

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication : **2 978 664**

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

②1 N° d'enregistrement national : **11 57144**

⑤1 Int Cl⁸ : **A 61 K 31/351 (2013.01), A 61 K 33/38, A 61 Q 17/00**

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 04.08.11.

③0 Priorité :

④3 Date de mise à la disposition du public de la
demande : 08.02.13 Bulletin 13/06.

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 : vision demandée le 15/05/12 bénéfi-
ciant de la date de dépôt du 04/08/11 de la demande
initiale n° 11 1157144.

⑦1 Demandeur(s) : *PETCARE INNOVATION Société à
responsabilité limitée — FR.*

⑦2 Inventeur(s) : ALLART JEAN-CLAUDE, LEFEVRE
JEAN-MARIE et PEYROT JACQUES.

⑦3 Titulaire(s) : PETCARE INNOVATION Société à res-
ponsabilité limitée.

⑦4 Mandataire(s) : CABINET SUEUR &
L'HELGOUALCH.

⑤4 COMPOSITION ANTISEPTIQUE.

⑤7 L'invention concerne une composition antiseptique.
La composition comprend en association au moins de
l'argent métallique, de préférence sous forme micronisée, et
de l'acide hyaluronique ou un de ses sels de poids molécu-
laire compris entre 50 kDa et 2.000 kDa.
Application notamment en médecine vétérinaire dans le
traitement des plaies cutanées et leur cicatrisation.

FR 2 978 664 - A1



La présente invention concerne une nouvelle composition à propriétés antiseptique et cicatrisante, et plus particulièrement une nouvelle composition dermatologique à base d'argent et d'acide hyaluronique, utile en médecine humaine et
5 vétérinaire, notamment pour le traitement des plaies cutanées et leur cicatrisation.

La peau constitue à la fois une barrière anatomique vivante et une zone d'échange entre le corps et son environnement, dont l'efficacité conditionne le maintien d'un bon
10 équilibre homéostatique. La peau est un véritable organe comprenant plusieurs couches intégrées, allant de la couche superficielle, l'épiderme, jusqu'aux couches plus profondes, le derme et l'hypoderme, où chacune de ces couches remplit des fonctions permettant à l'ensemble de réagir et de s'adapter à
15 son environnement.

L'épiderme, principalement composé de kératinocytes, de mélanocytes et des cellules de Langerhans, a une épaisseur variable selon les différentes parties du corps, et constitue la couche externe de la peau pour assurer la protection du
20 corps vis-à-vis de son environnement extérieur. Le derme est la couche la plus épaisse, traversée par des fibres nerveuses et des vaisseaux sanguins, se composant principalement de collagène, d'élastine, de protéoglycanes et de glycosaminoglycanes, principalement synthétisés par les fibroblastes
25 dermiques. Les fibres de collagène assurent la résistance mécanique et la texture de la peau, l'élastine est responsable de son élasticité, les glycosaminoglycanes et les protéoglycanes jouent un rôle majeur de structure et d'hydratation de la peau. La couche la plus profonde de la peau forme
30 l'hypoderme, contenant les adipocytes qui produisent des lipides assurant la formation d'une couche grasse protégeant les muscles, les os et les organes internes contre les chocs.

Chez l'animal tel que le cheval, le chien et le chat, la peau comprend aussi des follicules pilo-sébacés très développés qui jouent un rôle important dans la protection et l'équilibre
35 homéostatique. La présence du pelage, qui doit être

lubrifié et protégé, explique la fonction importante de la glande sébacée dans l'équilibre physiologique de l'animal. Les troubles de la kératinisation (génétiques ou acquis liés aux conditions de vie de l'animal), fréquents chez les animaux de compagnie, s'accompagnent d'une fragilisation du pelage et du développement de surpopulation bactérienne et fongique. De plus, les infections primitives, les surinfections de dermatoses et de plaies, et les parasitoses, sont fréquentes. Certaines zones anatomiques chez le chat et le chien, comme les oreilles, l'œil, les zones de jonction muqueuse-peau et les coussinets, sont exposées et plus souvent atteintes par une infection.

Les plaies cutanées, chez l'animal comme chez l'homme, induisent des phénomènes inflammatoires de cicatrisation qui peuvent être perturbés par l'hypoxie aiguë engendrée par le traumatisme et par la pullulation microbienne déclenchée par l'effraction cutanée. Une surpopulation bactérienne a pour effet de modifier les conditions de la cicatrisation en la retardant ou en la bloquant, et en favorisant la diffusion d'une infection à partir de la plaie initiale.

La plupart des colonies bactériennes se transforment en biofilms, structure membranaire de survie microbienne, détournant les facteurs de croissance et de cicatrisation en créant une inflammation qui empêche le processus de défense antimicrobienne d'agir efficacement. Les bactéries des biofilms résistent à la plupart des antibiotiques et des antiseptiques, et il est donc nécessaire de mettre au point des compositions susceptibles de gérer la flore microbienne et de faciliter la cicatrisation des plaies.

L'argent est connu comme antiseptique et a été utilisé pendant des années, notamment dans des crèmes pour traiter des infections néonatales et plus largement comme antiseptique efficace contre les bactéries Gram positif et Gram négatif, aérobies et anaérobies. La forme active est l'ion argent Ag^+ qui peut être apporté par divers sels et complexes d'argent tels que le nitrate, le chlorure, ou le thiosulfate d'argent,

ou encore divers carboxylates tels que l'acétate, ou des complexes dérivés de sulfamides comme la sulfadiazine argentine. Des exemples de sels d'argent à propriétés antimicrobiennes sont décrits dans la demande de brevet US 2006051385.

5 Ces sels d'argent ont été utilisés car ils sont relativement faciles à formuler sous forme pharmaceutique et leur prix de revient est généralement peu élevé. Toutefois, ils présentent une toxicité par résorption systémique qui limite leur emploi, sinon à faible concentration, ce qui limite
10 fortement leur efficacité. L'argent peut aussi être utilisé sous forme métallique mais le prix de revient de compositions comprenant de l'argent métallique est alors très élevé, et, de plus, la solubilisation de l'argent métallique est très difficile. Toutefois, bien que les compositions connues à base
15 d'argent, telles que la sulfadiazine argentine, présentent souvent une bonne tolérance cutanée, elles n'ont pas d'avantage bactéricide par rapport aux antiseptiques de référence tels que la chlorhexidine, notamment sur les bactéries Gram négatif. Le brevet EP 241175 décrit l'association de
20 sulfadiazine argentine avec du miconazole ou du clotrimazole dans une composition antimicrobienne à plus large spectre. La chlorhexidine et la sulfadiazine argentine ont aussi été proposées en association, plus particulièrement comme anti-septique en milieu hospitalier pour la prévention d'infections,
25 sans procurer d'avantage significatif (Hockenhull JC et al., Health Technol. Assess. 2008:12).

L'acide hyaluronique est un polymère naturel à base de disaccharide comprenant des unités acide D-glucuronique et N-acétylglucosamine liées par liaison glucosidique. Ses
30 propriétés sont très variables selon son poids moléculaire. Les acides hyaluroniques à haut poids moléculaire, supérieur à 1.000 kDa, sont essentiellement utilisés pour favoriser l'hydratation de la peau grâce au réseau glucidique hydrophile qu'ils constituent. Les acides hyaluroniques de faible poids
35 moléculaire, inférieur à 50 kDa environ, peuvent franchir la barrière du stratum corneum et stimulent les récepteurs CD44

responsables de la néosynthèse de l'acide hyaluronique dans le derme.

L'acide hyaluronique, comme le collagène, est un des constituants principaux de la matrice extracellulaire du derme et il joue un rôle important dans la croissance cellulaire et dans le maintien de l'hydratation. Au cours du vieillissement de la peau, on observe une diminution de sa concentration dans le derme. L'acide hyaluronique est un glycosaminoglycane souvent utilisé dans des compositions cosmétiques et dermatologiques, généralement sous forme de hyaluronate de sodium, notamment pour favoriser l'hydratation, et pour stimuler la cicatrisation et les défenses naturelles de la peau. Il est également utilisé en chirurgie esthétique pour le comblement des rides, dans des traitements médicaux contre l'arthrose, et en ophtalmologie. Divers dérivés d'acide hyaluronique, réticulés ou non réticulés, susceptibles de présenter une bonne résistance à la dégradation enzymatique, et utilisables en particulier dans des compositions cosmétiques, sont décrits par exemple dans la demande WO 2011080450.

On a aussi proposé d'associer l'acide hyaluronique ou des dérivés avec le chondroïtine sulfate, comme dans la demande WO 2009073437, avec un dérivé C-glycoside comme dans la demande WO 2009024719, ou avec un rétinoïde et un oligosaccharide comme dans le brevet FR 2.894.827. Des sels de métaux lourds d'acide hyaluronique ont aussi été proposés dans des compositions antimicrobiennes, comme décrit dans la demande WO 8705517.

L'objet de la présente invention est de mettre au point une nouvelle composition topique qui présente des propriétés antiseptique et cicatrisante permettant de traiter efficacement les plaies cutanées contre la prolifération microbienne et de favoriser la cicatrisation, tant chez l'homme que chez l'animal.

La présente invention a donc pour objet une composition dermatologique, comprenant en association au moins de l'argent métallique et de l'acide hyaluronique ou un de ses sels.

La présente invention a encore pour objet une composition dermatologique topique, antiseptique et cicatrisante, comprenant en association au moins de l'argent métallique et de l'acide hyaluronique, ou un de ses sels, de poids moléculaire
5 compris entre 50 kDa et 2.000 kDa.

Enfin, la présente invention a pour objet une composition comprenant au moins de l'argent métallique et de l'acide hyaluronique ou un de ses sels, en association, pour utilisation dans le traitement des plaies cutanées et leur
10 cicatrisation, plus particulièrement en médecine vétérinaire.

L'argent métallique est de préférence sous forme micronisée, facilitant la dispersion dans une composition qui peut être hydrophile ou lipophile.

Suivant une forme avantageuse de réalisation, la composition de l'invention comprend en outre un dérivé d'acétylglucosamine choisi parmi la chitine et le chitosane.
15

Une telle composition est utile en dermatologie humaine et vétérinaire pour le traitement de plaies cutanées grâce à ses propriétés antiseptiques et cicatrisantes.

L'argent métallique sous forme micronisée peut être aisément dispersé dans la composition de l'invention, qui peut être hydrophile ou lipophile, à des concentrations suffisantes pour procurer une bonne efficacité antiseptique. Les essais effectués avec les compositions de l'invention ont mis en
25 évidence un spectre d'action antimicrobienne très large, avec une action spécifique sur les bactéries anaérobies des biofilms, que ne permettent pas d'atteindre les sels d'argents antimicrobiens connus, même en association avec un antiseptique tel que la chlorhexidine. La concentration en argent est
30 généralement comprise entre 0,001% et 1,0% en poids par rapport au poids total de la composition.

L'argent métallique utilisé dans l'invention est avantageusement sous forme micronisée, la dimension des particules étant d'environ 1 à 20 μm , de pureté supérieure à 99,5%, et de
35 préférence supérieure à 99,8%, présentant une activité antibactérienne et antimicrobienne efficace.

Suivant la présente description, par acide hyaluronique, on entend l'acide hyaluronique sous forme libre ou d'un de ses sels de métaux alcalins et alcalino-terreux, par exemple le hyaluronate de sodium, de potassium, de calcium ou de magnésium, de poids moléculaire moyen, compris de préférence entre 50 et 2.000 kDa, plus préférentiellement entre 100 et 1.000 kDa.

L'acide hyaluronique utilisable dans l'invention est disponible dans le commerce sous diverses formes adaptées selon les utilisations envisagées. Il peut être produit industriellement en quantités importantes par extraction à partir de tissus animaux tels que des crêtes de coq, ou par fermentation bactérienne, ou encore par procédé biotechnologique à partir de substances végétales, par exemple du blé.

On peut utiliser par exemple de l'acide hyaluronique hydrolysé ou du sel de sodium d'acide hyaluronique, de poids moléculaire compris entre 100 et 500 kDa, comme ceux disponibles dans le commerce sous la marque PrimalHyal 300 de poids moléculaire égal à 300 kDa.

Les compositions suivant la présente invention peuvent comprendre une quantité efficace de chacun des actifs ci-dessus, et par exemple entre 0,05 et 2% en poids d'acide hyaluronique, entre 0,001 et 1% en poids d'argent métallique et entre 0,1 et 15% en poids de chitosane ou de chitine, par rapport au poids total de la composition.

Le chitosane, et la chitine le cas échéant, en se combinant à l'acide hyaluronique, présente un effet de réseau réticulé protecteur qui favorise la production endogène des facteurs de croissance kératinocytaire induisant l'activité fibroblastique, augmentant la production de collagène et accélérant la différenciation des fibroblastes en myofibroblastes.

Les compositions selon l'invention peuvent contenir en outre un ou plusieurs actifs secondaires renforçant ou complétant avantageusement l'activité de l'association d'acide hyaluronique et d'argent métallique, et compatibles, c'est-à-

dire non susceptibles de réagir les uns sur les autres ou de masquer ou limiter leurs effets respectifs.

Les actifs secondaires peuvent être avantageusement choisis parmi, par exemple, un agent cicatrisant, un anti-inflammatoire, un anti-infectieux et une vitamine telle que la vitamine A ou E. L'agent cicatrisant peut être par exemple un sel de zinc, un extrait de graine de caroube riche en oligogalactomannanes. L'anti-inflammatoire peut être un polysaccharide tel que Rhamnosoft® (Solabia) qui inhibe l'adhésion cellulaire et limite les réaction inflammatoires, ou un extrait de gomme de Boswellia serrata (Soothex®) qui agit par inhibition enzymatique de la synthèse des leukotriènes. L'anti-infectieux complémentaire peut être choisi parmi un silanol et un activateur de formation de peptide antimicrobien tel que le méthyl caproyl tyrosinate (Defensamide®).

Comme le montrent les résultats exposés ci-après, la composition de l'invention a une activité antiseptique directe sur les biofilms et augmente l'activité de l'immunité innée par les β -défensines.

Des prélèvements bactériologiques effectués sur plaie chronique chez l'animal, avant toute intervention et après application de la composition de l'invention, ont été mis en culture en milieu aérobie et en milieu anaérobie, ont été étudiés par PCR (polymerase chain reaction) microbienne, technique consistant à amplifier spécifiquement un fragment d'ADN pour le rendre détectable, mettant en évidence une diminution significative du nombre de bactéries au cours du traitement.

Des études par micro-puce ADN de l'expression génomique des β -défensines ont prouvé l'augmentation de leur sécrétion sous l'action de la composition de l'invention.

Les études effectuées ont montré que les compositions suivant l'invention ont pour effet de renforcer les défenses naturelles de la peau par libération de β -défensines-2 et -3 par les kératinocytes, qui limitent la prolifération microbienne, en particulier du fait de leur action sur les

bactéries Gram-négatif aérobies et anaérobies. De plus, l'acide hyaluronique utilisé a une action anti-inflammatoire limitant les réactions douloureuses par blocage des récepteurs TRPV 1 et 3.

5 Les études cliniques sur des animaux souffrant de plaies traumatiques ou chroniques, ont mis en évidence une réduction considérable du temps de cicatrisation de la plaie par comparaison avec un produit de référence à base d'une association de Centella asiatica à action cicatrisante et
10 d'huiles essentielles de romarin, de thym et de lavande à action antiseptique. La durée de cicatrisation, généralement comprise entre 7 et 15 jours pour des plaies aiguës, est diminuée de 3 à 4 jours avec la composition de l'invention. Dans le cas de plaies chroniques, un début de cicatrisation
15 est observé dès le 5^{ème} jour avec la composition de l'invention contrairement aux compositions usuelles, telles que la sulfadiazine, qui se montrent peu efficaces. L'efficacité de la cicatrisation est confirmée par une étude de marquage des facteurs de croissance montrant une sécrétion accélérée de ces
20 facteurs.

Les compositions selon la présente invention peuvent se présenter sous toutes les formes galéniques usuelles pour une application topique, notamment pour application topique externe. Elles peuvent se présenter par exemple sous forme de
25 solutions aqueuses ou hydro-alcooliques, de lotions micellaires, de solutions pour pulvérisation, de shampooings, de dispersions, de sérums, de lingettes, de patches, tulles ou pansements à libération contrôlée, de gels (aqueux, anhydres ou lipophiles), d'oléogels (gels lipidiques), de pommades, de
30 suspensions, de dispersions vésiculaires ioniques ou non ioniques, d'émulsions liquides ou semi-liquides (par exemple un lait), solide ou semi-solide. Les émulsions peuvent être du type huile dans eau (H/E) ou eau dans huile (E/H), par exemple des gels ou des crèmes.

35 Les excipients et supports utilisables pour la préparation des compositions conformes à la présente invention sont

ceux couramment utilisés dans les préparations à usage dermatologique ou vétérinaire, et choisis en fonction de la forme d'administration retenue. A titre d'exemple, on peut citer des émulsionnants, des épaississants, des gélifiants, des adoucissants, des conservateurs, des solubilisants, des agents de suspension ainsi que des bases lavantes et des parfums.

L'agent émulsionnant peut être choisi par exemple parmi des polymères carboxyvinyliques à haut poids moléculaire tels que le Carbopol[®], des polysorbates tels que le Tween 20[®] ou Tween 60[®], des esters de sorbitan et plus particulièrement un stéarate, un palmitate, ou un laurate de sorbitan tel que l'Arlacel[®]. On peut encore utiliser comme agent émulsionnant un dérivé d'acide stéarique ou palmitique, par exemple le stéarate de polyéthylène glycol, le stéarate de glycérol, le stéarate de PEG 100[®] (par exemple Arlacel 165[®]), un stéareth ou un cétéareth, un alcool gras tel qu'un alcool stéarylique, caprylique, ou cétéarylique, ou encore une silicone émulsionnable.

Les gélifiants et épaississants sont incorporés dans la composition pour en améliorer la fluidité. Ils peuvent être choisis par exemple parmi les polyacrylamides du type Carbopol, des copolymères acrylate/acide acrylique comme l'Aculyn[®], des acrylates réticulés comme le Carbopol Ultrez[®], des dérivés de cellulose comme l'hydroxypropyl cellulose, ou les gommes naturelles comme la gomme de xanthane.

Divers conservateurs peuvent être utilisés dans la composition de l'invention, tels que le phénoxyéthanol, le parahydroxybenzoate de méthyle (méthylparaben), le parahydroxybenzoate d'éthyle (éthylparaben), et le Seppicide HB[®] associant du phénoxyéthanol et des parahydroxybenzoates et présentant un spectre antimicrobien étendu.

Les agents hydratants et adoucissants utilisés dans la composition peuvent être par exemple choisis parmi le propy-

lène glycol, la glycérine, le butylène glycol et le beurre de Karité, ainsi que les alcools gras. Un agent de suspension approprié est par exemple une argile telle que bentonite ou smectite.

5 Les compositions conformes à la présente invention sont préparées par les techniques usuelles, en fonction de la forme d'administration choisie, les quantités voulues d'acide hyaluronique, ou de ses sels, étant mélangées avec l'argent, et éventuellement la chitine ou le chitosane, et les supports
10 et excipients, dans un milieu physiologiquement acceptable.

Par physiologiquement acceptable, au sens de la présente invention, on entend des supports et excipients d'un type couramment utilisé dans les compositions dermatologiques en médecine humaine et vétérinaire, neutres vis-à-vis des
15 principes actifs utilisés, ne présentant pas d'effet toxique et n'occasionnant aucun effet secondaire néfaste sur la peau.

Par exemple, dans le cas d'une crème, on peut procéder par dispersion d'une phase grasse dans une phase aqueuse pour obtenir une émulsion huile dans eau, ou inversement pour
20 préparer une émulsion eau dans huile, les principes actifs étant dans l'une ou l'autre phase.

La composition de l'invention, par exemple sous forme de crème, est appliquée de préférence deux à trois fois par jour sur la zone de la peau nécessitant le traitement, pendant une
25 période de temps pouvant aller de quelques jours à quatre semaines suivant la gravité de l'affection.

Les exemples suivants illustrent l'invention plus en détail sans en limiter la portée. Dans tous les exemples de compositions qui suivent, les parties sont exprimées en poids,
30 sauf indication contraire.

Exemple 1

On prépare une solution aqueuse en mélangeant à température ambiante les composants indiqués ci-après.

Argent métallique micronisé (10 μ m)	0,05
35 Acide hyaluronique PM 300	0,20

Chitosane	3,50
PEG 80 sorbitan laurate	5,00
Smectite	0,20
Eau déminéralisée	q.s.p. 100,00

5 L'argent métallique micronisé est un produit disponible dans le commerce sous la marque MicroSilver BG® (Impag). L'acide hyaluronique possède un poids moléculaire de 300 kDa (PrimalHyal 300®, Soliance).

Exemple 2

10 Par une technique classique, on prépare une émulsion fluide (lait) ayant la composition ci-après.

Argent métallique micronisé (10 µm)	0,02
Acide hyaluronique PM 300	0,10
Chitosane	2,50
15 Stéarate de polyéthylène glycol	2,00
Caprylyl méthicone	5,50
Eau déminéralisée	q.s.p. 100,00

L'argent micronisé et l'acide hyaluronique sont identiques à ceux de l'Exemple 1.

20 Exemple 3

On prépare une crème antiseptique par les techniques usuelles en mélangeant successivement les phases contenant les composants indiqués ci-après, les phases A et B étant mélangées à chaud (65-70°C).

25 Phase A	
Arlacel 165®	5,00
Lanette O®	2,00
Beurre de karité	2,00
Isononyl isonanoate	6,00
30 Phase B	
Eau	q.s.p. 100,00
Carbopol Ultrez®	0,25

	Phase C	
	Glycérine	5,00
	Argent métallique micronisé (MicroSilver)	0,10
	Phase D	
5	Acide hyaluronique (PrimalHyal 300)	0,05
	Eau	10,00
	Phase E	
	Conservateur	0,80
	Parfum	0,25
10	Le pH de la composition est ajusté à 5,8 par addition de soude 32%.	

Cette crème peut être utilisée en application sur les zones de la peau à traiter, une à deux fois par jour pendant une période de temps qui est déterminée par le praticien, et qui peut aller de une à trois semaines selon l'affection traitée.

Exemple 4

Une étude clinique de l'effet de l'association utilisée dans la présente invention a été faite sur 6 chiens porteurs de pathologies inflammatoires ayant entraîné des plaies aiguës traumatiques ou chroniques par lésion de grattage avec retard de cicatrisation.

Les traitements effectués antérieurement, notamment avec la sulfadiazine, s'étaient montrés inefficaces.

La composition de l'invention a été appliquée sous forme de lotion pour pulvérisation, deux fois par jour, directement sur la plaie à traiter. Les résultats ont été observés à 1 (J1), 2 (J2), 3 (J3), 5 (J5) et 7 (J7) jours après la 1^{ère} application.

Ces résultats sont regroupés dans le tableau ci-après.

Cas	Pathologie	Observations cliniques
1	Pyodermite profonde	Cicatrisation effective à J5
2	Retards de cicatrisation suite à une exérèse	Reprise de cicatrisation à J3

3	Plaie de léchage suite à blessure par épillet	Amélioration à J2 Cicatrisation à J7
4	Pyodermite interdiditée récurrente	Amélioration à J2 Cicatrisation à J7
5	Plaie chirurgicale surinfectée par léchage après amputation pour tumeur	Amélioration à J2 Cicatrisation à 80% à J5
6	Excoriations multiples liées à un prurit chronique atopique	Amélioration dès la première application

Ces résultats montrent que l'association de l'invention est efficace dans le traitement des plaies aiguës ou chroniques traumatiques post brûlures, infectieuses, ou compliquant certaines dermatoses (atopie, parasitose), ou post interventionnelles et qu'elle apporte une solution dans les cas où d'autres topiques se sont montrés inefficaces, notamment la sulfadiazine. Il faut souligner la rapidité de réponse (constatée le plus souvent dans les premières 48 heures) aux applications de la composition, ce qui la différencie des produits de référence comme la sulfadiazine où l'on ne constate jamais de réponse aussi rapide.

REVENDEICATIONS

1. Composition dermatologique, comprenant en association au moins de l'argent métallique et de l'acide hyaluronique ou un de ses sels.

2. Composition dermatologique selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'acide hyaluronique est de poids moléculaire compris entre 50 kDa et 2.000 kDa.

3. Composition dermatologique selon la revendication 2, caractérisée en ce que l'acide hyaluronique est de poids moléculaire compris entre 100 kDa et 1.000 kDa.

10 4. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le sel d'acide hyaluronique est choisi parmi les sels de métaux alcalins et alcalino-terreux.

5. Composition selon la revendication 4, caractérisée en ce que le sel d'acide hyaluronique est le hyaluronate de sodium, de potassium, de calcium ou de magnésium.

6. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'argent est sous forme de particules métalliques de dimension comprise entre 1 et 20 μm

20 7. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre de la chitine ou du chitosane.

8. Composition selon la revendication 7, caractérisée en ce qu'elle comprend entre 0,1 et 10% en poids d'acide hyaluronique, entre 0,001 et 1% en poids d'argent métallique et entre 0,1 et 15% en poids de chitosane ou de chitine, par rapport au poids total de la composition.

9. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle est présentée sous forme pour application topique externe.

30 10. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre un ou plusieurs actifs secondaires choisis parmi un

agent cicatrisant, un anti-inflammatoire, un anti-infectieux et une vitamine telle que la vitamine A ou E.

11. Composition comprenant au moins de l'argent métallique et de l'acide hyaluronique ou un de ses sels, en association, pour utilisation en médecine vétérinaire dans le traitement des plaies cutanées et leur cicatrisation.



**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

N° d'enregistrement
national

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

FA 754218
FR 1157144

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	DE 10 2007 044583 A1 (DECKNER PETER G [DE]) 9 avril 2009 (2009-04-09)	1,9-11	A61K31/351
Y	* alinéas [0011] - [0013]; revendications *	1-11	A61K33/38 A61Q17/00

X	DE 10 2007 044202 A1 (DECKNER PETER G [DE]) 19 mars 2009 (2009-03-19)	1,4,5,9, 10	
Y	* alinéas [0009] - [0012]; revendication 1 *	1-11	

X	WO 2010/127647 A1 (DECKNER PETER G [DE]) 11 novembre 2010 (2010-11-11)	1,4,5, 9-11	
Y	* pages 3-4 * * pages 7-8 * * revendications *	1-11	

X	WO 2009/036714 A1 (DECKNER PETER G [DE]) 26 mars 2009 (2009-03-26)	1,4,5, 9-11	
Y	* le document en entier *	1-11	

X	DE 10 2005 008299 A1 (ICB INVEST CONSULTING BETEILIG [AT]) 28 décembre 2006 (2006-12-28)	1,6,9,10	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
Y	* alinéas [0011], [0014], [0015], [0028]; revendications 1,2,7,6,16; exemples 3,4 *	1-11	A61K

X	WO 2004/112805 A1 (JOHNSON & JOHNSON MEDICAL LTD [GB]; TROTTER PATRICK [GB]; JAMPANI HANU) 29 décembre 2004 (2004-12-29)	1,4,5,9	
	* page 5, ligne 1-7; revendications 1-3,6,14 * * page 6, ligne 5-10 * * page 8, ligne 25-32 *		

	-/--		
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
22 février 2012		Gradassi, Giulia	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		T : théorie ou principe à la base de l'invention	
X : particulièrement pertinent à lui seul		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.	
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie		D : cité dans la demande	
A : arrière-plan technologique		L : cité pour d'autres raisons	
O : divulgation non-écrite		
P : document intercalaire		& : membre de la même famille, document correspondant	

2

EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)



**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

N° d'enregistrement
national

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

FA 754218
FR 1157144

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		
Y	EP 0 138 572 A2 (FIDIA SPA [IT]) 24 avril 1985 (1985-04-24) * page 3, alinéa 2 * * page 15, ligne 1-6 * * pages 18-21 * * revendications 17,19 * -----	1-11	
Y	MUZZARELLI R A A ET AL: "BIOCHEMISTRY, HISTOLOGY AND CLINICAL USES OF CHITINS AND CHITOSANS IN WOUND HEALING", EXS, BIRKHAUSER VERLAG, BASEL, CH, vol. 87, 1 janvier 1999 (1999-01-01), pages 251-264, XP008019129, ISSN: 1023-294X * abrégé * * page 252, alinéa 4 * * page 253, alinéa 5 - page 254, alinéa 3 *	7,8	
Y	OKAMOTO YOSHIHARU ET AL: "Application of polymeric N-acetyl-D-glucosamine (chitin) to veterinary practice", JOURNAL OF VETERINARY MEDICAL SCIENCE, vol. 55, no. 5, 1993, pages 743-747, XP002670010, ISSN: 0916-7250 * abrégé; tableaux 1,2 * * page 745, colonne de gauche, alinéa 5 - page 747, colonne de gauche, dernier alinéa * ----- -/--	7,8	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
22 février 2012		Gradassi, Giulia	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS			
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		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	



**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

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

N° d'enregistrement
national

FA 754218
FR 1157144

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		
Y	<p>ANONYMOUS: "Sansil animal - Die Wundheilpflege - Creme - 50 ml", internet</p> <p>, 6 octobre 2010 (2010-10-06), XP002670011, Extrait de l'Internet: URL:http://web.archive.org/web/20101006091323/http://www.hundeshop.de/gesundheit/sansil-animal--die-wundheil-und-pflegecreme-mit-silber.php [extrait le 2012-02-20] * le document en entier *</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-11	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
		Date d'achèvement de la recherche	Examineur
		22 février 2012	Gradassi, Giulia
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		<p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>	
<p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p>			

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 1157144 FA 754218**

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 22-02-2012

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
DE 102007044583 A1	09-04-2009	AUCUN	
DE 102007044202 A1	19-03-2009	AUCUN	
WO 2010127647 A1	11-11-2010	AUCUN	
WO 2009036714 A1	26-03-2009	DE 102007044582 A1 WO 2009036714 A1	09-04-2009 26-03-2009
DE 102005008299 A1	28-12-2006	AUCUN	
WO 2004112805 A1	29-12-2004	EP 1635850 A1 ES 2313031 T3 WO 2004112805 A1	22-03-2006 01-03-2009 29-12-2004
EP 0138572 A2	24-04-1985	AR 231992 A1 AU 575861 B2 AU 3414884 A BE 900810 A2 CA 1205031 A1 CH 666897 A5 DE 3482812 D1 DK 485384 A EP 0138572 A2 ES 8507573 A1 FI 843990 A FR 2553099 A1 HK 66091 A HU 195523 B IE 57931 B1 IN 163192 A1 LU 85582 A1 NO 844054 A PT 79339 A SG 59491 G	30-04-1985 11-08-1988 18-04-1985 11-04-1985 27-05-1986 31-08-1988 30-08-1990 12-04-1985 24-04-1985 16-12-1985 12-04-1985 12-04-1985 30-08-1991 30-05-1988 19-05-1993 20-08-1988 04-06-1985 12-04-1985 01-11-1984 23-08-1991