

19 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

11 N° de publication :

2 918 565

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

21 N° d'enregistrement national :

07 05049

51 Int Cl⁸ : A 61 K 9/06 (2006.01), A 61 K 9/19, 8/02, 8/73, 31/722, 36/28, A 61 P 17/02, A 61 Q 19/00, C 08 B 37/08

12

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 12.07.07.

30 Priorité :

71 Demandeur(s) : BIOPHARMEX HOLDING SA — LU.

43 Date de mise à la disposition du public de la demande : 16.01.09 Bulletin 09/03.

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 :

72 Inventeur(s) : LAUGIER ELISABETH, GOUCHET FRANCK et PERRAUD JEAN PIERRE.

73 Titulaire(s) :

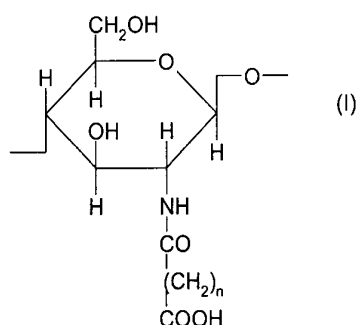
74 Mandataire(s) : CABINET PLASSERAUD.

54 HYDROGEL DE CARBOXYALKYLAMIDE DE CHITOSAN, SA PREPARATION ET SON UTILISATION COSMETIQUE ET DERMATOLOGIQUE.

57 La présente invention concerne un hydrogel de carboxyalkylamide de chitosan, caractérisé par le fait qu'il présente une valeur de pH proche de celui de la peau, compris entre 6,5 et 7,2, et par le fait que le carboxyalkylamide de chitosan est constitué de 40 à 90 % en moles de motifs N-carboxyalkylamide de D-glucosamine de formule (1)

à 15 % en moles de motifs N-acétyl-D-glucosamine.

La présente invention concerne également un produit de déshydratation d'un tel gel et l'utilisation cosmétique et/ou dermatologique du gel et du produit de déshydratation.



où n représente un nombre entier allant de 1 à 8, de 60 à 10 % en moles de motifs D-glucosamine protonés, et de 5

FR 2 918 565 - A1



**Hydrogel de carboxyalkylamide de chitosan, sa préparation
et son utilisation cosmétique et dermatologique**

La présente invention concerne un hydrogel
5 thixotrope de carboxyalkylamide de chitosan destiné au
traitement cosmétique et dermatologique de brûlures
cutanées.

La chitine est, avec la cellulose, un des polymères
naturels les plus répandus. On l'obtient par exemple à
10 partir de l'exosquelette de certains crustacées et
insectes. La chitine est constituée de motifs de N-
acétylglucosamine reliés entre eux par des liaisons bêta-
1,4. Le chitosan est le produit de désacétylation par
hydrolyse de la chitine, cette hydrolyse convertissant au
15 moins une partie des motifs de N-acétylglucosamine en
motifs glucosamine. On s'accorde généralement à désigner
par le terme « chitosan » la chitine présentant un taux
de désacétylation supérieur à 50 %. La désacétylation de
la chitine augmente généralement la solubilité dans l'eau
20 du polymère, mais cette solubilisation devient alors
dépendante du pH, autrement dit le chitosan présentant un
taux de désacétylation élevé, n'est soluble qu'en milieu
acide, généralement à un pH inférieur à 6, lorsqu'une
fraction suffisante de ses fonctions amine sont
25 protonées.

L'excellente biocompatibilité de ces deux polymères
et la biodégradabilité de la chitine et, dans une moindre
mesure, du chitosan sont connues depuis longtemps. On a
en outre décrit les propriétés bactériostatiques et
30 fungistatiques de ces polymères. On a par ailleurs mis en
évidence leur pouvoir d'activation de la cicatrisation de
lésions cutanées chroniques ou aiguës, superficielles

(épidermiques) ou profondes, c'est-à-dire touchant au derme.

Ainsi, la demande de brevet français FR 2 736 835 divulgue un pansement pour plaies chroniques à base de chitine ayant un taux de désacétylation au plus égal à 40 %. Ce pansement se présente sous forme d'un hydrogel transparent relativement rigide.

La demande internationale WO 03/068281 divulgue un pansement, non pas à base de chitine, mais à base de chitosan ayant un taux de désacétylation au moins égal à 60 %, de préférence compris entre 94 et 98 %. Ce pansement se présente également sous la forme d'une plaque d'une épaisseur comprise entre 1 et 10 mm, éventuellement immobilisée sur un support, ayant une tenue mécanique suffisante pour pouvoir être manipulée et posée sur la plaie à protéger et à traiter.

Enfin, le brevet US 6 124 273 divulgue un hydrogel à base de chitine réticulée contenant un principe actif, en particulier une protéine, destiné à être libéré vers la plaie.

La présente invention avait pour but de mettre à profit les propriétés cicatrisantes connues du chitosan non pas sous la forme d'un pansement à base d'hydrogel relativement rigide tel que décrit dans les documents de l'état de la technique ci-dessus, mais sous forme d'un produit plus facile d'utilisation, susceptible d'être appliqué aisément, comme une crème ou une pommade, si nécessaire sur des zones relativement larges de la peau. Une telle utilisation permettrait une utilisation du chitosan non seulement en tant que pansement à usage médical, mais également pour le traitement cosmétique de brûlures légères superficielles, dues par exemple à une exposition prolongée au soleil.

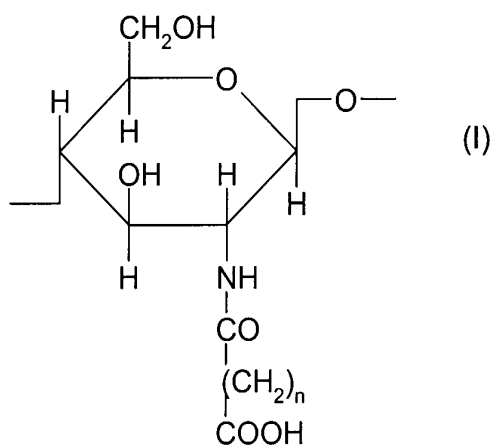
La Demanderesse s'est donc fixé pour but de mettre au point un hydrogel de chitosan thixotrope, c'est-à-dire un gel physique (par opposition à un gel chimique avec des points de réticulation par liaison covalente) qui, au repos, a la consistance d'un gel, mais qui, lorsqu'il est soumis à des forces de cisaillement, présente une viscosité suffisamment faible pour pouvoir être étalé facilement sur de grandes étendues de la peau. Cet hydrogel devra avoir un pH relativement proche de celui de la peau, de préférence compris entre 6,5 et 7,2. En effet, si des valeurs de pH en dehors de cette zone sont tout à fait compatibles avec une application sur la peau saine, la Demanderesse a constaté que le soulagement rapide et efficace de la douleur causée par des brûlures, superficielles ou profondes, n'était obtenu qu'au prix d'un ajustement du pH du produit dans une gamme proche de celui de la peau.

La Demanderesse a alors rencontré le problème de la solubilité insuffisante du chitosan faiblement acétylé dans cette gamme de pH. En effet, lors de la neutralisation d'une solution acide de chitosan, un précipité se forme à pH d'environ 5 à 6 et la préparation d'un hydrogel thixotrope s'avère impossible.

La présente invention est basée sur la découverte qu'il était possible de préparer un hydrogel thixotrope, ayant la consistance d'une crème ou pommade, présentant un pH proche de celui de la peau ($\text{pH} = 6,9$) en convertissant au moins 40 %, de préférence au moins 50 % des fonctions amine des motifs glucosamine d'un chitosan ayant un taux de désacétylation d'au moins 85 %, en fonctions COOH en les faisant réagir avec un anhydride d'un diacide carboxylique approprié.

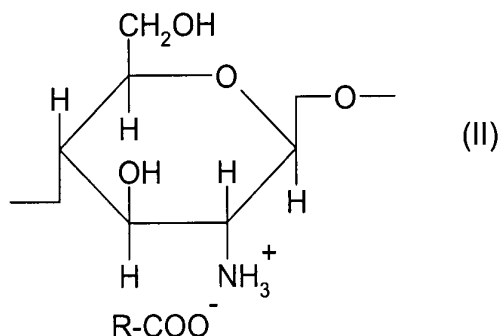
La présente invention a par conséquent pour objet un hydrogel thixotrope de carboxyalkylamide de chitosan, caractérisé par le fait qu'il présente une valeur de pH proche de celui de la peau, compris entre 6,5 et 7,2, de préférence entre 6,8 et 7,0, et par le fait que ledit carboxyalkylamide de chitosan est constitué

- de 40 à 90 % en moles, de préférence de 50 à 80 % en moles, et en particulier de 50 à 75 % en moles, rapporté au nombre total de motifs (A) et (B), de motifs N-carboxyalkylamide de D-glucosamine de formule (I) (motifs (A))



où n représente un nombre entier allant de 1 à 8, de préférence de 1 à 4, et en particulier égal à 2, ou un sel d'addition d'une base physiologiquement acceptable de celui-ci,

- de 60 à 10 % en moles, de préférence de 50 à 20 % en moles, en particulier de 50 à 25 % en moles, rapporté au nombre total de motifs (A) et (B), de motifs D-glucosamine protonés de formule (II) (motifs (B))



dans laquelle R représente un résidu alkyle en C₁₋₄, et

- de 5 à 15 % en moles, rapporté au nombre total de motifs (A), (B) et (C), de motifs N-acétyl-D-glucosamine (motifs (C)).

Comme indiqué ci-dessus un tel hydrogel doit être thixotrope, c'est-à-dire avoir une viscosité qui, en l'absence de forces de cisaillement, tend vers l'infini, c'est-à-dire le gel ne s'écoule pas ou très lentement. Lorsqu'il est soumis à des forces de cisaillement, par exemple lors de l'étalement sur la peau, sa viscosité diminue. La viscosité Brookfield du gel thixotrope de la présente invention, mesurée au moyen d'un viscosimètre Brookfield (aiguille n° 4, 30 - 60 tours/minute, 20 °C) est de préférence comprise entre 200 et 8000 centipoises, en particulier entre 300 et 1000 centipoises.

Le chitosan formant l'hydrogel de la présente invention est donc un sel d'addition d'acide d'un produit d'acétylation du chitosan par un anhydride d'un diacide carboxylique en C₃₋₁₀. L'acide utilisé pour acidifier les fonctions amine du chitosan n'ayant pas réagi avec l'anhydride est un acide organique de formule RCOOH où R représente un groupe alkyle en C₁₋₄. De préférence l'acide organique utilisé pour cette acidification est l'acide acétique, c'est-à-dire R représente un groupe méthyle. Cet acide est généralement utilisé lors de la dissolution du chitosan dans l'eau avant la réaction avec l'anhydride

d'acide et la neutralisation du carboxyalkylamide de chitosan obtenu en tant que produit réactionnel.

Pour obtenir un hydrogel d'une consistance appropriée, la concentration du carboxyalkylamide de chitosan est de préférence comprise entre 0,5 et 3 % en poids, en particulier entre 1 et 2 % en poids. Une concentration inférieure à 0,5 % donnera généralement un gel trop peu visqueux qui s'écoule, même en l'absence de forces de cisaillement, alors qu'une concentration au-delà de 3 % en poids aboutit à des gels trop rigides du type de ceux décrits dans FR 2 736 835 et WO 03/068281, et qui ne se prêtent pas à un étalement aisé sur des zones importantes de la peau.

Les teneurs appropriées en carboxyalkylamide de chitosan indiquées ci-dessus dépendent bien entendu de la masse moléculaire moyenne des dérivés de chitosan utilisés. Plus la masse du polymère est importante, plus la concentration nécessaire pour obtenir une consistance appropriée est faible.

Les carboxyalkylamides de chitosan formant l'hydrogel de la présente invention ont généralement une masse moléculaire moyenne en poids comprise entre 10 000 et 800 000 Dalton, de préférence entre 50 000 et 200 000 Dalton.

Cette masse moléculaire peut être réduite, en cours de préparation de l'hydrogel, en traitant la suspension aqueuse ou la solution acide de chitosan avec de l'eau oxygénée.

L'hydrogel de la présente invention contient de préférence, en plus de l'eau, un agent de texture choisi parmi les polyols, destiné à assurer un bon étalement du gel sur la peau. L'hydrogel de la présente invention contient de préférence de 0,1 à 40 % en poids, en

particulier de 0,1 à 20 % en poids, d'au moins un polyol. Le polyol préféré est le glycérol.

5 L'hydrogel de carboxylamide de chitosan de la présente invention a un effet immédiat de soulagement de la douleur, dû probablement à l'effet d'hydratation et de refroidissement, ainsi qu'à l'absence de tout caractère irritant dû à un pH acide ou basique. Cette action de soulagement de la douleur peut être renforcée et/ou prolongée de façon synergique par l'incorporation, dans
10 l'hydrogel de la présente invention, d'un extrait de *Calendula officinalis*, bien connue pour ses vertues cicatrisantes. La Demanderesse a obtenu d'excellents résultats en utilisant un extrait hydroglycériné de *calendula officinalis*, en une concentration de 0,2 à
15 0,5 %.

Dans la perspective de l'utilisation cosmétique de l'hydrogel et du produit de déshydratation de celui-ci, mais surtout de l'utilisation dermatologique dudit produit de déshydratation, il est souhaitable de disposer
20 d'échantillons stériles d'hydrogel compatibles avec une utilisation pharmaceutique. La stérilisation de l'hydrogel se fait de préférence par autoclavage ou par irradiation avec un rayonnement stérilisant, par exemple une dose suffisante de rayonnement gamma.

25 Dans un mode de réalisation particulier de la présente invention, l'hydrogel est conditionné sous forme de doses unitaires destinées à prévenir la contamination bactérienne due à une conservation prolongée après ouverture.

30 La présente invention a en outre pour objet un procédé de préparation de l'hydrogel tel que défini ci-dessus. Ce procédé comprend les étapes successives suivantes :

Etape 1 - préparation d'une solution aqueuse acide d'un chitosan présentant un taux de désacétylation compris entre 85 et 95 %, ladite solution présentant un pH compris entre 4,5 et 5,5 ajusté par addition d'un
5 acide organique de formule $R-COOH$, où R représente un groupe alkyle en C_{1-4} , de préférence un groupe méthyle,

Etape 2 - réaction du sel d'addition d'acide du chitosan en solution aqueuse ainsi obtenu avec 0,5 à 1 mole, par mole de motifs D-glucosamine (motifs (B)), d'un
10 anhydride d'un diacide organique de formule $HOOC-(CH_2)_n-COOH$ où n représente un nombre entier compris entre 1 et 8, de préférence entre 1 et 4 et en particulier égal à 2, puis

Etape 3 - ajustement du pH de la solution réactionnelle ainsi obtenue par addition d'une base physiologiquement acceptable jusqu'à une valeur comprise
15 entre 6,5 et 7,2.

La concentration en chitosan de la solution de l'étape 1 est de préférence comprise entre 5 et 150 g/l, en particulier entre 10 et 50 g/l. Dans un mode de
20 réalisation préféré, la quantité appropriée de chitosan désacétylé, sous forme de poudre, est mise en suspension dans de l'eau purifiée sous agitation, et l'on ajoute lentement l'acide organique, de préférence en une
25 quantité équimolaire au nombre de motifs glucosamine. Cette étape, réalisée de préférence à température ambiante, peut prendre quelques dizaines de minutes. Une variante de cette étape consiste à acidifier d'abord l'eau avec la quantité appropriée d'acide et d'introduire
30 ensuite le chitosan.

Cette étape de dissolution par acidification peut être suivie ou précédé de l'addition d'une faible quantité d'eau oxygénée, destinée, si nécessaire, à

réduire la masse moléculaire du chitosan par coupure oxydante du squelette macromoléculaire. La quantité d'eau oxygénée est de préférence comprise entre 0,01 % et 0,03 %.

5 La réaction de l'anhydride d'acide dicarboxylique se fait de préférence à une température comprise entre 20 °C et 30 °C, sous agitation, pendant une durée comprise par exemple entre 45 minutes et 90 minutes. L'anhydride peut être ajouté en deux ou plusieurs fois et entre les
10 différents ajouts, la solution peut être neutralisée par addition d'une base. Après addition et réaction de la totalité de l'anhydride, la solution est neutralisée progressivement avec une solution basique diluée, par exemple une solution diluée de soude ou de potasse, en
15 prenant soin de ne pas provoquer la précipitation du chitosan par une addition trop rapide de base. Le produit obtenu ainsi est un hydrogel selon l'invention et n'a pas besoin d'être soumis à d'autres étapes de traitement ou de concentration.

20 La présente invention a en outre pour objet l'utilisation de l'hydrogel à base de carboxyalkylamide de chitosan décrit ci-dessus pour le traitement cosmétique de brûlures du premier degré et de brûlures non suintantes, c'est-à-dire superficielles, du deuxième
25 degré par application dudit hydrogel sur la zone de brûlure. L'utilisation de l'hydrogel se fait par simple application topique sur les zones touchées, une ou plusieurs fois par jour, jusqu'à disparition des troubles. Il ne s'agit pas d'un traitement dermatologique
30 car sur des brûlures du premier degré ou des brûlures non suintantes du deuxième degré, l'hydrogel agit uniquement au niveau de l'épiderme et ne vient pas en contact avec le derme sous-jacent.

La composition cosmétique contenant l'hydrogel selon la présente invention peut en outre contenir d'autres actifs cosmétiques ou des additifs, tels que notamment parfums, colorants, agents de texture.

5 Au cours de ses recherches visant à mettre au point l'hydrogel décrit ci-dessus, la Demanderesse a constaté que l'hydrogel pouvait être déshydraté par des procédés connus tels que la lyophilisation, l'atomisation et le séchage par pulvérisation et que le produit anhydre
10 pouvait être utilisé tel quel, sans reconstitution préalable par addition d'eau, à des fins cosmétiques sur des brûlures du premier degré et des brûlures non suintantes du deuxième degré, et présentait en outre l'avantage de convenir très bien à une utilisation
15 dermatologique sur des brûlures suintantes, c'est-à-dire profondes, du deuxième degré et des brûlures du troisième degré.

 En effet le produit de déshydratation de l'hydrogel, à condition de présenter une granulométrie suffisamment
20 fine, s'étale, comme l'hydrogel à partir duquel il a été préparé, facilement sur la peau et y exerce un effet de soulagement de la douleur et un effet cicatrisant. De manière assez surprenante, les produits de déshydratation de l'hydrogel selon la présente invention semblent ainsi
25 pénétrer dans la peau sans laisser de traces visibles.

 La présente invention a ainsi en outre pour objet un produit anhydre à base de carboxyalkylamide de chitosan obtenu par déshydratation de l'hydrogel décrit ci-dessus. Le procédé de déshydratation peut être n'importe quel
30 procédé de déshydratation connu, par évaporation de l'eau de la composition sous vide et/ou sous chauffage. La Demanderesse a obtenu des produits d'excellente qualité par lyophilisation et par séchage par pulvérisation, ou

séchage par atomisation, et le procédé de déshydratation est par conséquent de préférence choisi parmi ces deux derniers.

5 La présente invention a également pour objet ledit produit anhydre en tant que médicament et en tant que dispositif médical, de préférence pour application topique et destiné de préférence au traitement de brûlures profondes suintantes du deuxième degré et de brûlures du troisième degré.

10 Enfin, la présente invention a pour objet une composition cosmétique et une composition dermatologique contenant le produit anhydre décrit ci-dessus.

Exemple 1

15 Procédé de préparation d'un hydrogel de carboxyalkylamide de chitosan selon la présente invention

On introduit dans une cuve d'une capacité de 50 litres, 36 litres d'eau purifiée et on y verse lentement, sous une agitation de 2000 à 3000 tours par minute, 20 926.6 g de poudre de chitosan Kitomer (Marinard) ayant un degré de désacétylation de 94,4 % et un taux d'humidité de 2,87 %. Au bout d'un quart d'heure d'agitation, on ajoute 319 g d'acide acétique (environ 1 équivalent molaire par rapport au nombre de motifs glucosamine du 25 chitosan) et on poursuit l'agitation à température ambiante pendant encore quelques minutes. On ajoute ensuite 0,1 g d' H_2O_2 à 30 % et l'on laisse reposer le mélange pendant environ 1 heure. On ajoute ensuite au 30 mélange, sous forte agitation, environ 133 g d'anhydride succinique (environ 0,30 équivalent molaire par rapport au nombre de motifs glucosamine du chitosan) et on poursuit l'agitation pendant environ 30 minutes. La

solution obtenue est neutralisée très progressivement par addition lente d'environ 160 g de soude diluée dans 1,5 litres d'eau sous agitation et sur un intervalle d'environ 15 minutes. On répète l'étape d'addition d'anhydride succinique et de neutralisation en prenant
5 soin que le pH de la solution n'augmente pas au-delà de la valeur finale visée, comprise entre 6,5 et 7,2.

En suivant le mode opératoire ci-dessus, on obtient environ 39 litres de gel prêt à l'emploi ou prêt à être
10 soumis à une étape de déshydratation.

Exemple 2

Procédé de préparation d'un gel hydroglycériné contenant de l'extrait de calendula

15 On mélange 1,5 litres d'extrait hydroglycériné de *Calendula officinalis* avec 3,5 litres de glycérol Ph. Eur., puis on ajoute 6 litres d'eau. La solution ainsi obtenue est mélangée avec les 39 litres d'hydrogel préparés à l'Exemple 1.

20 Le produit ainsi obtenu est ensuite soumis à une irradiation par des rayons gamma à 25 kGy.

Exemple 3

25 Traitement de brûlures profondes du deuxième degré avec un produit de déshydratation obtenu à partir de l'hydrogel

Une poudre stérile, obtenue par atomisation d'un hydrogel préparé conformément à l'exemple 1, constituée de particules sphériques de 10 à 30 μm , est appliquée sur
30 trois brûlures profondes du deuxième degré, provoquées par un traitement au laser sur le dos de la main. Les brûlures ont un diamètre d'environ 5 mm. Une quatrième

brûlure témoin, identique aux trois autres, ne reçoit aucun traitement.

La brûlure témoin, non traitée, met entre trois et quatre semaines pour cicatriser et disparaître.

5 Les trois brûlures traitées à raison de 6 applications le premier jour et de 2 applications le jour suivant ne montrent plus de signe inflammatoire au bout de 48 heures et sont invisibles au bout de quatre jours. La douleur disparaît dès la première application.

10 La Figure 1 montre un cliché du dos de la main au bout de 48 heures, avec la brûlure témoin à gauche et les trois brûlures traitées à droite.

Exemple 4

15 Traitement d'une brûlure du premier degré avec l'hydrogel

On traite le dos d'une main ébouillanté par le versement d'eau bouillante (brûlure du premier degré) par application de l'hydrogel de l'exemple 1 immédiatement
20 après la brûlure (moins de 5 minutes après), puis au bout d'environ une demi-heure et de nouveau après 2 heures.

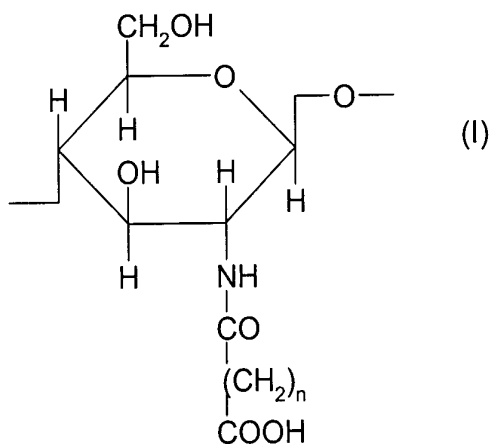
La douleur cesse dès la première application. La main reste rouge pendant environ 6 heures. Le lendemain, il n'y a plus aucune trace de brûlure.

25

REVENDICATIONS

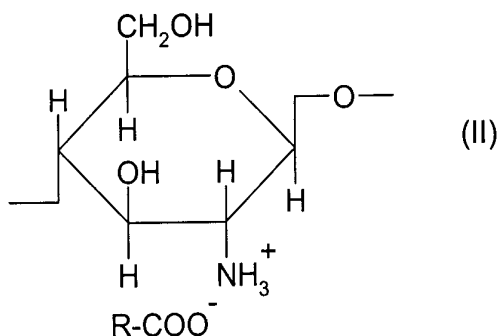
1. Hydrogel de carboxyalkylamide de chitosan, caractérisé par le fait qu'il présente une valeur de pH
 5 proche de celui de la peau, compris entre 6,5 et 7,2, et par le fait que ledit carboxyalkylamide de chitosan est constitué

- de 40 à 90 % en moles, de préférence de 50 à 80 % en moles, et en particulier de 50 à 75 % en moles, rapporté au nombre total de motifs (A) et (B), de motifs
 10 N-carboxyalkylamide de D-glucosamine de formule (I) (motifs (A))



où n représente un nombre entier allant de 1 à 8, de
 15 préférence de 1 à 4, et en particulier égal à 2, ou un sel d'addition d'une base physiologiquement acceptable de celui-ci,

- de 60 à 10 % en moles, de préférence de 50 à 20 % en moles, en particulier de 50 à 25 % en moles, rapporté
 20 au nombre total de motifs (A) et (B), de motifs D-glucosamine protonés de formule (II) (motifs (B))



dans laquelle R représente un résidu alkyle en C₁₋₄, et

- de 5 à 15 % en moles, rapporté au nombre total de motifs (A), (B) et (C), de motifs N-acétyl-D-glucosamine (motifs (C)).

2. Hydrogel selon la revendication 1, caractérisé par le fait que R représente un groupe méthyle.

3. Hydrogel selon la revendication 1 ou 2, caractérisé par le fait qu'il présente un pH compris entre 6,8 et 7,0.

4. Hydrogel selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé par le fait que la concentration de carboxyalkylamide de chitosan est comprise entre 0,5 et 3 % en poids, de préférence entre 1 et 2 % en poids.

5. Hydrogel selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé par le fait qu'il contient en outre de 0,1 à 40 % en poids, de préférence de 0,1 à 20 % en poids, d'au moins un polyol, de préférence du glycérol.

6. Hydrogel selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé par le fait qu'il contient en outre un extrait hydroglycériné de *calendula officinalis*.

7. Hydrogel selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé par le fait qu'il est stérile.

8. Hydrogel selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé par le fait qu'il est conditionné sous forme d'une dose unitaire.

5 9. Procédé de préparation d'un hydrogel selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé par le fait qu'il comprend les étapes successives suivantes

10 - préparation d'une solution aqueuse acide d'un chitosan présentant un taux de désacétylation compris entre 85 et 95 %, ladite solution présentant un pH compris entre 4,5 et 5,5 obtenu par addition d'un acide organique de formule $R-COOH$, où R représente un groupe alkyle en C_{1-4} , de préférence un groupe méthyle,

15 - réaction du sel d'addition d'acide du chitosan en solution aqueuse ainsi obtenu avec 0,5 à 1 mole, par mole de motifs D-glucosamine (motifs (B)), d'un anhydride d'un diacide organique de formule $HOOC-(CH_2)_n-COOH$ où n représente un nombre entier compris entre 1 et 8, de préférence entre 1 et 4 et en particulier égal à 2, puis

20 - ajustement du pH de la solution réactionnelle ainsi obtenue par addition d'une base physiologiquement acceptable jusqu'à une valeur comprise entre 6,5 et 7,2.

25 10. Utilisation d'un hydrogel selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 pour le traitement cosmétique de brûlures du premier degré et de brûlures superficielles non suintantes de deuxième degré par application dudit hydrogel sur la zone de brûlure.

30 11. Produit anhydre à base de carboxyalkylamide de chitosan obtenu par déshydratation de l'hydrogel selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, le procédé de déshydratation étant choisi de préférence parmi la lyophilisation et le séchage par pulvérisation.

12. Produit anhydre selon la revendication 11, en tant que médicament, de préférence en tant que médicament destiné au traitement de brûlures profondes suintantes du deuxième degré ou de brûlures du troisième degré.

5 13. Produit anhydre selon la revendication 11, en tant que dispositif médical, de préférence destiné au traitement de brûlures profondes suintantes du deuxième degré ou de brûlures du troisième degré.

10 14. Composition dermatologique contenant un produit anhydre selon la revendication 11.

 15. Composition cosmétique contenant un produit anhydre selon la revendication 11.

1/1

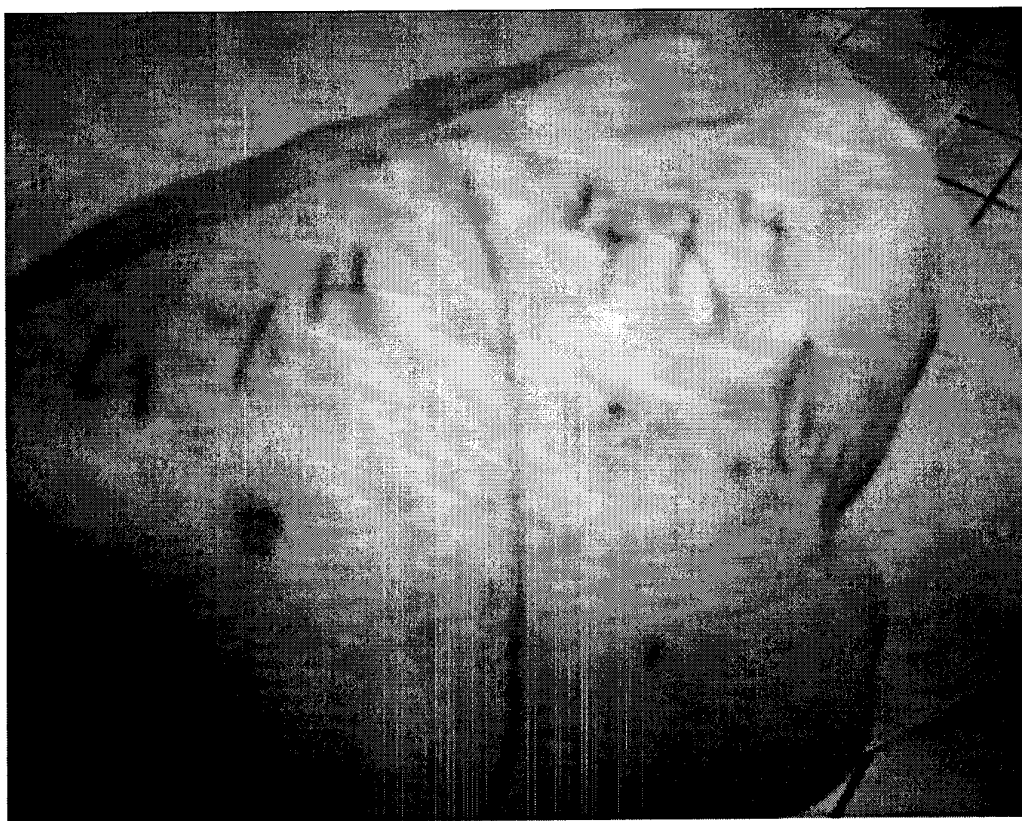


FIGURE 1

**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

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

N° d'enregistrement
national

FA 695056
FR 0705049

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	KIYOZUMI TETSURO ET AL: "The effect of chitosan hydrogel containing DMEM/F12 medium on full-thickness skin defects after deep dermal burn." BURNS : JOURNAL OF THE INTERNATIONAL SOCIETY FOR BURN INJURIES AUG 2007, vol. 33, no. 5, août 2007 (2007-08), pages 642-648, XP002467841 ISSN: 0305-4179 * abrégé * * page 643, colonne 1, alinéa 2 - colonne 2, alinéa 2 *	1-15	A61K9/06 A61K9/19 A61K8/02 A61K8/73 A61K31/722 A61K36/28 A61P17/02 A61Q19/00 C08B37/08
Y	BOUCARD NADÈGE ET AL: "The use of physical hydrogels of chitosan for skin regeneration following third-degree burns." BIOMATERIALS AUG 2007, vol. 28, no. 24, août 2007 (2007-08), pages 3478-3488, XP002467842 ISSN: 0142-9612 * abrégé * * page 3479, colonne 1, alinéa 3 - colonne 2, alinéa 2 * * page 3487, colonne 1, alinéas 1,2 *	1-15	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (IPC) A61K A61P A61Q
D,Y	WO 03/068281 A (OCTARIS [CH]; GUILLOT FRANCOIS [CH]; DOMARD ALAIN [FR]) 21 août 2003 (2003-08-21) * page 1, ligne 4-12 * * page 1, ligne 29 - page 3, ligne 6 * * page 5, ligne 9-11,18-27 * * page 6, ligne 4-6 * * page 8, ligne 33 - page 9, ligne 25 * ----- -/--	1-15	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
6 février 2008		HOUYVET, C	
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 695056
FR 0705049

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	US 2005/113773 A1 (YOSHII FUMIO [JP] ET AL) 26 mai 2005 (2005-05-26) * page 1, colonne 1, alinéas 2,3 * * page 1, colonne 2, alinéas 9,10,14 * * page 2, colonne 1, alinéa 15 * * page 2, colonne 2, alinéas 21,22 * -----	1-15	
Y	SUH J K ET AL: "Application of chitosan-based polysaccharide biomaterials in cartilage tissue engineering: a review." BIOMATERIALS DEC 2000, vol. 21, no. 24, décembre 2000 (2000-12), pages 2589-2598, XP002467843 ISSN: 0142-9612 * page 2593, colonne 2, alinéa 2 - page 2594, colonne 1, alinéa 1 * -----	1-15	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
6 février 2008		HOUYVET, C	
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			

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE**RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0705049 FA 695056**

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 **06-02-2008**

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 03068281 A	21-08-2003	AU 2003206889 A1	04-09-2003
		CA 2476131 A1	21-08-2003
		EP 1474182 A1	10-11-2004
		FR 2836044 A1	22-08-2003
		JP 2005517043 T	09-06-2005
		US 2005042265 A1	24-02-2005

US 2005113773 A1	26-05-2005	AUCUN	
