(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

COURBEVOIE

(11) **N° de publication :** **3 068 974**
(à n'utiliser que pour les commandes de reproduction)

(21) **N° d'enregistrement national :** **17 56590**

(51) Int Cl[8] : ***C 08 F 32/02*** *(2017.01), A 61 L 15/24*

(12) **BREVET D'INVENTION** **B1**

(54) PANSEMENT PERMETTANT LA LIBERATION CONTROLEE ET PROLONGEE D'ACTIF.

(22) **Date de dépôt :** 12.07.17.

(30) **Priorité :**

(43) **Date de mise à la disposition du public de la demande :** 18.01.19 Bulletin 19/03.

(45) **Date de la mise à disposition du public du brevet d'invention :** 02.08.19 Bulletin 19/31.

(56) **Liste des documents cités dans le rapport de recherche :**

Se reporter à la fin du présent fascicule

(60) **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) :** BOUVIER CLAIRE et VERY SEBASTIEN.

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

(74) **Mandataire(s) :** CABINET PLASSERAUD.

FR 3 068 974 - B1

PANSEMENT PERMETTANT LA LIBERATION CONTROLEE ET PROLONGEE D'ACTIF

RESUME

La présente invention se rapporte à l'utilisation d'une résine comme agent de relargage d'actif.

La présente invention se rapporte en particulier à l'utilisation d'une résine choisie parmi les résines aromatiques pour favoriser le relargage d'actif(s) dans une matrice élastomérique, ainsi qu'à une composition la comprenant.

ETAT DE LA TECHNIQUE ANTERIEURE

La cicatrisation des plaies dépend généralement de la prolifération de nouveaux tissus épithéliaux, endothéliaux et conjonctifs. Elle met donc en jeu un ensemble d'événements imbriqués et interconnectés par inductions successives et réciproques des diverses cellules impliquées. Chaque étape est induite par la précédente et ne peut donc se dérouler que si l'étape précédente se termine. Il s'agit d'un processus complexe sous-tendu par des vagues successives de facteurs de croissance et de médiateurs inflammatoires.

Le marché pharmaceutique offre actuellement de nombreuses préparations topiques recommandées pour favoriser la cicatrisation des plaies. En fait, leur action résulte de la complémentarité des différents produits qui les composent et leur confèrent, dans une certaine limite, leur propriété cicatrisante. Elles protègent les plaies du milieu environnant par un revêtement antiseptique. Elles stimulent le développement de la vascularisation et régulent l'épidermisation. Ces formes topiques sont constituées principalement d'un mélange lipidique (lanoline, vaseline, glycérine...) dans lequel sont ajoutés des acides (salicylique, benzoïque, malique), des minéraux (oxyde de zinc, de titane) ou des halogénures (iodure d'amidon). Certaines contiennent également du collagène, du fibrinogène, du protéolysat enzymatique de sérum (apport d'acides aminés) ou encore des vitamines (vitamine A) des hormones (acétate de chloro-4 testostérone). Il existe également une pommade (Madécasol tulgras des Laboratoires SYNTEX) dont l'action cicatrisante est apportée par l'association d'un mélange de trois triterpènes extraits de racines de la plante Centella asiatica (TCEA). Ces composés stimulent la biosynthèse du collagène et de glycoaminoglycannes. Le brevet FR 2 809 310 décrit quant à lui l'utilisation de la metformine dans une composition topique ayant un effet cicatrisant et/ou angiogénique. Les différentes formes galéniques de compositions envisagées sont du type huile, crème, mousse, liniment, lotion, pommade, liquide, gel, lait, poudre ou spray.

Toutefois, l'application locale d'actif(s) sous forme de composition topique nécessite d'être fréquemment répétée pour assurer un effet sur la cicatrisation. Or, pour nombre de plaies, il est nécessaire d'appliquer un traitement local favorisant la cicatrisation pendant plusieurs jours, voire plusieurs semaines, pour obtenir une bonne cicatrisation, et d'éviter le renouvellement du traitement pour limiter les risques d'infection liés à la manipulation des compositions.

Il serait donc souhaitable de disposer d'un dispositif, tel qu'un pansement, comprenant un actif, pour traiter efficacement les plaies pendant plusieurs jours. Pour des raisons économiques, le pansement devrait idéalement être appliqué pour une durée d'environ 72h. Un changement trop fréquent du pansement induit des coûts supplémentaires eu égard aux frais de personnel soignant nécessaire au changement dudit pansement. Un changement trop fréquent peut également augmenter le risque d'infections. En effet, au moment du retrait du pansement, la plaie est exposée aux bactéries présentes dans l'environnement.

Toutefois, lorsque l'actif présente une forte affinité pour les exsudats, celui-ci a tendance à être relargué trop rapidement sur la plaie, de sorte qu'un pic de concentration de l'actif est libéré par le pansement dans les heures suivant son application, et les effets bénéfiques du traitement ne durent ainsi pas plus de quelques heures. Le pansement devrait au contraire permettre une libération contrôlée et continue de l'actif pendant plusieurs jours, notamment pendant environ trois jours. En particulier, pour atteindre un niveau de réponse satisfaisant au niveau des récepteurs de la plaie, une quantité suffisante d'actif devrait être libérée dès l'application du dispositif, puis une libération plus faible mais continue de l'actif devrait être maintenue pendant toute la durée d'application du dispositif sur la plaie afin de maintenir les effets désirés. Il s'agit, en d'autres termes, d'administrer un profil de relargage particulier impliquant un bolus dans les premiers temps d'application de la formulation, puis le maintien d'un niveau plus faible de libération d'actif pendant toute la durée du traitement.

RESUME DE L'INVENTION

La présente invention vise à répondre à ces problématiques, en proposant une composition susceptible d'être mise en œuvre dans un dispositif de type pansement comprenant un actif, permettant un relargage de celui-ci selon un profil continu et contrôlé pendant plusieurs jours.

Ainsi, la présente invention a permis de mettre au point une composition spécifique à base de copolymères tribloc du type ABA, comportant deux blocs terminaux thermoplastiques A styrène et une séquence centrale élastomère B qui est une oléfine saturée, permettant la

préparation d'une matrice élastomérique susceptible d'être mise en œuvre dans un pansement, qui peut se présenter sous la forme d'un pansement autoporté, ladite matrice permettant un relargage d'actif(s) selon un profil continu et contrôlé pendant plusieurs jours.

Plus précisément, il a été découvert, et ceci constitue le fondement de la présente invention, que l'utilisation d'une résine aromatique présente au sein de la composition en une quantité pondérale prédéterminée, permet un relargage d'actif(s) amélioré par rapport au pansement ne contenant pas ladite résine.

L'utilisation de résines spécifiques permet d'augmenter le pourcentage d'actif relargué.

L'ajout de résines spécifiques permet également de diminuer la viscosité du mélange élastomérique et de renforcer mécaniquement la matrice élastomérique. Ceci est particulièrement avantageux dans le procédé de fabrication de la matrice élastomérique. La composition, du fait de sa viscosité diminuée, peut être enduite plus facilement sur une armature. Dans le cas d'un pansement autoporté, l'amélioration de la cohésion de la matrice élastomérique permet un meilleur moulage et démoulage de cette dernière. En outre, du fait des résines spécifiques utilisées, la température de fabrication de la composition peut être diminuée d'environ 10°C, ce qui permet d'introduire dans le mélange des composants sensibles aux traitements thermiques, tels que des actifs par exemple.

Selon un mode de réalisation préféré, le pansement selon l'invention n'adhère pas aux gants chirurgicaux en latex.

Ainsi selon un premier aspect, la présente invention a pour objet une composition comprenant:

- 5 à 20% en poids d'au moins un copolymère tribloc du type ABA, comportant deux blocs terminaux thermoplastiques A styrène et une séquence centrale élastomère B qui est une oléfine saturée ou d'un mélange de copolymères tribloc du type ABA, comportant deux blocs terminaux thermoplastiques A styrène et une séquence centrale élastomère B qui est une oléfine saturée, rapporté au poids total de la composition
- 50 à 80% en poids d'au moins un plastifiant,
- 0,5 à 15% en poids d'une résine alpha méthyl-styrène dont le point de ramollissement situé entre 80 et 125°C, de préférence entre 90 et 110°C
- 0,1 à 15% d'un actif

les pourcentages étant rapportés au poids total de la composition

Selon un second aspect, la présente invention a pour objet une matrice élastomérique obtenue à partir d'une telle composition et un pansement interface, avec support ou autoporté comprenant ladite matrice élastomérique.

Enfin, l'invention a également pour objet l'utilisation d'une résine de type alpha-méthyl styrène pour favoriser le relargage d'actif dans une composition, en particulier mise en œuvre dans un pansement.

DESCRIPTION DETAILLEE

Elastomère

La composition selon l'invention, comprend au moins un copolymère tribloc du type ABA.

Les copolymères séquencés utilisés dans le cadre de l'invention sont des copolymères triblocs du type ABA comportant deux blocs terminaux thermoplastiques A styrène et une séquence centrale élastomère B qui est une oléfine saturée. Les séquences B d'oléfines saturées sont par exemple des séquences éthylène-butylène, éthylène-propylène ou éthylène-éthylène-propylène.

Par souci de simplicité, dans la présente description, les blocs polymériques constituant les copolymères précités sont désignés par la nature de leurs unités récurrente. Ainsi, l'expression « bloc » ou « séquence styrène A » désigne une séquence poly(styrène) et l'expression « bloc » ou « séquence oléfine saturée » désigne une séquence poly(oléfine saturée).

Selon un mode de réalisation de l'invention, la composition comprend un mélange de deux copolymères, ledit mélange comprenant au moins un copolymère qui présente une viscosité comprise entre 0,01 et 1 Pa.s mesurée dans une solution à 5 % masse/masse dans le toluène et au moins un copolymère présentant une viscosité comprise entre 0,01 et 0,5 Pa.s mesurée dans une solution à 15% (masse/masse) dans le toluène.

Les copolymères triblocs à séquence centrale saturée sont bien connus de l'homme de l'art et sont par exemple commercialisés :

-par la société KRATON sous la dénomination KRATON® G, et en particulier les grades KRATON® G1651, KRATON® G1654, KRATON® G 1657, KRATON® G1652 ou KRATON® G1650 et par la société KURARAY sous les dénominations SEPTON® et en

particulier les grades 8006 ou 8004 pour les copolymères séquencés poly (styrène-éthylène-butylène-styrène) (en abrégé SEBS);

-par la société KURARAY sous la dénomination SEPTON® pour les copolymères séquencés poly (styrène-éthylène-propylène-styrène) (en abrégé SEPS) et en particulier les grades 2005,2006 ou 2063 et pour les polymères séquencés poly (styrène-éthylène-éthylène-propylène-styrène) (en abrégé SEEPS) et en particulier les grades 4033,4044, 4055, 4077 ou 4099.

Parmi les copolymères qui présentent une viscosité comprise entre 0,01 et 1 Pa.s mesurée dans une solution à 5% (masse/masse) dans le toluène, on peut citer les copolymères commercialisé par la société KRATON sous les grades KRATON® G 1651 et KRATON® G 1654 et les copolymères commercialisés par la société KURARAY sous les grades SEPTON® 2005, 2006, 8006, 4055, 4077, 4044 ou 4099.

Parmi les copolymères qui présentent une viscosité comprise entre 0,01 et 0,5 Pa.s mesurée dans une solution à 15% (masse/masse) dans le toluène on peut citer les copolymères commercialisés par la société KRATON sous les grades KRATON® G 1650, KRATON® G 1657 et KRATON® G 1652 et les copolymères commercialisés par la société KURARAY sous les grades SEPTON® 2063 ou 4033.

Ces viscosités sont mesurées à 30°C à l'aide d'un viscosimètre Brookfield modèle LVI dans une solution dans le toluène à 5 % ou 15 % masse/masse en fonction du poids moléculaire du copolymère.

Dans le cadre de la présente invention, on préférera les copolymères triblocs SEBS, SEPS ou SEEPS ayant une teneur en styrène comprise entre 25 et 45 % en poids par rapport au poids dudit copolymère SEBS, SEPS ou SEEPS.

De façon générale, la quantité de copolymères dans la composition finale pourra être comprise entre 5 et 20 % en poids, de préférence entre 7 et 15 % en poids, rapportée au poids total de la composition.

Les résines

Les résines mises en œuvre dans la composition selon invention sont des résines hydrocarbonées aromatiques, c'est-à-dire à base de monomères aromatiques uniquement. Elles se distinguent des résines aliphatiques, à base de monomères aliphatiques uniquement, ou des résines aliphatiques/aromatiques à base de monomères aliphatiques et aromatiques. Sans vouloir être lié par une quelconque théorie, il semble que ces résines présentent une

bonne solubilité dans le bloc A des copolymères ABA et renforcent ce bloc styrène, ce qui améliore la cohésion de la matrice élastomérique finale obtenue.

Il a en effet été découvert que l'utilisation d'une résine aromatique présente au sein de la composition en une quantité pondérale prédéterminée, permet un relargage d'actif(s) amélioré par rapport au pansement ne contenant pas ladite résine. Ceci était particulièrement inattendu dans la mesure où la résine apporte de la cohésion à la matrice élastomérique. On s'attendait donc a priori à ce que les actifs se trouvent emprisonnés dans la matrice élastomérique par l'ajout d'une telle résine. Or, au contraire, la résine facilite et améliore le relargage de l'actif. Ceci peut présenter un avantage économique puisqu'il est possible d'utiliser une quantité moindre d'actif(s), composés généralement les plus onéreux, dans la composition, pour une même quantité relarguée. Aussi, le profil de libération de l'actif prolongé est plus intéressant.

En particulier, le monomère aromatique est l'alpha-méthyl styrène. Ainsi, selon un mode de réalisation particulièrement préférentiel, la résine hydrocarbonée aromatique est choisie parmi les résines d'homopolymères et copolymères d'alpha-méthyl-styrène.

Parmi les résines aromatiques testées, un certain nombre d'entre elles ne donnaient pas entière satisfaction. En effet, certains grades de résine, du fait de leur point de ramolissement élevé, nécessitent d'être chauffées à des températures élevées (au-delà de 140°C) pour réaliser la composition de l'invention. En travaillant à de telles températures, il existe un risque d'évaporation du plastifiant. Lorsque l'on ajoute des hydrocolloïdes (tels que la carboxymethylcellulose) ou des actifs dans la composition, ceux-ci risquent de se dégrader.

Ainsi, les résines mises en œuvre dans les compositions selon l'invention sont les résines de type alpha-méthyl styrène dont le point de ramollissement se situe entre 80 et 125°C, de préférence entre 90 et 110°C.

Le point de ramollissement est mesuré selon la norme ISO 4625 (méthode "Ring and Ball").

De préférence, la résine selon l'invention est une résine alpha-méthyl styrène présentant un point de ramollissement situé entre 95 et 105°C ou entre 115 et 125°C ou une résine poly(styrène-co-alpha-méthyl styrène) présentant un point de ramollissement entre 95°C et 115°C.

Les résines préférentielles ci-dessus sont bien connues de l'homme du métier et disponibles commercialement, par exemple vendues sous les dénominations commerciales suivantes :

- Sylvares SA 100 et Sylvares SA 120 d'Arizona Chemical : résines alpha-méthyl styrène présentant un point de ramollissement situé entre 95 et 105°C ou entre 115 et 125°C respectivement,

- la résine Cleartack W90 ou Norsolène W90 de Cray Valley : résine poly(styrene-co-alpha-methylstyrene) présentant un point de ramollissement entre 85 et 95°C,

- les résines Kristalex 3100LV, Kristalex F100, Kristalex 3105SD et Kristalex F115 d'Eastman : résines poly(styrene-co-alpha-methylstyrene) présentant un point de ramollissement de 100°C, ou entre 96 et 104°C ou de 105°C, ou entre 114 et 120°C respectivement.

Dans le cadre de la présente invention, la résine est de préférence présente en une quantité de 0,5 à 15%, de préférence 2 à 10% en poids, rapportée au poids total de la composition.

Le plastifiant

Afin de réaliser des pansements interface, le mélange de copolymères et la résine présents dans la composition selon l'invention sont associés à un (ou plusieurs) composé(s) plastifiants.

Les plastifiants susceptibles d'être utilisés sont bien connus et destinés à améliorer les propriétés d'étirement, de souplesse, d'extrudabilité ou de mise en œuvre des copolymères. On pourra utiliser à cet effet un ou plusieurs plastifiants si nécessaire.

D'une façon générale, en tant que plastifiants, on préférera des composés liquides, compatibles avec la séquence centrale oléfine saturée des copolymères séquencés précités.

Parmi les composés plastifiants susceptibles d'être utilisés à cet effet, on citera en particulier les huiles minérales plastifiantes.

Alternativement, on peut aussi utiliser des produits de synthèse à base de mélanges liquides d'hydrocarbures saturés comme par exemple les produits commercialisés par la société TOTAL sous la dénomination GEMSEAL® et en particulier le produit GEMSEAL® 60 qui est un mélange isoparaffinique issu d'une coupe pétrolière totalement hydrogénée.

Dans le cadre de la présente invention, on utilisera de préférence des huiles plastifiantes et en particulier des huiles minérales formées de composés de nature paraffinique ou naphténique, ou de leurs mélanges, dans des proportions variables.

Des huiles minérales plastifiantes particulièrement préférées sont formées de mélanges de composés de nature paraffinique et naphténique, et en particulier de tels mélanges dans lesquels la proportion de composés de nature paraffinique est majoritaire.

Parmi les huiles plastifiantes convenant particulièrement, on peut citer les produits commercialisés par la société SHELL sous les dénominations ONDINA® et en particulier ONDINA® 919 ou l'huile commercialisée par la société PETRO CANADA sous la référence PURETOL® 9D ou l'huile BLANDOL commercialisée par Sonneborn ou encore l'huile Pionier 2076P commercialisé par Hansen & Rosenthal.

Outre des huiles, le plastifiant peut comprendre de la vaseline. La vaseline mise en œuvre dans les compositions de l'invention est une vaseline conforme à la Pharmacopée Française disponible commercialement.

Dans le cadre de la présente invention, la vaseline est présente en une quantité de 1 à 30%, de préférence 5 à 25% en poids, rapportée au poids total de la composition.

Dans le cadre de la présente invention, le plastifiant est présent en une quantité de 50 à 80%, de préférence 60 à 70% en poids, rapportée au poids total de la composition.

De préférence, le plastifiant est constitué d'un mélange d'huile minérale et de vaseline, l'huile minérale étant présente en une quantité allant de 45 à 60% en poids rapporté au poids total de la composition, la vaseline étant présente en une quantité allant de 5 à 20% en poids rapporté au poids total de la composition.

Actif :

Outre l'élastomère, la composition selon la présente invention comprend au moins un actif permettant d'induire ou d'accélérer la cicatrisation ou pouvant avoir un rôle favorable dans le traitement d'une plaie.

Parmi ces substances actives, on peut citer, en particulier, à titre d'exemples :

- les agents favorisant la cicatrisation tels que le rétinol, la vitamine A, la vitamine E, la N-Acétyl Hydroxyproline, les extraits de Centella Asiatica, la papaïne, la silicone, les huiles essentielles de thym, niaouli, romarin, sauge, l'acide hyaluronique, le sucrose octasulfate de potassium, le sucralfate, l'allantoïne, la metformine ;

- les agents antibactériens tels que les sels ou complexes d'argent (tels les sulfates d'argent, les nitrates d'argent, les sulfamides d'argent ou encore les zéolites à base d'argent), les sels de zinc ou de cuivre, le métronidazole, la néomycine, les pénicillines, l'acide clavulanique, les tétracyclines, la mynocycline, la chlorotétracycline, les aminoglycosides, l'amikacine, la gentamicine, les probiotiques ;

- les antiseptiques tels que la chlorhexidine, le trichlosan, le biguanide, l'hexamidine, le thymol, le lugol, la povidone iodée, le chlorure de benzalkonium et de benzethonium ;

- les anti-douleurs tels que le paracétamol, la codéine, le dextropropoxyphène, le tramadol, la morphine et ses dérivés, les corticoïdes et leurs dérivés ;

- les anesthésiques locaux tels que la lidocaïne, la benzocaïne, la dibucaïne, le chlorhydrate de pramoxine, la bupivacaïne, la mépivacaïne, la prilocaïne, l'étidocaïne ;

- les anti-inflammatoires comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), l'aspirine ou acide acétylsalicylique, l'ibuprofène, le kétoprofène, le flurbiprofène, le diclofenac, l'acéclophénac, le kétorolac, le méloxicam, le piroxicam, le ténoxicam, le naproxène, l'indométacine, le naproxcinod, le nimésulid, le célécoxib, l'étoricoxib, le parécoxib, le rofécoxib, le valdécoxib, la phénylbutazone, l'acide niflumique, l'acide méfénamique;

Bien entendu, la composition selon l'invention peut aussi comprendre un ou plusieurs autres composés connus pour leur action dans la phase de détersion comme par exemple :

- des enzymes ;

- l'urée.

De préférence, l'agent favorisant la cicatrisation est choisi parmi les agents favorisant la cicatrisation le rétinol, la vitamine A, la vitamine E, la N-Acétyl Hydroxyproline, les extraits de Centella Asiatica, la papaïne, la silicone, les huiles essentielles de thym, niaouli, romarin, sauge, l'acide hyaluronique, le sucrose octasulfate de potassium, le sucralfate, l'allantoïne, la metformine, et de préférence, l'agent favorisant la cicatrisation est la metformine.

La composition selon l'invention comprend 0,1 à 15% d'actifs, de préférence 1 à 10% en poids, rapporté au poids total de la composition.

Metformine

La metformine est un antidiabétique oral de la famille des biguanides normoglycémiants utilisé dans le traitement du diabète de type 2. Son rôle est de diminuer l'insulino-résistance de l'organisme intolérant aux glucides et de diminuer la néoglucogenèse

hépatique. Le mode d'administration de la metformine est per os. La metformine est absorbée au niveau de l'intestin grêle, circule dans le sang de manière non fixée et est excrétée, inchangée, par les reins. Son mécanisme d'action est complexe et n'est pas à ce jour totalement élucidé. La metformine est un normoglycémiant : elle n'agit pas sur la sécrétion d'insuline, ni sur la sensibilité à l'insuline des tissus utilisateurs de glucose (muscles, tissus adipeux). La metformine a également un rôle dans l'inhibition de la néoglucogenèse, en inhibant la glycérophosphate déshydrogénase mitochondriale, et dans le transport membranaire du glucose (diminution de sa résorption intestinale). Il augmente également le relargage de Glucagon-like peptide-1, inhibe la voie du glucagon, augmente la production de lactates par les entérocytes.

Selon un mode préféré de réalisation, la metformine mise en œuvre se présente sous forme d'un chlorhydrate de metformine.

De préférence, la granulométrie de la metformine, lorsqu'elle est calculée selon le modèle optique de Fraunhoffer entre 0,375 µm et 2000 µm, mesurée au laser avec le module poudre sèche, répond aux caractéristiques suivantes :

- d50<300µm, de préférence d50<200µm
- d90<600µm, de préférence d90<510µm.

Préférentiellement, dans le cadre de la présente invention, la distribution granulométrique de la metformine est unimodale.

Dans le cadre de la présente invention, les quantités de metformine introduites dans les pansements sont de 0,5 à 15% en poids, de préférence 1 à 10% en poids, par rapport au poids total de la matrice élastomérique.

Hydrocolloïde

Selon un mode de réalisation de l'invention particulièrement préféré dans le cadre de la réalisation de pansements interface autoportés, avec support ou avec armature pour la cicatrisation des plaies, les compositions selon l'invention comprennent des particules hydrophiles d'un hydrocolloïde (ou particules d'hydrocolloïde).

Ces particules permettent en effet le retrait indolore d'un pansement interface et le maintien d'un milieu humide au niveau de la plaie afin de favoriser la cicatrisation.

A cet effet, une quantité faible de particules hydrophiles d'un hydrocolloïde est ainsi soit disposée en surface de la matrice élastomérique une fois celle-ci formée soit, de préférence, dispersée de façon homogène au sein de la composition selon l'invention.

Par « hydrocolloïde » ou « particules d'hydrocolloïde », on entend désigner ici tout composé habituellement utilisé par l'homme de l'art pour son aptitude à absorber les liquides aqueux tels que l'eau, le sérum physiologique ou les exsudats d'une plaie.

Comme hydrocolloïdes appropriés, on peut citer par exemple la pectine, les alginates, les gommes végétales naturelles comme en particulier la gomme de Karaya, les dérivés de cellulose tels que les carboxyméthylcelluloses et leurs sels de métal alcalin tels que le sodium ou le calcium, ainsi que les polymères synthétiques à base de sels de l'acide acrylique, connus sous l'appellation "superabsorbants", comme par exemple les produits commercialisés par la société CIBA Specialty Chemicals sous la dénomination SALCARE® SC91 ainsi que les mélanges de ces composés.

Certains de ces superabsorbants qualifiés de « microcolloïdes » car ils présentent une taille de particules inférieure à 10 micromètres peuvent bien entendu être également utilisés.

Les hydrocolloïdes préférés dans le cadre de la présente invention sont les sels de métal alcalin de la carboxyméthylcellulose, et en particulier la carboxyméthylcellulose de sodium (CMC).

La taille des particules d'hydrocolloïde est généralement comprise entre 50 et 100 microns, avantageusement de l'ordre de 80 microns.

D'une façon générale, la quantité de particules d'hydrocolloïde incorporées dans la composition selon l'invention sera avantageusement inférieure ou égale à 25 % en poids, avantageusement de l'ordre de 2 à 20 % en poids, de préférence de 5 à 18 % en poids, de préférence encore de 10 à 15 % en poids, rapportée au poids total de ladite composition.

Si les particules d'hydrocolloïde sont disposées en surface de la matrice élastomérique un fois celle-ci formée, leur quantité sera de préférence de l'ordre de 1 à 10 % et plus particulièrement de 2 à 5 % en poids, rapportée au poids total de ladite matrice élastomérique.

Le choix d'une quantité de particules d'hydrocolloïde comprise dans ces plages de valeurs est importante pour la réalisation d'un pansement interface, et en particulier un pansement interface autoporté aéré, afin d'éviter que la gélification de la composition n'entraine la fermeture des trous traversants lors de l'absorption des exsudats.

Résine tackifiante

La composition selon l'invention peut également comprendre au moins une résine tackifiante pour leur conférer un caractère adhésif facilitant leur positionnement sur la plaie.

Les résines tackifiantes pouvant optionnellement être mises en oeuvre dans la composition des selon l'invention sont choisies notamment parmi les polyisobutylènes à bas

poids moléculaire. De façon générale, on préfère l'utilisation de résines hydrogénées telles que les résines Escorez® de la série 5000, et encore plus préférentiellement, la résine Escorez 5380®.

Antioxydants

La composition selon l'invention peut également comprendre des agents antioxydants.

Par « agents antioxydants », on entend désigner ici les composés couramment employés par l'homme de l'art pour assurer la stabilité des composés entrant dans la formulation des compositions, en particulier vis-à-vis de l'oxygène, la chaleur, l'ozone ou les rayonnements ultra-violets.

Comme exemples d'agents antioxydants appropriés, on peut citer notamment les antioxydants phénoliques comme en particulier les produits commercialisés par la société BASF sous les dénominations IRGANOX® 1010, IRGANOX® 565, IRGANOX® 1076.

D'une façon générale ces agents antioxydants pourront être utilisés seuls ou en association en une quantité de l'ordre de 0,05 à 1 % en poids, de préférence de 0,05 à 0,2 % en poids, rapportée au poids total de la composition.

Dans le cadre de la présente invention, on préférera l'utilisation du produit IRGANOX® 1010 en une quantité comprise entre 0,05 et 0 ,2 % en poids, rapportée au poids total de la composition.

Adjuvant

A titre d'adjuvants susceptibles d'être utilisés dans les compositions selon l'invention, on peut citer des composés connus pour favoriser le relargage des agents actifs, comme par exemple les produits Montanox® 80 ou Sepinov® EMT 10 (copolymère du sel de l'acide 2-méthyl-2[(1-oxo-2-propényl)amino]-1-propanesulfonique et de l'ester 2-hydroxyéthyle de l'acide propénoïque ou du mélange de 2-octyl-1-dodecanol, de D-xylopyranoside, de 2-octyldodécyl et de polyéthylèneglycol 30 dipolyhydroxystéarate) qui sont couramment utilisés dans les produits URGOTUL® qui incorporent des agents actifs.

Ces adjuvants pourront être utilisés en une quantité de l'ordre de 0,01 à 10% en poids, de préférence 0,05 à 5% en poids, par rapport au poids total de la matrice élastomérique.

Bien évidemment les modes de réalisation particuliers qui viennent d'être décrits peuvent être mis en œuvre séparément ou selon l'une quelconque de leurs combinaisons.

Les compositions selon l'invention permettent en particulier de réaliser des pansements interface autoportés ou des pansements interface présentant une armature ou un support.

Dans le cadre de la réalisation d'un pansement interface, on préférera l'utilisation d'une composition qui comprend des composés (copolymères, huile minérale, vaseline, antioxydant et hydrocolloïdes) de même nature que, ou identiques à, ceux utilisés dans le produit URGOTUL®.

Matrice élastomérique

Afin de réaliser un pansement, les compositions selon l'invention seront formées en couche mince, avec des trous traversants, disposés de préférence de façon répartie dans ladite couche pour former une matrice élastomérique.

L'invention a ainsi pour objet, selon un autre aspect, une matrice élastomérique obtenue à partir d'une composition selon l'invention telle que décrite précédemment.

Les trous traversants peuvent être réalisés par perforation ou poinçonnage d'une composition selon l'invention préalablement formée en couche mince, seule ou associée à un support provisoire ou à un film protecteur habituellement utilisé pour la fabrication de pansement, ou bien encore par une enduction tramée sur un support provisoire.

Alternativement, les matrices polymériques conformes à l'invention peuvent être fabriquées par coulage à chaud d'une composition telle que décrite précédemment sur une plaque gravée avec le motif retenu pour former des trous traversants, suivi d'un refroidissement et d'un démoulage.

D'une façon générale, les matrices polymériques conformes à l'invention présenteront une épaisseur comprise entre 0,4 mm et 2 mm, de préférence entre 0,5 mm et 1 mm, de préférence encore de l'ordre de 0,6 à 0,7 mm.

Les trous traversants peuvent être de géométrie quelconque et présenteront par exemple une section transversale circulaire, rectangulaire, trapézoïdale ou carrée.

Leur surface sera généralement comprise entre 1 et 7 mm^2.

Ces trous seront répartis, de préférence de façon régulière, avec une densité telle que la surface totale des trous représente entre 20 et 70 %, et de préférence entre 30 et 60 % de la surface totale du pansement.

Selon un mode de réalisation préféré, la matrice polymérique, lorsqu'elle est mise en œuvre dans un pansement interface, de préférence autoporté, se présente sous la forme d'un filet aéré (ou grille) de préférence de maille carrée présentant :

- une épaisseur du filet comprise entre 0,4 et 2 mm ;

- une « largeur de fil » (largeur de l'espace entre deux trous consécutifs) comprise entre 1 et 10 mm, et de préférence entre 1 et 5 mm ;

- un grammage compris entre 200 et 1700 g/m², et de préférence compris entre 300 et 800 g/m².

Selon un mode de réalisation particulièrement préféré de l'invention, une telle matrice élastomérique se présentera sous la forme d'un filet aéré à maille carrée présentant :

- une épaisseur du filet de 750 microns environ ;

- une largeur de fil (ou taille de maille) de l'ordre de 0,8 mm ;

- un grammage de l'ordre de 390 g/m².

Pour la réalisation de telles matrices élastomériques, on pourra se référer pour plus de détails à la demande de brevet FR 2 936 158.

Il peut également être envisagé d'utiliser cette matrice élastomérique pour enduire une armature ou un support.

Les techniques de fabrication d'un pansement interface avec armature ou avec support sont aussi bien connues de l'homme de l'art et on pourra par exemple se référer aux procédés décrits dans les demandes de brevet WO 00 16725 et FR 2 936 159 ou WO 2015/018720.

Pansement

L'invention a ainsi pour objet, selon un mode préféré de réalisation, un pansement interface caractérisé en ce qu'il comprend une matrice élastomérique précédemment décrite.

Selon un mode de réalisation alternatif, la présente demande vise à couvrir un pansement interface autoporté comprenant une matrice élastomérique se présentant sous la forme d'une couche mince possédant des trous traversants pour laisser passer les exsudats, obtenue à partir d'une composition comprenant :

- 5 à 20% d'au moins un copolymère tribloc du type styrène – oléfine saturée – styrène,

- 50 à 80% en poids d'au moins un plastifiant,

- 0,5 à 15% d'au moins une résine de type alpha-méthyl styrène dont le point de ramollissement se situe entre 80 et 125°C, de préférence entre 90 et 110°C,

-0,1 à 15% d'au moins un actif

les pourcentages étant rapportés au poids total de la composition.

De préférence, le pansement interface selon la présente invention n'adhère pas aux gants en latex. Pour ce faire, la composition peut de préférence comprendre :

- pour 100 parties en poids d'un mélange P de 2 copolymères tribloc spécifiques du type styrène – oléfine saturée – styrène, un premier qui présente une viscosité comprise entre 0,01 et 1 Pa.s telle que mesurée dans une solution à 5 % (masse/masse) dans le toluène et un second qui présente une viscosité comprise entre 0 ,01 et 0,5 Pa.s telle que mesurée dans une solution à 15 % (masse/masse) dans le toluène ;

- de 300 à 1000 parties en poids d'un plastifiant H, de préférence une huile plastifiante ; et

- de 90 à 600 parties en poids de vaseline V ;

étant en outre précisé que :

- la quantité totale, représentée par P+H+V, de mélange d'élastomères, du plastifiant et de la vaseline est comprise entre 490 et 1700 parties en poids ;

- le rapport entre la quantité totale du mélange d'élastomères, du plastifiant et de la vaseline et la quantité de vaseline, représenté par P+H+V/V, est inférieur à 11 ;

ledit mélange de 2 copolymères comprend au moins 20 % en poids du premier copolymère,

la composition comprenant en outre de 0,5 à 15 % en poids d'une résine de type alpha-méthyl styrène dont le point de ramollissement se situe entre 80 et 125°C, de préférence entre 90 et 110°C, et 0,1 à 15% en poids d'au moins un actif,

les pourcentages étant rapportés au poids total de la composition.

Afin de protéger la composition de l'environnement extérieur, le pansement interface pourra être recouvert, de préférence sur chacune de ses faces, par un film protecteur provisoire qui sera retiré avant usage par l'utilisateur.

Afin de faciliter encore la manipulation du pansement interface, en particulier s'il est autoporté, on pourra substituer ces deux films protecteurs provisoires par un protecteur unique tel que décrit dans la demande de brevet WO 2008 / 145 884 ou dans la demande de brevet WO2015/018720 dont la structure particulière facilite l'application du pansement sur la plaie.

Figure

La figure est une représentation graphique des profils de dissolution, évalués en pourcentage de principe actif relargué par rapport à la quantité contenue dans la masse à partir des pansements décrits de l'exemple 1 et à l'exemple 4.

La présente invention est illustrée dans les exemples non limitatifs présentés ci-après.

EXEMPLES

Préparation des compositions

Les compositions des exemples 1 à 4 ont été élaborées à l'aide des constituants suivants dans les proportions, exprimées en pourcentage en poids, mentionnées dans le tableau 1 ci-dessous.

Elastomère : copolymère séquencé de poly (styrène-éthylène-butylène-styrène) (en abrégé SEBS) :

- KRATON® G 1651

Plastifiant : huile minérale Pionier 2076P commercialisée par Hansen & Rosenthal

Vaseline : vaseline Codex® A commercialisée par la société AIGLON

Antioxydant : IRGANOX® 1010 commercialisé par la société BASF

Hydrocolloïde : Carboxyméthylcellulose sodique CMC BLANOSE® 7H4XF commercialisée par la société ASHLAND,

Résines : Sylvares SA 100, résine alpha-méthyl styrène présentant un point de ramollissement situé entre 95 et 105°C, commercialisée par Arizona Chemical

Actif : Metformine de IPCA

Fabrication de la composition

La carboxymethylcellulose, la metformine et le SEPINOV EMT 10 sont pré-mélangées et tamisées à 400 µm.

La vaseline et l'huile sont introduites dans un malaxeur à une température de consigne de 90°C, à une vitesse de 60 à 70 rotations par minute (rpm), puis on introduit les poudres de carboxymethylcellulose, de SEPINOV EMT 10 et de metformine tamisées. On malaxe pendant 5 minutes.

La température de consigne est augmentée à 140°C. On introduit alors l'élastomère et l'antioxydant. On malaxe pendant 45 minutes (jusqu'à l'obtention d'un mélange lisse et homogène). La résine est introduite 15 minutes avant la fin.

On a ensuite laissé refroidir, puis on a vidangé le mélangeur.

Les compositions ainsi obtenues ont été enduites sur une trame (marquisette 601 commercialisée par la société MDB Texinov) selon les procédés décrits dans les demandes de brevet WO 00 16725 et FR 2 936 159 ou WO 2015/018720

Méthode de mesure du relargage de metformine:

Mode opératoire du test de dissolution :

Cinétique de libération de chaque actif par la méthode du dissolutest dans les conditions suivantes :

-Appareil 6 selon USP, équipé de cylindres rotatifs

-Vitesse d'agitation : 60 RPM

-Température du milieu : 32,0°C ± 0,5°C

-Milieu :

Sérum physiologique

-Volume du milieu : 1000 mL

-Prélèvement de milieu à T0h, 4h, 7h, 24h, 48h et 72h,

-Surface des pansements : 100 cm^2

Les pansements sont pesés avant d'être placés sur les cylindres.

Les résultats sont exprimés en % d'actif libéré en tenant compte de la quantité théorique de chaque actif dans chaque pansement soit :

Masse réelle du pansement x teneur en actif.

La quantité d'actif de chaque prélèvement est déterminée par :

HPLC/UV

APPAREILLAGES

Colonne Luna SCX 5 µm – 100 Å – 100 mm x 4,6 mm, réf. Phenomenex 00D-4398-E0,

Système HPLC muni d'un détecteur UV, d'un passeur d'échantillons et d'un four à colonne,

REACTIFS

Dihydrogénophosphate d'ammonium pour analyse. Par ex : réf. VWR 21305.290 ou équivalent,

Acétonitrile bas UV pour analyse. Par ex : réf. VWR 20048.290 ou équivalent,

Chlorure de sodium pour analyse. Par ex : réf. VWR 27810.295 ou équivalent,

Eau ultra pure.

SUBSTANCE DE REFERENCE

Metformine hydrochloride de référence secondaire conservé dans un flacon fermé stocké en armoire à dessiccation.

SOLUTIONS / ECHANTILLONS A PREPARER

Phase mobile

La phase mobile est une solution de dihydrogénophosphate d'ammonium à 17 g/L à laquelle sont ajoutés 2% d'acétonitrile.

Solutions essai

Précaution préliminaire : le sérum physiologique utilisé lors de l'analyse sera préalablement thermostaté à 32°C.

CONDITIONS OPERATOIRES

Tableau 1 : Conditions chromatographiques

Colonne	Luna SCX – 5 µm – 100 mm x 4,6 mm
Phase mobile	Dihydrogénophosphate d'ammonium à 17 g/L + 2% d'acétonitrile
Débit	1,2 mL/min
Température du passeur d'échantillon	Non réfrigéré et non suivi en température
Température du four à colonne	35°C
Mode	Isocratique
Volume d'injection	10 µL
Détection	UV réglé à 232 nm
Temps de rétention du pic de metformine	Environ 6 minutes
Temps d'analyse	10 minutes

Report des résultats

Tous les résultats seront reportés dans des tableaux récapitulatifs tels que ceux décrits précédemment, on trace ensuite la cinétique de relargage de la metformine en fonction du temps (exprimé en heures).

5

Exemples 1 à 4

	Ex.1	Ex. 2	Ex.3	Ex. 4
Ref. commerciale	% poids	% poids	% poids	% poids
SEBS (Kraton G1651 ES de Kraton Polymer)	4,9	4,9	4,9	4,9
Huile minérale blanche (Pionier 2076P)	69,8	67,8	60,2	49,8
Carboxymethyl cellulose de sodium (CMC Blanose 7H4XF de Aschland)	15,0	15,0	15,0	15,0
Tetrakis3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propionate de pentacrythitol (Irganox 1010 de BASF)	0,2	0,2	0,2	0,2
Vaseline (Vaseline Codex A de Synteal)	5,0	5,0	5,0	5,0
résine alpha méthyl-styrène présentant un point de ramollissement situé entre 95 et 105°C Sylvares SA 100	0	2,0	9,6	20
copolymère du sel de l'acide 2-méthyl-2[(1-oxo-2-propényl)amino]-1-propanesulfonique et de l'ester 2-hydroxyéthyle de l'acide propénoïque (Sepinov EMT 10 de SEPPIC)	0,1	0,1	0,1	0,1
Metformine IPCA	5,0	5,0	5,0	5,0
marquisette	*601*	*601*	*601*	*601*

Tableau 3 : relargage de metformine en pourcentage libéré par rapport à la quantité contenue dans la masse

	Moyenne relargage cumulé en pourcentage					
Exemples	h	4	7h	24h	48h	72h
Exemple 1		33	35	46	59	67
Exemple 2		35	38	52	68	78
Exemple 3		37	40	57	74	85
Exemple 4		25	30	45	58	71

On constate donc qu'à 2% et 9,6% en poids, la résine alpha méthyl-styrène permet d'augmenter le pourcentage d'actif libéré. Lorsque l'on met 20% de ladite résine, nous retrouvons à peu près les mêmes proportions d'actifs relargués que lorsque la composition ne comprend pas de résine.

REVENDICATIONS

1. Composition comprenant:

- 5 à 20% en poids d'au moins un copolymère tribloc du type ABA, comportant deux blocs terminaux thermoplastiques A styrène et une séquence centrale élastomère B qui est une oléfine saturée ou d'un mélange de copolymères tribloc du type ABA, comportant deux blocs terminaux thermoplastiques A styrène et une séquence centrale élastomère B qui est une oléfine saturée, rapporté au poids total de la composition

- 50 à 80% en poids d'au moins un plastifiant,

- 0,5 à 15% en poids d'une résine alpha méthyl-styrène dont le point de ramollissement situé entre 80 et 125°C, de préférence entre 90 et 110°C

- 0,1 à 15% d'un actif

les pourcentages étant rapportés au poids total de la composition.

2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que le plastifiant est constitué d'un mélange d'huile minérale et de vaseline.

3. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend des particules d'hydrocolloïde en une quantité inférieure ou égale à 25 % en poids, rapportée au poids total de la composition.

4. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'actif est choisi parmi les agents favorisant la cicatrisation, les agents antibactériens les antiseptiques, les anti-douleurs, les anesthésiques locaux ou les anti-inflammatoires, et de préférence parmi les agents favorisant la cicatrisation.

5. Composition selon la revendication précédente, caractérisée en ce que l'agent favorisant la cicatrisation est choisi parmi les agents favorisant la cicatrisation le rétinol, la vitamine A, la vitamine E, la N-Acétyl Hydroxyproline, les extraits de Centella Asiatica, la papaïne, la silicone, les huiles essentielles de thym, niaouli, romarin, sauge, l'acide hyaluronique, le sucrose octasulfate de potassium, le sucralfate, l'allantoïne, la metformine, et de préférence, l'agent favorisant la cicatrisation est la metformine.

6. Matrice élastomérique, caractérisée en ce qu'elle est obtenue à partir d'une composition selon l'une des revendications 1 à 5, de préférence par formation d'une couche mince et compression, ou par coulage à chaud de ladite composition sur un support ou une trame.

7. Matrice élastomérique selon la revendication 6, caractérisée en ce qu'elle comprend une armature ou un support, ou en ce qu'elle est autoportée.

8. Matrice élastomérique autoportée selon la revendication 7, caractérisée en ce qu'elle comporte des trous traversants.

9. Matrice élastomérique autoportée selon l'une des revendications 7 ou 8, caractérisée en ce qu'elle se présente sous la forme d'un filet aéré dont la taille de maille est de l'ordre de 4mm², l'épaisseur de l'ordre de 800 microns et le grammage de l'ordre de 400 g/m².

10. Pansement interface, caractérisé en ce qu'il comprend une matrice élastomérique selon l'une des revendications 6 à 9.

11. Utilisation d'une résine de type alpha-méthyl styrène pour favoriser le relargage d'actif dans une composition, en particulier mise en œuvre dans un pansement.

12. Utilisation selon la revendication 11, caractérisée en ce que la résine de type alpha-méthyl styrène présente un point de ramollissement situé entre 80 et 125°C, de préférence entre 90 et 110°C.

13. Utilisation selon l'une des revendications précédentes caractérisée en ce que l'actif est choisi parmi les agents favorisant la cicatrisation, les agents antibactériens, les antiseptiques, les anti-douleurs, les anesthésiques locaux ou les anti-inflammatoires.

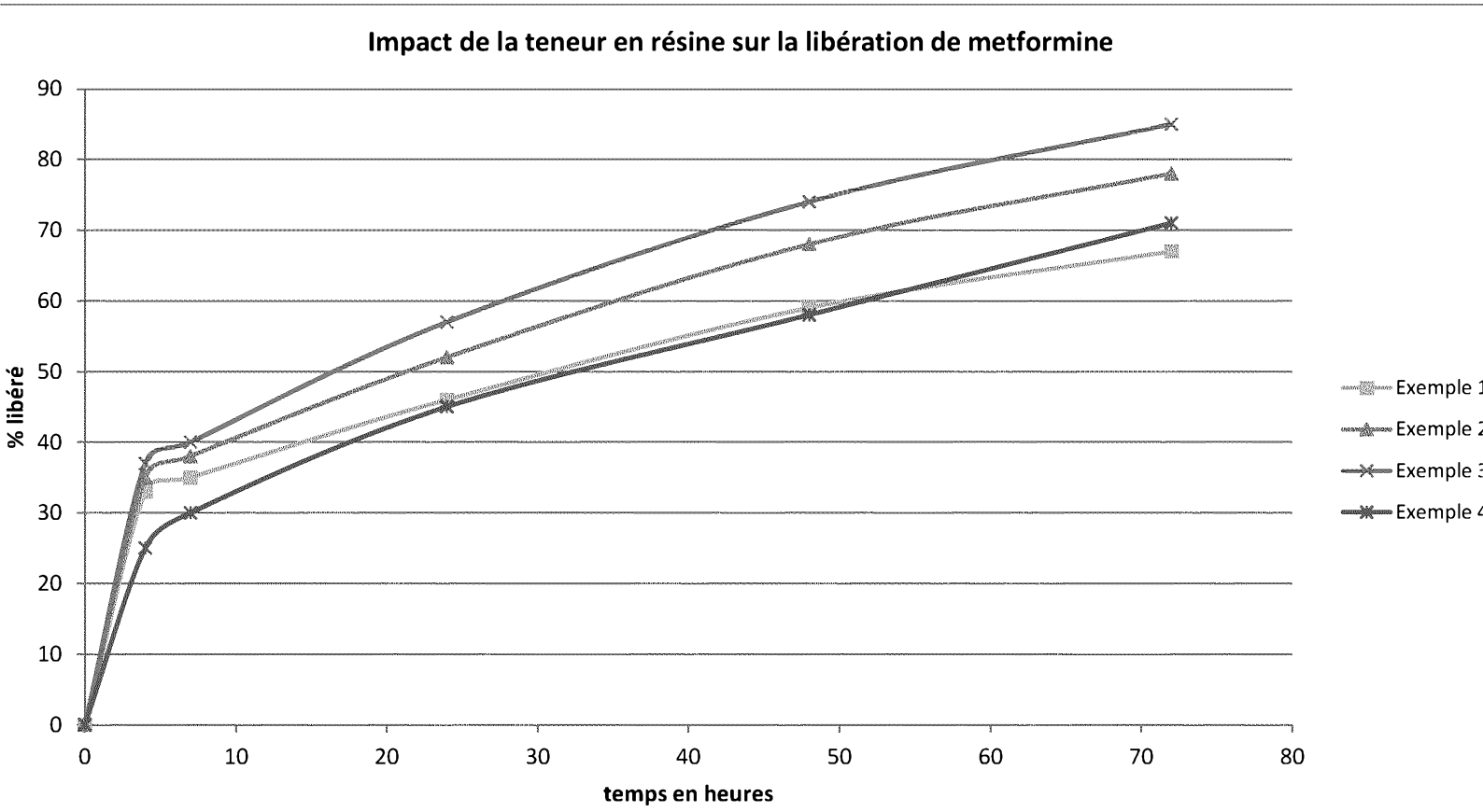


Figure unique

N° d'enregistrement national : FR1756590 N° de publication : FR3068974

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 (nouveauté) 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

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

[x] 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.

[x] 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
US 2010/285129 A1 (LAURENSOU CHRISTELLE [FR]) 11 novembre 2010 (2010-11-11) US 2002/128345 A1 (PAUL CHARLES W [US]) 12 septembre 2002 (2002-09-12) US 2015/174285 A1 (AUGUSTE STEPHANE [FR] ET AL) 25 juin 2015 (2015-06-25) WO 2016/097653 A1 (URGO LAB [FR]; HCP HEALTHCARE ASIA PTE LTD [SG]; VIVATECH [FR]) 23 juin 2016 (2016-06-23)
2. ELEMENTS DE L'ETAT DE LA TECHNIQUE ILLUSTRANT L'ARRIERE-PLAN TECHNOLOGIQUE GENERAL
NEANT
3. ELEMENTS DE L'ETAT DE LA TECHNIQUE DONT LA PERTINENCE DEPEND DE LA VALIDITE DES PRIORITES
NEANT