est choisi parmi les radicaux de formule VIII


Formule VIII

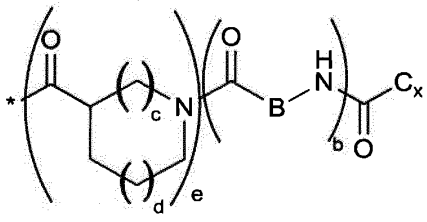
Dans laquelle A' est choisi parmi les radicaux de formule VIII',VIII'' ou VIII'''


Formule VIII'

Formule VIII''

Formule VIII'''

- GpL est choisi parmi les radicaux de formule XII


Formule XII,

- GpC est un radical de formule IX :

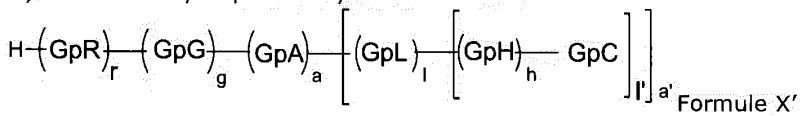

Formule IX;

- les * indiquent les sites de rattachement des différents groupes liés par des fonctions amides ;
- a est un entier égal à 0 ou à 1 et a' = 1 si a = 0 et a' = 1, 2 ou 3 si a = 1 ;
  - a' est un entier égal à 1, à 2 ou à 3 ;
  - b est un entier égal à 0 ou à 1 ;
  - c est un entier égal à 0 ou à 1, et si c est égal à 0 alors d est égal à 1 ou à 2 ;
- d est un entier égal à 0, à 1 ou à 2 ;
- e est un entier égal à 0 ou à 1 ;
- g est un entier égal à 0, à 1, à 2, à 3, à 4, à 5 ou à 6 ;
  - h est un entier égal à 0, à 1, à 2, à 3, à 4, à 5 ou à 6 ;
  - l est un entier égal à 0 ou 1 et l' = 1 si l = 0 et l' = 2 si l = 1 ;
  - r est un entier égal à 0, 1 ou à 2 ;
  - s' est un entier égal à 0 ou 1 ;
  - et si e est différent de 0 alors au moins un des g, h ou l est différent de 0 ;
  - et si a = 0 alors l = 0 ;
  - A, A_1, A_2 et A_3 identiques ou différents sont des radicaux alkyles linéaires ou ramifiés comprenant de 1 à 8 atomes de carbone et éventuellement substitué par un radical issu d'un cycle saturé, insaturé ou aromatique ;
- B est un radical éther ou polyéther non substitué comprenant de 4 à 14 atomes de carbone et de 1 à 5 atomes d'oxygène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié, éventuellement comprenant un noyau aromatique, comprenant de 1 à 9 atomes de carbone ;
- C_x est un radical alkyl monovalent linéaire ou ramifié, éventuellement comprenant une partie cyclique, dans lequel x indique le nombre d'atomes de carbone et :
  - Lorsque le radical hydrophobe -Hy porte 1 -GpC, alors $9 \leq x \leq 25$,
  - Lorsque le radical hydrophobe -Hy porte 2 -GpC, alors $9 \leq x \leq 15$,
  - Lorsque le radical hydrophobe -Hy porte 3 -GpC, alors $7 \leq x \leq 13$,
  - Lorsque le radical hydrophobe -Hy porte 4 -GpC, alors $7 \leq x \leq 11$,
  - Lorsque le radical hydrophobe -Hy porte au moins 5 -GpC alors, $6 \leq x \leq 11$;
- G est un radical alkyle ramifié de 1 à 8 atomes de carbone ledit radical alkyle portant une ou plusieurs fonction(s) acide carboxylique libre ;
- 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 ;
- le ou les radicaux hydrophobes -Hy de formule X étant liés au PLG:

- via une liaison covalente entre un carbonyle du radical hydrophobe -Hy et un atome d'azote porté par le PLG formant ainsi une fonction amide issue de la réaction d'une fonction amine portée par le PLG et une fonction acide portée par le précurseur Hy' du radical hydrophobe -Hy, et
- via une liaison covalente entre un atome d'azote du radical hydrophobe -Hy et un carbonyle porté par le PLG formant ainsi une fonction amide issue de la réaction d'une fonction amine du précurseur Hy' du radical hydrophobe -Hy et une fonction acide portée par le PLG ;

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

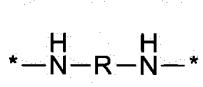
15. Précurseur Hy' du radical hydrophobe -Hy de formule X' :



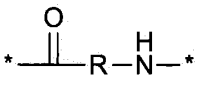
Formule X'

dans laquelle

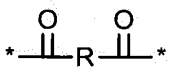
- GpR est choisi parmi les radicaux de formules VII, VII' ou VII'' :



Formule VII ou

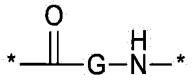


Formule VII' ou

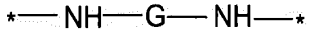


Formule VII'';

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

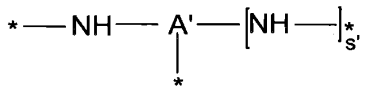


Formule XI



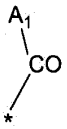
Formule XI'

- GpA est choisi parmi les radicaux de formule VIII

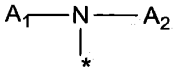


Formule VIII

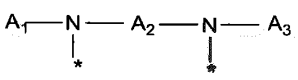
Dans laquelle A' est choisi parmi les radicaux de formule VIII',VIII'' ou VIII'''



Formule VIII'

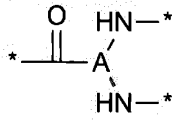


Formule VIII''



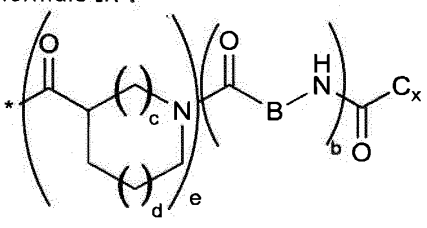
Formule VIII'''

- -GpL est choisi parmi les radicaux de formule XII



Formule XII,

- GpC est un radical de formule IX :



Formule IX;

- les * indiquent les sites de rattachement des différents groupes liés par des fonctions amides ;
- a est un entier égal à 0 ou à 1 et a' = 1 si a = 0 et a' = 1, 2 ou 3 si a = 1 ;
- a' est un entier égal à 1, à 2 ou à 3 ;
- b est un entier égal à 0 ou à 1 ;
- c est un entier égal à 0 ou à 1, et si c est égal à 0 alors d est égal à 1 ou à 2 ;
- d est un entier égal à 0, à 1 ou à 2 ;
- e est un entier égal à 0 ou à 1 ;
- g est un entier égal à 0, à 1, à 2, à 3, à 4, à 5 ou à 6 ;
- h est un entier égal à 0, à 1, à 2, à 3, à 4, à 5 ou à 6 ;
- l est un entier égal à 0 ou 1 et l' = 1 si l = 0 et l' = 2 si l = 1 ;
- r est un entier égal à 0, 1 ou à 2 ;
- s' est un entier égal à 0 ou 1 ;
- et si e est différent de 0 alors au moins un des g, h ou l est différent de 0 ;
- et si a = 0 alors l = 0 ;

- A, A_1, A_2 et A_3 identiques ou différents sont des radicaux alkyles linéaires ou ramifiés comprenant de 1 à 8 atomes de carbone et éventuellement substitué par un radical issu d'un cycle saturé, insaturé ou aromatique ;

– B est un radical éther ou polyéther non substitué comprenant de 4 à 14 atomes de carbone et de 1 à 5 atomes d'oxygène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié, éventuellement comprenant un noyau aromatique, comprenant de 1 à 9 atomes de carbone ;

– C_x est un radical alkyl monovalent linéaire ou ramifié, éventuellement comprenant une partie cyclique, dans lequel x indique le nombre d'atomes de carbone et :

- Lorsque le radical hydrophobe -Hy porte 1 -GpC, alors $9 \leq x \leq 25$,
- Lorsque le radical hydrophobe -Hy porte 2 -GpC, alors $9 \leq x \leq 15$,
- Lorsque le radical hydrophobe -Hy porte 3 -GpC, alors $7 \leq x \leq 13$,
- Lorsque le radical hydrophobe -Hy porte 4 -GpC, alors $7 \leq x \leq 11$,
- Lorsque le radical hydrophobe -Hy porte au moins 5 -GpC alors, $6 \leq x \leq 11$;

– G est un radical alkyle ramifié de 1 à 8 atomes de carbone ledit radical alkyle portant une ou plusieurs fonction(s) acide carboxylique libre ;

– 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 ;

– le ou les radicaux hydrophobes -Hy de formule X étant liés au PLG:

o via une liaison covalente entre un carbonyle du radical hydrophobe -Hy et un atome d'azote porté par le PLG formant ainsi une fonction amide issue de la réaction d'une fonction amine portée par le PLG et une fonction acide portée par le précurseur Hy' du radical hydrophobe -Hy, et

o via une liaison covalente entre un atome d'azote du radical hydrophobe -Hy et un carbonyle porté par le PLG formant ainsi une fonction amide issue de la réaction d'une fonction amine du précurseur Hy' du radical hydrophobe -Hy et une fonction acide portée par le PLG ;

- le ratio M entre le nombre de radicaux hydrophobes et le nombre d'unités glutamiques ou aspartiques étant compris entre $0 < M \leq 0,5$;
- lorsque plusieurs radicaux hydrophobes sont portés par un co-polyaminoacide alors ils sont identiques ou différents ;
- le degré de polymérisation DP en unités glutamiques ou aspartiques pour les chaines PLG est compris entre 5 et 250 ;

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

16. Utilisation d'espèces ioniques choisies dans le groupe des anions, des cations et/ou zwitterions pour améliorer la stabilité physico-chimique des compositions.