

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

①① N° de publication : **3 055 898**

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

②① N° d'enregistrement national : **16 58648**

⑤① Int Cl⁸ : **C 08 B 31/00** (2017.01), C 08 H 8/00, A 61 M 1/28

①②

BREVET D'INVENTION

B1

⑤④ NOUVEAUX POLYMERES DE GLUCOSE POUR DIALYSE PERITONEALE.

②② Date de dépôt : 15.09.16.

③③ Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public
de la demande : 16.03.18 Bulletin 18/11.

④⑤ Date de la mise à disposition du public du
brevet d'invention : 02.11.18 Bulletin 18/44.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche :

Se reporter à la fin du présent fascicule

⑥⑥ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

Demande(s) d'extension :

⑦① Demandeur(s) : *ROQUETTE FRERES Société
anonyme — FR.*

⑦② Inventeur(s) : SIMON DENIS et HAEUSLER OLAF.

⑦③ Titulaire(s) : ROQUETTE FRERES Société
anonyme.

⑦④ Mandataire(s) : CABINET PLASSERAUD.

FR 3 055 898 - B1



Nouveaux polymères de glucose pour dialyse péritonéale

La présente invention se rapporte à un nouveau polymère de glucose particulièrement utile pour une administration par voie parentérale, ainsi qu'à son procédé de préparation.

5 L'invention se rapporte aussi à des compositions comprenant un tel polymère de glucose, ainsi qu'à leurs procédés de préparation. L'invention se rapporte enfin à son utilisation comme médicament, par exemple comme agent osmotique pour dialyse péritonéale.

Contexte de l'invention

10

La dialyse est un procédé visant à compléter ou remplacer la fonction rénale chez certains patients. Pour ce faire, les méthodes principalement utilisées aujourd'hui sont l'hémodialyse et la dialyse péritonéale.

15

En hémodialyse, le sang du patient passe à travers une machine de dialyse rénale comprenant une membrane qui agit comme un rein artificiel, pour filtrer et épurer le sang. Parce qu'il s'agit d'un traitement extracorporel qui nécessite des équipements spéciaux, l'hémodialyse se heurte inévitablement à certains inconvénients tels que la disponibilité des machines de dialyse et la possibilité d'infections et de contaminations.

20

La dialyse péritonéale ne nécessite pas de tels équipements, puisqu'elle utilise avantageusement le péritoine du patient comme membrane filtrante. Le péritoine est un revêtement membraneux abdominopelvien des parois du corps qui est capable d'agir comme une membrane semi-perméable naturelle, en raison de son grand nombre de vaisseaux et

25 de capillaires sanguins. Le traitement consiste à introduire *via* un cathéter une solution de dialyse péritonéale dans la cavité péritonéale. Pendant une période d'exposition déterminée, un échange de fluides et de solutés se produit entre la solution et le sang, jusqu'à atteindre l'équilibre. La solution de dialyse ou dialysat est ensuite évacuée de l'organisme par un cathéter.

30

Les solutions de dialyse péritonéale sont stériles et comprennent classiquement de l'eau, des électrolytes (Na^+ , Cl^- , Ca^{2+} , Mg^{2+}), un tampon (lactate et/ou carbonate), et un agent osmotique.

35

Le rôle de l'agent osmotique est de rendre la solution de dialyse légèrement hypertonique. Par effet de gradient, des mouvements de fluides et de solutés s'opèrent ainsi, du sang vers le dialysat.

Les solutions conventionnelles utilisent le glucose comme agent osmotique, qui est un composé peu onéreux, et qui présente l'avantage de produire des taux d'ultrafiltration élevés.

5 Cependant, un inconvénient majeur est que ces solutions ne sont pas biocompatibles. Le principal facteur à l'origine de ces problèmes de bioincompatibilité tient dans la présence de teneurs élevées en glucose et en produits de dégradation du glucose (GDPs pour « glucose degradation product »), ainsi que dans le faible pH de ces solutions.

10 Les GDPs sont des molécules de faible masse moléculaire, parmi lesquels on compte principalement le 5-hydroxyméthyl furaldéhyde (5-HMF), et aussi par exemple le furaldéhyde et le 3,4-dideoxyglucosone-3-ene (3,4-DGE). Les GDPs entraînent douleurs abdominales, sensations d'inconfort durant la perfusion, et sont cytotoxiques. Ils inhibent la prolifération cellulaire et portent atteinte aux fonctions des cellules inflammatoires. Le 3,4-DGE par
15 exemple, est létal pour les leucocytes et les cellules mésothéliales aux concentrations habituellement retrouvées dans les solutions de dialyse péritonéale. Les GDPs favorisent également la production de produits avancés de glycation (AGEs pour « advanced glycation end products »), lesquels provoquent des dysfonctionnements des protéines et des fonctions cellulaires.

20

De plus, l'acidité des solutions de dialyse cause des irritations de la paroi péritonéale, ce qui conduit de nombreux patients à rejeter la dialyse péritonéale après quelques années.

25 La présence de GDPs et le faible pH de ces solutions sont des problématiques étroitement liées, et ce lien explique pourquoi il est difficile de concilier faible teneur en GDPs et pH physiologique (de 7,35 à 7,45). Il est maintenant bien établi que les GDPs sont générés lors d'une étape indispensable de stérilisation à la chaleur de la solution de glucose. Or la quantité produite dépend principalement du pH de la solution soumise à stérilisation. Plus le pH de stérilisation est bas, moins l'on générera de GDPs. Il a ainsi été déterminé que le pH
30 optimum de stérilisation pour minimiser la production de GDPs était de 2,0 à 3,1. Il est cependant clair que des solutions aussi acides ne pourraient pas être administrées à des patients. Inversement, plus le pH de stérilisation est élevé, plus l'on générera de GDPs. A ces phénomènes s'ajoutent le fait que les GDPs produits, abaissent le pH de la solution.

35 Il résulte de tout cela que les solutions actuelles sont le moins mauvais des compromis entre pH et teneur en GDPs. Les solutions conventionnelles présentent ainsi classiquement un pH d'environ 5,5 et une concentration relativement élevée en GDPs.

Afin de minimiser ces défauts, deux approches ont été développées.

La première approche repose sur un procédé utilisant deux solutions séparées, classiquement contenues dans des poches bi- ou tri-compartmentées. Une première solution comprend le glucose, qui est stérilisée à part en conditions très acides, afin de minimiser la formation de GDPs. Une deuxième solution comprend le tampon à un pH élevé. On procède ensuite au mélange de ces deux solutions afin d'obtenir une solution présentant des quantités réduites de GDPs et un pH approchant du pH physiologique. Un inconvénient majeur de cette approche est que cette étape de mélange, en plus de complexifier le procédé, augmente les risques de contamination.

10

La deuxième approche repose sur le développement de nouveaux agents osmotiques qui puissent davantage être considérés comme biocompatibles. A cet égard, mention peut être faite des deux seules alternatives au glucose aujourd'hui disponibles sur le marché : les acides aminés et l'icodextrine, un polymère de glucose appartenant à la famille des maltodextrines, obtenu par hydrolyse de l'amidon.

15

L'utilisation de polymères de glucose tels que l'icodextrine est une alternative séduisante au glucose. En plus de limiter l'exposition au glucose et aux GDPs, ces composés permettent une ultrafiltration plus durable et linéaire. De plus, leur efficacité est indépendante de la perméabilité péritonéale aux petits solutés, ce qui fait qu'il est possible de maintenir l'ultrafiltration pendant les épisodes de péritonite.

20

Cependant l'icodextrine ne peut pas être strictement considérée comme biocompatible, en raison de sa nature glucosidique. Même si c'est dans une moindre mesure, sa stérilisation à la chaleur conduit également à la production de GDPs toxiques, et le pH des solutions de dialyse la contenant demeure faible (5-6).

25

Afin de diminuer cette quantité de GDPs dans l'icodextrine, il a récemment été proposé dans le brevet US 6,770,148 B1 (BAXTER) d'utiliser des icodextrines modifiées par réaction de réduction, d'oxydation ou de glycosylation.

30

Cette technologie a permis de réduire les quantités de GDPs produits, mais sans pour autant les éliminer. Par ailleurs, le problème du faible pH des solutions de dialyse n'est pas résolu par cette technologie.

35

La présente invention a pour objectif de fournir des agents osmotiques qui permettent de palier les inconvénients ci-avant discutés, liés à l'utilisation de glucose ou de polymères de glucose de l'art antérieur. La présente invention a en particulier pour ambition de fournir des polymères de glucose qui permettent la préparation de solutions destinées à être

administrées par voie parentérale présentant des teneurs extrêmement réduites en GDPs. La présente invention a également pour objectif de fournir des polymères de glucose qui permettent la préparation de solutions à un pH proche du pH physiologique, et ce, sans avoir recours à l'utilisation de poches bi- ou tri-compartmentées. La présente invention pour
5 objectif de répondre à ces problèmes en proposant des agents osmotiques qui présentent également de bonnes propriétés pharmacocinétique.

Présentation de l'invention

10 Il est du mérite de la Demanderesse d'avoir réussi à répondre aux problèmes susmentionnés, grâce à la mise au point d'un nouveau polymère de glucose.

Le nouveau polymère de glucose proposé par la Demanderesse est un polymère de glucose modifié, en particulier obtenu à partir d'amidon, caractérisé par le fait qu'il est obtenu par
15 branchement et réduction d'un amidon présentant une teneur en amylose d'au moins 10 %, ledit polymère présentant un taux de liaisons α -1,6 inférieur à 20 %.

Sans vouloir être liée par aucune théorie, la Demanderesse est d'avis que cela conduit à des produits ayant une structure tridimensionnelle particulière, bien adaptée aux applications
20 visées par la présente invention.

Les meilleurs résultats ont en particulier été obtenus avec un amidon présentant un taux de liaisons α -1,6 (ou « taux de branchement ») d'au moins 10 %, en particulier d'au moins 12 %, mais absolument inférieur à 20 %.

25 Les meilleurs résultats ont aussi été obtenus avec un amidon présentant une teneur en amylose supérieure à 25 %, en particulier d'au moins 30 %. Les résultats sont encore meilleurs avec un amidon présentant une teneur en amylose supérieure à 40 %, voire supérieure à 50 %.

30 Le brevet US 6,770,148 B1 précité ne décrit pas d'amidons branchés, et en conséquence, ne permet pas de répondre au problème de l'invention, comme il apparaît à la lecture des exemples ci-après.

35 Les nouveaux polymères de glucose de l'invention permettent la préparation de solutions dans lesquelles après stérilisation, les GDPs ne sont pas détectables, et ce, en dépit du pH élevé de la solution ; ce qui permet d'envisager la préparation de solutions présentant un pH proche du pH physiologique, sans avoir recours à des méthodes utilisant des poches bi- ou tri-compartmentées.

De plus, les polymères de glucose de l'invention présentent de bonnes propriétés pharmacocinétiques, notamment meilleures que celle obtenue avec des amidons pauvres en amylose et/ou avec des amidons présentant des taux de branchement trop élevés.

5

Résumé de l'invention

L'invention a ainsi pour premier objet un polymère de glucose caractérisé en ce qu'il est obtenu par branchement et réduction d'un amidon présentant une teneur en amylose d'au moins 10 %, et en ce que ledit polymère de glucose présente un taux de liaisons α -1,6 inférieur à 20 %.

10

L'invention a également pour objet un procédé de préparation d'un tel polymère de glucose.

L'invention a également pour objet une composition comprenant un tel polymère de glucose, en particulier une composition pharmaceutique telle que par exemple une solution de dialyse péritonéale.

15

L'invention a également pour objet un procédé de préparation d'une telle composition.

20

L'invention a également pour objet l'utilisation d'un tel polymère de glucose ou d'une telle composition comme médicament et/ou en nutrition parentérale, et/ou en remplissage plasmatique, et/ou en tant qu'expandeur plasmatique, et/ou en vaccinologie, et/ou comme adjuvant, et/ou comme stabilisant de protéines, et/ou comme véhicule de protéines.

25

Description détaillée de l'invention

L'invention a pour premier objet un polymère de glucose caractérisé en ce qu'il est obtenu par branchement et réduction d'un amidon présentant une teneur en amylose d'au moins 10 %, et en ce qu'il présente un taux de liaisons α -1,6 inférieur à 20 %.

30

Le polymère de glucose de l'invention est ainsi caractérisé premièrement en ce qu'il est issu d'un amidon présentant une teneur en amylose d'au moins 10 %, ce pourcentage étant exprimé en poids sec d'amylose par rapport au poids sec total de l'amidon.

35

On entend classiquement par « amidon », un amidon isolé de toute source adaptée, par exemple de plantes choisies parmi les céréales, les tubéreuses, les légumineuses. Cet amidon est de préférence un amidon de pois, ou un amidon de maïs.

La teneur en amylose d'un amidon peut classiquement être déterminée par l'homme du métier par détermination par potentiométrie de l'iode absorbée par l'amylose pour former un complexe.

- 5 De préférence, cette teneur en amylose est d'au moins 20 %, de préférence d'au moins 30 %, de préférence d'au moins 35 %, de préférence d'au moins 40 %, de préférence d'au moins 45 %, de préférence d'au moins 50 %, de préférence d'au moins 55 %, de préférence d'au moins 60 %. Elle est généralement au plus égale à 85 % ou à 80 %. Cette teneur en amylose est par exemple choisie dans une gamme allant de 20 à 85 %, de préférence de 30
10 à 80 %, de préférence de 50 à 75 %.

Le polymère de glucose de l'invention est aussi caractérisé en ce qu'il est obtenu par réduction d'un amidon. Cette réduction conduit typiquement à la conversion de groupements carbonyles en groupements hydroxyles.

15

Ainsi, de façon alternative ou complémentaire, le polymère de glucose de l'invention peut être défini par le fait qu'il comporte des groupements carbonyles convertis en hydroxyles.

- 20 Le polymère de glucose de l'invention est aussi caractérisé en ce qu'il est obtenu par branchement de l'amidon, et en ce qu'il présente un taux de liaisons α -1,6 inférieur à 20 %.

- 25 On entend classiquement par « branchement » le fait de soumettre l'amidon à des enzymes de branchement formant des liaisons α -1-6, par exemple choisies parmi les enzymes de branchement du glycogène, les enzymes de branchement de l'amidon, ou l'un de leurs mélanges.

Ces branchements permettent d'atteindre des taux de liaisons α -1,6 qu'il n'est pas possible d'obtenir sur un amidon natif. En particulier, ce taux est classiquement supérieur à 7 %.

- 30 D'un autre côté, ce taux de branchement ne dépasse pas 20 % dans le cadre de la présente invention.

- 35 Ce taux de liaisons glucosidiques α -1,6 peut être classiquement déterminé par l'homme du métier par RMN du proton. On pourra par exemple se référer à la méthode décrite dans l'Exemple au point B. ci-après.

De préférence, ce taux de liaisons glucosidiques α -1,6 est d'au moins 8 %, de préférence d'au moins 9 %, de préférence d'au moins 10 %, de préférence d'au moins 11 %, de préférence d'au moins 12 %. Ce taux de liaisons glucosidiques α -1,6 est par exemple choisi

dans une gamme allant de 8 à 19 %, de 9 à 19 %, de 10 à 19 %, de 10 à 18 %, de 10 à 17 %, de 10 à 16 %, ou de 11 à 16 %, de préférence de 12 à 16 %, de préférence de 13 à 15 %.

5 De préférence, le polymère de glucose selon l'invention présente une masse moléculaire moyenne en poids (M_w) choisie dans la gamme allant de 20 000 à 200 000 daltons (Da), en particulier pour une utilisation en dialyse péritonéale ; cette M_w étant déterminée par chromatographie liquide et détection par réfractométrie différentielle, de préférence en utilisant des pullulans pour l'étalonnage.

10

De préférence, cette M_w est inférieure à 100 000 Da, en particulier pour une utilisation en dialyse péritonéale, de préférence encore inférieure à 50 000 Da. Elle est de préférence supérieure à 25 000 Da. Elle est par exemple choisie dans la gamme allant de 25 000 à 50 000 Da, de préférence de 30 000 à 40 000 Da.

15

De manière alternative ou complémentaire, le polymère de glucose de l'invention peut être défini par sa M_w telle que déterminée par chromatographie liquide avec détection par diffusion de la lumière.

20 Selon cette méthode, le polymère de glucose selon l'invention présente préférentiellement une M_w d'au moins 30 000 Da, en particulier pour une utilisation en dialyse péritonéale. Cette M_w est de préférence d'au moins 40 000 Da, de préférence d'au moins 50 000 Da, de préférence d'au moins 60 000 Da, de préférence d'au moins 70 000 Da, de préférence d'au moins 80 000 Da, de préférence d'au moins 90 000
25 Da, de préférence d'au moins 100 000 Da. Elle n'excède généralement pas 1 500 000 Da, voire 1 000 000 Da, voire 800 000 Da, voire 700 000 Da, voire 600 000 Da, voire 500 000 Da, voire 400 000 Da, voire 300 000 Da. De préférence, cette M_w , en particulier pour une utilisation en dialyse péritonéale, est choisie dans une gamme allant de 30 000 à 600 000 Da, de préférence de 40 000 à 500 000 Da, de préférence de 50 000 à 400 000 Da,
30 de préférence de 60 000 à 300 000 Da, par exemple de 100 000 à 200 000 Da.

De préférence, l'indice de polydispersité (polyD) du polymère de glucose selon l'invention est inférieur à 3,0, de préférence inférieur à 2,5, de préférence encore inférieur à 2,0. Il est généralement supérieur à 0,5, par exemple comprise entre 1,0 et 3,0, de préférence entre
35 1,5 et 2,5.

Ce polyD correspond au rapport entre la masse moléculaire moyenne en poids M_w et la masse moléculaire moyenne en nombre M_n du polymère de glucose.

Ces M_W et M_N peuvent dans la présente invention être déterminées par deux méthodes telles que définies avant. On pourra par exemple se référer aux méthodes 1 et 2 décrites dans l'Exemple au point B. ci-après.

- 5 Dans un mode de réalisation, le polymère est une maltodextrine, en particulier une icodextrine.

De manière complémentaire, le polymère de glucose selon l'invention peut aussi être défini par son pH après stérilisation à 121 °C pendant 45 minutes, lequel est dans une gamme allant
10 de 6 à 8, préférentiellement de 7 à 8 ; ledit pH étant mesuré sur la base d'une solution aqueuse à 5 % dudit polymère de glucose.

Préférentiellement, le polymère de glucose de l'invention, lorsqu'il est sous la forme d'une solution à de 20 mL à 5% préparée dans de l'eau osmosée, présente, en particulier après
15 stérilisation à la chaleur, en particulier à 121 °C pendant 15 minutes :

- une teneur en 5-hydroxyméthyl furaldéhyde (5-HMF) inférieure à 135 ppb, de préférence inférieure à 100 ppb, de préférence inférieure à 50 ppb, de préférence inférieure à 30 ppb, de préférence inférieure à 20 ppb, de préférence inférieure à 10 ppb, de préférence inférieure à 8 ppb, de préférence inférieure à 6 ppb, de préférence inférieure
20 à 4 ppb, de préférence inférieure à 2 ppb ; et/ou,
- une teneur en furfuraldéhyde inférieure à 65 ppb, de préférence inférieure à 8 ppb, de préférence inférieure à 6 ppb, de préférence inférieure à 4 ppb, de préférence inférieure à 2 ppb ; et/ou,
- une teneur en 3,4-dideoxyglucosone-3-ene (3,4-DGE) inférieure à 20 ppm, de
25 préférence inférieure à 10 ppm, de préférence inférieure à 5 ppm, de préférence inférieure à 2 ppm, de préférence inférieure à 1 ppm, de préférence égale à 0 ppm ;
ces teneurs étant exprimées en poids par rapport au poids d'une solution à 4 % dudit polymère de glucose de l'invention.

30 Les teneurs en 5-HMF et en furaldéhyde peuvent être déterminées par l'homme du métier par chromatographie liquide et détection par spectrophotométrie UV à 280 nm. La teneur en 3,4-DGE peut être déterminée par l'homme du métier par chromatographie liquide, de préférence en utilisant le pyrazinecarboxamide pour l'étalonnage, et détection par spectrophotométrie UV à 230 nm. On pourra par exemple se référer aux méthodes décrites
35 dans l'Exemple au point C.2. ci-après.

Généralement, le polymère de glucose selon l'invention présente une osmolalité comprise entre 200 et 300 mOsm/kg ; ladite osmolalité étant déterminée sur la base d'une solution à

0,4 % dudit polymère de glucose. Cette osmolalité est par exemple comprise entre 230 et 280 mOsm/kg, voire entre 230 et 250 mOsm/kg.

5 Cette osmolalité peut classiquement être déterminée par l'homme du métier au moyen d'un osmomètre. On pourra par exemple se référer à la méthode décrite dans l'Exemple au point B. ci-après.

10 De préférence, le polymère de glucose selon l'invention présente une teneur en sucres réducteurs inférieure à 3,5 %, ce pourcentage étant exprimé en poids sec de sucres réducteurs par rapport au poids sec total du polymère de glucose. Cette teneur est de préférence inférieure à 2,5 %, de préférence inférieure à 1,0 %, de préférence encore inférieure à 0,5 %. Elle est généralement supérieure à 0,001 %, voire supérieure à 0,005 %.

15 Cette teneur en sucres réducteurs peut classiquement être déterminée par l'homme du métier au moyen de la méthode de Bertrand. On pourra par exemple se référer à la méthode décrite dans l'Exemple au point B. ci-après.

20 Généralement et avantageusement, le polymère de glucose selon l'invention est soluble à très soluble dans l'eau à température ambiante (25 °C). Par « soluble à très soluble dans l'eau », on entend classiquement qu'un volume d'eau maximal de 30 mL est nécessaire pour dissoudre 1 gramme sec dudit composé (voir par exemple la Pharmacopée Européenne de référence « 1.4. Monographs, 07/2014 : 10000 »).

25 Le polymère de glucose de l'invention peut comprendre d'autres modifications, tant que cela ne contrevient pas aux propriétés recherchées dans la présente invention, notamment en termes d'efficacité et d'innocuité. Ces modifications peuvent être d'ordre physique et / ou chimique. Le polymère de glucose peut par exemple être substitué. Cependant généralement et avantageusement, le polymère de glucose de l'invention n'est pas substitué, c'est-à-dire en particulier qu'il n'est pas estérifié, et/ou étherifié.

30 La présente invention a également pour objet un procédé, particulièrement utile pour la préparation d'un polymère de glucose conforme à l'invention, comprenant la soumission d'un amidon présentant une teneur en amylose d'au moins 10 % à :

- 35 (a) une étape de branchement ; et
(b) une étape de réduction.

L'étape de branchement peut être réalisée au moyen d'une enzyme de branchement, par exemple choisies parmi les enzymes de branchement du glycogène, les enzymes de branchement de l'amidon, ou l'un de leurs mélanges.

De telles enzymes sont disponibles dans le commerce. On peut par exemple citer le produit BRANCHZYME® (Novozyme).

- 5 La réduction peut être réalisée par toute technique connue de l'homme du métier, par exemple au moyen de l'utilisation de tétrahydroborate de sodium ou de dihydrogène, éventuellement en présence d'un catalyseur tel que du nickel de Raney.

De préférence, l'étape de branchement a lieu avant l'étape de réduction. Ainsi, les conditions opératoires pour la réduction sont telles qu'elles permettent la conversion des fonctions réductrices en hydroxyles sans altérer la structure hyperbranchée du polymère de glucose. Notamment, le pH est ajusté durant l'étape de réduction afin de s'assurer de ne pas détériorer la structure hyperbranchée du produit, c'est-à-dire de façon à ne pas oxyder ou hydrolyser le produit.

15 Par exemple, pour une réduction avec le tétrahydroborate de sodium, la réaction peut être réalisée à une température d'environ 40°C pendant un temps réaction permettant d'obtenir une teneur en sucres réducteurs la plus faible possible tout en maintenant la structure hyperbranchée de l'amidon, par exemple environ 20 h.

20 Avec l'hydrogénation/ Ni de Raney, la réaction peut par exemple être réalisée à environ 120°C pendant environ 2-4 h.

De préférence, le procédé comprend en outre une étape d'hydrolyse, de préférence au moyen d'un traitement enzymatique, de préférence au moyen d'une β -amylase et/ou d'une amyloglucosidase.

De préférence, cette étape d'hydrolyse est postérieure à l'étape de branchement. Elle est de préférence antérieure à l'étape de réduction.

30 De préférence, le procédé de l'invention comprend une étape préalable de solubilisation de l'amidon, de préférence par chauffage (aussi couramment appelé « cuisson de l'amidon »).

Le procédé peut par ailleurs comprendre une étape supplémentaire de chromatographie, en particulier de manière à réduire le polyD du polymère de glucose à obtenir.

35 L'amidon peut ensuite être purifié et / ou séché par toute technique connue de l'homme du métier.

Des exemples de traitement utiles à la purification (totale ou partielle) du polymère de glucose de l'invention sont la filtration, l'ultrafiltration, le traitement au charbon actif, ces traitements pouvant être combinés entre eux.

5 Pour le séchage, on pourra par exemple utiliser le séchage par atomisation.

La présente invention a également pour objet une composition comprenant le polymère de glucose de l'invention, en particulier une composition pharmaceutique. Ainsi, la composition peut comprendre un support ou excipient pharmaceutiquement acceptable.

10

Il peut s'agir d'une solution prête à être administrée, notamment par voie parentérale, par exemple d'une solution préférentiellement aqueuse et stérile. Il peut également s'agir d'une composition utile à la préparation d'une solution destinée à être administrée. Dans ce dernier cas par exemple, il peut d'agir d'une composition pulvérulente prête à l'emploi, pouvant être

15

reconstituée par un simple ajout d'eau, avant d'être stérilisée et/ou administrée.

De préférence, la solution à administrer est choisie parmi une solution de dialyse péritonéale, de nutrition parentérale, et de remplissage plasmatique. Il s'agit tout préférentiellement d'une solution de dialyse péritonéale.

20

Généralement dans la solution à administrer de l'invention, la concentration en polymère de glucose de l'invention est choisie dans une gamme allant de 1 à 20%, de préférence de 1 à 15 %, de préférence de 1 à 10 %. Cette concentration est de préférence d'au moins 2 %, de préférence d'au moins 3 %, de préférence d'au moins 4 %. Elle est par exemple choisie dans

25

la gamme allant de 4 à 10 %, de préférence de 5 à 9 %, de préférence de 6 à 9 %, par exemple de 7 à 8 %.

De préférence, lorsque cette composition est une solution de dialyse péritonéale, elle est hypertonique. Elle présente ainsi de préférence une osmolalité supérieure à 280 mOsm/kg,

30

de préférence supérieure à 320 mOsm/kg.

De préférence, lorsque cette composition est une solution pour nutrition parentérale, ou pour remplissage plasmatique, elle est isotonique. Elle présente ainsi de préférence une osmolalité choisie dans une gamme allant de 260 à 340 mOsm/kg, idéalement dans une

35

gamme allant de 280 mOsm/kg à 320 mOsm/kg.

De préférence, la composition selon l'invention présente un pH choisi dans une gamme allant de 6,00 à 9,00, de préférence de 7,00 à 8,00 en particulier de 7,30 à 7,50, par exemple de 7,35 à 7,45.

Préférentiellement, la composition de l'invention, en particulier la solution destinée à être administrée, en particulier après stérilisation à la chaleur, présente :

- 5 - une teneur en 5-hydroxymethyl furaldéhyde (5-HMF) inférieure à 135 ppb, de préférence inférieure à 100 ppb, de préférence inférieure à 50 ppb, de préférence inférieure à 30 ppb, de préférence inférieure à 20 ppb, de préférence inférieure à 10 ppb, de préférence inférieure à 8 ppb, de préférence inférieure à 6 ppb, de préférence inférieure à 4 ppb, de préférence inférieure à 2 ppb ; et/ou,
- 10 - une teneur en furfuraldéhyde inférieure à 65 ppb, de préférence inférieure à 8 ppb, de préférence inférieure à 6 ppb, de préférence inférieure à 4 ppb, de préférence inférieure à 2 ppb ; et/ou,
- 15 - une teneur en 3,4-didesoxyglucosone-3-ene (3,4-DGE) inférieure à 20 ppm, de préférence inférieure à 10 ppm, de préférence inférieure à 5 ppm, de préférence inférieure à 2 ppm, de préférence inférieure à 1 ppm, de préférence égale à 0 ppm ; ces teneurs étant exprimées en poids par rapport au poids de ladite composition lorsqu'elle est sous la forme d'une solution à 4 % dudit polymère de glucose de l'invention.

Généralement, la composition de l'invention comprend d'autres substances, tant que cela ne contrevient pas aux propriétés recherchées dans la présente invention, notamment en matière d'innocuité et d'efficacité. Ces autres substances sont typiquement choisies parmi :

- 20 - des actifs, par exemple (i) des agents osmotiques, et/ou des expanseurs plasmatiques et/ou des agents de nutrition parentérale autres que le polymère de glucose de l'invention, par exemple de l'icodextrine, du glucose, des dextrans, de l'hydroxyéthyl-amidon, (ii) des protéines thérapeutiques, par exemple des vaccins, des anticorps ;
- 25 - des tampons, par exemple des tampons lactate ou citrate ;
- des électrolytes.

Cependant, de préférence, la substance de l'invention représente au moins 50 % en poids sec des agents osmotiques, et/ou des expanseurs plasmatiques et/ou des agents de nutrition parentérale de la composition, de préférence au moins 60 %, de préférence au moins 70 %, de préférence au moins 80 %, de préférence au moins 90 %. Très préférentiellement, la substance de l'invention est le seul agent osmotique et/ou expanseur plasmatique et/ou agent de nutrition parentérale de la composition de l'invention.

35 Ainsi, la présente invention concerne également l'utilisation d'un polymère de glucose selon la présente invention pour la préparation d'une composition en nutrition parentérale, et/ou d'une composition en remplissage plasmatique, et/ou en tant qu'expanseur plasmatique, et/ou pour la préparation d'un vaccin, en particulier en tant qu'adjuvant, et/ou pour stabiliser des protéines, et/ou comme véhicule de protéines.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation d'une composition selon l'invention, en particulier d'une solution de dialyse péritonéale, comprenant le mélange du polymère de l'invention avec au moins une autre substance, notamment telle que définie
5 avant pour la composition de l'invention, et/ou avec un solvant, préférentiellement de l'eau.

De préférence, ce procédé comprend une étape de stérilisation de ladite composition, préférentiellement de stérilisation à la chaleur.

10 L'invention porte également sur l'utilisation d'un polymère de glucose ou d'une composition selon l'invention, comme médicament. La présente invention porte aussi sur une méthode de traitement, comprenant l'administration d'un polymère de glucose ou d'une composition selon l'invention, à un patient qui en a besoin.

15 De préférence, le polymère de glucose ou la composition de l'invention sont pour une utilisation par voie parentérale.

Le polymère de glucose est particulièrement adapté à une utilisation en dialyse péritonéale, notamment en tant qu'agent osmotique. Ainsi, la présente invention concerne un polymère
20 de glucose selon la présente invention pour son utilisation dans une solution de dialyse péritonéale, en particulier en tant qu'agent osmotique. Elle concerne également l'utilisation d'un polymère de glucose selon la présente invention pour la fabrication d'une solution de dialyse péritonéale, en particulier destiné au traitement de l'insuffisance rénale chronique. La présente invention est également relative à une méthode de traitement de l'insuffisance
25 rénale chronique par dialyse péritonéale chez un sujet, comprenant l'administration d'une solution de dialyse comprenant le polymère de glucose selon la présente invention audit sujet, en particulier par injection dans la cavité péritonéale.

Il peut être utilisé en complément ou à la place de solutions de glucose, typiquement dans le
30 cadre d'une dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA) ou d'une dialyse péritonéale automatisée (DPA).

Le polymère de glucose de l'invention peut aussi être utilisé dans d'autres applications où une administration par voie parentérale est souhaitée, par exemple pour une utilisation en
35 nutrition parentérale, en remplissage plasmatique, notamment en tant qu'expandeur plasmatique, ou en vaccinologie, notamment comme adjuvant, ou comme stabilisant de protéines, ou comme véhicule de protéines.

Pour une application en dialyse péritonéale, le médicament de l'invention est typiquement à destination d'un patient souffrant d'insuffisance rénale, c'est-à-dire présentant une perte partielle ou totale de la fonction rénale, consécutive par exemple à un diabète ou à une infection.

5

Pour une application en remplissage plasmatique, le médicament de l'invention est typiquement à destination d'un patient souffrant d'hypovolémie, typiquement causée par une rupture de la continuité du compartiment vasculaire, par exemple consécutive à un traumatisme, une intervention chirurgicale, une brûlure. Ainsi, la présente invention concerne un polymère de glucose selon la présente invention pour son utilisation dans une solution de remplissage plasmatique. Elle concerne également l'utilisation d'un polymère de glucose selon la présente invention pour la fabrication d'une solution de remplissage plasmatique, en particulier destiné au traitement de l'hypovolémie. La présente invention est également relative à une méthode de traitement de l'hypovolémie chez un sujet, comprenant l'administration d'une solution de remplissage plasmatique comprenant le polymère de glucose selon la présente invention audit sujet.

Pour une application en nutrition parentérale, le médicament de l'invention est typiquement à destination d'un patient chez qui une nutrition entérale ou orale n'est pas possible, par exemple un patient souffrant d'insuffisance intestinale ou d'intolérance alimentaire avec vomissements. Ainsi, la présente invention concerne un polymère de glucose selon la présente invention pour son utilisation dans une solution de nutrition parentérale. Elle concerne également l'utilisation d'un polymère de glucose selon la présente invention pour la fabrication d'une solution de nutrition parentérale, en particulier destiné au traitement d'insuffisance intestinale ou d'intolérance alimentaire avec vomissements. La présente invention est également relative à une méthode de traitement de chez un sujet, comprenant l'administration d'une solution de nutrition parentérale comprenant le polymère de glucose selon la présente invention audit sujet, ledit sujet pouvant souffrir d'insuffisance intestinale ou d'intolérance alimentaire avec vomissements.

30

Notons que dans la présente invention, il est entendu que l'expression « compris entre X et Y » couvre une plage de valeurs excluant les bornes citées, tandis que l'expression « choisi dans la gamme allant de X à Y » couvre une plage de valeurs incluant les bornes citées.

35

Dans la présente invention, il est par ailleurs entendu que lorsque l'on se réfère à une concentration exprimée en pourcentage d'une substance en solution, cette concentration exprime bien le nombre de grammes de ladite substance pour 100 mL de ladite solution. Cette masse en grammes est bien une masse sèche, c'est-à-dire qu'elle exclue notamment

la masse d'eau éventuellement présente dans la substance sous sa forme pulvérulente, avant solubilisation.

5 L'invention sera mieux comprise à l'aide des exemples qui suivent, lesquels se veulent illustratifs et non limitatifs.

Exemples

A. Substances testées

10 1. Polymère de glucose selon l'invention (HBS-red)

L'amidon utilisé présentait une teneur en amylose de 65 % (EURLYON® 7, Roquette). Un lait d'amidon amidon (suspension) à 10 % de matière sèche et à un pH de 7,5 a été cuit à 160°C. La colle obtenue a été refroidie à 75°C, et le pH a été ajusté à 7,0.

15

L'amidon a ensuite été soumis à une étape de branchement au moyen d'une enzyme de branchement (BRANCHZYME®, Novozymes), utilisée à raison de 625 à 1 000 U/g sec de matière amylacée, pendant 22 heures à 65°C et à pH 7,0. Le milieu réactionnel a ensuite été refroidi à 48°C, et le pH a été ajusté à 5,5.

20

L'amidon branché ainsi obtenu a été soumis à une étape d'hydrolyse au moyen d'une β -amylase (OPTIMALT® BBA, Genencor International), utilisée à raison de 1 à 4 U/g sec de matière amylacée, pendant 2 heures à 48°C et à un pH de 5,5. L'enzyme a ensuite été désactivée par chauffage 1 heure à 85°C. Le mélange réactionnel a été refroidi à 50°C et le

25 pH a été ajusté à 3,5.

Le produit de réaction a été centrifugé à 5 000 tours/min, et le surnageant a été collecté.

30 Une solution à 30 % d'amidon branché ainsi obtenu a été préparée. La solubilisation a été favorisée par chauffage à 90°C, puis la température a été abaissée à 40°C. Le pH a été ajusté à 10,5 avec de la soude (NaOH 3%).

L'amidon en solution a été soumis à une étape de réduction au moyen de 200 % molaire de NaBH₄ par rapport aux fonctions réductrices. A la fin de la réaction, le pH a été ajusté à 6,5.

35 On a ajouté du H₂SO₄ à 18% au produit de réaction.

La solution a été dialysée sur membrane de 1 000 Da durant une nuit. Le produit ainsi obtenu a été séché au rotavapor et broyé avec un broyeur à couteaux.

2. Polymères de glucose comparatifs ([ICO-red], [ICO], [HBS])

Le produit [ICO] correspond à une icodextrine non modifiée, c'est-à-dire non réduite.

- 5 Pour réaliser le produit [ICO-red], une icodextrine réduite de l'art antérieure conforme au brevet US 6,770,148 a été préparée par réduction d'une icodextrine. Pour la réduction, il a été procédé comme décrit au point 1. ci-avant.

- 10 Le produit [HBS] correspond à un produit obtenu par branchement de l'amidon, mais n'ayant pas subi de réduction. Pour le branchement, et comme décrit au point 1. ci-avant, le polymère de glucose a été branché au moyen d'une enzyme de branchement et soumis à une étape d'hydrolyse au moyen d'une β -amylase.

3. Glucose (référence)

- 15 Le glucose employé était du dextrose anhydre (ROQUETTE).

B. Caractérisation des polymères de glucose utilisés

- 20 Les caractéristiques des polymères de glucose [HBS-red] selon l'invention, et des polymères de glucose [ICO-red], [ICO], [HBS] comparatifs ont été déterminées selon les méthodes suivantes.

- 25 1. Détermination du taux de liaisons α -1,6. Le taux de liaisons α -1,6 a été déterminé par RMN du proton. Le taux de liaisons glucosidiques α -1,6, exprimés en pourcentages, correspond à la quantité de signal du proton porté par le C1 d'un motif anhydroglucose qui lie un autre motif anhydroglucose par une liaison α -1,6, lorsque l'on a donné une valeur de 100 à l'ensemble des signaux des protons glucosidiques portés par tous les C1 des résidus glucose desdits polymères de glucose.

- 30 2. Détermination de l'osmolalité. L'osmolalité a été déterminée sur la base d'une solution aqueuse réalisée en eau osmosée comprenant 0,4 % de polymère de glucose. La mesure d'osmolalité de cette solution a été effectuée à l'aide d'un osmomètre (FISKE® ASSOCIATES MARK 3), en suivant les indications du constructeur.

- 35 3. Détermination des masses moléculaires moyennes en poids (M_w) et en nombre (M_n), et calcul de l'indice de polymolécularité (polyD). Les masses moléculaires moyennes M_w et M_n ont été déterminées selon deux méthodes.

Méthode 1 : chromatographie liquide (en utilisant des pullulans de différentes M_w pour l'étalonnage) et détection par réfractométrie différentielle.

Un jeu de colonnes (Shodex OH pak SB – 800 QH) composé des colonnes suivantes a été
5 utilisé :

- une colonne avec une taille de particules de 8 μm , une taille de pores de 100 Å, un diamètre interne de 8,0 mm et une longueur de 300 mm (OH pak SB – 802 HQ - Waters réf. JWE 034256)
- 10 - une colonne avec une taille de particules de 6 μm , une taille de pores de 800 Å, un diamètre interne de 8,0 mm et une longueur de 300 mm (OH pak SB – 803 HQ - Waters réf. JWE 034257)
- une colonne avec une taille de particules de 13 μm , une taille de pores de 7 000 Å, un diamètre interne de 8,0 mm et une longueur de 300 mm (OH pak SB – 805 HQ - Waters réf. JWE 034259).

15

Les étalons de pullulan utilisés (Kit Waters – Réf. JWE034207) avaient les M_w suivants (Da) : 78 000 ; 40 400 ; 211 000 ; 112 000 ; 47 300 ; 22 800 ; 11 800 ; 5 900.

Le solvant d'élution était une solution aqueuse de nitrate de sodium 0,2 M contenant 0,02 %
20 d'azide de sodium filtrée sur filtre 0,02 μm . Le débit de la phase mobile pour la chromatographie était de 0,5 mL/min.

Méthode 2 : chromatographie liquide avec détection par diffusion de la lumière (DéTECTEUR RI et DéTECTEUR à Diffusion de la lumière DAWN-HELEOS II).

25

Un jeu de colonnes composé des colonnes suivantes a été utilisé :

- une colonne avec une taille de particules de 10 μm , une taille de pores de 100 Å, un diamètre interne de 8,0 mm et une longueur de 300 mm (PSS SUPREMA PSS 100 - Réf. SUA0830101E2) ;
- 30 - une colonne avec une taille de particules de 10 μm , une taille de pores de 1 000 Å, un diamètre interne de 8,0 mm et une longueur de 300 mm (PSS SUPREMA 1000 - Réf. SUA0830101E3).

Le solvant d'élution était une solution aqueuse de nitrate de sodium 0,1 M contenant 0,02 %
35 d'azide de sodium filtrée sur filtre 0,02 μm , et le solvant de dilution était du Diméthylsulfoxyde (DMSO) contenant 0,1 M de nitrate de sodium. Le débit de la phase mobile pour la chromatographie était de 0,5 mL/min. La calibration a été réalisée avec un pullulan (Pullulan P50, Shodex).

4. Détermination de la teneur en sucres réducteurs. La teneur en sucres réducteurs a été déterminée par la méthode de Bertrand. Plus précisément, dans une fiole conique de 250 mL, on a introduit : 20 mL de solution à titrer contenant l'équivalent de 0,5 à 5,0 mg de glucose par mL ; 20 mL de solution cuivrique (4 % de sulfate de cuivre pentahydrate) ; 20 mL de solution tartro-sodique (20 % de tartrate double de sodium et de potassium et 15 % d'hydroxyde de sodium) ; quelques billes de verres. Le tout a été chauffé à ébullition modérée pendant 3 minutes puis laissé à décanter 2 minutes. Le surnageant a été retiré, et le précipité de Cu_2O a été dissous avec 20 mL de liqueur ferrique (5 % de sulfate ferrique et 20 % d'acide sulfurique). La solution obtenue a été titrée avec une solution de permanganate de potassium à 0,1 N, et en utilisant la table de Bertrand.

Les résultats sont présentés dans le Tableau 1.

Tableau 1

	[HBS-red]	[ICO-red]	[ICO]	[HBS]
Sucres réducteurs (% sec)	< 0.05	0.299	1.9	1.93
Taux de liaisons α -1,6 (%)	14	7	7	14
M_w (Da, méthode 1)	34 920	13 830	13 550	34 930
M_n (Da, méthode 1)	19 850	7 670	7 280	18 690
polyD	1,8	1,8	1,9	1,9
M_w (Da, méthode 2)	125 000	22 000	21 000	130 000
Osmolalité (mOsm/kg)	240	241	240	240

15

C. Tests des polymères de glucose

1. Effets de la stérilisation sur le pH

Dans cet exemple, les inventeurs ont étudié l'influence de la stérilisation sur le pH de solutions utilisant différents polymères de glucose ou du glucose (contrôle positif).

20

Des solutions de 20 mL à 5% en poids sec de chacune des substances à tester ont été préparées dans de l'eau osmosée. Le pH a été mesuré après stérilisation à 121 °C pendant 15 ou 45 minutes, sur les solutions agitées.

25 Les résultats sont présentés à Figure 1.

Le polymère de glucose conforme à l'invention [HBS-red] est celui qui présente le pH le plus proche de celui du pH physiologique après stérilisation. Ce n'est pas le cas des polymères comparatifs [ICO-red], [ICO] et [HBS], qui présentent des pH acides après stérilisation,

inférieurs à 6,5, voire inférieurs à 6,0 ; soit des écarts de plus d'une unité de pH par rapport au pH physiologique.

De plus, les inventeurs ont noté qu'une coloration brune non souhaitable apparaissait lorsque le polymère de glucose [ICO-red] était stérilisé.

2. Effets de la stérilisation sur la production de GDPs

Dans cet exemple, les inventeurs ont étudié l'influence de la stérilisation sur la production de GDPs, à savoir le 5-hydroxyméthyl furaldéhyde (5-HMF), le furaldéhyde, et le 3,4-didesoxyglucosone-3-ène (3,4-DGE), de solutions utilisant différents polymères de glucose ou du glucose.

Des solutions de 20 mL à 4% de chacune des substances à tester ont été préparées dans de l'eau osmosée. La teneur GDPs a été mesurée après stérilisation à 121 °C pendant 15 minutes.

La teneur en 5-HMF et furaldéhyde a été déterminée par chromatographie liquide (en utilisant des standards de 5-HMF (Merck - Réf.8.206.78.001) ou de furaldéhyde pour l'étalonnage respectivement), et détection par spectrophotométrie UV à 280 nm. Pour la chromatographie, une colonne avec une taille de particules de 9 µm, 8 % de réticulation, un diamètre interne de 7,8 mm et une longueur de 300 mm (colonne HPX 87H – Biorad - Réf.125.0140) a été utilisée. Les conditions étaient les suivantes : éluant H₂SO₄ 5mN (acide sulfurique 1N), débit de 0,8 mL/min.

La teneur en 3,4-DGE a été déterminée par chromatographie liquide (en utilisant le pyrazinecarboxamide (Sigma – Réf. P7136) pour l'étalonnage), et détection par spectrophotométrie UV à 230 nm. Pour la chromatographie, une colonne avec une taille de particules de 5 µm, une taille de pores de 120 Å, un diamètre interne de 4,6 mm et une longueur de 15 cm (Supelcosil LC-18 – Supelco - Réf. 58230) a été utilisée. Les conditions étaient les suivantes : solvant d'éluion H₂O/MeOH, débit de 1,0 mL/min.

Les résultats sont présentés Figure 2.

Comme attendu, le glucose produit une teneur en GDPs bien supérieure à celle des polymères de glucose. Les polymères de glucose comparatifs [ICO] et [HBS] présentent des teneurs inférieures mais néanmoins élevées.

Le polymère de glucose [ICO-red] du brevet US 6,770,148, présente des teneurs détectables de 5-HMF.

Le polymère de glucose conforme à l'invention [HBS-red] est le seul pour lequel après stérilisation, les GDPs ne sont pas détectables.

- 5 Ces observations surprennent d'autant plus que le pH de stérilisation du polymère de glucose conforme à l'invention [HBS-red] est particulièrement élevé. Ceci va à l'encontre des enseignements de l'art antérieur, qui préconisent de stériliser les solutions à pH acide, justement pour éviter la formation de GDPs.

3. Effet de la stérilisation sur la réactivité vis-à-vis des protéines

10

Dans cet exemple, les inventeurs ont étudié l'influence de la stérilisation sur la réactivité vis-à-vis des protéines, de solutions utilisant différents polymères de glucose ou du glucose.

15

Des solutions à 0,5% de chacune des substances à tester ont été préparées dans un tampon phosphate (pH 7, 200mM), en l'absence ou en présence de 0,5 % de L-lysine.

L'absorbance des solutions à 284 nm a été mesurée avant et après stérilisation à 121 °C pendant 45 minutes.

20

Le tampon phosphate utilisé pour la réalisation des solutions a été utilisé comme témoin négatif.

Les résultats obtenus avec les deux meilleures substances, c'est à dire [HBS-red] selon l'invention et [ICO-red] comparative, sont présentés Figure 3.

25

La différence d'absorbance observée entre la substance à tester seule avant et après stérilisation (histogrammes en pointillés) peut être attribuée à la production de produits de dégradation. Les résultats confirment le fait que le polymère de glucose [HBS-red] de l'invention est la substance qui présente la plus grande résistance à la dégradation lors de la stérilisation.

30

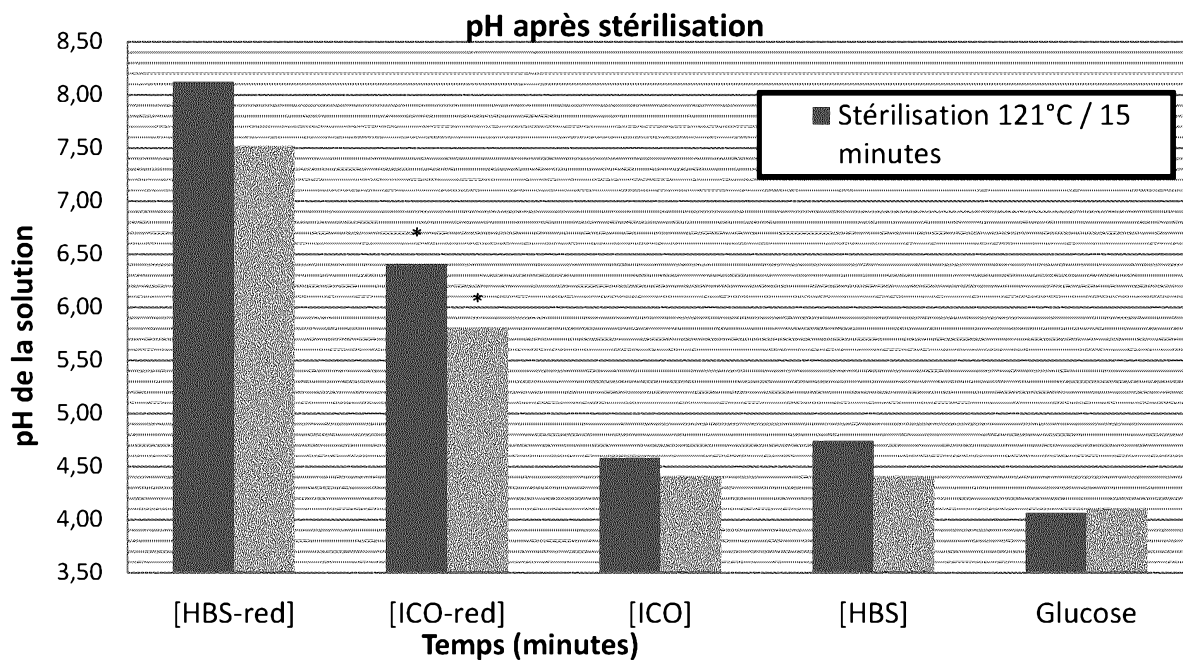
La différence d'absorbance observée entre la substance à tester en présence et en l'absence de lysine après stérilisation (histogrammes gris) peut être attribuée aux réactions qui se produisent entre la substance à tester et la lysine, traduisant ainsi la réactivité de ces substances vis-à-vis des protéines (réaction de Maillard). Plus la différence d'absorbance est élevée, plus la substance peut être jugée comme réactive vis-à-vis des protéines. Les résultats indiquent que le polymère de glucose [HBS-red] selon l'invention est la substance la moins réactive vis-à-vis des protéines. Cette très faible réactivité laisse présager une excellente tolérance du polymère de glucose de l'invention.

35

Revendications

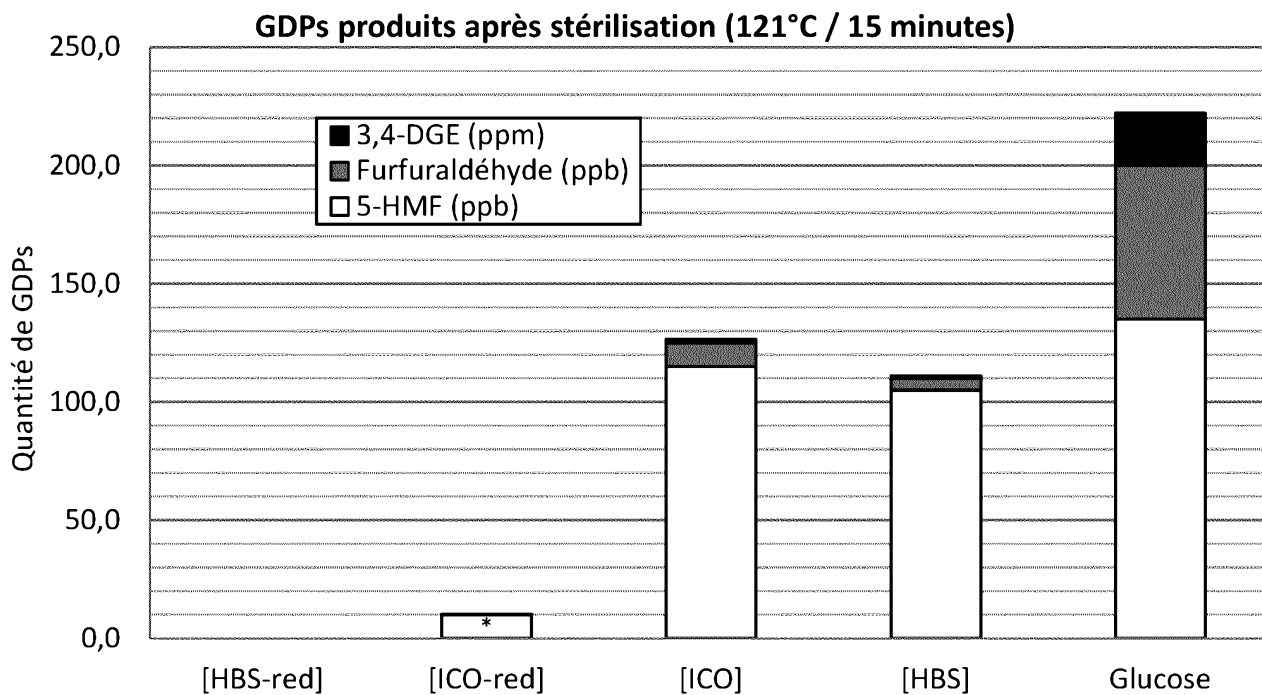
1. Polymère de glucose caractérisé en ce qu'il est obtenu par branchement et réduction d'un amidon présentant une teneur en amylose d'au moins 10 %, et en ce que ledit polymère de glucose présente un taux de liaisons α -1,6 inférieur à 20 %.
2. Polymère de glucose selon la revendication 1, caractérisé en ce que ledit polymère de glucose présente un taux de liaisons α -1,6 supérieur à 7 %.
3. Polymère de glucose selon l'une ou l'autre des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que ledit amidon présente une teneur en amylose d'au moins 20 %.
4. Polymère de glucose selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce qu'il présente une masse moléculaire moyenne en poids (M_w) choisie dans la gamme allant de 20 000 à 200 000 daltons (Da) ; cette M_w étant déterminée par chromatographie liquide et détection par réfractométrie différentielle.
5. Polymère de glucose selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce qu'il présente un indice de polydispersité (polyD) inférieur à 3,0.
6. Polymère de glucose selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce qu'il présente un pH après stérilisation à 121 °C pendant 45 minutes, dans une gamme allant de 6 à 8 ; ledit pH étant mesuré sur la base d'une solution aqueuse à 5 % dudit polymère de glucose.
7. Polymère de glucose selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce qu'il présente une osmolalité comprise entre 200 et 300 mOsm/kg ; ladite osmolalité étant déterminée sur la base d'une solution à 0,4 % dudit polymère de glucose.
8. Polymère de glucose selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce qu'il présente une teneur en sucres réducteurs inférieure à 3,5 %, ce pourcentage étant exprimé en poids sec de sucres réducteurs par rapport au poids sec total du polymère de glucose.
9. Polymère de glucose selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce qu'il est soluble à très soluble dans l'eau à température ambiante.
10. Polymère de glucose selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé en ce qu'il n'est pas substitué.

11. Composition comprenant le polymère tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 10.
- 5 12. Composition selon la revendication 11, caractérisé en ce qu'il s'agit d'une solution.
13. Polymère de glucose selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 ou composition selon l'une ou l'autre des revendications 11 et 12, comme médicament.
- 10 14. Polymère de glucose selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 ou composition selon l'une ou l'autre des revendications 11 et 12, pour une utilisation en nutrition parentérale, et/ou en remplissage plasmatique, et/ou en tant qu'expandeur plasmatique, et/ou en vaccinologie, et/ou comme adjuvant, et/ou comme stabilisant de protéines, et/ou comme véhicule de protéines.
- 15 15. Polymère de glucose selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 pour une utilisation en dans une solution de dialyse péritonéale.
- 20 16. Procédé de préparation d'une composition telle que définie dans l'une ou l'autre des revendications 11 et 12, comprenant le mélange d'un polymère tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 10 avec au moins une autre substance et/ou un solvant.
- 25 17. Procédé de préparation d'un polymère de glucose tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 10, comprenant la soumission d'un amidon présentant une teneur en amylose d'au moins 10 % à :
- (a) une étape de branchement ; et
 - (b) une étape de réduction.

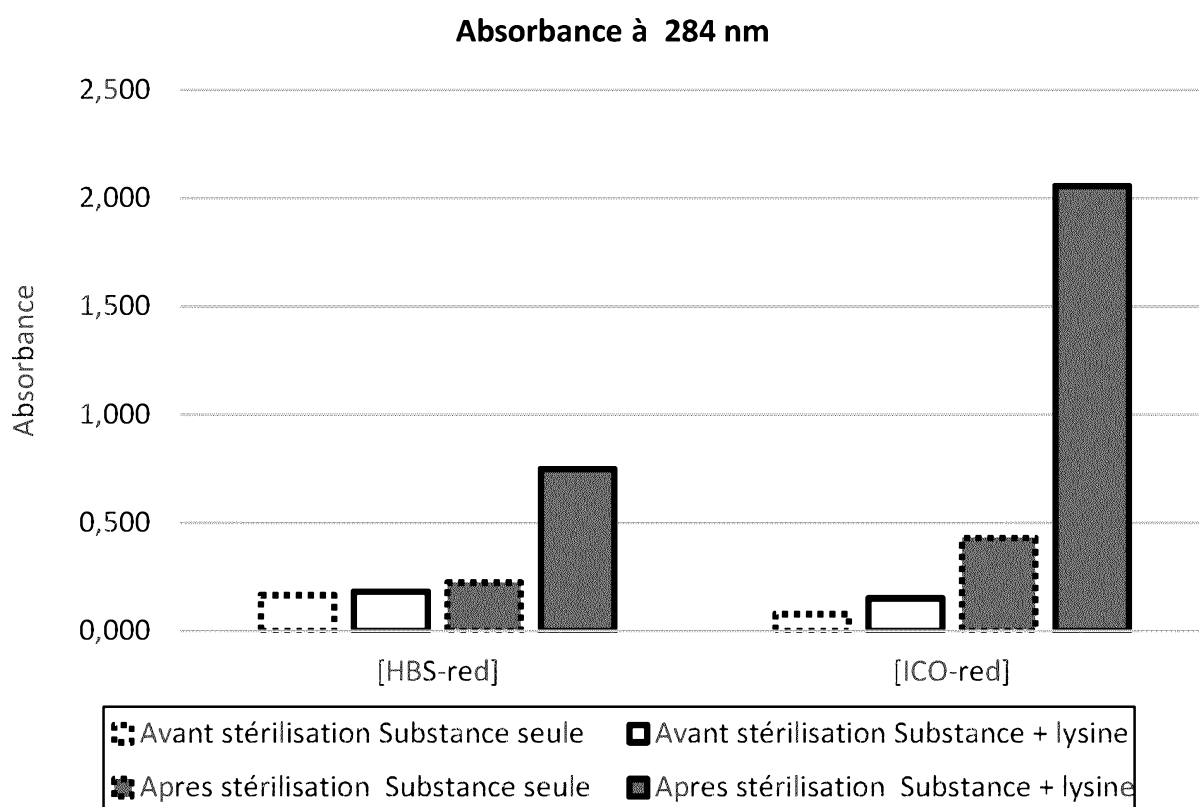
Figure 1

* Coloration de la solution observée à la stérilisation

5

Figure 2

* Coloration de la solution observée à la stérilisation

Figure 3

RAPPORT DE RECHERCHE

articles L.612-14, L.612-17 et R.612-53 à 69 du code de la propriété intellectuelle

OBJET DU RAPPORT DE RECHERCHE

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

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

CONDITIONS D'ÉTABLISSEMENT DU PRÉSENT RAPPORT DE RECHERCHE

- Le demandeur a présenté des observations en réponse au rapport de recherche préliminaire.
- Le demandeur a maintenu les revendications.
- Le demandeur a modifié les revendications.
- Le demandeur a modifié la description pour en éliminer les éléments qui n'étaient plus en concordance avec les nouvelles revendications.
- Les tiers ont présenté des observations après publication du rapport de recherche préliminaire.
- Un rapport de recherche préliminaire complémentaire a été établi.

DOCUMENTS CITÉS DANS LE PRÉSENT RAPPORT DE RECHERCHE

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

- Les documents énumérés à la rubrique 1 ci-après sont susceptibles d'être pris en considération pour apprécier la brevetabilité de l'invention.
- Les documents énumérés à la rubrique 2 ci-après illustrent l'arrière-plan technologique général.
- Les documents énumérés à la rubrique 3 ci-après ont été cités en cours de procédure, mais leur pertinence dépend de la validité des priorités revendiquées.
- Aucun document n'a été cité en cours de procédure.

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

WO 2011/095736 A1 (ROQUETTE FRERES [FR]; GUERIN-DEREMAUX LAETITIA [FR]; PETITJEAN CAROLE)

11 août 2011 (2011-08-11)

EP 1 548 033 A2 (ROQUETTE FRERES [FR])

29 juin 2005 (2005-06-29)

EP 1 369 432 A2 (ROQUETTE FRERES [FR])

10 décembre 2003 (2003-12-10)

US 3 928 135 A (MILNER JEREMIAH)

23 décembre 1975 (1975-12-23)

US 2008/241904 A1 (KUBOTA MICHIO [JP] ET AL)

2 octobre 2008 (2008-10-02)

US 2002/065410 A1 (ANTRIM RICHARD L [US])

30 mai 2002 (2002-05-30)

JP 2008 095117 A (EZAKI GLICO CO)

24 avril 2008 (2008-04-24)

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

NEANT

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

NEANT