

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
COURBEVOIE

①1 N° de publication : **3 096 579**  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national : **19 05566**

⑤1 Int Cl<sup>8</sup> : **A 61 K 31/74 (2019.01), A 61 P 25/00**

①2

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 **Date de dépôt** : 27.05.19.

③0 **Priorité** :

④3 **Date de mise à la disposition du public de la demande** : 04.12.20 Bulletin 20/49.

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

⑥0 **Références à d'autres documents nationaux apparentés** :

**Demande(s) d'extension** :

⑦1 **Demandeur(s)** : *ORGANES TISSUS REGENERATION REPARATION REMPLACEMENT Société par actions simplifiée — FR, BARRITAUULT Denis — FR, CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE Etablissement public national à caractère administratif — FR et UNIVERSITE DE CAEN NORMANDIE Etablissement public national à caractère scientifique culturel et professionnel — FR.*

⑦2 **Inventeur(s)** : BERNAUDIN Myriam, TOUZANI Omar, TOUTAIN Jérôme, KHELIF Yacine et BARRITAUULT Denis.

⑦3 **Titulaire(s)** : *ORGANES TISSUS REGENERATION REPARATION REMPLACEMENT Société par actions simplifiée, BARRITAUULT Denis, CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE Etablissement public national à caractère administratif, UNIVERSITE DE CAEN NORMANDIE Etablissement public national à caractère scientifique culturel et professionnel.*

⑦4 **Mandataire(s)** : NOVAGRAAF TECHNOLOGIES.

⑤4 **composition pour la protection et la reparation de la barriere hematoencephalique (BHE).**

⑤7 La présente invention se rapporte à une composition pharmaceutique pour son application comme médicament, en particulier pour son utilisation pour la protection de la barrière hématoencéphalique et/ou la réparation et/ou la restauration de la barrière hématoencéphalique.

La présente invention trouve une application notamment dans les domaines thérapeutique, pharmaceutiques et vétérinaires.

FR 3 096 579 - A1



## Description

### **Titre de l'invention : composition pour la protection et la réparation de la barrière hématoencéphalique (BHE)**

#### **Domaine technique**

- [0001] La présente invention se rapporte à une composition pharmaceutique pour son application comme médicament, en particulier pour son utilisation pour la protection de la barrière hématoencéphalique.
- [0002] La présente invention se rapporte également à une composition pharmaceutique pour son application comme médicament, en particulier pour son utilisation pour la réparation et/ou la restauration de la barrière hématoencéphalique.
- [0003] La présente invention se rapporte à une composition pharmaceutique pour son application comme médicament, en particulier pour son utilisation pour la protection et/ou la réparation et/ou la restauration de la barrière hématoencéphalique.
- [0004] La présente invention trouve une application notamment dans les domaines thérapeutiques, pharmaceutiques et vétérinaires.
- [0005] Dans la description ci-dessous, les références entre parenthèses ( ) renvoient à la liste des références présentée à la fin du texte.

#### **Etat de la technique**

- [0006] La barrière hématoencéphalique (BHE), également nommée barrière hémocéphalique ou hémato-méningée, est constituée d'une monocouche de cellules endothéliales dans les micro-vaisseaux cérébraux. Ces cellules endothéliales présentent entre elles des jonctions serrées limitant ainsi les échanges para- et trans-cellulaires entre le compartiment sanguin et le compartiment parenchymateux. Les cellules endothéliales sont entourées d'une membrane basale, de pieds astrocytaires et de péricytes renforçant ainsi la BHE (Sharif et *al.*, 2018 [16]). La lame basale sous-jacente à l'endothélium cérébral participe activement à la dynamique de la BHE, est constituée de 3 couches. La première synthétisée par les cellules endothéliales est caractérisée par la présence de la laminine 4 et 5. La deuxième, se caractérise par la présence de laminine -1 et -2, et est synthétisée par les astrocytes. La troisième caractérisée par la présence du collagène IV, se trouve entre les deux premières, elle est formée par les deux types cellulaires. Ces trois couches sont également constituées de différents types de collagène, de glycoprotéines et de protéoglycanes notamment les héparanes sulfates protéoglycanes (HSPGs) (Cardoso et *al.*, 2010 [4]).
- [0007] La lame basale contient aussi de nombreuses protéines, métalloprotéases (MMPs) et leurs inhibiteurs qui sont impliqués dans la régulation dynamique de la BHE dans les conditions physiologiques ainsi que pathologiques.

- [0008] La BHE protège les neurones contre les facteurs présents dans la circulation systémique et maintient le milieu interne du système nerveux central, nécessaire au bon fonctionnement synaptique et neuronal (Sharif et al., 2018 [16]).
- [0009] L'altération de la BHE a été rapportée dans de nombreuses maladies cérébrales telles que la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la maladie d'Huntington, la sclérose en plaque, l'accident vasculaire cérébral (AVC), l'encéphalopathie traumatique chronique, mais aussi les infections cérébrales (Abdullahi et al., 2018 [1]; Sweeney et al., 2018 [19]; Erickson and Banks 2018 [5]). LA BHE est également altérée en présence de tumeurs du cerveau ainsi qu'à la suite d'une irradiation encéphalique dans le cadre d'une radiothérapie (Katherine Elizabeth Warren., 2018 [22]). La perturbation de la BHE permet l'influx dans le cerveau d'agents neurotoxiques dérivés du sang, de cellules et de pathogènes microbiens et est associée à des réponses inflammatoires et immunitaires, qui peuvent initier et exacerber plusieurs voies de mort neuronale (Sharif et al., 2018 [16]).
- [0010] Il existe dans l'état de la technique des protocoles et/ou stratégies thérapeutiques visant à protéger les composants de la structure de la BHE : jonctions serrées et récepteurs cellulaires ; ou à lutter contre les causes de sa perméabilité : inflammation ; oxydation ; activation des MMPs (Sifat et al., 2017 [17]). Toutefois ces protocoles et/ou stratégies thérapeutiques n'ont pas démontré de réel efficacité et/ou un effet thérapeutique significatif, notamment pour la protection de la BHE.
- [0011] D'autres stratégies concernant la protection de la BHE ont été également envisagées. Par exemple, il existe dans l'état de la technique des documents brevets décrivant des procédés ciblant des molécules de voies de signalisation cellulaires (delta-PKC) (demande de brevet US20090062208A1) ; des facteurs de transcription (HMGB1) (demande WO2018207792A1), la protéine S100B (document Brevet CN101632728B), ou même les jonctions cellulaires (Claudin-5) (document Brevet CN105148276B) en liaison avec la BHE. Cependant, aucun de ces procédés et/ou stratégies n'a aboutie à un traitement ou une application clinique et à ce jour. En outre, il n'existe pas, dans l'état de la technique, de produits connus pour agir directement comme protecteur ou pour favoriser la restauration de la BHE. En d'autres termes, il n'existe pas actuellement de composé et/ou de composition pharmaceutique susceptible de protéger et/ou réparer et/ou restaurer la Barrière Hématoencéphalique.
- [0012] Il existe donc un réel besoin dans l'état de la technique de trouver un composé et/ou une composition permettant de protéger la BHE, par exemple de lésions et/ou altérations dues, par exemple à des pathologies et/ou traitement, par exemple de chimiothérapies et/ou de radiothérapies, par exemple de l'encéphale.
- [0013] Il existe également un réel besoin dans l'état de la technique de trouver un composé et/ou une composition permettant de réparer les altération et/ou lésions de la BHE, par

exemple dues à des pathologies, par exemple la maladies d'Alzheimer, de Parkinson, d'Huntington, dans la sclérose en plaque, suite à un accident vasculaire cérébral (AVC), une encéphalopathie traumatique, par exemple chronique, des infections cérébrales, par exemple des méningites, par exemple virales ou bactériennes, des altérations et/ou lésion dues par exemple à la présence de tumeurs du cerveau et/ou traitement, par exemple de chimiothérapies et/ou de radiothérapies, par exemple de l'encéphale.

[0014] Il existe en outre un réel besoin dans l'état de la technique de trouver un composé et/ou une composition permettant une restauration fonctionnelle de la BHE, par exemple après une lésion et/ou altération de ladite BHE.

### **Description de l'invention**

[0015] La présente invention a précisément pour but de répondre à ces besoins en fournissant une composition pharmaceutique pour son application comme médicament pour la protection et/ou la réparation et/ou restauration, de préférence fonctionnelle, de la barrière hématoencéphalique, ladite composition comprenant

- un polymère biocompatible de formule générale (I) suivante  $AaXxYy$  (I) dans laquelle :

A représente un monomère,

X représente un groupement  $R_1COOR_2$ , ou  $-R_9(C=O)R_{10}$

Y représente un groupement O ou N-sulfonate et répondant à l'une des formules suivante  $-R_3OSO_3R_4$ ,  $-R_5NSO_3R_6$ ,  $-R_7SO_3R_8$  dans lesquelles :

$R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_5$  et  $R_9$  représentent indépendamment une chaîne hydrocarbonée aliphatique, éventuellement ramifiée et/ou insaturée et qui contient éventuellement un ou plusieurs cycles aromatiques à l'exception de la benzylamine et de la benzylamine sulfonate,  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $R_6$  et  $R_8$  représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un cation  $M^+$ , et  $R_7$  et  $R_{10}$  représentent indépendamment une liaison, une chaîne hydrocarbonée aliphatique, éventuellement ramifiée et/ou insaturée,

a représente le nombre de monomères,

x représente le taux de substitution des monomères A par des groupements X,

y représente le taux de substitution des monomères A par des groupements Y.

[0016] Avantageusement, l'inventeur a démontré de manière surprenante que l'utilisation de polymère biocompatible selon l'invention permet avantageusement de consolider, renforcer et/ou réparer la barrière hématoencéphalique (BHE).

[0017] En particulier, les inventeurs ont démontré de manière surprenante que l'utilisation de polymère biocompatible selon l'invention permet avantageusement, lorsque la barrière hématoencéphalique (BHE) a été altérée, par exemple présente une inflammation et/ou lésion et/ou toute altération connue de l'homme du métier, quelque qu'en soit la cause ou l'origine, de réparer et/ou renforcer et/ou restaurer la barrière hé-

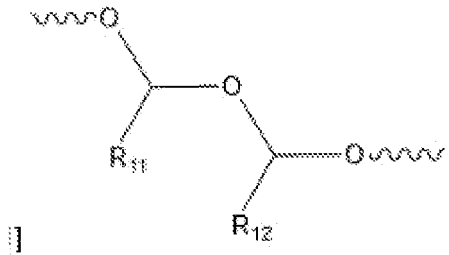
matoencéphalique (BHE).

- [0018] Les inventeurs ont également démontré de manière surprenante et inattendue que l'utilisation du polymère selon l'invention permet avantageusement d'accélérer et d'améliorer la récupération fonctionnelle de la barrière hématoencéphalique (BHE). En outre, les inventeurs ont démontré de manière surprenante et inattendue, que lorsque l'altération de la BHE a un effet sur les fonctions motrices et/ou cognitives, l'utilisation du polymère selon l'invention permet en outre d'accélérer et/ou d'améliorer la récupération fonctionnelle motrices et cognitives.
- [0019] Dans la présente par protection de la barrière hématoencéphalique on entend, par exemple une amélioration de structure de la membrane basale de la barrière hématoencéphalique et/ou une stimulation des cellules endothéliales de la barrière hématoencéphalique et/ou un renforcement des jonctions serrées de la barrière hématoencéphalique. Avantageusement la protection de la barrière hématoencéphalique permet, par exemple, une protection de celle-ci des agressions extérieures, par exemple de rayonnement ionisant, par exemple des rayons X, de rayons gamma, de composés isotopiques, par exemple des composés xénobiotiques, différentes toxines et pathogènes. La protection de la barrière hématoencéphalique peut également permettre le maintien de l'homéostasie du système nerveux central, par exemple une régulation du flux ionique, et/ou régulation du flux moléculaire et cellulaire, notamment entre le compartiment sanguin et le système nerveux central. Ces flux peuvent être délétères pour le système nerveux central en cas de lésion et de perméabilité de ladite barrière.
- [0020] Dans la présente par réparation de la barrière hématoencéphalique on entend, par exemple la reformation et/ou amélioration de la structure de la barrière hématoencéphalique, par exemple lorsque la structure de ladite barrière a été altérée, par exemple due à une lésion, une agression extérieure, par exemple un pathogène, une maladie, due à une inflammation et/ou tout évènement connu de l'homme du métier susceptible d'altérer et/ou modifier la structure et/ou fonction de la barrière hématoencéphalique. Il peut s'agir par exemple d'une accélération de la cicatrisation d'une lésion de la barrière hématoencéphalique, d'une diminution d'une inflammation de la barrière hématoencéphalique, d'une cicatrisation et/ou amélioration de la membrane basale de de la barrière hématoencéphalique et/ou des cellules endothéliales de la barrière hématoencéphalique et/ou des jonctions serrées de la barrière hématoencéphalique.
- [0021] Dans la présente par restauration de la barrière hématoencéphalique on entend réparation structurelle et/ou reformation de la barrière hématoencéphalique et restauration / amélioration de la fonction barrière hématoencéphalique, par exemple de la perméabilité de la barrière hématoencéphalique et/ou de toute fonction physiologique de la barrière hématoencéphalique.
- [0022] Dans la présente par monomère on entend par exemple un monomère choisi dans le

groupe comprenant les sucres, les esters, les alcools, les acides aminés ou les nucléotides.

[0023] Dans la présente invention, les monomères A constituent les éléments de base des polymères de formule I peuvent être identiques ou différents.

[0024] Dans la présente invention, les monomères A peuvent être indépendamment des monomères de formule suivante :



[0025] dans laquelle R<sub>11</sub> et R<sub>12</sub> représente indépendamment un atome d'oxygène, une chaîne hydrocarbonée aliphatique, éventuellement ramifiée et/ou insaturée, un groupe hétéroaryle comprenant indépendamment un ou plusieurs atomes d'oxygène et/ou d'azote, une fonction aldéhyde, un groupe acide carboxylique, un diol, un diol substitué, un groupement de formule -R<sub>13</sub>-(X)<sub>n</sub>-R<sub>14</sub> dans laquelle R<sub>13</sub> représente une chaîne carbonée aliphatique en C<sub>1</sub> à C<sub>4</sub>, éventuellement ramifiée et/ou insaturée, X représente un hétéroatome choisi parmi l'oxygène et l'azote, est un entier compris de 1 à 4 et R<sub>14</sub> est un atome d'hydrogène, une chaîne hydrocarbonée aliphatique, éventuellement ramifiée et/ou insaturée, un groupe hétéroaryle comprenant indépendamment un ou plusieurs atomes d'oxygène et/ou d'azote, une fonction aldéhyde, un groupe acide carboxylique, un diol, un diol substitué.

[0026] Dans la présente invention, l'association de monomères peut permettre de former un squelette polymérique, par exemple un squelette polymérique de nature polyester, polyalcool, polysaccharidique, du type des acides nucléiques ou des protéines.

[0027] Dans la présente invention, parmi les polyesters, il peut s'agir par exemple de copolymères de biosynthèse ou synthèse chimique, par exemple des polyesters aliphatiques ou d'origine naturelle par exemple les polyhydroxyalcoates.

[0028] Dans la présente invention, les polysaccharides et leurs dérivés peuvent être d'origine bactérienne, animale, fongique et/ou d'origine végétale. Il peut s'agir par exemple de polysaccharides à chaîne simple, par exemple les polyglucoses, par exemple le dextran, la cellulose, le bêta glucan, ou d'autres monomères comprenant des unités plus complexes, par exemple les xanthanes, par exemple le glucose, mannose et acide glucuronique ou encore des glucuronanes et glucoglucuronane.

[0029] Dans la présente invention, les polysaccharides d'origine végétale peuvent être à simple chaîne, par exemple la cellulose (glucose), les pectines (acide galacturonique), les fucanes, l'amidon ou plus complexe comme les alginates (acide galuronique et

mannuronique).

- [0030] Dans la présente invention, les polysaccharides d'origine fongique peuvent être par exemple le stéroglycane.
- [0031] Dans la présente invention, les polysaccharides d'origine animale peuvent être par exemple les chitines ou le chitosan (glucosamine).
- [0032] Dans la présente invention, les monomères A constituant les éléments de base des polymères de formule I peuvent être avantageusement identiques.
- [0033] Dans la présente invention, les monomères A constituant les éléments de base des polymères de formule I peuvent être avantageusement le glucose.
- [0034] Le nombre de monomères A défini dans la formule (I) par « a » peut être tel que la masse desdits polymères de formule (I) est environ entre 2 000 et 6 000 daltons, par exemple ce qui correspond à au moins 10 monomères de glucose. Par exemple masse desdits polymères de formule (I) peut environ entre 3000 daltons et 6000 daltons, par exemple ce qui correspond à 12 à 20 monomères de glucose.
- [0035] Le nombre de monomères A défini dans la formule (I) par « a » peut être également tel que la masse desdits polymères de formule (I) est inférieure à environ 2 500 000 daltons (ce qui correspond à 7000 monomères de glucose). De façon avantageuse, la masse desdits polymères de formule (I) peut être comprise de 3000 à 250 000 daltons, par exemple de 3000 à 6000 daltons, ou par exemple de 20 000 à 250 000 daltons, ou par exemple de 75 000 à 150 000 daltons.
- [0036] Dans la présente invention, dans le groupement  $-R_1COOR_2$  représentant X,  $R_1$  peut être un alkyle en  $C_1$  à  $C_6$ , par exemple un méthyl, un éthyl, un butyl, un propyl, un pentyl, de préférence un groupement méthyl, et  $R_2$  peut être une liaison, un alkyle en  $C_1$  à  $C_6$ , par exemple un méthyl, un éthyl, un butyl, un propyl, un pentyl, un groupement  $R_{21}R_{22}$  dans lequel  $R_{21}$  est un anion et  $R_{22}$  un cation choisi dans le groupe des métaux alcalins.
- [0037] De préférence, le groupement X est le groupement de formule  $-R_1COOR_2$  dans laquelle  $R_1$  est un groupement méthyle  $-CH_2-$  et  $R_2$  un groupement  $R_{21}R_{22}$  dans lequel  $R_{21}$  est un anion et  $R_{22}$  un cation choisi dans le groupe des métaux alcalins, de préférence le groupement X est un groupement de formule  $-CH_2-COO-$  ou carboxyméthyl.
- [0038] Dans la présente invention, dans le groupement  $-R_9(C=O)R_{10}$  représentant X,  $R_9$  peut être un alkyle en  $C_1$  à  $C_6$ , par exemple un méthyl, un éthyl, un butyl, un propyl, un pentyl, de préférence un groupement méthyl, et  $R_{10}$  peut être une liaison, un alkyle en  $C_1$  à  $C_6$ , par exemple un méthyl, un éthyl, un butyl, un propyl, un pentyl, un hexyl.
- [0039] Le taux de substitution de l'ensemble des monomères A par les groupements X défini dans la formule générale (I) par « x » peut être compris de 10 à 150%, de 40 à 80%, et de préférence de l'ordre de 50% ou 60%.

- [0040] Dans la présente invention, dans le groupement répondant à l'une des formules suivantes  $-R_3OSO_3R_4$ ,  $-R_5NSO_3R_6$ ,  $-R_7SO_3R_8$  et représentant le groupement Y,  $R_3$  peut être une liaison, un alkyle en  $C_1$  à  $C_6$ , par exemple un méthyl, un éthyl, un butyl, un propyl, un pentyl, de préférence un groupement méthyl,  $R_5$  peut être une liaison, un alkyle en  $C_1$  à  $C_6$ , par exemple un méthyl, un éthyl, un butyl, un propyl, un pentyl, de préférence un groupement méthyl,  $R_7$  peut être une liaison, un alkyle en  $C_1$  à  $C_6$ , par exemple un méthyl, un éthyl, un butyl, un propyl, un pentyl, de préférence un groupement méthyl,  $R_4$ ,  $R_6$  et  $R_8$  peuvent être indépendamment un atome d'hydrogène ou un cation  $M^+$ , par exemple  $M^+$  peut être un métal alcalin.
- [0041] De préférence, le groupement Y est le groupement de formule  $-R_7SO_3R_8$  dans lequel  $R_7$  est une liaison et  $R_8$  est un métal alcalin choisi dans le groupe comprenant le lithium, le sodium, le potassium, le rubidium et le césium. De préférence, le groupement Y est un groupement  $-SO_3^-$ ,  
 $-SO_3^- Na^+$
- [0042] Le taux de substitution de l'ensemble des monomères A par les groupements Y défini dans la formule générale (I) par « y » peut être compris de 10 à 170%, de 30 à 150%, de 55 à 160%, de 55 à 85%, de 120 à 160%, et de préférence de l'ordre de 70, 140 ou 150%.
- [0043] Dans la présente invention, la définition des taux de substitutions ci-dessus, on entend par un taux de substitution « x » de 100%, le fait que chaque monomère A du polymère de l'invention contient statistiquement un groupement X. De même, on entend par un taux de substitution « y » de 100%, le fait que chaque monomère du polymère de l'invention contient statistiquement un groupement Y. Les taux de substitution supérieurs à 100% traduisent le fait que chaque monomère porte statistiquement plus d'un groupement du type considéré ; à l'inverse, les taux de substitution inférieurs à 100% traduisent le fait que chaque monomère porte statistiquement moins d'un groupement du type considéré.
- [0044] Les polymères peuvent également comprendre des groupements chimiques fonctionnels, désignés Z, différents de X et Y.
- [0045] Dans la présente invention, les groupements Z peuvent être identiques ou différents, et peuvent indépendamment être choisis dans le groupe comprenant des acides aminés, des acides gras des alcools gras, des céramides, ou des dérivés de ceux-ci, ou des séquences nucléotidiques d'adressages, des anticorps, des fragments d'anticorps.
- [0046] Les groupements Z peuvent également représenter des agents actifs identiques ou différents. Il peut s'agir par exemple d'agents thérapeutiques, d'agents de diagnostic, d'un anti-inflammatoire, d'un antimicrobien, d'un antibiotique, d'un facteur de croissance, d'une enzyme, d'un composé antioxydant, polyphénols, des tanins, des anthocyanes, des lycopènes, des terpenoïdes et le resvératrol. Dans la présente invention,

le groupement Z peut être avantageusement un acide gras saturé ou insaturé. Il peut s'agir par exemple d'un acide gras choisi dans le groupe comprenant l'acide acétique, l'acide caprylique, l'acide caprique, l'acide laurique, l'acide myristique, l'acide palmitique, l'acide stéarique, l'acide arachidique, l'acide béhénique, l'acide lignocérique, l'acide cérotique, l'acide myristoléique, l'acide palmitoléique, l'acide sapiénique, l'acide oléique, l'acide élaïdique, l'acide trans-vaccénique, l'acide linoléique, l'acide linolélaïdique, l'acide  $\alpha$ -linoléinique, l'acide  $\gamma$ -linoléinique, l'acide dihomog $\gamma$ -linoléinique, l'acide arachidonique, l'acide eicosapentaénoïque, l'acide clupanodonique ou l'acide docosahexaénoïque. De préférence, l'acide gras est l'acide acétique.

- [0047] Dans la présente invention, le groupement Z peut être avantageusement un acide aminé de la série L ou D choisi dans le groupe comprenant l'alanine, l'asparagine, une chaîne aromatique par exemple la tyrosine, la phénylalanine, le tryptophane, la thyroxine ou l'histidine. De préférence, l'acide aminé est la phénylalanine.
- [0048] Dans la présente invention, le groupement Z peut être un antioxydant, par exemple la vitamine A, C, E, B9, B6, le glutathion, le sélénium, les polyphénols, par exemple les catéchines, par exemple du thé vert, les flavonoïdes, les tanins, les anthocyanes, par exemple des fruits rouges, les lycopènes, les terpenoïdes et le resvératrol.
- [0049] Dans la présente invention, le groupement Z peut être des composés anti-âges, par exemple des rétinoïdes, des allantoïnes.
- [0050] Dans la présente invention, le groupement Z peut être des anticorps, des fragments d'anticorps, par exemple des fragments Fab. Il peut s'agir par exemple d'anticorps et/ou de fragments d'anticorps d'adressages, par exemple des anticorps et/ou fragments d'anticorps susceptible de cibler la Barrière Hématoencéphalique.
- [0051] Avantageusement, les groupements Z peuvent conférer aux polymères des propriétés biologiques ou physicochimiques supplémentaires. Par exemple les groupements Z peuvent augmenter la solubilité ou la lipophilie dudit polymère permettant par exemple une meilleure diffusion ou pénétration tissulaire.
- [0052] Avantageusement, les groupements Z peuvent conférer aux polymères des propriétés biologiques ou physicochimiques supplémentaires. Ainsi, les polymères de l'invention, par exemple lorsque le groupement Z est choisi parmi un composé antioxydant, un composé anti-âge, les polymères de l'invention peuvent avantageusement véhiculer ces composés et ainsi fournir un effet biologique additionnel et/ou complémentaire.
- [0053] Des polymères dans lesquels Z est présent peuvent répondre à la formule II suivante :  $A_a X_x Y_y Z_z$  (II)  
dans laquelle, A, X, Y, a, x, y sont tel que défini ci-dessus et z représente le taux de substitution par des groupements Z.
- [0054] Dans la présente invention le taux de substitution par des groupements Z représenté

par « z » peut être compris de 1 à 50%, de 10 à 25%, de préférence égale à 15, 20 ou 25%.

[0055] Les groupements X, Y et Z peuvent être indépendamment fixés sur le monomère A et/ou indépendamment fixés les uns aux autres. Lorsqu'au moins un des groupements X, Y et Z est indépendamment fixé sur un groupement X, Y et Z différent du premier, un desdits groupements X, Y ou Z est fixé au monomère A.

[0056] Ainsi, les groupements Z peuvent être fixés par covalence directement sur les monomères A ou fixés par covalence sur les groupements X et/ou Y.

[0057] Dans la présente invention les groupements Z peuvent aussi être conjugués aux polymères de formule  $AaXxYy$  par des liaisons autres que covalentes, par exemple par des liaisons ioniques, par exemple via des interactions ioniques, des liaisons hydrophiles ou des liaisons hydrophobes. Les polymères de l'invention peuvent alors constituer un système de vectorisation de Z.

[0058] Dans la présente invention, le polymère peut être par exemple un polymère choisi dans le groupe comprenant les composés OTR4120, OTR41201, OTR41202, OTR41203, OTR41205, OTR41210 OTR41301, OTR41302, OTR41303, OTR41305, OTR 41310, OTR3131.

[0059] Dans la présente, le polymère peut être par exemple un polymère choisi dans le groupe comprenant les composés OTR41201, OTR41202, OTR41203, OTR41205, OTR41210, OTR4120, OTR4122, OTR4125, OTR41301, OTR41302, OTR41303, OTR41305, OTR41310, OTR3131, OTR4132, OTR4135, OTR415 avec les caractéristiques mentionnées dans le tableau 1 ci-dessous

[0060]

[Tableaux[table 1]]

polymère		A : glucose	X -CH <sub>2</sub> COO	Y -SO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	Z -OCCH <sub>3</sub>	Z phénylalanine
Nom du RGTA	Poids M moléculaire moyen +/-15%	Polymère de Dextran de départ (PM en Dalton)	% de substitution CM / glucose	% de substitution SO <sub>4</sub> / glucose)	% de substitution OCCH <sub>3</sub> /glucose	
CMDS OTR41 201	3 000	1 500	60+/-20	150+/-20	0	
CMDS OTR41 202	6 000	3 000	60+/-20	150+/-20	0	
CMDS OTR41 203	10 000	5 000	60+/-20	150+/-20	0	
CMDS OTR41 205	20 000	10 000	60+/-20	150+/-20	0	
CMDS OTR41 210	40 000	20 000	60+/-20	150+/-20	0	
CMDS OTR41 20	80 000	40 000	60+/-20	150+/-20	0	
CMDS OTR41 22	220 000	110 000	60+/-20	150+/-20	0	
CMDS OTR41 25	500 000	250 000	60+/-20	150+/-20	0	
CMDS	3 000	1 500	60+/-20	140+/-20	20+/-5	

A OTR41 301						
CMDS A OTR41 302	6 000	3 000	60+/-20	140+/-20	20+/-5	
CMDS A OTR41 303	10 000	5 000	60+/-20	140+/-20	20+/-5	
CMDS A OTR41 305	20 000	10 000	60+/-20	140+/-20	20+/-5	
CMDS A OTR41 310	40 000	20 000	60+/-20	140+/-20	20+/-5	
CMDS A OTR41 31	80 000	40 000	60+/-20	140+/-20	20+/-5	
CMDS A OTR41 32	220 000	110 000	60+/-20	140+/-20	20+/-5	
CMDS A OTR41 35	500 000	250 000	60+/-20	140+/-20	20+/-5	
CMDS A OTR41 5	5000		60+/-20	70+/-15	-	15+/-5

[0061] Tableau 1 : Polymères des familles Aa Xx Yy (I) et Aa Xx Yy Zz (II) dans lesquels

A est le glucose (PM 180D), X est CarboxyMéthyl (PM 58 D) Y :  $\text{SO}_3^-$  (PM 80D) et Z est Acétate (PM 43D) ou phénylalanine (PM 165D).

- [0062] Dans la présente invention, la composition peut comprendre une concentration de 0,1 à 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$  en poids de polymère biocompatible par rapport au volume de la composition. Par exemple la composition peut comprendre une concentration de 1 à 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$  en poids de polymère biocompatible par rapport au volume total de la composition.
- [0063] Dans la présente invention, la composition peut être formulée et/ou adaptée selon son administration. Par exemple, pour une administration par voie parentérale la composition peut être administrée afin de délivrer une dose de polymère biocompatible comprise de 0,01 à 5 mg par kilogramme de poids corporel, de préférence de 0,1 à 1,5 mg par kilogramme de poids corporel à la fréquence d'une administration par semaine
- [0064] Par exemple, pour une administration par voie orale la composition peut être administrée afin de délivrer une dose de polymère biocompatible comprise de 0,1 à 5 mg par kilogramme de poids corporel, de préférence de 0,01 à 1,5 mg/kg à la fréquence d'une administration quotidienne ou bi hebdomadaire.
- [0065] Pour une administration sublinguale la prise peut être quotidienne ou bi hebdomadaire et comprise entre 0,5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  et 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ .
- [0066] Par exemple, pour une administration intra-artérielle, le polymère biocompatible peut être à une concentration comprise de 0,1 à 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$  en poids de polymère biocompatible par rapport au volume total de la composition, de préférence de 1 à 20 mL.
- [0067] Avantageusement, lorsque la composition et/ou polymère est administré par voie intra-artérielle, l'administration peut être effectuée dans une voie d'abord au cerveau, par exemple dans l'artère carotide interne.
- [0068] Par exemple, pour une injection intracrânienne, le polymère biocompatible peut être à une concentration comprise de 0,1 à 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$  en poids de polymère biocompatible par rapport au volume total de la composition, de préférence de 5 à 20  $\mu\text{l}$ .
- [0069] Avantageusement, lorsque la composition et/ou polymère est administré par voie intracrânienne, l'administration peut être effectuée de manière simultanée ou successive dans différentes régions intracrânienne.
- [0070] Par exemple, pour une injection intraventriculaire ou intrathécale, le volume administré peut être compris de 5 $\mu\text{l}$  à 2ml, par exemple de 500 $\mu\text{l}$ , par exemple de 2m. Par exemple, pour une injection intraventriculaire ou intrathécale le volume administré peut être isovolumetrique, par exemple jusqu'à 2 ml. Par exemple, le volume administré peut être tel que décrit dans Marks et al., 2008 [10], Raffi et al, 2014 [13] et/ou Blaney et al, 2004 [3].
- [0071] Pour une administration orale par exemple sous forme de pilule ou gélule la dose de polymère biocompatible peut être comprise de 0,0001 à 5 mg par kilogramme de poids

corporel.

- [0072] Pour une administration orale par exemple sous forme de pilule ou gélule, la prise peut être quotidienne
- [0073] Selon l'invention, le poids moléculaire du polymère biocompatible peut être compris de 3000 D à 2 500 000 Daltons.
- [0074] Par exemple, le poids moléculaire du polymère biocompatible peut être compris de 3000 à 6000 Daltons, de 6000 à 2 500 000 daltons, de préférence de 20 000 à 250 000 daltons et par exemple de 75 000 à 150 000 daltons.
- [0075] Avantageusement, le poids moléculaire des polymères biocompatibles présents dans la composition peuvent être choisis en fonction de la voie d'administration de la composition et la fréquence d'administration. Par exemple pour une injection par voie intravasculaire, par exemple intra-artérielle, le poids moléculaire du polymère biocompatible peut être compris de 3000 à 200 000 Daltons selon le niveau d'atteinte de la lésion de la barrière hémato-encéphalique, de préférence de 3000 à 150 000 Daltons.
- [0076] Avantageusement, le poids moléculaire des polymères biocompatibles présents dans la composition peuvent être choisis en fonction de l'altération et/ou l'état de la Barrière Hémato-Encéphalique.
- [0077] Par exemple, lorsque la Barrière Hémato-Encéphalique subit des altérations structurelles importantes, par exemple à une lésion induisant une grande perméabilité de la Barrière Hémato-Encéphalique, le poids moléculaire du polymère biocompatible peut être compris de 3000 à 200 000 Daltons, de préférence de 70 000 à 150 000 daltons.
- [0078] Avantageusement, le poids moléculaire du polymère biocompatible peut être adapté à la suite et/ou en fonction de la réparation progressive de la Barrière Hémato-Encéphalique. Par exemple, lorsque la Barrière Hémato-Encéphalique présente des altérations structurelles importantes, le poids moléculaire du polymère biocompatible peut être compris de 3000 à 200 000 Daltons, de préférence de 70 000 à 150 000 daltons. Par la suite, le poids moléculaire utilisé peut être réduit par exemple 3000 à 100 000 Daltons, de préférence de 10 000 à 70 000 daltons.
- [0079] Selon l'invention, la composition peut comprendre en outre un hydrogel.
- [0080] Dans la présente, par hydrogel on entend tout hydrogel adapté connu de l'homme du métier. Il peut s'agir par exemple d'un hydrogel choisi dans le groupe comprenant de l'acide hyaluronique ou dérivé de celui-ci, d'hydrogels biocompatibles utilisés dans le remplissage de l'espace cérébral après lésion. Il peut s'agir par exemple d'hydrogel décrit dans le document Vladimir A. Kornev et al : Hydrogel-assisted neuroregeneration approaches towards brain injury therapy: A state-of-the-art review. Computational and Structural Biotechnology Journal 16 j.csbj.2018.10.011 [24] et/ou décrit dans le document Gopalakrishnan A, Shankarappa SA, Rajanikant GK. Hydrogel Scaffolds: Towards Restitution of Ischemic Stroke-Injured Brain 2019 Feb;10(1):1-18

[25].

- [0081] Dans la présente la composition peut comprendre une concentration d'hydrogel de 0,1 % à 5%, de préférence de 0,5% à 2,5% en poids d'hydrogel.
- [0082] Selon l'invention, la composition peut comprendre de l'acide hyaluronique et/ou au moins un hydrogel et/ou un mélange de ceux-ci
- [0083] Dans la présente par « acide hyaluronique » on entend tout acide hyaluronique connu de l'homme de l'Homme du métier, par exemple un glycosaminoglycane linéaire non sulfaté composé d'unités répétitives d'acide D-glucuronique et de N-acétyl-D-glucosamine. Il peut s'agir par exemple d'acide hyaluronique (HA) sous sa forme acide ou sous forme de sel (hyaluronate), d'acide hyaluronique réticulé Le HA est un glycosaminoglycane linéaire non sulfaté composé d'unités répétitives de D-acide glucuronique et de N-acetyl-D-glucosamine (Tammi R., Agren UM., Tuhkanen AL., Tammi M. Hyaluronan metabolism in skin. Progress in Histochemistry & Cytochemistry. 29(2):1-81, 1994 [26]). Il peut s'agir par exemple d'acide hyaluronique ayant des fractions de poids moléculaire moyen de 5 000 à 3 000 000 Dalton, de préférence entre 50 000 et 2 000 000 Dalton. Dans la présente l'acide hyaluronique peut être obtenu par tout procédé connu de l'homme du métier. Il peut s'agir par exemple de procédés décrits dans la revue Hyaluronan fragments: an information-rich system (R. Stern et al., European Journal of Cell Biology 58 (2006) 699-715[27]). Il peut s'agir également d'acide hyaluronique naturel ou modifiés, disponible dans le commerce, quel que soit leurs désignations et/ou poids moléculaire, par exemple d'acide hyaluronique commercial choisi parmi Hyactive CPN ; Cristalhyal ; Nutra HA ; Oligo HA; D Factor; Hyaluderm ; juvelift ; Restylane; Revitacare sans que cette liste soit exhaustive. Il peut s'agir également d'acide hyaluronique commercialisé par la société Contipro (<https://www.contipro.com/portfolio/manufacturer-of-anti-ageing-cosmetic-raw-materials/HyActive>) et/ou Givaudan (<https://www.givaudan.com/fragrances/active-beauty/products/cristalhyal%C2%AE-range>).
- [0084] Dans la présente, la composition peut comprendre une concentration de 0,1 à 5% en poids d'acide hyaluronique par rapport au poids total de la composition. Par exemple la composition peut comprendre une concentration de 0,5% à 2,5% en poids d'acide hyaluronique par rapport au poids total de la composition.
- [0085] Dans la présente, la composition d'hydrogel peut être formulée pour une administration par voie intracrânienne directe, pour injection locale intracrânienne, notamment via une voie d'abord intra-artérielle, la composition peut comprendre une concentration de 1 à 10 mg/mL en poids d'acide hyaluronique par rapport au volume total de la composition.

- [0086] Dans la présente, par « composition pharmaceutique » on entend toute forme de composition pharmaceutique connue de l'Homme du métier. Dans la présente, la composition pharmaceutique peut être par exemple une solution injectable. Il peut s'agir par exemple une solution injectable, par exemple pour une injection locale ou systémique, par exemple en sérum physiologique, en solution glucose injectable, en présence d'excipients, par exemple de Dextrans, par exemple a des concentrations connues de l'homme du métier, par exemple du microgramme à quelques milligrammes par mL. La composition pharmaceutique peut être par exemple un médicament destiné à une administration orale choisie dans le groupe comprenant une formulation liquide, une forme posologique effervescente orale, une poudre orale, un système multiparticule, une forme galénique orodispersible.
- [0087] Par exemple, lorsque la composition pharmaceutique est pour administration orale, elle peut être sous la forme d'une formulation liquide choisie dans le groupe comprenant une solution, un sirop, une suspension, une émulsion. Lorsque la composition pharmaceutique est sous la forme d'une forme posologique effervescente orale, elle peut être sous une forme choisie dans le groupe comprenant les comprimés, les granules, les poudres. Lorsque la composition pharmaceutique est sous la forme d'une poudre orale ou un système multiparticulaire, il peut être sous une forme choisie dans le groupe comprenant des billes, des granulés, des mini-comprimés et les microgranules. Lorsque la composition pharmaceutique est sous la forme d'une forme posologique orodispersible, elle peut être sous une forme choisie dans le groupe comprenant des comprimés orodispersibles, gaufrettes lyophilisées, films minces, un comprimé à mâcher, d'un comprimé, d'une capsule ou d'une gomme médicale à mâcher.
- [0088] Selon la présente invention, la composition pharmaceutique peut être une composition pharmaceutique pour administration par voie orale, par exemple buccale et/ou sublingual, par exemple choisie dans le groupe comprenant les comprimés buccaux ou sublinguaux, les pastilles, gouttes, une solution pour pulvérisations.
- [0089] Selon la présente invention, la composition pharmaceutique peut être une composition pharmaceutique pour administration topique, transdermique, par exemple choisie dans le groupe comprenant les pommades, crèmes, gels, lotions, patchs et mousses.
- [0090] Selon la présente invention, la composition pharmaceutique peut être une composition pharmaceutique pour administration nasale, par exemple choisi dans le groupe comprenant des gouttes nasales, spray nasal, de la poudre nasale.
- [0091] Selon la présente invention, la composition pharmaceutique peut être une composition pharmaceutique pour administration parentérale, par exemple sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, intra-artérielle, intracrânienne, intrathécale. De

préférence la composition pharmaceutique peut être une composition pharmaceutique pour administration intra-artérielle et/ou intracrânienne.

- [0092] La composition de la présente invention peut également comprendre au moins un autre ingrédient actif, particulièrement un autre ingrédient thérapeutiquement actif, par exemple pour une utilisation simultanée, séparée ou étalée dans le temps suivant la formulation galénique utilisée. Cet autre ingrédient peut être par exemple un ingrédient actif utilisé par exemple dans le traitement de maladies opportunes qui peuvent se développer chez un patient présentant une altération et/ou lésion de la barrière hématoencéphalique. Il peut s'agir également de produits pharmaceutiques connus de l'homme du métier, par exemple des antibiotiques, anti-inflammatoires, anticoagulants, des neuroprotecteurs, des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, des antidépresseurs, des antiviraux
- [0093] Selon l'invention, la composition peut être, par exemple, administrée quotidiennement, biquotidiennement et hebdomadairement. Il peut s'agir par exemple d'une administration une fois par jour, deux fois par jour ou plus.
- [0094] Selon l'invention, la composition peut être, par exemple, administrée sur une durée de 1 jour à 3 mois, par exemple pendant 2 mois. Par exemple, la composition peut être administrée sur une période de 3 mois avec une fréquence d'administration tous les jours
- [0095] La présente invention a également pour objet l'utilisation d'une composition pharmaceutique comprenant un polymère biocompatible de formule  $AaXxYy$  (I) ou  $AaXxYyZz$  (II) pour la fabrication d'un médicament pour la protection et/ou la réparation/restauration de la barrière hématoencéphalique.
- [0096] Le polymère biocompatible est tel que défini ci-dessus.
- [0097] Dans ce mode de réalisation, par médicament on entend une composition pharmaceutique telle que définie ci-dessus.
- [0098] Avantagusement, les inventeurs ont démontré que le polymère biocompatible permet, de manière surprenante à la fois d'accélérer la réparation/reformation de la Barrière Hémato-Encéphalique lorsque que celle-ci est altérée tant au niveau structurelle et/ou fonctionnelle. En outre, les inventeurs ont démontrés que le polymère biocompatible permet avantagusement et de manière surprenante une restauration fonctionnelle de la Barrière Hémato-Encéphalique, en particulier une restauration de sa perméabilité, quelle que soit la cause et/ou l'origine de sa modification et/ou altération.
- Brève description des figures**
- [0099] [fig.1] représente l'évolution de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique (BHE) après un accident vasculaire ischémique en fonction du temps, l'ordonné correspond à la perméabilité et l'abscisse le temps en heures.

- [0100] [fig.2] représente un exemple de structure de polymère biocompatible, par exemple la structure du composé OTR4132.
- [0101] [fig.3] est un diagramme en bâton représentant l'évolution de la perméabilité de la BHE dans des régions d'intérêt étudiée par IRM. Sur cette figure, l'abscisse correspond au temps en heures ou jours après l'ischémie cérébrale: 1 h, 3 h, 24 h, 48 h, et 7 jours après l'ischémie. Les valeurs obtenue correspondent au moyenne +/- écart type. Sur cette figure, l'ordonnée correspond au volume de modification de l'intégrité de la BHE en mm<sup>3</sup>. Les valeurs obtenues pour des rats pour lesquels une composition comprenant un polymère biocompatible (OTR4132) a été administrée sont représentées par des bâtons blanc, les valeurs obtenues pour des rats pour lesquels une composition contrôle a été administré sont représentées par des bâtons noirs.
- [0102] [fig.4] est un diagramme en bâton représentant la perméabilité de la BHE après une ischémie cérébrale par coloration au bleu d'Evans. Sur cette figure, l'ordonné représente la quantité de bleu d'Evans en µg/g de tissu cérébral en fonction de la zone ischémisée du système nerveux central, à savoir ipsilatéral ou controlatéral. Les valeurs obtenus pour des rats pour lesquels une composition comprenant un polymère biocompatible (OTR4132) a été administrée sont représentées par des bâtons grisés, les valeurs obtenues pour des rats pour lesquels une composition contrôle a été administré sont représentées par des bâtons noirs.
- [0103] D'autres avantages pourront encore apparaître à l'Homme du métier à la lecture des exemples ci-dessous, illustrés par les figures annexées, donnés à titre illustratif.

### Exemples

- [0104] **Exemple 1: Utilisation d'un polymère biocompatible pour le traitement d'une Barrière Hémato-encéphalique altérée et restauration fonctionnelle de la Barrière Hémato-encéphalique**
- [0105] A/ Préparation des polymères biocompatibles.
- [0106] La synthèse des polymères biocompatibles, RGTA, est largement décrite dans l'art antérieur, par exemple dans le brevet US7396923 intitulé « procédé de sulfonation de composés comprenant des groupements hydroxyles (OH) libres ou des amines primaires ou secondaires » et également dans la référence bibliographique Yasunori I. et al., *Biomaterials* 2011, 32 :769e776) et Petit E. et al., *Biomacromolécules*. 2004 Mar-Apr; 5(2):445-52 [28].
- [0107] Plusieurs RGTA sont connus et décrits ont été utilisés dont le OTR4120 décrit de nombreuses publications précliniques et cliniques (RGTA®-based matrix therapy - A new branch of regenerative medicine in locomotion. Barritault D, Desgranges P, Meddahi-Pellé A, Denoix JM, Saffar JL. *Joint Bone Spine*. 2017 May;84(3):283-292. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.06.012 [29], RGTA® or ReGeneraTing Agents mimic heparan sulfate in regenerative medicine: from concept to curing patients. Barritault D,

Gilbert-Sirieix M, Rice KL, Siñeriz F, Papy-Garcia D, Baudouin C, Desgranges P, Zakine G, Saffar JL, van Neck J. *Glycoconj J*. 2017 Jun;34(3):325-338. doi: 10.1007/s10719-016-9744-5 [2]. Le composé OTR4131 est un composé comprenant un radical Z qui est un acide gras, à savoir l'acide acétique tel que décrit dans Frescaline G. et al., *Tissue Eng Part A*. 2013 Jul;19(13-14):1641-53. doi: 10.1089/ten.TEA.2012.0377 [30]), Randomized controlled trial demonstrates the benefit of RGTA® based matrix therapy to treat tendinopathies in racing horses. Jacquet-Guibon S, Dupays AG, Coudry V, Crevier-Denoix N, Leroy S, Siñeriz F, Chiappini F, Barritault D, Denoix JM. *PLoS One*. 2018 Mar 9;13(3):e0191796. doi: 10.1371/journal.pone.0191796 [31]. D'autres composés également décrits dans les documents brevets US06689741, US2014301972A1 dans lequel Z est un acide aminé comme la phénylalanine (Heparan sulfate proteoglycans mediate internalization and propagation of specific proteopathic seeds. Holmes BB, DeVos SL, Kfoury N, Li M, Jacks R, Yanamandra K, Ouidja MO, Brodsky FM, Marasa J, Bagchi DP, Kotzbauer PT, Miller TM, Papy-Garcia D, Diamond MI. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Aug 13;110(33):E3138-47. doi: 10.1073/pnas.1301440110 [32]) ou autre composé hydrophobe (Structure-activity studies of heparan mimetic polyanions for anti-prion therapies. Ouidja MO, Petit E, Kerros ME, Ikeda Y, Morin C, Carpentier G, Barritault D, Brugère-Picoux J, Deslys JP, Adjou K, Papy-Garcia D. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007 Nov 9;363(1):95-100 [33]).

- [0108] B/ Restauration fonctionnelle de la Barrière Hémato-encéphalique avec un polymère biocompatible
- [0109] Dans le présent exemple, une évaluation des effets de polymère biocompatible selon l'invention, RGTA, sur la perméabilité de la BHE après altération, par exemple suite à un Accident Vasculaire Cérébral (AVC).
- [0110] Dans cet exemple un modèle d'AVC chez le rat a été utilisé. Il s'agissait d'une ischémie cérébrale de 1 heure, obtenue par l'occlusion de l'artère cérébrale par voie intraluminaire suivie d'une reperfusion. Les rats utilisés étaient des rats mâles Sprague Dawley d'un poids moyen de 300-350g. Le nombre de rats utilisés était de quatre à six rats par groupe et par temps. Dans ce modèle, il est bien connu que la perméabilité de la BHE augmente progressivement pour atteindre un pic à 24-48h après l'induction de l'ischémie cérébrale (Garrigue et al. 2016 [6]; Sharif et al., 2018 [16]). La figure 1 représente l'évolution de la perméabilité en fonction du temps dans le modèle utilisé tel que décrit dans Abdullahi et al., 2018.
- [0111] L'évaluation de la perméabilité de la BHE a été effectuée par IRM après une injection d'un agent de contraste, le DOTAREM®, à différents temps : 1 h, 3 h, 24 h, 48 h, et 7 jours après l'ischémie cérébrale. Cet agent de contraste ne traverse pas la BHE en conditions physiologique. L'agent de contraste a été injecté par voie intra-

veineuse, via la veine fémorale. La quantité d'agent de contraste administrée par injection était de 200 $\mu$ mol/kg (DOTAREM (marque déposée), Guerbet S.A.).

- [0112] Des rats, à savoir quatre à cinq animaux par groupe et par temps ont été traités avec un polymère biocompatible, à savoir le RGTA OTR4132 avec un poids moléculaire compris de 100 000 à 150 000 Da, la figure 2 représente la structure dudit polymère. Le polymère biocompatible OTR4132 a été administré 1 heure après l'ischémie cérébrale, le volume de composition administrée comprenant une concentration de 0,5 mg/kg de OTR4132 étaient de 300 $\mu$ l par veine caudale.
- [0113] Des rats, à savoir quatre à cinq animaux par groupe et par temps (ont été traités avec une solution contrôle à savoir du sérum physiologique (solution saline à 0.9% NaCl). La solution contrôle a été administrée de manière identique à la composition comprenant le composé OTR4132 à savoir 1 heure après l'ischémie cérébrale, le volume de composition administrée étaient de 250 $\mu$ l administré par la veine fémorale
- [0114] L'observation de la perméabilité et de la diffusion de l'agent de contraste a été réalisée par observation sur des images obtenues par IRM. Les régions du système nerveux central observées étaient situées dans l'hémisphère cérébral touché par l'ischémie ainsi que l'hémisphère controlatéral sain. La détermination de la diffusion de l'agent de contraste sur les images obtenues a été réalisée par l'analyse des IRM utilisant un logiciel approprié (Image J (marque déposée) (Wayne Rasband, NIMH, Maryland, USA)). Les résultats concernant la diffusion de l'agent de contraste et/ou perméabilité de la Barrière Hémato-encéphalique sont représentés sur la figure 3.
- [0115] Tel que représenté sur le diagramme de la figure 3, les rats ayant reçu l'agent de contraste et la solution contrôle montre une perméabilité augmentée de la Barrière Hémato-encéphalique 24 heures, 48 heures et 7 jours après l'AVC (bâtons noirs), ces résultats étaient en accord avec ceux obtenus dans l'état de la technique (Garrigue et al. 2016 [6]). Ce diagramme démontre également clairement et de manière surprenante, que le traitement des rats avec le polymère biocompatible OTR4132 permet de réduire significativement la perméabilité de la BHE à 24 et 48 h post-ischémie dans le groupe de rats traités avec du RGTA par rapport aux rats du groupe ischémié ayant reçu la solution contrôle. En particulier, les résultats ont démontré une différence statistique significative entre les rats traités avec une solution contrôle par rapport aux rats traités avec une composition comprend un polymère biocompatible selon l'invention (ANOVA suivie d'un test post-hoc HSD de Tukey  $p < 0.05$ ).
- [0116] Les résultats obtenus et illustrés sur la figure 3 démontrent clairement que l'utilisation de polymères biocompatibles selon l'invention permet de préserver l'intégrité de la BHE après un AVC. En particulier, ces résultats démontrent clairement que l'utilisation de polymère biocompatible selon l'invention permet à la fois de protéger la BHE, de favoriser sa réparation et, dans le cas où les propriétés physio-

logiques de la BHE sont altérées/modifiées, de restaurer les propriétés physiologiques et/ou de réduire leurs modifications.

- [0117] De façon complémentaire aux résultats obtenus par IRM, la perméabilité de la BHE a été mesurée par coloration au bleu d'Evans après induction de l'ischémie cérébrale selon le procédé décrit dans le document Hone et al., 2018 [7]. Les rats utilisés étaient des rats mâles Sprague Dawley d'un poids moyen de 300-350g, l'expérience a été réalisée sur 11 rats dont cinq rats pour lesquels du bleu d'Evans, qui ne traverse pas la BHE dans des conditions physiologique, a été injecté en intraveineux à une concentration de 2%, 72 h après l'ischémie cérébrale, le volume injecté était de 4 ml/kg soit de 1,2 à 1,4 ml pour un rat de 300 à 350g respectivement.
- [0118] Six rats avaient été traités avec un polymère biocompatible, à savoir le RGTA OTR4132 avec un poids moléculaire compris de 100 000 à 150 000 Da, administré 1 heure après l'ischémie cérébrale, le volume de composition administrée comprenant une dose de 2,22 µg de OTR4132 étaient de 50µl par voie intra-artérielle à travers la carotide interne
- [0119] Cinq rats avaient été traités avec une solution contrôle à savoir du sérum physiologique (solution saline à 0,9% NaCl) administrée de manière identique à la composition comprenant le composé OTR4132 à savoir 1 heure après l'ischémie cérébrale, le volume de composition administrée étaient de 50µl par voie intra-artérielle à travers la carotide interne.
- [0120] Trente minutes après l'administration de bleu d'Evans, une perfusion intracardiaque de l'animal avec du sérum physiologique a été réalisée, le cerveau a été prélevé et les hémisphères séparés. Les échantillons ont été ensuite broyés dans du Tampon phosphate salin puis mis à 4°C en présence d'acide trichloroacétique à 60 %. Les échantillons ont été ensuite centrifugés (1000g pendant 30 minutes) et le surnageant récupéré pour une lecture au spectrophotomètre à 610nm. En parallèle une gamme de concentration ascendante de Bleu d'Evans a été préparée.
- [0121] Le bleu d'Evans tissulaire présent dans le surnageant récupéré a été ensuite quantifié par spectrophotométrie avec une mesure à 610 nm.
- [0122] La figure 4 représente les résultats obtenus en fonction des individus. Les résultats obtenus dans le groupe des animaux contrôle montrent une altération significative de la perméabilité de la BHE dans l'hémisphère ipsilatéral par rapport à l'hémisphère controlatéral (ANOVA à 2 facteurs (p groupe = 0,1582 ; p hémisphère = 0,0933 ; p groupe\*hémisphère = 0,0175) suivie d'un test post hoc HSD de Tukey p = 0,0374). De manière surprenante et inattendue, aucune différence n'a été observée entre l'hémisphère ipsilatéral et controlatéral dans le groupe des animaux traités avec le polymère biocompatible OTR4132 (ANOVA à 2 facteurs (p groupe = 0,1582 ; p hémisphère = 0,0933 ; p groupe\*hémisphère = 0,0175) suivie d'un test post hoc HSD de

Tukey  $p = 0,9965$ ). En outre, les analyses démontrent également une diminution statistiquement significative de l'altération de la BHE dans l'hémisphère ipsilatéral des animaux traités avec le polymère biocompatible OTR4132 par rapport aux animaux contrôle (ANOVA 2 facteurs ( $p$  groupe = 0,1582 ;  $p$  hémisphère = 0,0933 ;  $p$  groupe\*hémisphère = 0,0175) suivie d'un test post hoc HSD de Tukey  $p = 0,0439$ ).

[0123] Cet exemple démontre clairement que des exemples de composition selon l'invention comprenant un polymère de formule  $AaXxYy$  ou  $AaXxYyZz$  permet avantageusement de protéger la BHE et/ou de restaurer les propriétés physiologique de la BHE. En particulier, cet exemple démontre clairement que des exemples de composition selon l'invention comprenant un polymère de formule  $AaXxYy$  ou  $AaXxYyZz$  permet de préserver l'intégrité de la BHE après un AVC. En particulier, ces résultats démontrent clairement que l'utilisation de polymère biocompatible selon l'invention permet à la fois de protéger la BHE, de favoriser sa réparation, et, dans le cas où les propriétés physiologiques de la BHE sont altérées/modifiées, de restaurer les propriétés physiologiques et/ou de réduire leurs modifications.

[0124] **Exemple 2: Utilisation d'un polymère biocompatible pour le traitement d'une Barrière Hémato-encéphalique altérée et restauration fonctionnelle de la Barrière Hémato-encéphalique**

[0125] Un individu, homme de 75 ans (75 kg) souffrant de troubles neurologiques, notamment de troubles cognitifs, notée par neurologues attribués à plusieurs AVC, qui ont altéré la Barrière Hémato-encéphalique, a été traité avec un polymère biocompatible, à savoir le composé OTR4120, une prise quotidienne de 30 mL d'une solution aqueuse à 100 $\mu$ g/mL de OTR4120 sur 45 jours. La dose administrée était de 3 mg/Jour/pour 75 kg ou 40  $\mu$ g/kg/jour. Suite à l'administration une amélioration des performances cognitives a été observée par des neurologues et également le médecin traitant ou référent et sa famille.

[0126] Un autre individu, une femme de 85 ans avec troubles de mémoire majeurs, notamment difficulté de lecture, de reconnaissance des individus, notamment proches (familles), impossibilité d'écrire etc.. L'individu était notée Alzheimer avec coefficient d'handicap, impliquant ainsi une altération de la Barrière Hémato-Encéphalique a été traitée par prise sublinguale bi-hebdomadaire d'une dosette de 300 microL à 100  $\mu$ g/mL de OTR4120 (pesant autour de 60 kg) soit 0,5 $\mu$ g (0,5  $\mu$ g/kg bihebdomadaire). Après traitement pendant 6 mois, une amélioration des fonctions cognitives, des relations sociales, par exemple avec son environnement, notamment familiale et médical, capable de téléphoner, de se déplacer, de revoir ses amis, de jouer au scrabble etc. Ces améliorations étaient notamment liées une amélioration et récupération des fonctions de la Barrière Hémato-Encéphalique.

[0127] **Références**

1. Abdullahi W, Tripathi D, Ronaldson PT. Blood-Brain Barrier Dysfunction in Ischemic Stroke: Targeting Tight Junctions and Transporters for Vascular Protection. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2018 Jun 27. doi: 10.1152/ajpcell.00095.2018. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29949404
- [0128] 2. Barritault D, Gilbert-Sirieix M, Rice KL, Siñeriz F, Papy-Garcia D, Baudouin C, Desgranges P, Zakine G, Saffar JL, van Neck J. RGTA(®) or ReGeneraTing Agents mimic heparan sulfate in regenerative medicine: from concept to curing patients. *Glycoconj J*. 2017 Jun;34(3):325-338. doi: 10.1007/s10719-016-9744-5. Epub 2016 Dec 7. Review. PubMed PMID: 27924424; PubMed Central PMCID: PMC5487810.
- [0129] 3. Blaney, S. M., Balis, F. M., Berg, S., Arndt, C. A., Heideman, R., Geyer, J. R., & Aikin, A. (2005). Intrathecal mafosfamide: a preclinical pharmacology and phase I trial. *Journal of clinical oncology*, 23(7), 1555-1563.
- [0130] 4. Cardoso, F. L., Brites, D., & Brito, M. A. (2010). Looking at the blood–brain barrier: molecular anatomy and possible investigation approaches. *Brain research reviews*, 64(2), 328-363.
- [0131] 5. Erickson MA. and Banks WA. Neuroimmune Axes of the Blood–Brain Barriers and Blood–Brain Interfaces: Bases for Physiological Regulation, Disease States, and Pharmacological Interventions. *Pharmacol Rev*. 2018 Apr;70(2):278-314. doi: 10.1124/pr.117.014647. Review.
- [0132] 6. Garrigue P, Giacomino L, Bucci C, Muzio V, Filannino MA, Sabatier F, Dignat-George F, Pisano P, Guillet B. Single photon emission computed tomography imaging of cerebral blood flow, blood-brain barrier disruption, and apoptosis time course after focal cerebral ischemia in rats. *Int J Stroke*. 2016 Jan;11(1):117-26.
- [0133] 7. Hone EA, Hu H, Sprowls SA, Farooqi I, Grasmick K, Lockman PR, et al. Biphasic Blood-Brain Barrier Openings after Stroke. *Neurol Disord Stroke Int*. 2018; 1(2): 1011.
- [0134] 8. Hynes RO, Naba A. Overview of the matrisome--an inventory of extracellular matrix constituents and functions. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2012 Jan 1;4(1):a004903. doi: 10.1101/cshperspect.a004903. Review. PubMed PMID: 21937732; PubMed Central PMCID: PMC3249625.
- [0135] 9. Khelif, Y., Toutain, J., Quittet, M. S., Chantepie, S., Laffray, X., Valable, S., & Barritault, D. (2018). A heparan sulfate-based matrix therapy reduces brain damage and enhances functional recovery following stroke. *Theranostics*, 8(21), 5814.
- [0136] 10 Marks Jr, W. J., Ostrem, J. L., Verhagen, L., Starr, P. A., Larson, P. S., Bakay, R. A., ... & Bartus, R. T. (2008). Safety and tolerability of intraputaminial delivery of CERE-120 (adeno-associated virus serotype 2–neurturin) to patients with idiopathic Parkinson's disease: an open-label, phase I trial. *The Lancet Neurology*, 7(5), 400-408.
- [0137] 11. Möbius-Winkler, S., Linke, A., Adams, V., Schuler, G., & Erbs, S. (2010). How

- to improve endothelial repair mechanisms: the lifestyle approach. *Expert review of cardiovascular therapy*, 8(4), 573-580.
- [0138] 12. Peschillo S, Diana F, Berge J, Missori P. A comparison of acute vascular damage caused by ADAPT versus a stent retriever device after thrombectomy in acute ischemic stroke: a histological and ultrastructural study in an animal model. *J Neurointerv Surg*. 2017 Aug;9(8):743-749. doi: 10.1136/neurintsurg-2016-012533. Epub 2016 Jul 7. PubMed PMID: 27387708. PMID: 11152991.
- [0139] 13. Rafii, M. S., Baumann, T. L., Bakay, R. A., Ostrove, J. M., Siffert, J., Fleisher, A. S., & Chu, Y. (2014). A phase I study of stereotactic gene delivery of AAV2-NGF for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 10(5), 571-581.
- [0140] 14. Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J, Nishigaki Y, Sakthisekaran D, Sethi G, Nishigaki I. The vascular endothelium and human diseases. *Int J Biol Sci*. 2013 Nov 9;9(10):1057-69. doi: 10.7150/ijbs.7502. eCollection 2013. Review. PubMed PMID: 24250251; PubMed Central PMCID: PMC3831119.
- [0141] 15. Ronaldson, P. T., & Davis, T. P. (2015). Targeting transporters: promoting blood-brain barrier repair in response to oxidative stress injury. *Brain research*, 1623, 39-52.
- [0142] 16. Sharif Y, Jumah F, Coplan L, Krosser A, Sharif K, Tubbs RS. The Blood Brain Barrier: A Review of its Anatomy and Physiology in Health and Disease. *Clin Anat*. 2018 Apr 10. doi: 10.1002/ca.23083. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29637627.
- [0143] 17. Sifat, A. E., Vaidya, B., & Abbruscato, T. J. (2017). Blood-brain barrier protection as a therapeutic strategy for acute ischemic stroke. *The AAPS journal*, 19(4), 957-972.
- [0144] 18. Steiner E, Enzmann GU, Lyck R, Lin S, Ruegg MA, Kroger S, and Engelhardt B. The heparan sulfate proteoglycan agrin contributes to barrier properties of mouse brain endothelial cells by stabilizing adherens junctions. *Cell Tissue Res* 358: 465-479, 2014.
- [0145] 19. Sweeney MD, Sagare AP, Zlokovic BV. Blood-brain barrier breakdown in Alzheimer disease and other neurodegenerative disorders. *Nat Rev Neurol*. 2018 Mar;14(3):133-150. doi: 10.1038/nrneurol.2017.188. Epub 2018 Jan 29. Review. PubMed PMID: 29377008; PubMed Central PMCID: PMC5829048.
- [0146] 20. Teng D, Pannell JS, Rennert RC, Li J, Li YS, Wong VW, Chien S, Khalessi AA. Endothelial trauma from mechanical thrombectomy in acute stroke: in vitro live-cell platform with animal validation. *Stroke*. 2015 Apr;46(4):1099-106. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.007494. Epub 2015 Feb 24. PubMed PMID: 25712942.
- [0147] 21. Thomsen MS, Routhe LJ, Moos T. The vascular basement membrane in the healthy and pathological brain. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2017 Oct;37(10):3300-3317. doi: 10.1177/0271678X17722436. Epub 2017 Jul 28. Review.

- [0148] 22. Warren, K, E Beyond the Blood: Brain Barrier: The Importance of Central Nervous System (CNS) Pharmacokinetics for the Treatment of CNS Tumors, Including Diffuse Intrinsic Pontine Glioma *Front. Oncol.*, 03 July 2018 | <https://doi.org/10.3389/fonc.20>. Review
- [0149] 23. Wilgus A. 2012 Growth Factor–Extracellular Matrix Interactions Regulate Wound Repair. *Advances in Wound Care*, 1 (6): 249–254. doi: 10.1089/wound.2011.0344.
- [0150] 24. Vladimir A. Kornev et al : Hydrogel-assisted neuroregeneration approaches towards brain injury therapy: A state-of-the-art review. *Computational and Structural Biotechnology Journal* 16 j.csbj.2018.10.011.
- [0151] 25. Gopalakrishnan A, Shankarappa SA, Rajanikant GK. Hydrogel Scaffolds: Towards Restitution of Ischemic Stroke-Injured Brain 2019 Feb;10(1):1-18.
- [0152] 26. Tammi R., Agren UM., Tuhkanen AL., Tammi M. Hyaluronan metabolism in skin. *Progress in Histochemistry & Cytochemistry*. 29(2):1-81, 1994
- [0153] 27. R. Stern et al., *European Journal of Cell Biology* 58 (2006) 699-715.
- [0154] 28. Yasunori I. et al., *Biomaterials* 2011, 32 :769e776) et Petit E. et al., *Biomacromolecules*. 2004 Mar-Apr; 5(2):445-52
- [0155] 29. RGTA®-based matrix therapy - A new branch of regenerative medicine in locomotion. Barritault D, Desgranges P, Meddahi-Pellé A, Denoix JM, Saffar JL. *Joint Bone Spine*. 2017 May;84(3):283-292. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.06.012
- [0156] 30. Frescaline G. et al., *Tissue Eng Part A*. 2013 Jul;19(13-14):1641-53. doi: 10.1089/ten.TEA.2012.0377
- [0157] 31. Randomized controlled trial demonstrates the benefit of RGTA® based matrix therapy to treat tendinopathies in racing horses. Jacquet-Guibon S, Dupays AG, Coudry V, Crevier-Denoix N, Leroy S, Siñeriz F, Chiappini F, Barritault D, Denoix JM. *PLoS One*. 2018 Mar 9;13(3):e0191796. doi: 10.1371/journal.pone.0191796
- [0158] 32. Heparan sulfate proteoglycans mediate internalization and propagation of specific proteopathic seeds. Holmes BB, DeVos SL, Kfoury N, Li M, Jacks R, Yanamandra K, Ouidja MO, Brodsky FM, Marasa J, Bagchi DP, Kotzbauer PT, Miller TM, Papy-Garcia D, Diamond MI. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Aug 13;110(33):E3138-47. doi: 10.1073/pnas.1301440110
- [0159] 33. Structure-activity studies of heparan mimetic polyanions for anti-prion therapies. Ouidja MO, Petit E, Kerros ME, Ikeda Y, Morin C, Carpentier G, Barritault D, Brugère-Picoux J, Deslys JP, Adjou K, Papy-Garcia D. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007 Nov 9;363(1):95-100

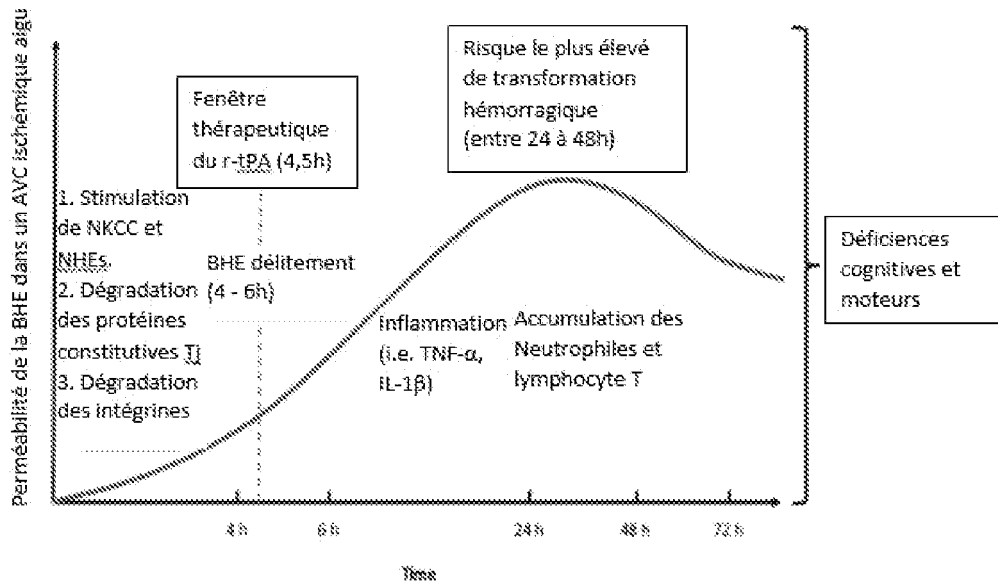
## Revendications

- [Revendication 1] Composition pharmaceutique pour son application comme médicament pour la protection et/ou la réparation/restauration de la barrière hématoencéphalique, ladite composition comprenant un polymère biocompatible de formule générale (I) suivante  $AaXxYy$  (I) dans laquelle :
- A représente un monomère,
  - X représente un groupement  $R_1COOR_2$ , ou  $-R_9(C=O)R_{10}$
  - Y représente un groupement O ou N-sulfonate et répondant à l'une des formules suivante  $-R_3OSO_3R_4$ ,  $-R_5NSO_3R_6$ ,  $-R_7SO_3R_8$  dans lesquelles :  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_5$  et  $R_9$  représentent indépendamment une chaîne hydrocarbonée aliphatique, éventuellement ramifiée et/ou insaturée et qui contient éventuellement un ou plusieurs cycles aromatiques à l'exception de la benzylamine et de la benzylamine sulfonate,  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $R_6$  et  $R_8$  représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un cation  $M^+$ , et  $R_7$  et  $R_{10}$  représentent indépendamment une liaison, une chaîne hydrocarbonée aliphatique, éventuellement ramifiée et/ou insaturée,
  - a représente le nombre de monomères,
  - x représente le taux de substitution des monomères A par des groupements X,
  - y représente le taux de substitution des monomères A par des groupements Y.
- [Revendication 2] Composition selon la revendication 1, dans laquelle la composition comprend en outre de l'acide hyaluronique.
- [Revendication 3] . Composition pour son application ou utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans laquelle les monomères A identiques ou différents sont choisis parmi les sucres, les esters, les alcools, les acides aminés, les nucléotides, les acides nucléiques, les protéines ou des dérivés de ceux-ci.
- [Revendication 4] Composition pour son application ou utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans laquelle les monomères A identiques ou différents sont choisis parmi les sucres ou dérivés de ceux-ci.
- [Revendication 5] Composition pour son application selon la revendication 1 ou 2, dans laquelle le nombre de monomère « a » est tel que la masse desdits polymères de formule (I) est supérieure ou égale à 2000 daltons.
- [Revendication 6] Composition pour son application selon l'une quelconque des reven-

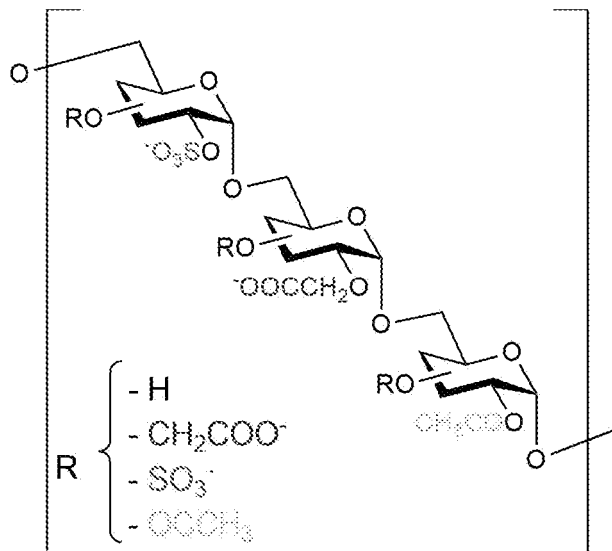
- dications 1 à 3, dans laquelle x est compris entre 10 et 150%.
- [Revendication 7] Composition pour son application selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle le taux de substitutions « y » est compris entre 10 et 170%.
- [Revendication 8] Composition pour son application selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle que ledit polymère biocompatible comprend en outre des groupements chimiques fonctionnels Z, différents de X et Y, capables de conférer audit polymère des propriétés biologiques ou physicochimiques supplémentaires.
- [Revendication 9] Composition pour son application selon la revendication 8, dans laquelle le taux de substitution de l'ensemble des monomères A par des groupements Z représenté par « z » est compris de 1 à 50%.
- [Revendication 10] Composition pour son application selon la revendication 8 ou 9, dans laquelle le groupement Z est une substance capable de conférer auxdits polymères une meilleure solubilité ou lipophilie.
- [Revendication 11] Composition pour son application selon la revendication 8, caractérisée en ce que les groupements Z sont identiques ou différents et sont choisis dans le groupe comprenant des acides aminés, des acides gras, des alcools gras, des céramides, ou des dérivés de ceux-ci, ou encore des séquences nucléotidiques d'adressage.
- [Revendication 12] Composition pour son utilisation selon l'une quelconque des revendications 8 à 11 dans laquelle les groupements  $R_9$  et  $R_{10}$  sont indépendamment et éventuellement substitués par un groupement Z.
- [Revendication 13] Composition pour son application selon l'une quelconque des revendications 2 à 12 dans laquelle la concentration d'acide hyaluronique est comprise de 1 à 10mg/mL
- [Revendication 14] Utilisation d'une composition pharmaceutique comprenant un polymère biocompatible de formule générale (I) suivante
- $$AaXxYy \text{ (I)}$$
- dans laquelle :
- A représente un monomère,
- X représente un groupement  $R_1COOR_2$ , ou  $-R_9(C=O)R_{10}$
- Y représente un groupement O ou N-sulfonate et répondant à l'une des formules suivante  $-R_3OSO_3R_4$ ,  $-R_5NSO_3R_6$ ,  $-R_7SO_3R_8$  dans lesquelles  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_5$  et  $R_9$  représentent indépendamment une chaîne hydrocarbonée aliphatique, éventuellement ramifiée et/ou insaturée et éventuellement qui contient un ou plusieurs cycles aromatiques,  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $R_6$  et  $R_8$  représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un cation

$M^+$ ,  $R_7$  et  $R_{10}$  représentent indépendamment une liaison, une chaîne hydrocarbonée aliphatique, éventuellement ramifiée et/ou insaturée,  
 $a$  représente le nombre de monomères,  
 $x$  représente le taux de substitution des monomères A par des groupements X,  
 $y$  représente le taux de substitution des monomères A par des groupements Y,  
pour la fabrication d'un médicament pour la protection et/ou la réparation/restauration de la barrière hématoencéphalique.

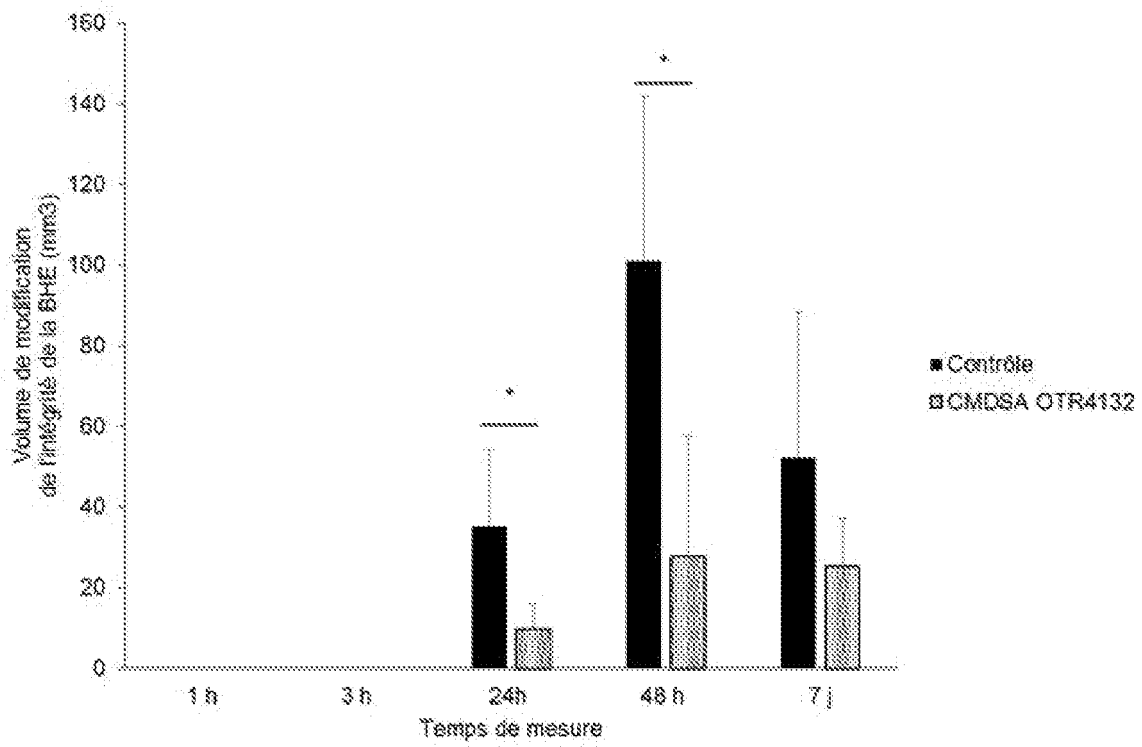
[Fig. 1]



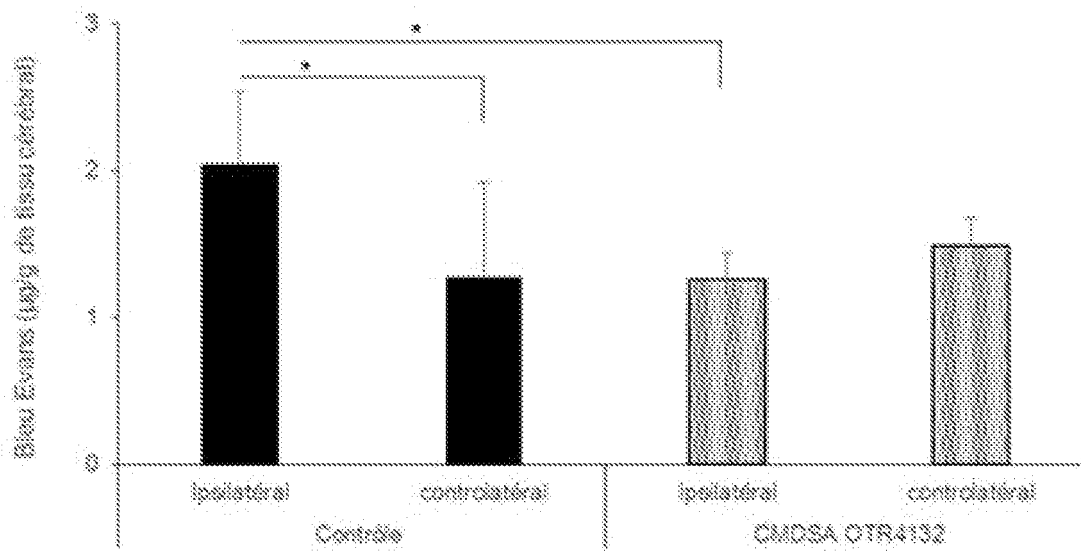
[Fig. 2]



[Fig. 3]



[Fig. 4]



**RAPPORT DE RECHERCHE  
 PRÉLIMINAIRE**

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

 N° d'enregistrement  
 national

 FA 869341  
 FR 1905566

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	EP 3 097 928 A1 (ORGANES TISSUS RÉGÉNÉRATION RÉPARATION REMPLACEMENT [FR] ET AL.) 30 novembre 2016 (2016-11-30) * le document en entier * * revendications 1-16 * -----	1,3-12, 14	A61K31/74 A61P25/00
X	US 2001/023246 A1 (BARRITAUULT DENIS [FR] ET AL) 20 septembre 2001 (2001-09-20) * le document en entier * * exemples 2,3; tableau 6 * -----	1,3-10, 14	
X	WO 01/51003 A2 (YISSUM RES DEV CO [IL]; YEDGAR SAUL [IL] ET AL.) 19 juillet 2001 (2001-07-19) * le document en entier * * page 2, lignes 36-44 * * page 8, lignes 20-27 * * page 9, lignes 8-35; figures 16,25; exemple 5 * -----	1,3-12, 14	
X	WO 2011/156445 A1 (UNIV UTAH RES FOUND [US]; PRESTWICH GLENN D [US] ET AL.) 15 décembre 2011 (2011-12-15) * le document en entier * * revendication 20; figure 6 * -----	1,3-12, 14	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)  A61K A61P
A	WO 95/26739 A2 (UNIV PARIS VAL DE MARNE [FR]; BARRITAUULT DENIS [FR] ET AL.) 12 octobre 1995 (1995-10-12) * le document en entier * -----	1-14	
A	EP 0 464 759 A2 (HOECHST AG [DE]) 8 janvier 1992 (1992-01-08) * le document en entier * -----	1-14	
A	WO 03/046014 A1 (ORGANES TISSUS REGENERATION RE [FR]; PETIT EMMANUEL [FR] ET AL.) 5 juin 2003 (2003-06-05) * le document en entier * -----	1-14	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
5 février 2020		Jakobs, Andreas	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons ..... & : membre de la même famille, document correspondant	
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire			

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE  
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 1905566 FA 869341**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.  
Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 05-02-2020  
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 3097928	A1	30-11-2016	AU 2016266772	A1 14-12-2017
			CA 2992899	A1 01-12-2016
			CN 107864626	A 30-03-2018
			DK 3302573	T3 11-11-2019
			EP 3097928	A1 30-11-2016
			EP 3302573	A1 11-04-2018
			JP 2018516258	A 21-06-2018
			KR 20180043208	A 27-04-2018
			PT 3302573	T 29-10-2019
			RU 2017139945	A 28-06-2019
			SI 3302573	T1 31-12-2019
			US 2018161372	A1 14-06-2018
			WO 2016189087	A1 01-12-2016
			ZA 201707737	B 28-11-2018
			-----	
US 2001023246	A1	20-09-2001	AUCUN	
-----				
WO 0151003	A2	19-07-2001	AU 785017	B2 24-08-2006
			CA 2397016	A1 19-07-2001
			EP 1471870	A2 03-11-2004
			EP 2845596	A2 11-03-2015
			JP 4782966	B2 28-09-2011
			JP 5581265	B2 27-08-2014
			JP 2005508827	A 07-04-2005
			JP 2011153323	A 11-08-2011
			JP 2014001407	A 09-01-2014
			US 2002049183	A1 25-04-2002
			WO 0151003	A2 19-07-2001
-----				
WO 2011156445	A1	15-12-2011	CA 2838493	A1 15-12-2011
			EP 2579715	A1 17-04-2013
			JP 6230909	B2 15-11-2017
			JP 6334506	B2 30-05-2018
			JP 2013529598	A 22-07-2013
			JP 2016084351	A 19-05-2016
			US 2012021968	A1 26-01-2012
			WO 2011156445	A1 15-12-2011
-----				
WO 9526739	A2	12-10-1995	AT 227998	T 15-12-2002
			CA 2186763	A1 12-10-1995
			DE 69528890	D1 02-01-2003
			DE 69528890	T2 28-08-2003
			EP 0752865	A1 15-01-1997
			ES 2187557	T3 16-06-2003
			FR 2718025	A1 06-10-1995
			JP H10503168	A 24-03-1998

EPO FORM P0465

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE  
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 1905566 FA 869341**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.  
Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 05-02-2020  
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
		WO 9526739 A2	12-10-1995
EP 0464759	A2 08-01-1992	AU 7947091 A	09-01-1992
		CA 2046037 A1	04-01-1992
		DE 4021066 A1	09-01-1992
		EP 0464759 A2	08-01-1992
		IE 912320 A1	15-01-1992
		JP H04230325 A	19-08-1992
		KR 920002153 A	28-02-1992
		PT 98185 A	28-02-1994
WO 03046014	A1 05-06-2003	AT 371674 T	15-09-2007
		AU 2002365302 A1	10-06-2003
		CA 2468759 A1	05-06-2003
		CN 1617889 A	18-05-2005
		DE 60222172 T2	12-06-2008
		EP 1456247 A1	15-09-2004
		ES 2292851 T3	16-03-2008
		FR 2832708 A1	30-05-2003
		IL 162192 A	31-05-2011
		JP 4394950 B2	06-01-2010
		JP 2005510587 A	21-04-2005
		US 2004242801 A1	02-12-2004
		WO 03046014 A1	05-06-2003