

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle

Bureau international



(43) Date de la publication internationale
2 février 2012 (02.02.2012)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2012/013736 A1

(51) Classification internationale des brevets :

A61K 8/34 (2006.01) *A61K 31/7016* (2006.01)
A61K 8/49 (2006.01) *A61K 31/728* (2006.01)
A61K 8/60 (2006.01) *A61Q 19/00* (2006.01)
A61K 8/97 (2006.01) *A61K 36/00* (2006.01)
A61K 31/07 (2006.01) *A61P 17/00* (2006.01)
A61K 31/4164 (2006.01) *A61P 27/04* (2006.01)
A61K 31/70 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/EP2011/062971

(22) Date de dépôt international :

28 juillet 2011 (28.07.2011)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

1056221 28 juillet 2010 (28.07.2010) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :

HORUS PHARMA [FR/FR]; 148 avenue Georges Guynemer Cap Var, F-06700 Saint-Laurent-du-Var (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **CLARET, Claude** [FR/FR]; 309 avenue Jules Romains, F-06100 Nice (FR). **CLARET, Martine** [FR/FR]; 309 avenue Jules Romains, F-06100 Nice (FR). **GARD, Carole** [FR/FR]; Villa Zellidja, 4, avenue Albertier, F-06110 La Cannel (FR).

(74) Mandataire : **TETAZ, Franck**; Cabinet Regimbeau, 139 rue Vendôme, F-69477 Lyon Cedex 06 (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) :

AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) :

ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Déclarations en vertu de la règle 4.17 :

— relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv))

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))

(54) Title : PRESERVATIVE-FREE COMPOSITION FOR TOPICAL USE INCLUDING HYALURONIC ACID

(54) Titre : COMPOSITION A USAGE TOPIQUE SANS CONSERVATEUR COMPRENANT DE L'ACIDE HYALURONIQUE

(57) Abstract : The present invention relates to a sterile and/or decontaminated composition for topical use, including hyaluronic acid at a concentration of greater than or equal to 0.1 wt % relative to the total weight of the composition, at least one skin wound healing agent, optionally at least one plant extract, and at least one solvent. The invention also relates to a unit including such a composition, to a method for preparing such a composition, and to the uses thereof.

(57) Abrégé : La présente invention concerne une composition stérile et/ou décontaminée à usage topique comprenant de l'acide hyaluronique à une teneur supérieure ou égale à 0,1 % en poids par rapport au poids total de la composition, au moins un agent de cicatrisation de la peau, éventuellement au moins un extrait de plante, et au moins un solvant, un ensemble comprenant une telle composition, un procédé de préparation d'une telle composition et des utilisations de celle-ci.



WO 2012/013736 A1

COMPOSITION A USAGE TOPIQUE SANS CONSERVATEUR COMPRENANT DE L'ACIDE HYALURONIQUE

La présente invention concerne des compositions à usage topique comprenant de l'acide
5 hyaluronique, en particulier dépourvues de conservateurs, leurs utilisations et un procédé permettant de les obtenir.

La composition peut tout particulièrement être destinée à une application topique, en particulier sur des peaux et/ou des muqueuses fragiles, en particulier celles protégeant l'œil.

Les sourcils, les cils et les paupières sont des éléments primordiaux du système de
10 protection de l'œil. En particulier les paupières constituent une barrière protectrice des globes oculaires contre les agressions externes. La peau qui recouvre les paupières est très sensible, très fine et requiert d'être relativement bien hydratée.

La perméabilité de la peau a été largement étudiée en dermatologie et dépend de nombreux facteurs, dont l'épaisseur et le degré d'hydratation. Ainsi, toute composition
15 appliquée sur les tissus à proximité du globe oculaire sera susceptible de pénétrer également dans l'œil.

Ceci est confirmé par les rares études relatives à l'anesthésie locale des paupières à l'aide de crème EMLA, lidocaïne et prilocaïne, et la toxicité oculaire induite, ainsi que par les conséquences oculaires de l'utilisation de certains cosmétiques pour maquillage, comme le
20 khôl, le mascara, etc.

Par ailleurs, la conjonctive qui fait partie de la paupière, conjonctive palpébrale, et qui recouvre la partie antérieure de l'œil, est sensible aux effets indésirables des conservateurs présents dans les compositions, comme le BAK ou le Thiomersal. En effet, ceux-ci peuvent entraîner différents effets indésirables, comme une hyperhémie conjonctivale et une réaction
25 allergique.

Il est ainsi souhaitable de disposer de compositions dépourvues ou limitant ces effets indésirables tout en permettant une utilisation topique sur la peau et/ou les muqueuses fragiles et/ou lésées.

L'acide hyaluronique est un composé majeur de la peau. Il est notamment utile dans la
30 réparation des peaux et des muqueuses lésées.

Les compositions à usage topique existantes comprenant de l'acide hyaluronique présentent en général une teneur en celui-ci relativement faible, des acides hyaluroniques de poids moléculaire insuffisant, une viscosité insatisfaisante, de nombreux composés et agents de texture, des conservateurs chimiques et substances aux propriétés antiseptiques ou
35 tensioactives éventuellement non-compatibles ou susceptibles de provoquer des effets irritants ou indésirables avec les muqueuses et/ou la peau, en particulier certaines peaux lésées, les tissus oculaires et ses annexes.

En particulier dans le cas d'une utilisation topique de ces compositions sur des peaux ou des muqueuses fragiles, les compositions de l'art antérieur peuvent présenter l'inconvénient d'un lavage et/ou d'une protection, par exemple des paupières, insuffisants, d'une prévention et/ou d'un traitement, notamment de la sécheresse oculaire, insatisfaisants, et/ou des problèmes d'allérgisation, par exemple dû à la présence de multiples composés.

Les compositions de l'art antérieur peuvent également comprendre un grand nombre de composés. Ce grand nombre de composés peut conduire à des « synergies » indésirables, une cytotoxicité trop importante, notamment liée à la présence de conservateurs, et des composés antiseptiques, comme des huiles essentielles, peuvent présenter des risques d'effets indésirables. Ce type d'effet indésirable peut être particulièrement notable sur certaines parties des tissus cutanés, comme par exemple les tissus du visage et des mains, exposés plus fréquemment aux agressions environnementales, ou les tissus des paupières.

Il est donc souhaitable d'obtenir une composition présentant une bonne efficacité, en particulier en termes énoncés ci-dessus, par exemple de lavage, de protection, de prévention et/ou de traitement, tout en ayant un minimum d'effets indésirables, notamment tels que ceux énoncés ci-dessus.

Par ailleurs, les procédés permettant de stériliser ou de décontaminer une formule, comme la stérilisation chimique, via l'utilisation d'agents chimiques et/ou de conservateurs dans la formule, la stérilisation ionisante ou la stérilisation par chauffage présentent un certain nombre d'inconvénients notamment dans le cas de la préparation d'une composition comprenant de l'acide hyaluronique, en particulier quand celui-ci est présent en une teneur relativement importante et/ou présente un haut poids moléculaire.

Par exemple, la stérilisation chimique est peu, voire pas, compatible avec une utilisation de la composition sur des tissus ou des muqueuses lésés.

La stérilisation ionisante peut pour sa part entraîner une altération partielle, voire une destruction totale, de certains des produits entrant dans la composition, dont en particulier l'acide hyaluronique.

Les procédés de décontamination ou de stérilisation comprenant une stérilisation par chauffage du produit à des températures supérieures ou égales à 120°C, peuvent affecter l'intégrité du conditionnement et/ou les propriétés des ingrédients.

Enfin, lorsque des températures de décontamination ou de stérilisation basses, notamment inférieure ou égales à 80°C, sont utilisées il est généralement nécessaire de conserver ensuite le produit au froid. En conséquence, le produit obtenu présente souvent une durée de conservation courte.

Ainsi, la présente invention vise à permettre de résoudre les problèmes évoqués ci-dessus en tout ou partie. En particulier l'invention vise à fournir une composition présentant une bonne efficacité, simple à obtenir, ayant peu ou pas d'effets indésirables, une durée et des

conditions de conservation satisfaisantes, notamment à température ambiante, et un procédé simple permettant d'obtenir une telle composition.

Selon un premier aspect, la présente invention a pour objet une composition, notamment stérile et/ou décontaminée, à usage topique comprenant, ou consistant en :

- 5 - de l'acide hyaluronique à une teneur supérieure ou égale à 0,1 % en poids par rapport au poids total de la composition, et
- au moins un agent de cicatrisation de la peau,
- éventuellement un extrait de plante, notamment ayant des propriétés médicinales et/ou pharmaceutiques, et
- 10 - au moins un solvant.

Par « décontaminée », on entend au sens de la présente invention que les contrôles de propreté microbiologique sont effectués suivant les critères de la norme ISO 21149, soit par dénombrement de la flore aérobie (inférieure à 1CFU/ml), l'absence de pseudomonas aeruginosa, l'absence de staphylococcus aureus et l'absence de candida albicans.

15 Par « stérile », on entend au sens de la présente invention l'absence de germes au sens de la Pharmacopée Européenne, 6^{ème} édition - 2008.

L'acide hyaluronique est un polymère de disaccharide, formé d'acide D-glucuronique et d'une molécule de N-acétyl-glucosamine.

Il est présent naturellement dans de nombreux tissus, en grande partie dans la peau, en particulier dans l'épiderme, ainsi que dans les tissus conjonctifs et représente l'un des
20 principaux constituants de la matrice extracellulaire. La longueur de la molécule varie selon les tissus, l'espèce et l'état du tissu.

L'acide hyaluronique peut être obtenu par extraction tissulaire à partir de tissus animaux ou par fermentation bactérienne, notamment avec streptococcus equi ou bacillus subtilis.

25 La composition comprend de l'acide hyaluronique à une teneur supérieure ou égale à 0,1 % en poids, voire une teneur supérieure ou égale à 0,2 % en poids, notamment à une teneur supérieure ou égale à 0,3 % en poids, en particulier supérieure ou égale à 0,4 % en poids, voire supérieure ou égale à 0,5 % en poids par rapport au poids total de la composition.

Tout particulièrement la teneur en acide hyaluronique va de 0,1 à 2 % en poids, en particulier de 0,2 à 2 % en poids, notamment de 0,2 à 1 % en poids, tout particulièrement de
30 0,2 à 0,5 % en poids, par rapport au poids total de la composition.

Selon un mode de réalisation particulier, la composition comprend une teneur en acide hyaluronique allant de 0,1 à 1 % en poids, en particulier de 0,1 à 0,5 % en poids par rapport au poids total de la composition

35 L'acide hyaluronique peut être un mélange d'acide hyaluronique de bas poids moléculaire et d'acide hyaluronique de haut poids moléculaire.

L'acide hyaluronique de haut poids moléculaire peut avoir un poids moléculaire allant de 10 à 1 200 kDa, notamment de 10 à 1 000 kDa, en particulier de 10 à 800 kDa.

Tout particulièrement, l'acide hyaluronique de haut poids moléculaire a un poids moléculaire allant de 600 à 1 200 kDa, notamment de 800 à 1 200 kDa.

L'acide hyaluronique de bas poids moléculaire peut avoir un poids moléculaire allant de 10 à 1 000 kDa, notamment de 10 à 600 kDa.

5 Tout particulièrement, l'acide hyaluronique de bas poids moléculaire a un poids moléculaire allant de 400 à 1 000 kDa, notamment de 600 à 1 000 kDa.

Lorsque la composition comprend à la fois de l'acide hyaluronique de haut et de bas poids moléculaire, l'acide hyaluronique de haut poids moléculaire a un poids moléculaire supérieur au poids moléculaire de l'acide hyaluronique de bas poids moléculaire.

10 Lorsque la composition comprend à la fois de l'acide hyaluronique de haut et de bas poids moléculaire, le rapport pondéral acide hyaluronique de haut poids moléculaire / acide hyaluronique de bas poids moléculaire peut aller de 1 000 à 1, notamment de 500 à 2, en particulier de 100 à 5, voire de 50 à 10.

15 Selon un autre mode de «réalisation, lorsque la composition comprend à la fois de l'acide hyaluronique de haut et de bas poids moléculaire, le rapport pondéral acide hyaluronique de haut poids moléculaire / acide hyaluronique de bas poids moléculaire va de 10 à 0,1, notamment de 5 à 0,2, en particulier de 2 à 0,5, voire est d'environ 1.

Le poids moléculaire peut être mesuré par la classique méthode HPLC élution/exclusion.

20 Selon un mode de réalisation particulier, la composition comprend comme acide hyaluronique uniquement de l'acide hyaluronique de haut poids moléculaire. Ceci signifie notamment que le rapport pondéral en acide hyaluronique de bas poids moléculaire par rapport à l'acide hyaluronique de haut poids moléculaire est inférieure ou égale à 0,1 %, en particulier inférieure à 0,01 %, voire est de 0.

25 En particulier, la composition comprend une teneur en acide hyaluronique de haut poids moléculaire supérieure ou égale à 0,1 % en poids, notamment supérieure ou égale à 0,3 % en poids, en particulier supérieure ou égale à 0,4 % en poids, voire supérieure ou égale à 0,5 % en poids par rapport au poids total de la composition.

30 Dans ce cas, la teneur en acide hyaluronique de haut poids moléculaire peut aller de 0,1 à 2 % en poids, en particulier de 0,2 à 2 % en poids, notamment de 0,2 à 1 % en poids, tout particulièrement de 0,2 à 0,5 % en poids, par rapport au poids total de la composition.

Selon une autre variante, la teneur en acide hyaluronique de haut poids moléculaire peut aller de 0,1 à 1 % en poids, en particulier de 0,1 à 0,5 % en poids par rapport au poids total de la composition.

35 Selon un mode de réalisation, la présente composition à usage topique est dépourvue de conservateurs, notamment chimiques, utilisés seuls ou en association. En particulier, ladite composition est dépourvue de conservateurs choisis parmi la liste des produits autorisés par la réglementation, notamment choisis parmi :

- les ammoniums quaternaires, notamment chlorure de benzalkonium, alkyldiméthylbenzylammonium, cétrimide, chlorure de cétalpyridinium, bromure de benzododécinium, chlorure de benzothonium, chlorure de cetalkonium
- les conservateurs mercuriels, comme nitrate/acétate/borate phénylmercurique, thiomersal,
- les conservateurs alcooliques, comme chlorobutanol, alcool benzylique, phényléthanol, alcool phénylethylrique,
- les acides carboxyliques, tels qu'acide sorbique,
- les phénols, en particulier méthyl/propyl parabène, et/ou
- les amidines, par exemple chlorhexidine digluconate.

La composition peut encore être dépourvue d'EDTA en tant que tel ou encore en association avec au moins un conservateur. L'EDTA, étant un agent chélateur potentialisant l'efficacité des conservateurs, en association avec au moins un conservateur.

Par « dépourvue », on entend au sens de la présente invention une teneur inférieure ou égale à 10 ppm, notamment inférieure ou égale à 1 ppm, voire égale à 0 ppm.

Selon un mode de réalisation particulier, la composition comprend au moins un agent de cicatrisation qui est un composé chimique accélérant la cicatrisation de la peau et la régénération des cellules.

L'agent de cicatrisation peut être choisi parmi l'allantoïne, la vitamine A, le sucralfate, qui est un disaccharide polysulfaté, et/ou le saccharose sulfate basique d'aluminium.

L'agent de cicatrisation peut être présent en une teneur supérieure ou égale à 0,01 % en poids, notamment à une teneur supérieure ou égale à 0,1 % en poids, en particulier supérieure ou égale à 0,2 % en poids par rapport au poids total de la composition.

L'allantoïne est un composé chimique azoté d'origine organique ou végétale, produit de l'oxydation de l'acide urique présente des propriétés cicatrisantes et régénérantes. La composition peut comprendre une teneur en allantoïne supérieure ou égale à 0,01 % en poids, notamment à une teneur supérieure ou égale à 0,1 % en poids, en particulier supérieure ou égale à 0,2 % en poids par rapport au poids total de la composition.

La vitamine A, peut être présente sous forme de rétinol, d'acide rétinoïque ou de rétinyl phosphate ou palmitate. La composition peut comprendre une teneur en vitamine A supérieure ou égale à 0,01 % en poids, notamment à une teneur supérieure ou égale à 0,1 % en poids, en particulier supérieure ou égale à 0,2 % en poids par rapport au poids total de la composition.

Selon un mode de réalisation particulier la composition comprend de l'allantoïne et de la vitamine A. Dans ce cas, le rapport pondéral allantoïne / vitamine A peut aller de 10 à 1, notamment de 2 à 1, en particulier être d'environ 1.

Selon un autre mode de réalisation particulier, la composition comprend un sucralfate, dissaccharide polysulfaté, et/ou du saccharose sulfate basique d'aluminium.

La composition peut comprendre au moins un extrait de plante. Celui-ci peut en particulier être choisi parmi les extraits d'alchemille, de lierre, de prêle, de réglisse, de concombre, d'arnica, de Ginkgo biloba, d'échinacée, de pépins de raisin, d'avocat, de camomille, de centella asiatica, de calendula officinalis, d'arnica Montana, de houblon, de romarin, de mauve, de pervenche, de fleur d'oranger, de thé vert, d'aloès vera et leurs mélanges, et en particulier parmi les extraits de centella asiatica, de calendula officinalis, d'arnica Montana et leurs mélanges.

Les extraits de plante peuvent être choisis pour leurs propriétés anti-inflammatoires, cicatrisantes, sédatives, astringentes, apaisantes, adoucissantes, anti-œdémateuses, anti-oxydantes, régénérantes, hydratantes, antalgiques, antiseptiques, émoullientes, protectrices, hémostatiques, anesthésiques, bactéricides et/ou immunomodulatrices.

Les extraits de plantes peuvent être utilisés seuls ou en association.

La composition peut comprendre une teneur totale en extrait végétal supérieure ou égale à 1 % en poids, notamment une teneur supérieure ou égale à 2 % en poids, en particulier supérieure ou égale à 3 % en poids par rapport au poids total de la composition.

La composition peut comprendre une teneur totale en extrait végétal inférieure ou égale à 15 % en poids, notamment inférieure ou égale à 10 % en poids par rapport au poids total de la composition.

La composition comprend un solvant, celui-ci comprend, voire est constitué, d'eau.

L'eau utilisée est de l'eau purifiée ou stérilisée, notamment par filtration stérilisante, en particulier via une filtration à 0,22 µm.

Selon un mode de réalisation particulier, la composition, notamment stérile et/ou décontaminée, à usage topique comprend, voire consiste en :

- de l'acide hyaluronique à une teneur allant de 0,1 à 2 % en poids, notamment de 0,2 à 2 % en poids ou de 0,1 à 0,5 % en poids, par rapport au poids total de la composition,
- au moins un agent de cicatrisation de la peau choisi parmi :
 - o l'allantoïne, en une teneur supérieure ou égale à 0,1 % en poids par rapport au poids total de la composition,
 - o la Vitamine A, en une teneur supérieure ou égale à 0,01 % en poids par rapport au poids total de la composition,
 - o le sucralfate, et/ou
 - o le saccharose sulfate basique d'aluminium,
- éventuellement au moins un extrait de plante, et
- au moins un solvant.

Outre le solvant, l'acide hyaluronique, l'agent de cicatrisation et les extraits de plante, la composition peut comprendre un nombre limité de constituants supplémentaires. En particulier elle ne comprend que 10, notamment que 8, en particulier que 6, voire que 4, encore plus particulièrement que 2 constituants supplémentaires.

Selon une variante particulière elle ne comprend aucun constituant supplémentaire.

Les constituants supplémentaires sont choisis pour ne pas présenter un terrain favorable à la croissance de micro-organismes.

La solution peut se présenter sous la forme d'une solution, d'une émulsion, d'un gel, ou
5 d'une solution micellaire.

Par « émulsion » on entend un mélange stable et homogène de deux substances liquides non miscibles, en particulier se présentant sous la forme d'une émulsion d'huile dans l'eau (émulsion H/E) ou d'une émulsion d'eau dans l'huile (émulsion E/H)

Par « gel » on entend une solution contenant en suspension des particules suffisamment
10 petites pour que le mélange soit homogène, appelé aussi suspension colloïdale.

L'évaluation de la sensibilité de la formule, ou de la composition, aux germes est effectuée suivant la méthode de Pharmacopée Européenne 6^{ème} édition - 2008 (addendum 6.3) et la réalisation d'un test d'efficacité afin de vérifier la croissance éventuelle
15 d'*Aspergillus Niger*, des bactéries gram + *Staphylococcus Aureus*, des levures *Candida Albicans* et des bactéries gram - *Pseudomonas Aeruginosa*.

Selon un autre de ses aspects, l'invention a pour objet un ensemble comprenant une composition selon l'invention qui est conditionnée dans un conditionnement étanche.

Ceci peut notamment permettre une conservation satisfaisante de la composition, en particulier une conservation de longue durée et/ou une conservation à température ambiante.

Ledit conditionnement peut encore isoler la composition du milieu extérieur, et en
20 particulier isoler la composition de la lumière.

La solution peut être conditionnée par remplissage dans une zone à atmosphère contrôlée ou contamination réduite, ou par remplissage aseptique en milieu stérile, dans des contenants, notamment des flacons, de type unidose ou monodose, dans des contenants de type multidose
25 permettant de protéger la solution de toute contamination pendant l'utilisation, notamment tels que décrits dans les documents suivants WO 2008/015505, US 2009/0294347, US 2007/0210121, EP 2 085 068, FR 2 816 600, US 5,232,687 ou FR 2 873 358, ou dans tout autre contenant, comme des flacons, destinés à l'administration topique de médicaments, en particulier permettant d'éviter l'usage de conservateurs.

En particulier, ces conditionnements peuvent être équipés de systèmes de délivrance
30 permettant d'éviter une contamination de la composition, notamment en filtrant l'air ambiant susceptible d'entrer dans le conditionnement pendant l'utilisation, ou en fonctionnant sans laisser l'air ambiant entrer.

Tout particulièrement, la composition peut se situer dans une poche souple sur laquelle
35 une pression est effectuée, par exemple via un gaz sous pression, afin de pouvoir délivrer la composition. Ce type de système peut présenter l'avantage d'éviter toute entrée dans le contenant comprenant la composition et ainsi de limiter, voire d'éliminer, les risques de contamination.

Le choix du conditionnement peut être effectué en fonction de sa faible perméabilité à l'oxygène, à l'azote et composés à base d'azote tels que nitrates, nitrites, ammoniacque ainsi que les phosphates, c'est à dire des produits susceptible soit d'oxyder la composition, soit d'être un nutriment des bactéries résiduelles de la composition après traitement.

5 En particulier, les parois constituant le conditionnement peuvent comprendre des matériaux connus pour leur très faible perméabilité aux gaz, en particulier à l'oxygène et à la vapeur d'eau, comme l'aluminium ou les polymères d'éthylène-alcool vinylique (EVOH), le polychlorure de vinylidène (PVDC), le polyacrylonitrile (PAN) ou le polyamide (PA).

10 Ces matériaux peuvent être utilisés seuls, ou en combinaison avec d'autres matériaux comme proposé par exemple dans le brevet DE 34 19 255.

Le choix du conditionnement peut également être déterminé par son aptitude à maintenir une étanchéité pendant le traitement stérilisant en température.

15 Les compositions selon l'invention sont destinées à une utilisation topique, d'une façon générale pour toute utilisation corporelle, et en particulier sur les paupières et les annexes de l'œil, les mains, les lèvres et le visage.

Elles peuvent être destinées à :

- nettoyer le bord palpébral, ou bord libre de la paupière, ou le visage,
- protéger la peau,
- maintenir l'hydratation de la peau,
- 20 - favoriser la cicatrisation, en particulier la cicatrisation dans les suites post-opératoires, et/ou
- participer à la diminution de l'inflammation.

25 D'une façon générale, les compositions selon l'invention peuvent être utilisées sur les peaux lésées, en particulier du visage, des mains, des pieds, des lèvres ou du corps ayant subi une destruction d'origine diverse, comme une destruction traumatique, infectieuse, tumorale, vasculaire ou iatrogène, et demandant une réparation correspondant à la cicatrisation. Tout particulièrement les compositions selon l'invention permettent d'accélérer celle-ci.

Selon un mode de réalisation particulier, les compositions selon l'invention peuvent être utilisées pour la protection et/ou le nettoyage des paupières et du visage, notamment :

- 30 1) afin d'éliminer les squames et les croûtes des paupières pathologiques chez les patients atteints de blépharites,
- 2) comme cicatrisant dans les suites post-chirurgicales, comme les blépharoplasties, l'ectropion ou les lésions, notamment cancéreuses, et/ou
- 3) pour la prévention et/ou le traitement de la sécheresse oculaire, en particulier
- 35 consécutifs du mauvais état général des paupières suite à l'utilisation de traitements médicamenteux, chimiques ou suite à une chirurgie.

Ainsi, l'invention a pour objet l'utilisation topique d'une composition selon l'invention, ou une composition selon l'invention destinée à être utilisée, en tant qu'agent nettoyant du

bord palpébral ou du visage, agent protecteur de la peau, agent cicatrisant, en particulier agent cicatrisant dans les suites post-opératoires, et/ou agent anti-inflammatoire.

L'invention a encore pour objet l'utilisation topique d'une composition selon l'invention, ou une composition, notamment pharmaceutique, selon l'invention destinée à être utilisée, en tant que :

- agent permettant l'élimination des squames et des croûtes des paupières pathologiques chez les patients atteints de blépharites,

- agent cicatrisant dans les suites post-chirurgicales, comme les blépharoplasties, et l'ectropion, ou les lésions, notamment cancéreuses, et/ou

- agent de prévention et/ou de traitement de la sécheresse oculaire, en particulier consécutifs du mauvais état général des paupières suite à l'utilisation de traitements médicamenteux, chimiques ou suite à une chirurgie.

L'invention a également pour objet l'utilisation topique d'une composition selon l'invention, ou une composition, notamment pharmaceutique, selon l'invention destinée à être utilisée, en tant qu'agent

- destiné à la protection des mains présentant des gerçures, en particulier en favorisant la cicatrisation,

- destiné à la protection des lèvres très sèches et desquamées présentant des gerçures, en particulier en favorisant l'hydratation et/ou la cicatrisation,

- destiné à l'hydratation et à la protection des peaux lésées ou irrités, notamment par une pathologie, un traitement médicamenteux, par exemple par l'isotrétinoïne, physique, par exemple la dermabrasion, et/ou chimique, comme le peeling, et/ou

- destiné à protéger, hydrater et/ou apaiser les paupières à la suite d'épisodes inflammatoires, comme l'eczéma.

L'invention a encore pour objet une composition pharmaceutique ou un médicament comprenant, ou consistant en, une composition selon l'invention, en particulier telle que définie ci-dessus, et tout particulièrement destinée à prévenir et/ou à traiter une ou plusieurs des indications définies ci-dessus. La composition selon l'invention, ledit médicament ou ladite composition pharmaceutique peuvent être destinés à prévenir et/ou à traiter les indications évoquées ci-dessus, en particulier la sécheresse oculaire et les paupières pathologiques, ou encore être destinés à permettre et/ou à accélérer la cicatrisation, notamment dans les suites post-chirurgicales, comme les blépharoplasties, l'ectropion ou les lésions, notamment cancéreuses.

Selon un autre de ses aspects, l'invention a pour objet un procédé de préparation d'une composition comprenant de l'acide hyaluronique, en particulier à une teneur supérieure ou égale à 0,1 % en poids par rapport au poids total de la composition, décontaminée et/ou stérile, dans un conditionnement étanche, comprenant, voire consistant en, les étapes suivantes consistant à :

- a) stériliser les articles de conditionnement, en particulier par traitement ionisant ou oxyde d'éthylène,
- b) purifier le(s) solvant(s), en particulier lorsqu'il comprend, ou consiste en, de l'eau, par exemple par filtration, en particulier par filtration sur filtre 0,22 μm ,
- 5 c) lorsqu'au moins un extrait de plante est présent, décontaminer celui-ci, notamment par un traitement ionisant, en particulier par un traitement ionisant à une valeur d'au moins 5 kGy,
- d) mélanger les composants de la composition, notamment l'acide hyaluronique, éventuellement au moins un extrait de plante et/ou un composé ayant une action cicatrisante, dans au moins un solvant,
- 10 e) conditionner dans un environnement à contamination contrôlée ou stérile la composition dans un conditionnement étanche,
- f) chauffer la composition dans son conditionnement étanche, notamment à l'aide de chaleur sèche, dans une étuve à une température allant de 60 à 95°C, pendant au moins une période d'au moins 1h, suivi d'un refroidissement au moins à température ambiante,
- 15 g) répéter l'étape f) au moins une fois, notamment au moins le jour suivant, voire les 2 jours suivants, voire les 3 jours suivants, et
- h) récupérer le conditionnement étanche comprenant la composition décontaminée et/ou stérile.
- 20

Ledit procédé peut permettre d'obtenir une composition dans un contenant étanche comprenant de l'acide hyaluronique, notamment tel que décrit ci-dessus, en particulier dans les quantités et rapport décrits ci-dessus.

Selon un mode de réalisation particulier, le procédé permet d'obtenir une composition selon l'invention.

Le procédé permet notamment l'obtention d'une composition présentant une longue durée de conservation sans qu'il soit requis d'utiliser des conservateurs et/ou de l'EDTA, notamment tels que décrits ci-dessus, tout en étant non destructive pour l'acide hyaluronique.

En particulier ce procédé n'affecte pas ou peu les propriétés dudit acide hyaluronique, en particulier par rapport à son poids moléculaire.

Les composés hydrophiles comme l'acide hyaluronique, l'allantoïne et les extraits de plante peuvent être incorporés dans le solvant jusqu'à totale hydratation.

Les composés hydrophobes peuvent être incorporés dans la solution sous la forme d'émulsions huile dans eau, de liposomes, de micelles, de dendrimères ou autre suspension.

La taille des globules incorporés dans la solution est variable, cependant, dans le cas où la solution comprenant les émulsions huile dans eau devait être filtrée la taille maximale de globules peut être inférieure ou égale à 220 nm, en particulier inférieure ou égale à 160 nm.

Dans le cas d'une filtration à caractère stérilisant, les globules de l'émulsion doivent pouvoir passer par un filtre de 0,22 µm. Des globules d'une taille supérieure à 220 nm peuvent passer à travers un filtre de 0,22 µm en modifiant temporairement leur forme, cependant ralentissant le procédé de filtration.

5 La température de chauffage de l'étape f) peut aller de 62 à 90°C, et en particulier de 65 à 85°C, voire aller de 68 à 80°C.

La période de chauffage de l'étape f) peut aller de 1 à 3 h, notamment de 1 à 2 h, en particulier de 1 à 1,5 h, voire être de 1h.

10 Les périodes de chauffage sont séparées par des périodes dites « TA » où la composition est à température ambiante ou inférieure, par exemple 0°C ou moins. Lesdites périodes TA peuvent aller de 5 à 40 h, notamment de 10 à 30 h, voire de 20 à 25 h.

Tout particulièrement, le chauffage de l'étape f) est effectué sur des périodes séparées d'au moins 5 heures, notamment d'au moins 10h, voire de 24h.

15 L'étape g) peut comprendre, ou consister en, une à cinq répétitions du chauffage de l'étape f), en particulier 2 à 4 répétitions, voire deux répétitions.

Selon un autre aspect, l'invention a encore pour objet une composition susceptible d'être obtenue par le procédé tel que défini dans la présente description.

20 En particulier, la décontamination de l'étape c) est effectuée par un traitement par rayons gamma ou beta d'une dose inférieure ou égale à 50 kGy, voire d'une dose inférieure ou égale à 25 kGy, voire d'une dose égale à 5 kGy, de sorte à diminuer la charge microbienne initiale des extraits de plantes, sans altérer leur propriétés.

25 Avantagusement, le procédé permet d'obtenir une composition stérile tout en affectant au minimum l'acide hyaluronique de départ, en particulier par rapport à son poids moléculaire et/ou son organisation chimique.

En particulier le procédé diminue le poids moléculaire de l'acide hyaluronique de moins de 20 %, notamment de moins de 10 %, en particulier de moins de 5%.

30 Le choix du poids moléculaire de l'acide hyaluronique de départ, ou de la combinaison d'acides hyaluroniques de différents poids moléculaire sera effectué de sorte à obtenir après traitement par chauffage de l'étape f)-g) le poids moléculaire souhaité, ou la combinaison de poids moléculaires souhaités.

Selon encore un autre de ses aspects, l'invention a pour objet une composition susceptible d'être obtenue, voire directement obtenue, par un procédé tel que défini ci-dessus.

35 Bien entendu, les différentes caractéristiques exposées dans la présente description peuvent être combinées entre elles.

Les exemples suivants sont donnés à titre illustratif de l'invention.

EXEMPLESExemple 1

Une composition 1 et une composition 2 comprenant 200 mg d'acide hyaluronique respectivement d'environ 800 kDa et d'environ 500 kDa dans 100 ml d'eau subissent les traitements thermiques décrits dans le tableau 1.

Les acides hyaluroniques utilisés pour ces compositions peuvent être par exemple fourni par FIDIA Farmaceutici S.p.A. sous les références HYALOFTIL, HA 1 000 000 Da ou HA 500 000 Da, ou HTL Biotechnology, fabriqué en fonction du poids moléculaire souhaité.

10 Tableau 1

Échantillon	Traitement	Poids moléculaire (Da)
Composition 1	Sans	871 400
Composition 1	75°C, 15 min	844 900
Composition 1	75°C, 19 min	856 800
Composition 1	80°C, 10 min	851 200
Composition 2	Sans	565 000
Composition 2	75°C, 15 min	553 000
Composition 2	80°C, 10 min	574 000

Il ressort de ces essais que le poids moléculaire de l'acide hyaluronique présent dans ces compositions est diminué de moins de 20 %.

Exemple 2

15 Trois compositions ont été préparées :

- composition A contenant une concentration de 0,2% d'Acide Hyaluronique de 2 poids moléculaires différents, l'un compris entre 700 et 750 kDa, l'autre compris entre 750 et 800 kDa, dans une proportion de 1:1 dans 100 ml d'eau,

20 - composition B contenant une concentration de 0,5% d'Acide Hyaluronique de poids moléculaire compris entre 700 et 750 kDa dans 100 ml d'eau, et

- composition C contenant une concentration de 0,5% d'Acide Hyaluronique d'un autre poids moléculaire allant de 750 à 800 kDa dans 100 ml d'eau.

Les 3 compositions ont fait l'objet de 3 différents traitements en température :

25 - un traitement à 70°C pendant 1 h suivi d'un refroidissement reproduit 1 fois par jour pendant 3 jours,

- un traitement à 100°C pendant 1h suivi d'un refroidissement, et

- un traitement à 121°C pendant 20 min suivi d'un refroidissement.

Tableau 2

Échantillon	Traitement	Poids moléculaire (Da)
Composition A	Sans	758 000
Composition A	70°C, 1h, 3x/24h	741 000
Composition A	100°C, 1h, 1x	615 000
Composition A	121°C, 20 min, 1x	204 000
Composition B	Sans	731 000
Composition B	70°C, 1h, 3x/24h	696 000
Composition B	100°C, 1h, 1x	398 000
Composition B	121°C, 20 min, 1x	291 000
Composition C	Sans	750 000
Composition C	70°C, 1h, 3x/24h	761 000
Composition C	100°C, 1h, 1x	692 000
Composition C	121°C, 20 min, 1x	400 000

Les traitements à 100°C pendant 1h et 121°C pendant 20 min entraînent une dégradation significative du poids moléculaire de l'acide hyaluronique, tandis que le traitement à 70°C pendant 1h suivi d'un refroidissement à température ambiante réalisé 3 fois à 24h d'intervalle n'a pas entraîné de modification significative du poids moléculaire de l'acide hyaluronique. Par ailleurs, dans tous les échantillons ayant subi un traitement thermique, le niveau de propreté microbiologique a été évalué conforme (< 1 cfu/g) et de plus stérile au sens de la Pharmacopée Européenne.

REVENDICATIONS

1. Composition à usage topique comprenant :
 - de l'acide hyaluronique à une teneur supérieure ou égale à 0,1 % en poids par rapport au poids total de la composition,
 - au moins un agent de cicatrisation de la peau,
 - éventuellement au moins un extrait de plante, et
 - au moins un solvant.
2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle est dépourvue de conservateurs.
3. Composition selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce qu'elle est dépourvue de conservateurs choisis parmi ammoniums quaternaires, les conservateurs mercuriels, les conservateurs alcooliques, les acides carboxyliques, les phénols, et/ou les amidines.
4. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce qu'elle comprend de l'acide hyaluronique de haut poids moléculaire et de l'acide hyaluronique de bas poids moléculaire, en particulier en un rapport pondéral allant de 1000 à 1.
5. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce qu'elle comprend uniquement de l'acide hyaluronique de haut poids moléculaire.
6. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce qu'elle comprend une teneur en acide hyaluronique de haut poids moléculaire supérieure ou égale à 0,1 % en poids.
7. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un extrait de plante.
8. Composition selon la revendication 7, caractérisée en ce que l'extrait de plante est choisi parmi les extraits d'alchemille, de lierre, de prêle, de réglisse, de concombre, d'arnica, de Ginkgo biloba, d'échinacée, de pépins de raisin, d'avocat, de camomille, de centella asiatica, de calendula officinalis, d'arnica Montana, de houblon, de romarin, de mauve, de pervenche, de fleur d'oranger, de thé vert, d'aloès vera et leurs

mélanges, et en particulier parmi les extraits de centella asiatica, de calendula officinalis, d'arnica Montana et leurs mélanges.

9. Ensemble comprenant une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, dans lequel ladite composition est conditionnée dans un conditionnement étanche.
10. Procédé de préparation d'une composition comprenant de l'acide hyaluronique décontaminée et/ou stérile dans un conditionnement étanche comprenant les étapes suivantes consistant à :
- a) stériliser les articles de conditionnement,
 - b) purifier le(s) solvant(s),
 - c) lorsqu'au moins un extrait de plante est présent, décontaminer celui-ci,
 - d) mélanger les composants de la composition dans au moins un solvant,
 - e) conditionner dans un environnement à contamination contrôlée et/ou stérile la composition dans un conditionnement étanche,
 - f) chauffer la composition dans son conditionnement étanche dans une étuve à une température allant de 60 à 95°C, pendant au moins une période d'au moins 1h, suivi d'un refroidissement à température ambiante,
 - g) répéter l'étape f) au moins une fois, notamment au moins le jour suivant, voire les 2 jours suivants, voire les 3 jours suivants, et
 - h) récupérer le conditionnement étanche comprenant la composition décontaminée et/ou stérile.
11. Utilisation topique cosmétique non-thérapeutique d'une composition telle que définie selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, en tant qu'agent nettoyant du bord palpébral ou du visage, agent protecteur de la peau, et/ou agent hydratant.
12. Utilisation topique cosmétique non-thérapeutique d'une composition telle que définie selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, en tant qu'agent permettant l'élimination des squames et des croûtes des paupières pathologiques chez les patients atteints de blépharites, et/ou agent de prévention et/ou de traitement de la sécheresse oculaire.
13. Utilisation topique cosmétique non-thérapeutique d'une composition telle que définie selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, en tant qu'agent destiné à la protection des mains présentant des gerçures.

14. Utilisation topique cosmétique non-thérapeutique d'une composition telle que définie selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, en tant qu'agent destiné à la protection des lèvres très sèches et desquamées présentant des gerçures.
- 5 15. Utilisation topique cosmétique non-thérapeutique d'une composition telle que définie selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, en tant qu'agent destiné à l'hydratation et à la protection des peaux lésées ou irrités, notamment par une pathologie, un traitement médicamenteux, physique et/ou chimique.
- 10 16. Utilisation topique cosmétique non-thérapeutique d'une composition telle que définie selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, en tant qu'agent destiné à protéger, hydrater et/ou apaiser les paupières à la suite d'épisodes inflammatoires.
- 15 17. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, pour son utilisation en tant qu'agent cicatrisant, notamment agent cicatrisant dans les suites post-chirurgicales, l'ectropion ou les lésions, agent de prévention et/ou de traitement de la sécheresse oculaire, et/ou agent anti-inflammatoire.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2011/062971

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER					
INV.	A61K8/34	A61K8/49	A61K8/60	A61K8/97	A61K31/07
	A61K31/4164	A61K31/70	A61K31/7016	A61K31/728	A61Q19/00
	A61K36/00	A61P17/00	A61P27/04		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC					

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61Q

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, COMPENDEX, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2009/113820 A1 (BIOLAND LTD [KR]; KIM KI HO [KR]; KIM KI SOO [KR]; KIM YOUNG HEUI [KR]) 17 September 2009 (2009-09-17) examples claims	1-17
X	WO 2010/003797 A1 (NOVOZYMES BIOPHARMA DK AS [DK]; SCHWACH-ABDELLAOUI KHADIJA [DK]; FURRE) 14 January 2010 (2010-01-14) examples 2,3 claims	1-17
X	WO 2009/044423 A1 (RMFA TRADING S A [CH]; DEL PRETE ANTONIO [IT]; SANZO MARCO [IT]) 9 April 2009 (2009-04-09) page 11, line 25 - page 12, line 21 examples 1-9 claims	1-17
	----- -/--	

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 22 September 2011	Date of mailing of the international search report 06/10/2011
--	--

Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Fey-Lamprecht, F
--	--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2011/062971

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FR 2 919 185 A1 (AGRO IND RECH S ET DEV A R D S [FR]; INST NAT SANTE RECH MED [FR] AGRO) 30 January 2009 (2009-01-30) page 9, line 1 - line 18 claims -----	1-3,5,6, 9,11-17
X	DATABASE WPI Week 201018 Thomson Scientific, London, GB; AN 2010-B20094 XP002626138, & CN 101 627 956 A (SUN H) 20 January 2010 (2010-01-20) abstract -----	1-3,9, 11,12, 15,16
X	DATABASE WPI Week 201017 Thomson Scientific, London, GB; AN 2010-B20092 XP002626139, & CN 101 627 958 A (SUN H) 20 January 2010 (2010-01-20) abstract -----	1-3,9, 11,15
X	DATABASE WPI Week 200912 Thomson Scientific, London, GB; AN 2009-E79265 XP002626151, & KR 2008 082 122 A (JAE H K) 11 September 2008 (2008-09-11) abstract -----	1-3,5-7, 9,17
X	DATABASE WPI Week 200682 Thomson Scientific, London, GB; AN 2006-811405 XP002626140, -& RU 2 277 954 C2 (VESELEVA N I) 20 June 2006 (2006-06-20) abstract -----	1-3,7-9, 11,15,16
X	Horus Pharma: "ilast Post-op", , June 2010 (2010-06), XP002626141, Retrieved from the Internet: URL: http://www.horus-pharma.com/images/stories/files/ilast_post_op_notice.pdf [retrieved on 2011-03-02] the whole document -----	1-3,5-9, 11,12, 15-17
	----- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2011/062971

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Horus Pharma: "ilast Hydra", June 2010 (2010-06), XP002626142, Retrieved from the Internet: URL: http://www.horus-pharma.com/index.php/fr/produits/dermatologie/104-ilast-hydra [retrieved on 2011-03-02] the whole document	1-3,5,6, 9,11,12, 15-17
X	Horus Pharma: "ilast Care", June 2010 (2010-06), XP002626143, Retrieved from the Internet: URL: http://www.horus-pharma.com/index.php/fr/produits/dermatologie/105-ilast-care [retrieved on 2011-03-02] the whole document	1-3,5-9, 11,12, 15-17
X	TRB Chemedica: "VISMED gel", October 2003 (2003-10), XP002626144, Retrieved from the Internet: URL: http://www.horus-pharma.fr/images/stories/files/vismed_gel_notice.pdf [retrieved on 2011-03-02] the whole document	1-3,5,6, 9,11,12, 15-17
X	TRB Chemedica: "VISMED multi", May 2009 (2009-05), XP002626145, Retrieved from the Internet: URL: http://www.horus-pharma.fr/images/stories/files/vismed_multi_notice.pdf [retrieved on 2011-03-02] the whole document	1-3,5,6, 9,11,12, 15-17
X	US 2006/182794 A1 (MODI PANKAJ [CA]) 17 August 2006 (2006-08-17) paragraph [0040] paragraph [0083] paragraph [0092] paragraph [0093] claims	1-17
X	DATABASE WPI Week 199445 Thomson Scientific, London, GB; AN 1994-364368 XP002659678, & KR 940 000 326 B1 (KIM T) 17 January 1994 (1994-01-17) abstract	10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No PCT/EP2011/062971

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2009113820	A1	17-09-2009	JP 2011513481 A KR 20090098083 A US 2011003769 A1

WO 2010003797	A1	14-01-2010	NONE

WO 2009044423	A1	09-04-2009	AT 499106 T CA 2701721 A1 EP 2197456 A1 ES 2361529 T3 JP 2010540619 A KR 20100091151 A PT 2197456 E US 2010279981 A1

FR 2919185	A1	30-01-2009	CN 101801391 A EP 2167102 A2 WO 2009024677 A2 JP 2010534225 A KR 20100059786 A US 2010210585 A1

CN 101627956	A	20-01-2010	NONE

CN 101627958	A	20-01-2010	NONE

KR 2008082122	A		NONE

RU 2277954	C2	20-06-2006	NONE

US 2006182794	A1	17-08-2006	NONE

KR 940000326	B1	17-01-1994	NONE

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/EP2011/062971

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE					
INV.	A61K8/34	A61K8/49	A61K8/60	A61K8/97	A61K31/07
	A61K31/4164	A61K31/70	A61K31/7016	A61K31/728	A61Q19/00
	A61K36/00	A61P17/00	A61P27/04		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB					
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE					
Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) A61K A61Q					
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche					
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, COMPENDEX, EMBASE					
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS					
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents				no. des revendications visées
X	WO 2009/113820 A1 (BIOLAND LTD [KR]; KIM KI HO [KR]; KIM KI SOO [KR]; KIM YOUNG HEUI [KR]) 17 septembre 2009 (2009-09-17) exemples revendications				1-17
X	WO 2010/003797 A1 (NOVOZYMES BIOPHARMA DK AS [DK]; SCHWACH-ABDELLAOUI KHADIJA [DK]; FURRE) 14 janvier 2010 (2010-01-14) exemples 2,3 revendications				1-17
X	WO 2009/044423 A1 (RMFA TRADING S A [CH]; DEL PRETE ANTONIO [IT]; SANZO MARCO [IT]) 9 avril 2009 (2009-04-09) page 11, ligne 25 - page 12, ligne 21 exemples 1-9 revendications				1-17

	-/--				
<input checked="" type="checkbox"/>	Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents				<input checked="" type="checkbox"/>
					Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe
* Catégories spéciales de documents cités:					
"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent			"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention		
"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date			"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément		
"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)			"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier		
"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens			"Z" document qui fait partie de la même famille de brevets		
"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée					
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée			Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale		
22 septembre 2011			06/10/2011		
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale			Fonctionnaire autorisé		
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016			Fey-Lamprecht, F		

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	FR 2 919 185 A1 (AGRO IND RECH S ET DEV A R D S [FR]; INST NAT SANTE RECH MED [FR] AGRO) 30 janvier 2009 (2009-01-30) page 9, ligne 1 - ligne 18 revendications -----	1-3,5,6,9,11-17
X	DATABASE WPI Week 201018 Thomson Scientific, London, GB; AN 2010-B20094 XP002626138, & CN 101 627 956 A (SUN H) 20 janvier 2010 (2010-01-20) abrégé -----	1-3,9,11,12,15,16
X	DATABASE WPI Week 201017 Thomson Scientific, London, GB; AN 2010-B20092 XP002626139, & CN 101 627 958 A (SUN H) 20 janvier 2010 (2010-01-20) abrégé -----	1-3,9,11,15
X	DATABASE WPI Week 200912 Thomson Scientific, London, GB; AN 2009-E79265 XP002626151, & KR 2008 082 122 A (JAE H K) 11 septembre 2008 (2008-09-11) abrégé -----	1-3,5-7,9,17
X	DATABASE WPI Week 200682 Thomson Scientific, London, GB; AN 2006-811405 XP002626140, -& RU 2 277 954 C2 (VESELEVA N I) 20 juin 2006 (2006-06-20) abrégé -----	1-3,7-9,11,15,16
X	Horus Pharma: "ilast Post-op", 3 juin 2010 (2010-06), XP002626141, Extrait de l'Internet: URL: http://www.horus-pharma.com/images/stories/files/ilast_post_op_notice.pdf [extrait le 2011-03-02] le document en entier -----	1-3,5-9,11,12,15-17
	-/--	

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	Horus Pharma: "ilast Hydra", , juin 2010 (2010-06), XP002626142, Extrait de l'Internet: URL:http://www.horus-pharma.com/index.php/ fr/produits/dermatologie/104-ilast-hydra [extrait le 2011-03-02] le document en entier -----	1-3,5,6, 9,11,12, 15-17
X	Horus Pharma: "ilast Care", , juin 2010 (2010-06), XP002626143, Extrait de l'Internet: URL:http://www.horus-pharma.com/index.php/ fr/produits/dermatologie/105-ilast-care [extrait le 2011-03-02] le document en entier -----	1-3,5-9, 11,12, 15-17
X	TRB Chemedica: "VISMED gel", , octobre 2003 (2003-10), XP002626144, Extrait de l'Internet: URL:http://www.horus-pharma.fr/images/stor ies/files/vismed_gel_notice.pdf [extrait le 2011-03-02] le document en entier -----	1-3,5,6, 9,11,12, 15-17
X	TRB Chemedica: "VISMED multi", , mai 2009 (2009-05), XP002626145, Extrait de l'Internet: URL:http://www.horus-pharma.fr/images/stor ies/files/vismed_multi_notice.pdf [extrait le 2011-03-02] le document en entier -----	1-3,5,6, 9,11,12, 15-17
X	US 2006/182794 A1 (MODI PANKAJ [CA]) 17 août 2006 (2006-08-17) alinéa [0040] alinéa [0083] alinéa [0092] alinéa [0093] revendications -----	1-17
X	DATABASE WPI Week 199445 Thomson Scientific, London, GB; AN 1994-364368 XP002659678, & KR 940 000 326 B1 (KIM T) 17 janvier 1994 (1994-01-17) abrégé -----	10

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/EP2011/062971

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2009113820	A1	17-09-2009	JP 2011513481 A KR 20090098083 A US 2011003769 A1	28-04-2011 17-09-2009 06-01-2011

WO 2010003797	A1	14-01-2010	AUCUN	

WO 2009044423	A1	09-04-2009	AT 499106 T CA 2701721 A1 EP 2197456 A1 ES 2361529 T3 JP 2010540619 A KR 20100091151 A PT 2197456 E US 2010279981 A1	15-03-2011 09-04-2009 23-06-2010 17-06-2011 24-12-2010 18-08-2010 18-05-2011 04-11-2010

FR 2919185	A1	30-01-2009	CN 101801391 A EP 2167102 A2 WO 2009024677 A2 JP 2010534225 A KR 20100059786 A US 2010210585 A1	11-08-2010 31-03-2010 26-02-2009 04-11-2010 04-06-2010 19-08-2010

CN 101627956	A	20-01-2010	AUCUN	

CN 101627958	A	20-01-2010	AUCUN	

KR 2008082122	A		AUCUN	

RU 2277954	C2	20-06-2006	AUCUN	

US 2006182794	A1	17-08-2006	AUCUN	

KR 940000326	B1	17-01-1994	AUCUN	
