

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

①① N° de publication : **3 066 390**

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

②① N° d'enregistrement national : **17 54363**

⑤① Int Cl⁸ : **A 61 K 31/702** (2017.01), A 61 L 15/28, A 61 L 15/44,
A 61 P 17/02

⑫

BREVET D'INVENTION

B1

⑤④ UTILISATION DE COMPOSES OLIGOSACCHARIDIQUES POUR TRAITER LES PLAIES DES PATIENTS DIABETIQUES ARTERIOPATIQUES.

②② Date de dépôt : 17.05.17.

③③ Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public
de la demande : 23.11.18 Bulletin 18/47.

④⑤ Date de la mise à disposition du public du
brevet d'invention : 12.07.19 Bulletin 19/28.

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) : *URGO RECHERCHE INNOVATION
ET DEVELOPPEMENT Société par actions simplifiée*
— FR.

⑦② Inventeur(s) : BOHBOT SERGE.

⑦③ Titulaire(s) : *URGO RECHERCHE INNOVATION ET
DEVELOPPEMENT Société par actions simplifiée.*

⑦④ Mandataire(s) : CABINET PLASSERAUD.

FR 3 066 390 - B1



UTILISATION DE COMPOSES OLIGOSACCHARIDIQUES POUR TRAITER LES PLAIES DES PATIENTS DIABETIQUES ARTERIOPATIQUES

La présente invention a pour objet un oligosaccharide polysulfaté synthétique ayant 1 à
5 4 unités oses, ses sels, ou ses complexes, pour son utilisation pour traiter l'ulcère du pied du
diabétique chez des patients artériopathiques, en particulier pour activer la cicatrisation de
l'ulcère du pied du diabétique chez des patients artériopathiques.

La cicatrisation d'une plaie est un phénomène biologique naturel, les tissus mammifères
étant capables de réparer des lésions localisées par des processus de réparation et de
10 régénération qui leur sont propres.

La rapidité et la qualité de la cicatrisation d'une plaie dépendent de l'état général de
l'organisme atteint, de l'étiologie de la plaie, de l'état et de la localisation de la plaie, et de la
survenue ou non d'une infection, ainsi que des facteurs génétiques prédisposant ou non à des
troubles de la cicatrisation.

15 La cicatrisation naturelle d'une plaie se déroule principalement selon trois phases
successives, chacune de ces phases étant caractérisée par des activités cellulaires spécifiques
qui font progresser le processus de réparation selon des séquences chronologiques précises :
la phase inflammatoire, la phase de granulation (ou phase proliférative), et la phase de
maturation.

20 La première phase, la phase inflammatoire, débute dès la rupture des vaisseaux sanguins
qui déclenche la formation d'un caillot (coagulation du sang) principalement composé de
fibrine et de fibronectine, et qui va constituer une matrice provisoire. Cette matrice comble en
partie la lésion et va permettre la migration au sein de la zone lésée des cellules
inflammatoires recrutées pour assurer la détersion de la plaie. Les plaquettes présentes vont
25 également libérer des facteurs (par exemple cytokine, facteurs de croissance) permettant le
recrutement des cellules de la cicatrisation comme les cellules inflammatoires (les
polynucléaires neutrophiles et les macrophages), les fibroblastes et les cellules endothéliales.

La seconde phase correspond au développement du tissu de granulation. On observe
d'abord une colonisation de la blessure par prolifération des fibroblastes. Puis, la migration
30 des cellules endothéliales à partir des vaisseaux sains va permettre la formation de nouveaux
vaisseaux sanguins (néovascularisation), ou angiogénèse, du tissu lésé. Cette étape

d'angiogenèse est fondamentale pour amorcer la cicatrisation. Dans le tissu de granulation, les fibroblastes sont activés et vont se différencier en myofibroblastes présentant des propriétés contractiles importantes, générées par les microfilaments d'actine, permettant la contraction de la plaie.

5 La troisième phase du processus de réparation, la maturation, s'accompagne d'un remodelage du tissu de granulation. Une partie de la matrice extracellulaire est digérée par des protéases (essentiellement des métallo-protéases matricielles (MMP) et des élastases), et on observe une réorganisation progressive de la matrice extracellulaire. Progressivement, le collagène de type III, majoritaire dans le tissu de granulation, est remplacé par le collagène de
10 type I, principal composant matriciel du derme. A la fin de la phase de maturation, les fibroblastes, myofibroblastes et cellules vasculaires voient leur prolifération et/ou leur activité réduites. Puis les cellules excédentaires meurent par apoptose. Parallèlement au remodelage de la matrice extracellulaire et à l'apoptose des cellules excédentaires, l'état inflammatoire diminue progressivement. Cette phase est la plus longue : au bout d'un an environ, la cicatrice
15 se remodèle, elle n'est plus rouge, ni rigide, ne provoque plus de douleur et elle s'aplanie.

Néanmoins, certains types de plaies ne cicatrisent pas correctement, les 3 étapes clés du processus se déroulant de manière anormale et ce, malgré la mise en place des meilleures conditions physico-chimiques et biologiques possibles. En effet la rapidité et la qualité de la cicatrisation d'une plaie dépendent de facteurs intrinsèques et extrinsèques. Ce processus de
20 réparation peut donc être anormalement prolongé selon :

- l'étiologie de la plaie ;
- son état et sa localisation ;
- la survenue d'une infection causée par la présence de certains agent infectieux comme *Staphylococcus aureus* ou *Pseudomonas aeruginosa* ;
- 25 - l'existence d'une pathologie préexistante (comme le diabète, une déficience immunitaire, une insuffisance veineuse, etc...) ;
- l'environnement extérieur ; ou
- des facteurs génétiques prédisposant ou non à des troubles de la cicatrisation.

Parmi ces plaies, on retrouve les plaies chroniques telles que les ulcères veineux, les
30 escarres ou les plaies caractéristiques des sujets diabétiques. Les plaies chroniques se définissent par une absence de cicatrisation après un délai de 6 semaines à compter de l'apparition de la plaie et ce quel que soit le traitement appliqué. Pour traiter ce type de plaies, il peut être crucial d'accélérer le processus de cicatrisation.

Les plaies du diabétique sont caractérisées comme étant un type très particulier de plaies chroniques, présentant des spécificités propres.

Le diabète est une maladie toujours plus répandue. Selon de récentes estimations, environ 285 millions de personnes dans le monde en souffrent, un chiffre qui devrait atteindre 439 millions d'individus d'ici 2030. Les diabétiques sont exposés à différentes complications liées à leur maladie. Parmi celles-ci figurent l'augmentation de l'incidence des accidents cardiovasculaires tels que les infarctus du myocarde, les AVC et des complications microvasculaires telles que la rétinopathie (pouvant aboutir à la cécité) et la néphropathie (pouvant aboutir à une insuffisance rénale). L'une des complications les plus dramatiques du diabète est l'amputation. On estime qu'à travers le monde, une personne est amputée d'un membre inférieur du fait du diabète toutes les 30 secondes et que 85 % de ces amputations sont précédées d'un ulcère du pied (Fédération Internationale du Diabète, FID 2005). Environ 15 % des personnes atteintes de diabète développeront un ulcère du pied au cours de leur vie.

L'ulcère du pied diabétique (UPD ou DFU en anglais) est défini par « une plaie profonde localisée sous la cheville chez un patient diabétique, indépendamment de sa durée » (FID, 2005). En effet, la cause première de l'absence de cicatrisation de ces plaies diabétiques est liée à une biodisponibilité du glucose exacerbée. Celle-ci induit de nombreuses modifications physiologiques et métaboliques, telles qu'un épaissement de la peau, un stress oxydatif important pouvant conduire à une neuropathie ou à une artériopathie. L'artériopathie et la neuropathie sont donc deux facteurs de risque majeurs distincts de retard de la cicatrisation des plaies diabétiques, et plus particulièrement des plaies du pied diabétique.

Les ulcères du pied du diabétique sont classés en différentes catégories. On retrouve d'un côté les ulcères du pied diabétique du patient neuropathique et d'un autre côté les ulcères du pied diabétique des patients artériopathiques qui se distinguent nettement des ulcères du pied diabétique du patient neuropathique par la présence d'une atteinte ischémique (caractérisée notamment par la diminution de l'apport sanguin artériel à un organe). Ainsi, le pied diabétique du patient neuropathique se caractérise généralement par un pied chaud, bien perfusé et un pouls pédieux palpable. De plus, le patient neuropathique présente une perte de sensibilité très nette, voire totale au niveau de sa lésion. L'ulcération est souvent localisée sur la plante du pied, sous une callosité négligée soumise à une forte pression plantaire. A

l'inverse, le pied diabétique du patient artériopathique est quant à lui froid avec un pouls
pédieux qui n'est pas palpable. En général, il est douloureux, car la sensibilité du patient n'est
ici peu ou pas altérée. Néanmoins, ce type de patient présente une altération plus ou moins
prononcée au niveau des vaisseaux de la plaie, allant d'une simple diminution de l'apport
5 sanguin à une nécrose irréversible des différents tissus vasculaires pouvant conduire à une
amputation au niveau de la zone altérée voire au-delà. Pour ce type de patient, les ulcères se
situent en partie au niveau de la plante du pied, mais aussi fréquemment au bout des orteils
ou dans des zones situées derrière le talon. Les différences cliniques majeures entre les formes
d'ulcères du pied du diabétique imposent donc des traitements bien distincts. Pour le
10 traitement de l'ulcère neuropathique, il est souhaitable d'éliminer le plus possible de tissus
nécrotiques et de callosités afin de relancer le processus cicatriciel. A l'inverse, il convient de
ne pas débrider un ulcère ischémique sous peine d'altérer la phase de néoangiogénèse
préalable à la reprise du processus de cicatrisation classique. De plus, les patients atteints
d'ulcères neuropathiques cicatrisent en moyenne deux à quatre fois plus rapidement que les
15 patients atteints d'ulcère ischémique, l'ischémie entravant significativement le processus de
cicatrisation et augmentaient les risques infectieux, comme il ressort par exemple de l'étude
« Comparison of characteristics and healing course of diabetic foot ulcers by etiological
classification : neuropathic, ischemic and neuroischemic », Totsu RR et al., J Diabetes
Complications, 2014 Jul_Aug ; 28(4) :528-35. Ainsi, les traitements proposés à ce jour pour
20 l'ulcère du pied du diabétique chez des patients neuropathiques sont inadaptés et non
transposables aux patients artériopathiques. A ce jour, pour les plaies ischémiques, aucun
traitement (substitut cutané, facteur de croissance, pansement ou dispositif médical) n'a fait la
preuve de son efficacité.

On reste donc à la recherche d'un traitement efficace de l'ulcère du pied du diabétique
25 chez des patients artériopathiques dont l'ischémie complexifie significativement la guérison.

L'invention a pour objet, selon un premier aspect, un oligosaccharide polysulfaté
synthétique ayant 1 à 4 unités oses, ses sels, ou ses complexes, pour son utilisation pour traiter
l'ulcère du pied du diabétique chez des patients artériopathiques.

L'invention a également pour objet, selon un deuxième aspect, une composition
30 pharmaceutique comprenant un oligosaccharide polysulfaté synthétique ayant 1 à 4 unités
oses, ses sels, ou ses complexes, pour son utilisation pour traiter l'ulcère du pied du
diabétique chez des patients artériopathiques.

Patients artériopathiques

On entend par « patients artériopathiques » au sens de la présente demande, des patients diabétiques présentant une ischémie.

La distinction entre les patients neuropathiques et les patients présentant une ischémie est clairement établie par la classification du Texas décrite dans les publications « A comparison of two diabetic foot ulcer classification systems: the Wagner and the University of Texas wound classification systems ». Oyibo SO et al. , Diabetes Care. 2001 Jan;24(1): 84-8 et « **A new classification of diabetic foot complications : a simple and effective teaching tool** », **Dr Amit Kumar C Jain et al. , The Journal of Diabetic Foot Complications, 2012; Volume 4, Issue 1, No. 1, Pages 1-5]**, qui procède à une classification en deux dimensions comme repris dans les tableaux ci-après :

DEGRE DE PROFONDEUR DE L'ATTEINTE			
0	I	II	III
Lésion pré- ou post-ulcérée, totalement épithélialisée	Plaie superficielle n'atteignant pas les tendons, la capsule ou l'os	Plaie pénétrant les tendons, la capsule	Plaie pénétrant l'os ou l'articulation

STADE	CONSTATATION CLINIQUE
A	Pas d'infection ni d'ischémie
B	Infection mais pas d'ischémie
C	Ischémie mais pas d'infection
D	Infection et ischémie

15 Les patients artériopathiques objets de la présente demande se trouvent dans des catégories IC et IIC alors que les patients neuropathiques se trouvent dans la classe IA.

L'ischémie peut être confirmée, en premier lieu, par la mesure de l'index de pression brachiale à la cheville inférieur ou égale à 0,9, de préférence inférieur à 0,8 et/ou la mesure de l'index de pression brachiale du gros orteil inférieur ou égale à 0,7.

20 L'ischémie peut encore être confirmée une pression systolique de la cheville supérieure ou égale à 70 mmHg et/ou une pression systolique du gros orteil supérieure ou égale à 50 mmHg.

La mesure de l'un ou plus de ces paramètres permet d'identifier la population de les patients artériopathies objets de l'invention.

Selon un mode particulier de réalisation, les patients artériopathiques objets de la présente demande présentent :

5 - un index de pression brachiale à la cheville inférieur ou égale à 0,9, de préférence inférieur à 0,8 ou la mesure de l'index de pression brachiale du gros orteil inférieur ou égale à 0,7,

et

10 - une pression systolique de la cheville supérieure ou égale à 70 mmHg et/ou une pression systolique du gros orteil supérieure ou égale à 50 mmHg.

Oligosaccharides polysulfatés synthétiques ayant 1 à 4 unités oses

15 Les oligosaccharides utilisés dans le cadre de la présente invention sont des oligomères synthétiques formés de 1 à 4 unités d'oses, de préférence de 1 à 3 unités d'oses, et plus préférentiellement de 1 ou 2 unités d'oses, généralement liées entre elles par liaison glycosidique alpha ou bêta. En d'autres termes, il s'agit de mono, di, tri ou tétrasaccharides, et de préférence de mono ou disaccharides.

20 Il n'y a pas de limitation particulière concernant la nature des unités oses de ces polysaccharides. De préférence, il s'agira de pentoses ou d'hexoses. A titre d'exemple de monosaccharide, on peut citer le glucose, le galactose ou le mannose. A titre d'exemple de disaccharide, on peut citer le maltose, le lactose, le sucrose ou le tréhalose. A titre d'exemple de trisaccharide, on peut citer le mélézitose. A titre d'exemple de tétrasaccharide, on peut citer le stachyose.

De préférence, l'oligosaccharide est un disaccharide, et de préférence encore le sucrose.

25 On entend par "oligosaccharide polysulfaté" au sens de la présente demande un oligosaccharide dont au moins deux, et de préférence tous les groupes hydroxyles de chaque ose ont été substitués par un groupe sulfate.

De préférence, l'oligosaccharide polysulfaté utilisé dans le cadre de la présente demande est le sucrose octasulfate.

Les oligosaccharides polysulfatés utilisés dans le cadre de la présente invention peuvent se présenter sous forme de sels ou complexes.

5 A titre d'exemple de sels, on peut citer les sels de métal alcalin tels que les sels de sodium, de calcium ou de potassium; les sels d'argent ; ou encore les sels d'acide aminé.

A titre d'exemple de complexes, on peut citer les complexes d'hydroxyaluminium.

Dans le cadre de la présente invention, des composés particulièrement préférés sont les suivants :

- 10 - le sel de potassium du sucrose octasulfate ;
- le sel d'argent du sucrose octasulfate ; et
- le complexe hydroxyaluminium du sucrose octasulfate, appelé communément sucralfate.

15 En particulier, dans le cadre de la présente invention, les oligosaccharides polysulfatés utilisés sont de préférence les sels de potassium plutôt que les sels d'aluminium du sucrose octasulfate.

Les oligosaccharides polysulfatés utilisés dans le cadre de la présente invention peuvent se présenter sous forme de poudre micronisée ou sous forme solubilisée.

20 Un exemple d'oligosaccharide polysulfaté utilisé dans le cadre de la présente invention est le sel de potassium du sucrose octasulfate (connu sous l'abréviation KSOS), commercialisé dans le produit Urgotul® Start par les Laboratoires URGO.

25 Selon un mode particulier de réalisation, l'oligosaccharide polysulfaté synthétique selon l'invention est mis en œuvre à une concentration supérieure ou égale à 70 mg/mL, de préférence supérieure ou égale à 100 mg/mL. Selon un mode préféré de réalisation, l'oligosaccharide polysulfaté synthétique selon l'invention est mis en œuvre à une concentration comprise entre 100 mg/mL et 1000 mg/mL.

Composition

L'invention a également pour objet une composition pharmaceutique comprenant l'oligosaccharide polysulfaté synthétique précédemment décrit, pour son utilisation pour traiter l'ulcère du pied du diabétique chez des patients artériopathiques.

5

Substance active additionnelle

D'une façon générale, les composés oligosaccharides selon l'invention pourront être utilisés seuls ou en mélange de deux ou plus d'entre eux, ou encore en combinaison avec une (ou plusieurs) autre(s) substance(s) active(s).

10 De manière générale, les actifs sont choisis parmi les anti-bactériens, les antiseptiques, les anti-douleurs, les anti-inflammatoires, les actifs favorisant la cicatrisation, les agents dépigmentants, les antiprurigineux, les filtres UV, les agents apaisants, les agents hydratants, les agents anti-oxydants, et leurs mélanges.

De manière générale, les actifs sont choisis parmi :

15 - les anti-bactériens tels que le Polymyxine B, les pénicillines (Amoxicilline), l'acide clavulanique, les tétracyclines, la Minocycline, la chlorotétracycline, les aminoglycosides, l'Amikacine, la Gentamicine, la Néomycine, l'argent et ses sels (Sulfadiazine argentique), les probiotiques, des sels d'argent ;

20 - les antiseptiques tels que le mercuriothiolate de sodium, l'éosine, la chlorhexidine, le borate de phénylmercure, l'eau oxygénée, la liqueur de Dakin, le triclosan, le biguanide, l'hexamidine, le thymol, le Lugol, la Povidone iodée, le Merbromine, le Chlorure de Benzalkonium et de Benzethonium, l'éthanol, l'isopropanol ;

- les anti-douleurs tels que le Paracétamol, la Codéine, le Dextropropoxyphène, le Tramadol, la Morphine et ses dérivés, les Corticoïdes et dérivés ;

25 - les anti-inflammatoires tels que les Glucocorticoïdes, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, l'Aspirine, l'Ibuprofène, le Kétoprofène, le Flurbiprofène, le Diclofénac, l'Acéclofénac, le Kétorolac, le Méloxicam, le Piroxicam, le Ténoxicam, le Naproxène, l'Indométacine, le Naproxinod, le Nimésulide, le Célécoxib, l'Etoricoxib, le Parécoxib, le Rofécoxib, le Valdécoxib, la Phénylbutazone, l'acide niflumique, l'acide méfénamique ;

- les actifs favorisant la cicatrisation tels que le Rétinol, la Vitamine A, la Vitamine E, la N-acétyl-hydroxyproline, les extraits de *Centella Asiatica*, la papaïne, les silicones, les huiles essentielles de thym, de niaouli, de romarin et de sauge, l'acide hyaluronique, l'Allantoïne, - Hema'tîte (gattefossé), Vitamine C, TEGO Pep 4-17(evonik), Toniskin (silab), Collageneer
 5 (Expanscience), Timecode (Seppic), Gatuline skin repair (gattefossé), Panthenol, PhytoCellTec Alp Rose (Mibelle Biochemistry), Erasyal(libragen), Serilesine (Lipotec), Heterosides de Talapetraka (beyer), Stoechiol(codif), macarose (Sensient), Dermaveil (Ichimaru Pharcos), Phycosaccharide AI (Codif);

- les agents dépigmentants tels que l'acide kojique (Kojic Acid SL[®] - Quimasso (Sino
 10 Lion)), l'Arbutine (Olevatin[®] - Quimasso (Sino Lion)), le mélange de palmitoylpropyl de sodium et d'extrait de nénuphar blanc (Sepicalm[®] - Seppic), l'undécylénoyl phénylalanine (Sepiwhite[®] - Seppic),

- les antiprurigineux : hydrocortisone, enoxolone, diphenhydramine, antihistaminique à application locale anti H1

15 - les actifs hydratants tels que xpermoist (lipotec), Acide hyaluronique, Urée, acides gras, Glycérine, Cires, Exossine(unipex)

- les filtres UV tels que Parsol MCX, Parsol 1789

- les agents apaisants tels que de la camomille, du bisabolol, du xanthalène, de l'acide glycyrrhébénique, tanactine (CPN), Calmiskin (Silab),

20 - les agents anti-oxydants, tels que la vitamine E.

Selon un mode préféré de réalisation, les composés oligosaccharides selon l'invention peuvent être utilisés en combinaison avec un agent anti-oxydant.

Galénique

25 Les oligosaccharides polysulfatés synthétiques utilisés dans le cadre de la présente invention peuvent administrés par voie topique, et notamment mis en œuvre au sein d'une formulation galénique, comme par exemple un gel, une solution, une émulsion, une crème, des granules, des capsules de tailles variables allant du nano ou micromètre au millimètre, qui permettra leur application au niveau de la plaie. Alternativement, les composés utilisés dans le
 30 cadre de la présente invention peuvent être mis en œuvre au sein d'une solution pour injection sous-cutanée.

S'ils sont employés en mélange de deux ou plusieurs d'entre eux ou encore en combinaison avec une ou plusieurs autres substances actives, ces composés pourront être incorporés dans la même formulation galénique ou dans des formulations galéniques distinctes.

- 5 Bien entendu, la quantité d'oligosaccharides polysulfatés synthétiques selon l'invention utilisée dans la formulation galénique est adaptée en fonction de la cinétique recherchée ainsi que des contraintes spécifiques liées à sa nature, solubilité, résistance à la chaleur, etc.

Pansement

- 10 De manière préférentielle, les composés oligosaccharides polysulfatés synthétiques utilisés dans le cadre de la présente invention, ou une formulation galénique les contenant, seront intégrés à un pansement.

- 15 Les composés oligosaccharides polysulfatés synthétiques, et notamment le sel de potassium de sucrose octasulfate ou une formulation galénique le contenant pourra être incorporé dans un élément quelconque de la structure d'un pansement sous réserve que ce composé puisse entrer directement ou indirectement en contact avec la surface de la plaie.

De préférence et afin de favoriser une action rapide, ce composé (ou une formulation galénique le contenant) sera incorporé dans la couche du pansement qui vient en contact avec la plaie ou déposé sur la surface du pansement qui vient en contact avec la plaie.

- 20 Avantageusement, le sel de potassium du sucrose octasulfate (ou une formulation galénique le contenant) pourra ainsi être déposé, de façon continue ou discontinue, sur la surface destinée à venir au contact de la plaie :

- soit sous forme liquide, par exemple par vaporisation d'une solution ou suspension le contenant ;

- 25 - soit sous forme solide, par exemple par tamisage d'une poudre le contenant.

La couche ou surface venant en contact avec la plaie pourra être constituée par exemple d'un matériau absorbant telle qu'une mousse absorbante hydrophile en polyuréthane ; un matériau textile telle qu'une compresse, comme par exemple un non tissé, un film, un voile de fibres ; un matériau adhésif absorbant ou non ; une structure interface adhérente ou non.

De façon alternative, la couche ou surface venant en contact avec la plaie pourra être constituée par exemple d'une trame textile, de préférence en polyester telle que décrite dans la demande de brevet WO 01/70285 ou dans la demande de brevet WO2013/093298 sur laquelle sera enrobée, ou enduite, une matrice élastomérique comprenant un oligosaccharide polysulfaté synthétique ayant 1 à 4 unités oses, ses sels, ou ses complexes., en particulier un sel de potassium de sucrose octasulfate, telle que décrite dans la demande de brevet WO2008/149035 ou dans la demande WO 2014/009488.

L'invention a ainsi pour objet un pansement comprenant une trame textile enduite d'une matrice élastomérique comprenant un oligosaccharide polysulfaté synthétique ayant 1 à 4 unités oses, ses sels, ou ses complexes, en particulier un sel de potassium de sucrose octasulfate, pour son utilisation pour traiter l'ulcère du pied du diabétique chez des patients artériopathiques.

De façon générale, on pourra jouer sur la galénique ou la structure du pansement pour obtenir un profil de relargage du sel de potassium de sucrose octasulfate spécifique, rapide ou retardé, selon les besoins.

Bien entendu, la quantité de sel de potassium de sucrose octasulfate utilisée dans la formulation galénique ou dans le pansement sera adaptée en fonction de la cinétique recherchée ainsi que des contraintes spécifiques liées à sa nature, solubilité, résistance à la chaleur, etc.

Par pansement, on entend désigner, au sens de la présente demande, tous types de pansements utilisés pour le traitement des plaies.

Typiquement, un pansement comprend au moins une couche ou matrice, adhésive ou non.

Les composés oligosaccharides polysulfatés synthétiques selon l'invention, ou une formulation galénique les contenant, peuvent être incorporés dans un élément quelconque de la structure d'un pansement, par exemple dans la matrice.

De préférence, et afin de favoriser une action rapide, ce composé (ou une formulation galénique le contenant) peut être incorporé dans la couche du pansement qui vient en contact avec la plaie ou déposé sur la surface de la couche du pansement qui vient en contact avec la plaie.

De telles techniques de dépôt sont bien connues de l'homme de l'art et certaines sont par exemple décrites dans la demande de brevet WO 2006/007814.

Selon une variante de l'invention, le composé oligosaccharide polysulfaté synthétique selon l'invention peut être incorporé dans un pansement absorbant à base de fibres gélifiantes, comme par exemple le produit AQUACEL® commercialisé par la société CONVATEC.

Très souvent, lors de la pose de ces pansements, le personnel soignant maintient ces derniers en place à l'aide d'une bande ou recouvre ces derniers d'un élément secondaire tel qu'un second pansement absorbant ou une bande de contention. Il est donc utile que le pansement reste fixé sur la plaie afin que le personnel soignant conserve les mains libres pour positionner ces éléments secondaires. D'une façon générale, tout type d'adhésif couramment employé dans les pansements pourra être utilisé à cet effet.

Afin de ne pas altérer les tissus sains ou les berges de la plaie, notamment lors du retrait du pansement, on préférera un adhésif ayant la propriété d'adhérer à la peau sans adhérer à la plaie.

A titre d'exemple d'un tel adhésif, on peut ainsi citer les adhésifs à base d'élastomères de silicone ou de polyuréthane, tels que les gels de silicone ou de polyuréthane, et les adhésifs hydrocolloïdes.

De tels adhésifs hydrocolloïdes sont notamment constitués d'une matrice élastomérique à base d'un ou plusieurs élastomères choisis parmi les polymères séquencés poly(styrène-oléfine- styrène) en association avec un ou plusieurs composés choisis parmi les plastifiants, tels que les huiles minérales, des résines tackifiantes et, si nécessaire, des antioxydants, dans laquelle est incorporée une quantité, de préférence faible, d'hydrocolloïdes (de 3 à 20% en poids) comme par exemple la carboxyméthylcellulose de sodium ou des polymères superabsorbants comme les produits commercialisés sous la dénomination LUQUASORB® par la société BASF.

Selon un mode préféré de réalisation, les composés oligosaccharides polysulfatés synthétiques utilisés dans le cadre de la présente invention, ou une formulation galénique les contenant, seront intégrés à un pansement comprenant un adhésif hydrocolloïde, ledit oligosaccharide polysulfaté étant incorporé dans ledit adhésif de préférence en une quantité comprise entre 1 et 15 % en poids, de préférence encore entre 5 et 10 % en poids, par rapport au poids de l'adhésif.

La formulation de tels adhésifs hydrocolloïdes est bien connue de l'homme de l'art et décrite par exemple dans les demandes de brevet FR 2 783 412, FR 2 392 076 et FR 2 495 473.

5 L'utilisation d'un filet d'adhésif sur le non tissé permet d'une façon particulièrement avantageuse de diminuer ou d'éviter le risque que de petites fibrilles du matériau textile viennent au contact de la plaie et s'accrochent aux tissus, en provoquant ainsi une sensation douloureuse au retrait, voire un obstacle au processus de cicatrisation de la plaie.

10 Selon une variante de réalisation préférée de la présente invention, le composé oligosaccharide polysulfaté synthétique selon l'invention est incorporé dans un tel adhésif à une concentration compatible avec sa solubilité et sa résistance à la chaleur.

Sur la base de ces critères, le composé oligosaccharide polysulfaté synthétique selon l'invention est utilisé de préférence en une quantité comprise entre 1 et 15% en poids, et de préférence encore entre 5 et 10% en poids, par rapport au poids total de l'adhésif.

15 Si l'on souhaite augmenter l'absorption de ce pansement non tissé, on pourra associer ce dernier avec une couche absorbante additionnelle, et de préférence une couche absorbante qui ne gélifie pas, comme en particulier une compresse telle que celle utilisée dans le produit URGOTUL® Duo ou URGOTUL® Trio, une mousse hydrophile absorbante, de préférence une mousse polyuréthane hydrophile présentant une capacité d'absorption supérieure à celle du non tissé telle que celle utilisée dans le produit CELLOSORB®.

20 Selon un mode préféré de réalisation, le composé oligosaccharide polysulfaté synthétique selon l'invention est incorporé dans un pansement non tissé, associé avec une couche absorbante additionnelle, et de préférence une couche absorbante qui ne gélifie pas, comme en particulier une compresse.

25 Selon un autre mode préféré de réalisation, le composé oligosaccharide polysulfaté synthétique selon l'invention est incorporé dans un pansement non tissé, associé avec une couche absorbante additionnelle, et de préférence une couche absorbante qui ne gélifie pas, comme en particulier une mousse hydrophile absorbante, de préférence une mousse polyuréthane hydrophile présentant une capacité d'absorption supérieure à celle du non tissé.

30 Le non tissé et la mousse peuvent être associés par des techniques bien connues de l'homme de l'art, par exemple par calandrage à chaud à l'aide d'une poudre thermofusible à base de polymères TPU/polycaprolactone.

Cette technique est couramment employée pour le liage entre eux de non tissés destinés au marché médical.

Enfin, cette mousse ou le non tissé (lorsque celui-ci est utilisé seul) peuvent être recouverts d'un support pour protéger la plaie de l'extérieur.

5 Ce support peut être de taille supérieure à celle des autres couches et rendu adhésif de façon continue ou discontinue sur sa face venant en contact avec la plaie afin d'optimiser le maintien du pansement lors de son usage, en particulier si la plaie se situe sur des zones corporelles non planes.

10 Ce support et son adhésif sont de préférence imperméables aux fluides mais très perméables à la vapeur d'eau afin de permettre une gestion optimale des exsudats absorbés par le pansement et éviter les problèmes de macération.

De tels supports sont bien connus de l'homme du métier et sont constitués par exemple de films respirants et imperméables tels que des films de polyuréthane, des complexes mousse/film ou non tissé/film.

15

Additifs

20 Outre les agents actifs, les composés oligosaccharides selon l'invention pourront être utilisés en combinaison avec un (ou plusieurs) additifs couramment utilisés dans la préparation des pansements. Ces additifs peuvent notamment être choisis parmi les parfums, les conservateurs, les vitamines, la glycérine, l'acide citrique, etc.

L'activité des oligosaccharides polysulfatés synthétiques selon l'invention a été mise en évidence dans les exemples non limitatifs suivants.

25 **EXEMPLE : Mise en évidence de l'effet du sel de potassium du sucrose octasulfate (KSOS) pour traiter l'ulcère du pied du diabétique chez des patients artériopathiques.**

On a conduit un essai randomisé contrôlé mené en double aveugle sur la base de 238 patients diabétiques artériopathiques répartis dans deux groupes parallèles de 119 patients chacun.

Les patients artériopathiques sont des patients présentant un diabète de type 1 ou 2 et une hémoglobine glyquée (HbA1c) $\leq 10\%$, et présentant un ulcère du pied du diabétique d'une surface comprise entre 1 et 30 cm².

5 Les patients se trouvent dans des catégories IC et IIC de la classification du Texas et présentent une ischémie caractérisée :

- Soit par un index de pression brachiale à la cheville $\leq 0,9$ combiné à une pression systolique du gros orteil ≥ 50 mmHg ou, si la mesure au gros orteil n'est pas possible (amputation), à une pression systolique de la cheville ≥ 70 mmHg ;

10 - Soit par un index de pression brachiale à la cheville $> 0,9$ combiné à une pression systolique du gros orteil ≥ 50 mmHg et à un index de pression brachiale du gros orteil $\leq 0,7$.

Après nettoyage de la plaie par une solution saline, on a appliqué au patient, soit un pansement comprenant un sel de potassium du sucrose octasulfate ou un pansement présentant la même structure mais ne contenant pas d'oligosaccharide polysulfaté.

15 Le pansement est constitué d'une trame textile ajourée en polyester enrobée par une matrice élastomérique, laquelle matrice est notamment décrite dans la demande de brevet WO 201009488.

Le pansement est changé tous les deux à quatre jours selon le niveau d'exsudation de la plaie et les patients sont traités pendant un maximum de 20 semaines.

20 Tous les mois, une évaluation clinique de la cicatrisation de la plaie est conduite sur la base des critères suivants :

- tolérance au traitement

- état de la peau périlésionnelle

- douleur de la plaie

25 - examen clinique de la plaie (tissus nécrotiques, tissus de granulation, escarres...)

- caractérisation de la plaie (dimension de la plaie, aspect général, analyse des berges, de la peau périlésionnelle, tracé des pourtours de la plaie pour suivre l'évolution dans le temps)

La présente étude a permis de mettre en évidence qu'un plus grand nombre de patients traités par le pansement selon l'invention comprenant un sel de potassium du sucrose octasulfate présentent une cicatrisation complète de l'ulcère par rapport aux patients traités par le pansement comparatif présentant la même structure mais ne contenant pas
5 d'oligosaccharide polysulfaté. En outre, la cicatrisation de la plaie traitée par le pansement selon l'invention est plus rapide que les plaies traitées par le pansement comparatif ne contenant pas d'oligosaccharide polysulfaté.

Il en résulte que les oligosaccharides polysulfatés, et en particulier le sel de potassium du sucrose octasulfate permet un traitement rapide et efficace de l'ulcère du pied du
10 diabétique chez les patients artériopathiques, en particulier présentant une ischémie.

REVENDEICATIONS

1. Oligosaccharide polysulfaté synthétique ayant 1 à 4 unités oses, ses sels, ou ses complexes, pour son utilisation pour traiter l'ulcère du pied du diabétique chez des patients artériopathiques.
5
2. Oligosaccharide selon la revendication 1, pour son utilisation pour activer la cicatrisation de l'ulcère du pied du diabétique chez des patients artériopathiques.
3. Oligosaccharide selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que sa concentration est supérieure ou égale à 70 mg/mL, de préférence 100 mg/mL, et plus
10 préférentiellement comprise entre 100 et 1000 mg/mL.
4. Oligosaccharide selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il comprend 1 à 3 unités oses, 1 ou 2 unités oses choisies de préférence parmi les pentoses et les hexoses, ainsi que les sels et complexes de ces composés.
5. Oligosaccharide selon l'une quelconque des revendications précédentes,
15 caractérisé en ce qu'il est choisi parmi :
 - le sel de potassium du sucrose octasulfate ;
 - le sel d'argent du sucrose octasulfate ; et
 - le complexe hydroxyaluminium du sucrose octasulfate.
6. Oligosaccharide selon l'une quelconque des revendications précédentes
20 caractérisé en ce que ce soit le sel de potassium de sucrose octasulfate.
7. Oligosaccharide selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il est mis en œuvre sous la forme d'une composition telle qu'un gel, une solution, une émulsion, une crème, des granules ou des capsules permettant une application directement au niveau de la plaie.
- 25 8. Composition pharmaceutique comprenant un oligosaccharide polysulfaté synthétique ayant 1 à 4 unités oses, ses sels, ou ses complexes, pour son utilisation pour traiter l'ulcère du pied du diabétique chez des patients artériopathiques.
9. Pansement comprenant un oligosaccharide polysulfaté synthétique ayant 1 à 4 unités oses, ses sels, ou ses complexes, en particulier un sel de potassium de sucrose

octasulfate, pour son utilisation pour traiter l'ulcère du pied du diabétique chez des patients artériopathiques.

- 5 10. Pansement selon la revendication 9, comprenant une trame textile enduite d'une matrice élastomérique, ladite matrice comprenant ledit oligosaccharide polysulfaté synthétique.

RAPPORT DE RECHERCHE

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

OBJET DU RAPPORT DE RECHERCHE

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

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

CONDITIONS D'ETABLISSEMENT DU PRESENT RAPPORT DE RECHERCHE

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

Le demandeur a maintenu les revendications.

Le demandeur a modifié les revendications.

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

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

Un rapport de recherche préliminaire complémentaire a été établi.

DOCUMENTS CITES DANS LE PRESENT RAPPORT DE RECHERCHE

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

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

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

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

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

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

NEANT

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

WO 03/035656 A1 (INTERALIA S R L [IT]; CALDERINI GABRIELLA [IT]; PROSDOCIMI MARCO [IT];) 1 mai 2003 (2003-05-01)

WO 2014/020031 A1 (FABRE PIERRE DERMO COSMETIQUE [FR]) 6 février 2014 (2014-02-06)

YOTSU RIE ROSELYNE ET AL: "Comparison of characteristics and healing course of diabetic foot ulcers by etiological classification: Neuropathic, ischemic, and neuro-ischemic type", JOURNAL OF DIABETES AND ITS COMPLICATIONS, vol. 28, no. 4, juillet 2014 (2014-07), pages 528-535, XP002778939,

WO 2015/177379 A2 (REPONEX PHARMACEUTICALS APS [DK]) 26 novembre 2015 (2015-11-26)

WO 2014/009488 A2 (URGO LAB [FR]) 16 janvier 2014 (2014-01-16)

AKARSH Y.G. & NISCHAL K.: "A comparative study of topical human placental extract with topical sucralfate in the management of diabetic foot ulcers", INTERNATIONAL JOURNAL OF CURRENT RESEARCH, vol. 8, no. 03, mars 2016 (2016-03), pages 28501-28503, XP002778940,

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

NEANT