

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
COURBEVOIE

①① N° de publication :

3 117 341

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

②① N° d'enregistrement national :

20 13175

⑤① Int Cl⁸ : A 61 K 47/34 (2020.12), C 08 G 69/10, C 08 J 3/12,
3/24, C 08 K 5/151, 5/06

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 14.12.20.

③③ Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 17.06.22 Bulletin 22/24.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

⑥③ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

○ Demande(s) d'extension :

⑦① Demandeur(s) : SOCIETE D'EXPLOITATION DE
PRODUITS POUR LES INDUSTRIES CHIMIQUES
SEPPIC SOCIETE ANONYME — FR.

⑦② Inventeur(s) : BODOC Miruna et MONTEILLET Ste-
phane.

⑦③ Titulaire(s) : SOCIETE D'EXPLOITATION DE PRO-
DUITS POUR LES INDUSTRIES CHIMIQUES SEPPIC
SOCIETE ANONYME.

⑦④ Mandataire(s) : LNULLAIR LIQUIDE SOCIETE ANO-
NYME POUR LNULLITUDE ET LNULLEXPLOITA-
TION DES PROCEDES GEORGES CLAUDE.

⑤④ Composition pharmaceutique à usage topique comprenant comme agent épaississant un polymère se
présentant sous la forme d'un solide pulvérulent.

⑤⑦ Composition pharmaceutique (F) à usage topique
comprenant au moins un principe actif pharmaceutique et
comme agent épaississant un polymère (P) se présentant
sous la forme d'un solide pulvérulent constitué d'unités mo-
nomériques issues d'acide glutamique (GA) partiellement
ou totalement salifié, et d'unités monomériques d'au moins
un agent réticulant (AR) portant au moins deux fonctions
glycidyle.

FR 3 117 341 - A1



Description

Titre de l'invention : Composition pharmaceutique à usage topique comprenant comme agent épaississant un polymère se présentant sous la forme d'un solide pulvérulent

- [0001] La présente invention est relative à une composition pharmaceutique (F) à usage topique comprenant comme agent épaississant un polymère (P) se présentant sous la forme d'un solide pulvérulent, le procédé de préparation de ladite composition pharmaceutique (F).
- [0002] Les polymères sont largement utilisés aujourd'hui dans les compositions pharmaceutiques à usage topique et représentent la deuxième famille de produits les plus utilisés dans ce type de compositions. Les compositions pharmaceutiques à usage topique contiennent des phases polaires comme par exemple des phases constituées d'eau, et nécessitent dans la plupart des cas l'utilisation d'agents modificateurs de rhéologie, comme par exemple des polymères, pour augmenter la viscosité de ces phases polaires, ainsi que pour conférer un comportement rhéologique bien défini.
- [0003] Parmi les polymères modificateurs de rhéologie des phases polaires, nous pouvons citer des polymères naturels, comme par exemple des polysaccharides à bases d'oses ou des polysaccharides à base de dérivés d'oses, ou bien des polymères synthétiques, de type polyélectrolytes, anioniques ou cationiques, amphiphiles, linéaires ou ramifiés, réticulés ou non réticulés. Majoritairement présents sur le marché, les polymères synthétiques, présentent la propriété de se déployer dans la phase polaire, sous l'effet des répulsions électrostatiques dues à la présence des charges (négatives et/ou positives) sur le squelette polymérique, linéaire ou ramifié, non-réticulé ou réticulé. Ces modificateurs de rhéologie apportent à la fois une augmentation de la viscosité de la phase polaire, ainsi qu'une certaine consistance et/ou un effet stabilisant conféré à la composition pharmaceutique à usage topique.
- [0004] Afin de répondre aux besoins des formulateurs et d'améliorer les performances, les différents travaux scientifiques récents ont relaté la mise au point de nouveaux systèmes polymériques innovants et variés. Ainsi, les polymères utilisés à la destination des industries de la détergence, peuvent jouer un rôle fonctionnel en tant qu'agents filmogènes, agents modificateurs de rhéologie, permettant la stabilisation des phases grasses dans les émulsions de type eau-dans-huile et de type huile-dans-eau, la stabilisation de particules solides (pigments et charges) ou en tant qu'agents ayant un impact sur l'aspect de la formule (transparence, translucide, opacité).
- [0005] Les polymères modificateurs de rhéologie de phase polaires, et plus particulièrement de phases aqueuses, sont principalement des polyélectrolytes, qui résultent de la poly-

mérisation radicalaire de monomères de type (méth)acrylique, c'est-à-dire l'acide acrylique ou l'acide méthacrylique, d'esters dérivés de l'acide acrylique ou de l'acide méthacrylique, ou encore des dérivés d'acrylamide ou de méthacrylamide.

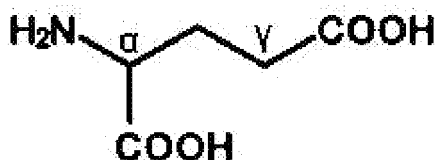
[0006] Développer de nouveaux modificateurs de rhéologie biosourcés et biodégradables, aussi performants que les polymères synthétiques actuellement utilisés, constitue encore à ce jour un défi majeur. En effet, jusqu'à présent les solutions majoritairement utilisées pour épaissir des phases aqueuses mettent en jeu des ingrédients provenant de matières pétrochimiques et notamment de l'acide acrylique et de ses dérivés, de l'acide méthacrylique et de ses dérivés.

[0007] Compte-tenu de la préoccupation croissante des consommateurs pour une économie et un développement durable et responsable, la substitution des matières premières d'origine pétrochimique par des matières premières d'origine renouvelable pour préparer des polymères, est un axe de recherche prioritaire.

[0008] A ce jour, il est décrit dans la littérature l'utilisation de différents polymères naturels ou provenant de matières premières renouvelables, dont les unités monomériques sont issues de la famille des sucres (glucose, arabinose, xylose, galactose, mannose, ribose, acide glucuronique, etc...) ou de la famille des acides aminés (acide glutamique, acide aspartique, lysine, etc...). Ces polymères sont majoritairement linéaires ou ramifiés selon le végétal dont ils sont issus ou selon leur procédé de fabrication.

[0009] A titre d'exemple de polymère d'origine naturelle, on peut citer l'acide poly-glutamique (PGA) qui fait aujourd'hui l'objet de nombreux travaux de recherches. Il s'agit d'un polymère majoritairement linéaire et constitué d'unités monomériques acide glutamique (GA). L'acide glutamique est un acide aminé se caractérisant par une fonction amine en position α et par deux fonctions acides carboxyliques (ou carboxylates en fonction du pH) en positions α et γ (cf formule chimique n°1).

[0010] [Chem.1]



[0011] Structure chimique de l'acide glutamique (GA).

[0012] Une des voies pour augmenter la ramification d'un polymère synthétique, naturel ou d'origine naturelle consiste à réaliser des réactions de réticulation. La réticulation des chaînes polymériques a pour but de relier plusieurs chaînes polymériques les unes aux autres qui, lorsqu'ajoutées à une phase polaire, et plus particulièrement à de l'eau, se présentent à l'état d'un réseau tridimensionnel insoluble dans l'eau, mais gonflable à l'eau et conduisant alors à l'obtention d'un gel chimique.

[0013] La préparation de polymères réticulés peut s'effectuer :

- [0014] • En une étape par la mise en réaction des monomères et de l'agent de réticulation pendant la réaction de polymérisation, ou bien
- En au moins deux étapes, dont la première consiste à préparer le polymère, et la deuxième consiste à faire réagir le polymère avec un agent de réticulation pour obtenir un polymère réticulé.

[0015] Il existe différentes réactions de réticulation de l'acide polyglutamique (PGA), ce qui permet d'obtenir des polymères d'origine naturelles avec des propriétés épaississantes en milieux polaires, notamment aqueux, améliorées. Parmi les agents réticulants connus pour être utilisés dans la réaction de réticulation du (PGA), les dérivés poly-époxydes sont les plus décrits, car ils permettent de mettre en oeuvre des procédés de réticulation dans des conditions respectueuses de l'environnement (température modérées, réaction en milieux aqueux et en l'absence de solvants nocifs).

[0016] Cependant, la mise en oeuvre de ces procédés nécessite de diluer le (PGA) à des taux élevés, ce qui conduit à l'obtention d'un gel aqueux comprenant pour 100% de sa masse une teneur massique inférieure ou égale à 10% d'un polymère (P) et difficile à mettre en oeuvre par les formulateurs.

[0017] Partant de là, un problème qui se pose est de fournir une composition pharmaceutique à usage topique facile à utiliser comprenant des polymères d'origine naturelle et dont les matières premières sont renouvelables, et qui présentent des propriétés épaississantes de milieux polaires et particulièrement de milieux aqueux.

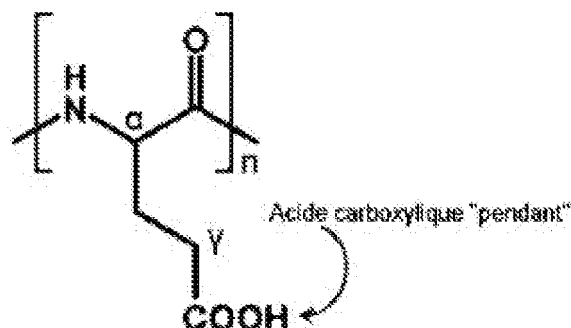
[0018] Une solution de la présente invention est une composition pharmaceutique (F) à usage topique comprenant au moins un principe actif pharmaceutique et comme agent épaississant un polymère (P) se présentant sous la forme d'un solide pulvérulent constitué d'unités monomériques issues d'acide glutamique (GA) partiellement ou totalement salifié, et d'unités monomériques d'au moins un agent réticulant (AR) portant au moins deux fonctions glycidyles.

[0019] Par "solide pulvérulent", on désigne au sens de l'invention un solide constitué de fines particules peu ou pas liées entre elles.

[0020] Dans le polymère (P) présent dans la composition pharmaceutique (F) à usage topique objet de la présente invention, les unités monomériques issues de l'acide glutamique (GA), partiellement ou totalement salifié, sont liées entre-elles :

- [0021] • soit de telle sorte que la fonction amine d'une unité monomérique d'acide glutamique (GA) est liée de façon covalente avec la fonction carboxylique située en position alpha (α) d'une seconde unité monomérique d'acide glutamique (GA) ; le polymère résultant est alors nommé "acide α -polyglutamique" ou PAGA (cf formule chimique n° 2) partiellement ou totalement salifié,

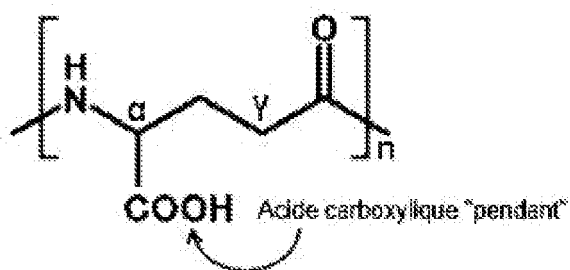
[0022] [Chem.2]



[0023] Structure chimique de l'acide α -polyglutamique ou PAGA.

[0024] soit de telle sorte que la fonction amine d'une unité monomérique d'acide glutamique (GA) est liée de façon covalente à la fonction carboxylique de la chaîne latérale située en position gamma (γ) d'une seconde unité monomérique d'acide glutamique (GA); le polymère résultant est alors nommé "acide γ -polyglutamique" ou PGGA (cf formule chimique n° 3) partiellement ou totalement salifié.

[0025] [Chem.3]



[0026] Structure chimique de l'acide γ -polyglutamique ou PGGA.

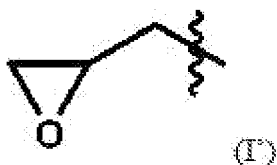
[0027] D'une manière générale, le PGA peut être préparé par voie chimique selon des procédés de synthèses peptidiques connus de l'homme du métier passant notamment par des étapes de protection(s) sélective(s), d'activation, de couplage et de dé-protection(s). Le couplage consiste généralement en une attaque nucléophile de la fonction amine d'une unité monomérique d'acide glutamique sur une fonction acide carboxylique activée d'une autre unité monomérique d'acide glutamique.

[0028] Le PGGA peut également être obtenu selon des procédés comprenant au moins une étape de fermentation microbienne impliquant l'utilisation d'au moins une souche bactérienne.

[0029] Au sens de la présente invention, dans le polymère (P) tel que défini précédemment, le terme «salifié» indique que la fonction acide carboxylique “pendante” présente sur chaque unité monomérique d’acide glutamique (GA) du polymère (en position gamma dans le cas du PAGA ou alpha dans le cas du PGGA) se trouve sous une forme anionique ou carboxylate. Le contre-ion de cette fonction carboxylate est un cation dérivé, par exemples, de sels de métaux alcalins tels que le sodium, le potassium ou de sels de bases azotées tels que des amines, la lysine ou la monoéthanolamine ($\text{HO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$).

[0030] Par “agent réticulant (AR) portant au moins deux fonctions glycidyles”, on désigne au sens de la présente invention un agent réticulant (AR) tel que défini ci-dessus dont la structure moléculaire comprend au moins deux motifs ou fonctions glycidyles de formule (I') :

[0031] [Chem.4]



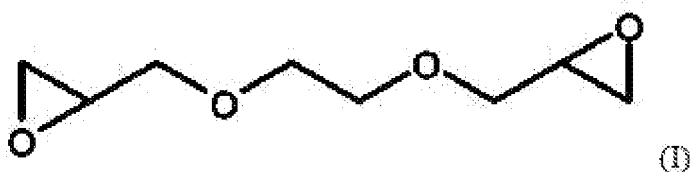
[0032] La réticulation des chaînes polymériques du polymère (P) s’effectue selon une réaction entre la fonction amine libre terminale ($-\text{NH}_2$) et/ou une ou plusieurs fonctions carboxyliques ou carboxylates “pendantes” ou terminale ($-\text{COOH}$ ou $-\text{COO}^-$) présentes dans la structure dudit polymère (P), et au moins un groupe époxy présent dans la structure de l’agent réticulant (AR) portant au moins deux fonctions glycidyles.

[0033] Par « principe actif pharmaceutique », on désigne au sens de la présente invention une substance chimique qui entre dans la composition d'un médicament et qui démontre un effet thérapeutique ou prophylactique.

[0034] L’agent réticulant (AR) pourra être choisi parmi les membres du groupe constitué par:

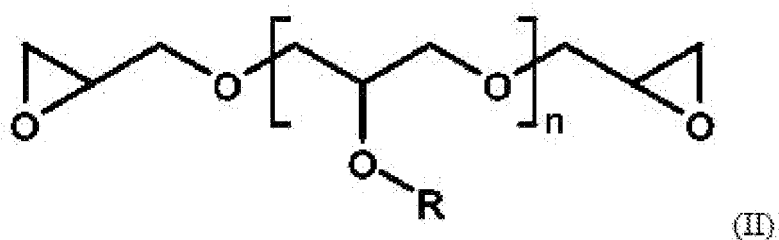
[0035] • Le Monoéthylène Glycol Diglycidyl Ether de formule (I) :

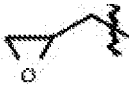
[0036] [Chem.5]



[0037] • Le composé de formule (II) :

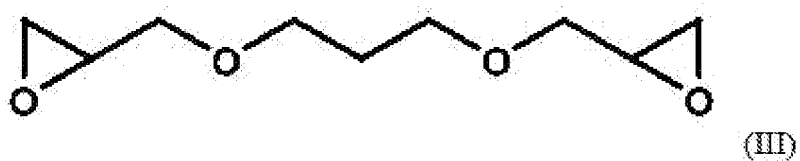
[0038] [Chem.6]



[0039] Avec R représentant un atome d'hydrogène ou le radical glycidyle [], et n représentant un nombre entier supérieur ou égal à 1 et inférieur ou égal à 10 ;

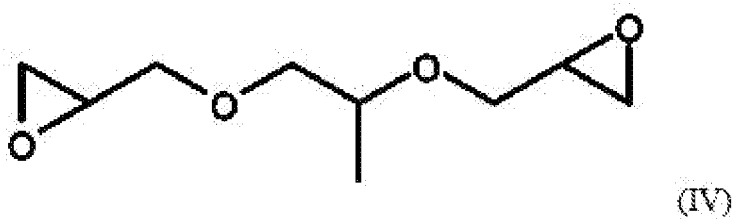
[0040] • Le 1,3-propanediol Diglycidyl Ether de formule (III) :

[0041] [Chem.7]



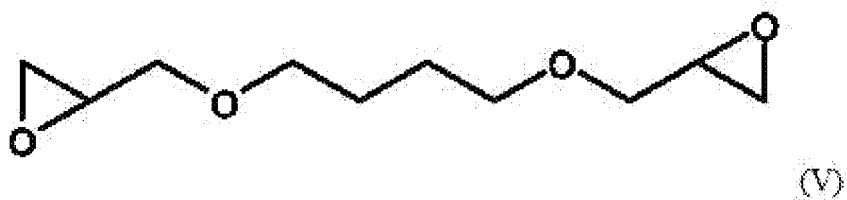
[0042] • Le 1,2-propanediol Diglycidyl Ether de formule (IV) :

[0043] [Chem.8]



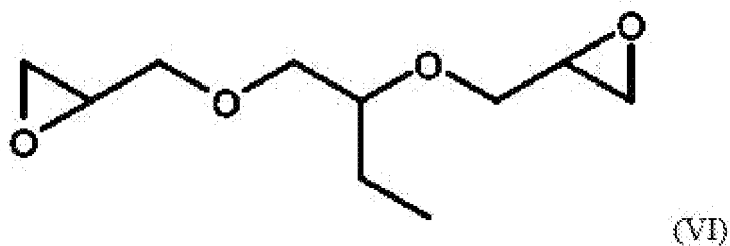
[0044] • Le 1,4-butanediol Diglycidyl Ether de formule (V) :

[0045] [Chem.9]



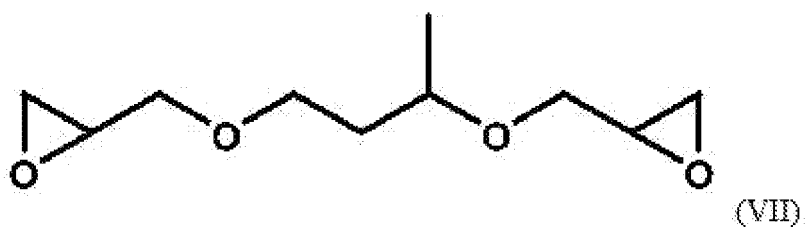
[0046] • le 1,2-butanediol Diglycidyl Ether de formule (VI) :

[0047] [Chem.10]



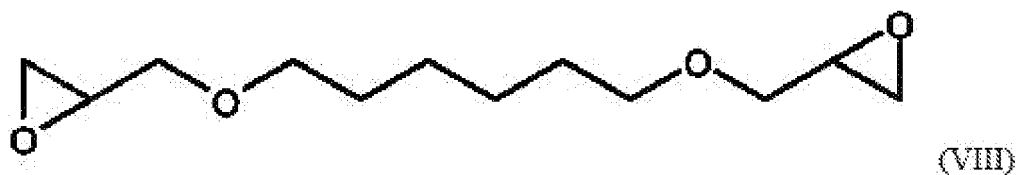
[0048] • Le 1,3-butanediol Diglycidyl Ether de formule (VII) :

[0049] [Chem.11]



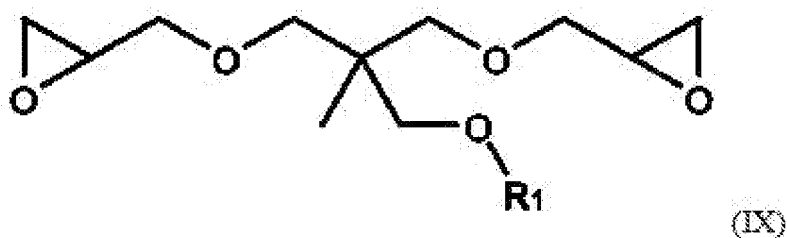
[0050] • Le 1,6-hexanediol Diglycidyl Ether de formule (VIII) :

[0051] [Chem.12]

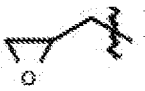


[0052] • Le composé de formule (IX) :

[0053] [Chem.13]

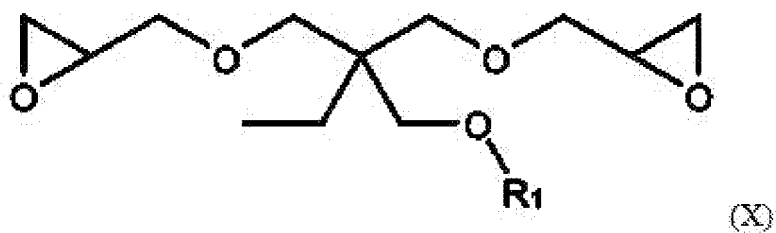


[0054]

[0055] Avec R1 représentant un atome d'hydrogène ou le radical glycidyle [],

[0056] • Le composé de formule (X) :

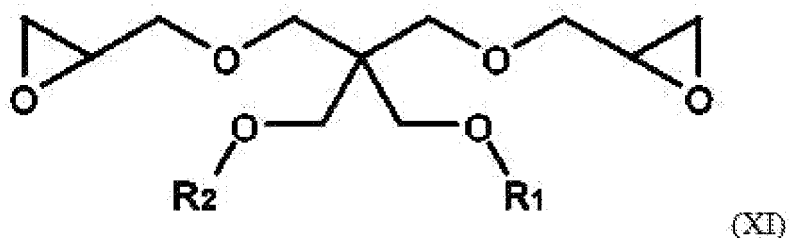
[0057] [Chem.14]

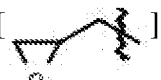


[0058] Avec R1 représentant un atome d'hydrogène ou le radical glycidyle [],

[0059] • Le composé de formule (XI) :

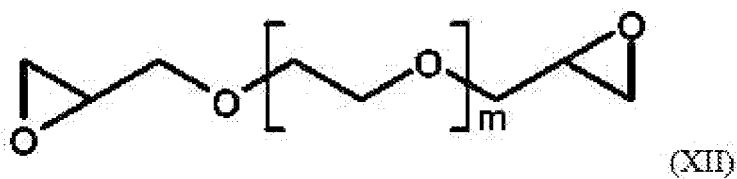
[0060] [Chem.15]



[0061] Avec R1 et R2, indépendants, représentant un atome d'hydrogène ou le radical glycidyle [],

[0062] • Le composé de formule (XII) :

[0063] [Chem.16]

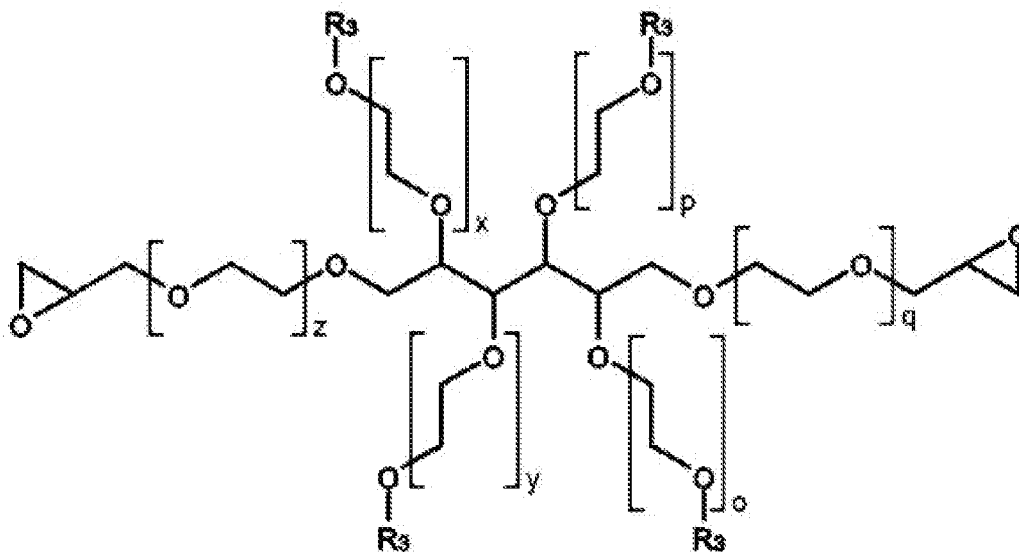


[0064] Avec m représentant un nombre entier supérieur ou égale à 2,

[0065] • Le composé de formule (XIII) :

[0066]

[Chem.17]



(XIII)

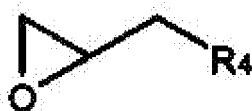
[0067] Avec R3 représentant un atome d'hydrogène ou le radical glycidyle [] et

x, y, z, o, p et q, indépendants les uns des autres, représentant un nombre entier supérieur ou égal à 2 et inférieur ou égal à 10.

[0068] Selon le cas, la composition pharmaceutique à usage topique (F) peut présenter une ou plusieurs des caractéristiques suivantes :

- [0069] – dans le polymère (P), pour 100% molaire d'unités monomériques issues de l'acide glutamique (GA), partiellement ou totalement salifié, l'agent réticulant (AR) représente de 0,5% à 20% molaire, plus particulièrement de 0,5% à 15% molaire, et encore plus particulièrement de 0,5% à 12% molaire .
- le polymère (P) comprend en outre un composé de formule (XIV) :

[0070]



(XIV)

[0071] Avec R4 représentant un radical hydrocarboné linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, comportant optionnellement au moins une fonction hydroxyle fonctionnalisé ou non et comportant de 6 à 22 atomes de carbone.

- [0072] – dans la formule (XIV), R4 représente un radical hydrocarboné choisi parmi les éléments du groupe constitué par le radical heptyle, octyle, nonyle, décyle, undécyle, undécényle, dodécyle, tridécyle, tétradécyle, pentadécyle,

- hexadécyle, heptadécyle, octadécyle, hydroxyoctadécyle, oléyle, linoléyle, linolényle, eicosyle et dodécosyle.
- dans la formule (XIV), R4 représente un radical hydrocarboné choisi parmi les éléments du groupe constitué par le radical n-octyle, n-nonyle, n-décyle, n-undécyle, n-undécényle, n-dodécyle, n-tétradécyle, n-hexadécyle, n-octadécyle, 12-hydroxyoctadécyle, n-eicosyle et n-dodécosyle.
 - dans ledit polymère (P), pour 100% de la masse d'unités monomériques issues de l'acide glutamique (GA), partiellement ou totalement salifié, le composé de formule (XIV) représente de 1 % à 50% massique.
- [0073] Le PGGA peut exister sous différentes formes conformationnelles en solution dans l'eau. Celles-ci dépendent des liaisons hydrogènes inter et intra moléculaires et donc du pH, de la concentration en polymère, de la force ionique de la solution, ainsi que de la température. Les chaînes du PGGA peuvent ainsi adopter une forme d'hélice α , de feuillet β , d'agrégats ou alors se trouver dans un état désordonné et aléatoire.
- [0074] Selon un aspect particulier, le polymère (P) se trouve en conformation hélicoïdale lorsqu'il est présent dans une solution à une teneur massique inférieure ou égale à 0,1% et dont ladite solution aqueuse montre une valeur du pH inférieure ou égale à 7.
- [0075] Selon un aspect particulier, le polymère (P) se trouve en conformation feuillet lorsqu'il est présent dans une solution aqueuse à une teneur massique inférieure ou égale à 0,1% et dont ladite solution aqueuse montre une valeur du pH supérieure à 7.
- [0076] – La composition pharmaceutique à usage topique (F) comprend pour 100% de sa masse entre 0,1% et 10% massique dudit polymère (P), plus particulièrement entre 0,1% et 8% massique, et encore plus particulièrement entre 0,1% et 5% massique.
- Le principe actif pharmaceutique est choisi parmi les agents antibactériens, les agents antimicrobiens, les agents antiparasitaires, les agents antihelminthiques, les agents anticoccidiens, les agents anti-cryptosporidiens, les agents anti-protozoaires, les agents antimycosiques, les agents anti-inflammatoires non stéroïdiens, les agents antiallergiques et immunomodulateurs, les agents analgésiques, les agents antihistaminiques, les agents anesthésiants locaux, les agents antiseptiques, les agents antifongiques.
- [0077] A titre d'exemple :
- [0078] – ladite composition pharmaceutique (F) comprendra comme principe actif pharmaceutique un anti-inflammatoire non stéroïdien et ladite composition pharmaceutique (F) sera destinée à diminuer et/ou éliminer les douleurs locales, l'inflammation post-traumatique d'articulations, de muscles, de tendons ou de ligaments, les formes localisées de rhumatisme de tissus mous,

des formes localisées de rhumatisme dégénératifs, de la kératose actinique causée par une surexposition à la lumière du soleil, de la migraine aiguë, de la douleur associée à des métastases osseuses, de la fièvre due à une lymphogranulomatose maligne (lymphome de Hodgkin), d'E. coli multi-résistant aux médicaments, du Syndrome de Shy-Drager et du diabète sucré.

- ladite composition pharmaceutique (F) comprendra comme principe actif pharmaceutique un anesthésiant local et ladite composition pharmaceutique (F) sera destinée à une utilisation pour traiter la douleur, les prurits et/ou les troubles ano-rectaux chez l'être humain ou animal.
- [0079] – ladite composition pharmaceutique (F) comprendra comme principe actif pharmaceutique un antifongique et ladite composition pharmaceutique (F) sera destinée à une utilisation pour traiter les mycoses de la peau, du cuir chevelu, de la bouche et/ou de l'appareil gynécologique chez le mammifère humain ou animal.
- [0080] La présente invention a également pour objet un procédé de préparation d'un polymère (P) tel que défini précédemment, comprenant :
- [0081] Une étape A) de préparation d'un Polymère (P) comprenant les sous-étapes suivantes :
- [0082] a. Une étape de préparation d'une phase polaire (PP) comprenant du PGA partiellement ou totalement salifié, au moins un solvant polaire (SP) et au moins un agent réticulant (AR) comprenant au moins deux fonctions glycidyles,
- b. Une étape d'ajustement du pH de la solution aqueuse obtenue à l'étape a) à un pH compris entre 3 et 11, et
- c. Une étape de séchage par atomisation de la phase polaire (PP) issue de l'étape b) de manière à obtenir le polymère (P) et
- [0083] Une étape B) de mélange d'au moins un polymère (P) préparé lors de l'étape A) avec au moins un principe actif pharmaceutique.
- [0084] Selon le cas, le procédé selon l'invention peut présenter une ou plusieurs des caractéristiques suivantes :
- [0085] A l'étape a) :
- [0086] – L'acide polyglutamique engagé est l'acide gamma polyglutamique (PGGA),
- L'ensemble des unités monomériques constituant le PGA est issu du glutamate de sodium, du glutamate de potassium, du glutamate d'ammonium, du glutamate de calcium, du glutamate de magnésium ou un mélange de ces formes,
- La phase polaire (PP) comprend pour 100% de sa masse : de 5% à 80% massique de l'acide polyglutamique (PGA) du polymère (P), de 0,025% à 8% massique de l'agent de réticulant (AR), de 12% à 94,975% massique d'au

moins un solvant polaire,

- Le solvant polaire est choisi parmi les éléments du groupe constitué par l'eau, le méthanol, l'éthanol, le 1-propanol, le 2-propanol, l'isobutanol, le tert-butanol, le 2-méthyl-2-propanol, le 1-butanol, le 2-butanol, l'acétone, le diméthyl cétone, le diéthyl cétone, le tétrahydropyrane, le tétrahydrofurane, le 2-méthyltétrahydrofurane, le 1,3-dioxane et le 1,4-dioxane. La phase polaire (PP) comprend en outre au moins un composé de formule (XIV) :

[0087]



(XIV)

- [0088] Avec R4 représentant un radical hydrocarboné linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, comportant optionnellement au moins une fonction hydroxyle et comportant de 6 à 22 atomes de carbone,
- [0089] R4 représentant un radical hydrocarboné choisi parmi les éléments du groupe constitué par le radical heptyle, octyle, nonyle, décyle, undécyle, undécényle, dodécyle, tridécyle, tétradécyle, pentadécyle, hexadécyle, heptadécyle, octadécyle, hydroxyoctadécyle, oléyle, linoléyle, linolényle, eicosyle et dodécosyle.
- [0090] Selon un aspect particulier, dans la formule (XIV), R4 représente un radical hydrocarboné choisi parmi les éléments du groupe constitué par le radical n-octyle, n-nonyle, n-décyle, n-undécyle, n-undécényle, n-dodécyle, n-tétradécyle, n-hexadécyle, n-octadécyle, 12-hydroxyoctadécyle, n-eicosyle et n-dodécosyle.
- [0091] – La teneur en composé de formule (XIV) dans la phase polaire (PP) est comprise, pour 100% massique de ladite phase polaire (PP), entre 0,05% et 35% massique, étant entendu que la somme des proportions massiques de l'acide polyglutamique (PGA), de l'agent de réticulation (AR), du solvant polaire (SP) et du composé de formule (XIV) est égale à 100%.
- [0092] A l'étape b) :
- [0093] – Le pH est compris entre 4 et 10, de préférence entre 5 et 7,
- [0094] A l'étape c) :
- [0095] – Le séchage est réalisé à l'aide d'un atomiseur mettant en œuvre un flux d'air et une buse,
- La température d'entrée du flux d'air est comprise entre 80 et 180°C, de préférence entre 100 et 170°C.
- [0096] Selon un aspect particulier, la phase polaire (PP) comprend pour 100% de sa masse : de 5% à 70% massique de l'acide polyglutamique (PGA) du polymère (P), de 0,025% à 7% massique de l'agent de réticulant (AR), de 23% à 94,975% massique d'au moins

un solvant polaire (SP).

[0097] Selon un aspect encore plus particulier, la phase polaire (PP) comprend pour 100% de sa masse : de 5% à 60% massique de l'acide polyglutamique (PGA) du polymère (P), de 0,025% à 6% massique de l'agent de réticulant (AR), de 34% à 94,975% massique d'au moins un solvant polaire (SP).

[0098] Selon un autre aspect particulier, le solvant polaire (SP) est choisi parmi la liste suivante : eau, éthanol, acétone, diméthyl cétone.

[0099] Selon un autre aspect encore plus particulier, le solvant polaire (SP) est l'eau.

[0100] Selon un autre aspect particulier, R4 représentant un radical hydrocarboné est choisi parmi les éléments du groupe constitué par le radical n-octyle, n-nonyle, n-décyle, n-undécyle, n-undécényle, n-dodécyle, n-tétradécyle, n-hexadécyle, n-octadécyle, 12-hydroxy octadécyle, n-eicosyle et n-dodécosyle.

[0101] Selon un autre aspect particulier, la teneur en composé de formule (XIV) dans la phase polaire (PP) est comprise, pour 100% massique de ladite phase polaire (PP), entre 0,05% et 20% massique, et encore plus particulièrement entre 0,05% et 15% massique, étant entendu que la somme des proportions massiques de l'acide polyglutamique (PGA), de l'agent de réticulation (AR), du solvant polaire (SP) et du composé de formule (XIV) est égale à 100%.

[0102] L'invention a aussi pour objet l'utilisation dudit polymère (P) tel que défini précédemment, comme agent épaississant et/ou émulsionnant et/ou stabilisant d'une composition pharmaceutique (F) à usage topique.

[0103] Selon un aspect particulier, ladite utilisation consiste à épaissir des phases polaires comme par exemple les phases aqueuses, alcooliques ou hydro-alcooliques ou les phases polaires comprenant des polyols tels que le glycérol.

[0104] Selon un autre aspect particulier, ladite utilisation consiste à stabiliser une émulsion de type huile-dans-eau, ou de type eau-dans-huile, en conférant un aspect homogène à ladite émulsion pendant le stockage dans différentes conditions, et plus particulièrement à 25°C pendant une durée au moins égale à un mois, et plus particulièrement à 4°C pendant une durée au moins égale à un mois, et plus particulièrement à 45°C pendant une durée au moins égale à un mois.

[0105] Selon un autre aspect particulier, ladite utilisation consiste à stabiliser des particules solides dans des compositions pharmaceutiques (F) à usage topique.

[0106] Ces particules solides à suspendre peuvent revêtir différentes géométries, régulières ou irrégulières, et se présenter sous forme de perles, de billes, de tiges, de paillettes, de lamelles ou de polyèdres. Ces particules solides se caractérisent par un diamètre moyen apparent compris entre un micromètre et cinq millimètres, plus particulièrement entre dix micromètres et un millimètre.

[0107] Parmi les particules solides qui peuvent être mises en suspension et stabilisées par le

polymère (P) tel que défini précédemment dans des compositions pharmaceutique à usage topique, il y a les micas, l'oxyde de fer, l'oxyde de titane, l'oxyde de zinc, l'oxyde d'aluminium, le talc, la silice, le kaolin, les argiles, le nitrure de bore, le carbonate de calcium, le carbonate de magnésium, l'hydrogénocarbonate de magnésium, les pigments colorés inorganiques, les polyamides comme le nylon-6, les polyéthylènes, les polypropylènes, les polystyrènes, les polyesters, les polymères acryliques ou méthacryliques comme les polyméthylméthacrylates, le polytétrafluoroéthylène, les cires cristallines ou microcristallines, des sphères poreuses, le sulphide de sélénium, le pyrithione de zinc, les amidons, les alginates, les fibres de végétaux, les particules de Loofah, les particules d'éponges.

- [0108] Ladite composition pharmaceutique (F) à usage topique, objet de la présente invention se présente notamment sous la forme d'une solution aqueuse, d'une émulsion ou d'une microémulsion à phase continue aqueuse, d'une émulsion ou d'une microémulsion à phase continue huileuse, d'un gel aqueux, d'une mousse, ou encore sous la forme d'un aérosol. Elle peut être appliquée directement sur la surface de la peau ou bien par l'intermédiaire de tout type de support destiné à être mis en contact avec la surface de la peau (papier, lingette, textile).
- [0109] De façon générale, ladite composition pharmaceutique à usage topique (F) objet de la présente invention, comporte en outre au moins un ou plusieurs composés auxiliaires choisis parmi les phases grasses, les tensioactifs moussants et/ou détergents, les tensioactifs épaississants et/ou gélifiants, les agents épaississants et/ou gélifiants, les agents stabilisants, les composés filmogènes, les solvants et co-solvants, les agents hydrotropes, les agents plastifiants, les agents opacifiants, les agents nacrant, les agents surgraissants, les séquestrants, les agents chélatants, les agents antioxydants, les parfums, les huiles essentielles, les agents conservateurs, les agents conditionneurs, les agents déodorants.
- [0110] De manière générale, la pharmaceutique à usage topique (F) selon l'invention peut comprendre des excipients et/ou des principes actifs habituellement mis en œuvre dans le domaine des formulations à usage topique, en particulier pharmaceutique ou dermopharmaceutique.
- [0111] Parmi les phases grasses présentes dans la composition pharmaceutique (F) à usage topique selon l'invention, on peut citer les huiles et les cires.
- [0112] Par huile, on désigne un composé et/ou un mélange de composés insoluble dans l'eau, et liquide à 25°C, et plus particulièrement :
- [0113] - Les alcanes linéaires comportant de onze à dix-neuf atomes de carbone ;
- [0114] - Les alcanes ramifiés, comportant de sept à quarante atomes de carbone, comme l'isododécane, l'isopentadécane, l'isohexadécane, l'isoheptadécane, l'isooctadécane, l'isononadécane ou l'isoeicosane), ou des mélanges de certains d'entre eux comme

ceux cités ci-après et identifiés par leur nom INCI : C₇₋₈ isoparaffin, C₈₋₉ isoparaffin, C₉₋₁₁ isoparaffin, C₉₋₁₂ isoparaffin, C₉₋₁₃ isoparaffin, C₉₋₁₄ isoparaffin, C₉₋₁₆ isoparaffin, C₁₀₋₁₁ isoparaffin, C₁₀₋₁₂ isoparaffin, C₁₀₋₁₃ isoparaffin, C₁₁₋₁₂ isoparaffin, C₁₁₋₁₃ isoparaffin, C₁₁₋₁₄ isoparaffin, C₁₂₋₁₄ isoparaffin, C₁₂₋₂₀ isoparaffin, C₁₃₋₁₄ isoparaffin, C₁₃₋₁₆ isoparaffin ;

- [0115] - Les cyclo-alcanes optionnellement substitués par un ou plusieurs radicaux alkyles linéaires ou ramifiés ;
- [0116] - Les huiles blanches minérales, comme celles commercialisées sous les noms suivants : Marcol™52, Marcol™82, Drakeol™6VR, Eolane™130, Eolane™150 ;
- [0117] - L'hémisqualane (ou 2,6,10-triméthyl- dodécane ; numéro CAS : 3891-98-3), le squalane (ou 2,6,10,15,19,23-hexaméthyltétracosane), le polyisobutène hydrogéné ou le polydécène hydrogéné ;
- [0118] - Les mélanges d'alcanes comportant de 15 à 19 atomes de carbone, lesdits alcanes étant des alcanes linéaires, des alcanes ramifiés et des cyclo-alcanes, et plus particulièrement le mélange (M₁) qui comprend pour 100% de sa masse, une proportion massique en alcanes ramifiés supérieure ou égale à 90% et inférieure ou égale à 100% ; une proportion massique en alcanes linéaires supérieure ou égale à 0% et inférieure ou égale à 9%, et plus particulièrement inférieure à 5% et une proportion massique en cyclo-alcanes supérieure ou égale à 0% et inférieure ou égale à 1%, par exemple les mélanges commercialisés sous les noms Emogreen™L15 ou Emogreen™L19 ;
- [0119] - Les éthers d'alcool gras de formule (II') :
- [0120] Z_1-O-Z_2 (II'),
- [0121] dans laquelle Z₁ et Z₂ identiques ou différents, représentent un radical alkyle linéaire ou ramifié comportant de cinq à dix-huit atomes de carbone, par exemple les dioctyl éther, didécyl éther, didodécyl éther, dodécyl octyl éther, dihexadécyl éther, (1,3-diméthyl butyl) tétradécyl éther, (1,3-diméthyl butyl) hexadécyl éther, le bis(1,3-diméthyl butyl) éther ou le dihexyl éther.
- [0122] - Les mono-esters d'acides gras et d'alcools de formule (III') :
- [0123] $R'_1-(C=O)-O-R'_2$ (III'),
- [0124] dans laquelle R'₁-(C=O) représente un radical acyle, saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié, comportant de huit à vingt-quatre atomes de carbone, et R'₂ représente, indépendamment de R'₁, une chaîne hydrocarbonée saturée ou insaturée, linéaire ou ramifiée comportant de un à vingt-quatre atomes de carbone, par exemple les laurate de méthyle, laurate d'éthyle, laurate de propyle, laurate d'isopropyle, laurate de butyle, laurate de 2-butyle, laurate d'hexyle, cocoate de méthyle, cocoate d'éthyle, cocoate de propyle, cocoate d'isopropyle, cocoate de butyle, cocoate de 2-butyle, cocoate d'hexyle, myristate de méthyle, myristate d'éthyle, myristate de propyle, le myristate d'isopropyle, le myristate de butyle, le myristate de 2-butyle, le myristate d'hexyle, le

myristate d'octyle, le palmitate de méthyle, le palmitate d'éthyle, le palmitate de propyle, le palmitate d'isopropyle, le palmitate de butyle, le palmitate de 2-butyle, le palmitate d'hexyle, le palmitate d'octyle, l'oléate de méthyle, l'oléate d'éthyle, l'oléate de propyle, l'oléate d'isopropyle, l'oléate de butyle, l'oléate de 2-butyle, l'oléate d'hexyle, l'oléate d'octyle, le stéarate de méthyle, le stéarate d'éthyle, le stéarate de propyle, le stéarate d'isopropyle, le stéarate de butyle, le stéarate de 2-butyle, le stéarate d'hexyle, le stéarate d'octyle, l'isostéarate de méthyle, l'isostéarate d'éthyle, l'isostéarate de propyle, l'isostéarate d'isopropyle, l'isostéarate de butyle, l'isostéarate de 2-butyle, l'isostéarate d'hexyle, l'isostéarate d'isostéaryle ;

[0125] - Les di-esters d'acides gras et de glycérol de formule (IV') et de formule (V') :

[0126] $R'_3-(C=O)-O-CH_2-CH(OH)-CH_2-O-(C=O)-R'_4$ (IV')

[0127] $R'_5-(C=O)-O-CH_2-CH[O-(C=O)-R'_6]-CH_2-OH$ (V'),

[0128] formules (IV') (V') dans lesquelles $R'_3-(C=O)$, $R'_4-(C=O)$, $R'_5-(C=O)$, $R'_6-(C=O)$, identiques ou différents, représentent un groupement acyle, saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié, comportant de huit à vingt-quatre atomes de carbone ;

[0129] - Les tri-esters d'acides gras et de glycérol de formule (VI') :

[0130] $R'_7-(C=O)-O-CH_2-CH[O-(C=O)-R''_8]-CH_2-O-(C=O)-R''_9$ (VI'),

[0131] dans laquelle $R'_7-(C=O)$, $R'_8-(C=O)$ et $R'_9-(C=O)$, identiques ou différents, représentent un groupement acyle, saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié, comportant de huit à vingt-quatre atomes de carbone.

[0132] - Les huiles végétales, telles que le phytosqualane, l'huile d'amandes douces, l'huile de coprah, l'huile de ricin, l'huile de jojoba, l'huile d'olive, l'huile de colza, l'huile d'arachide, l'huile de tournesol, l'huile de germes de blé, l'huile de germes de maïs, l'huile de soja, l'huile de coton, l'huile de luzerne, l'huile de pavot, l'huile de potiron, l'huile d'onagre, l'huile de millet, l'huile d'orge, l'huile de seigle, l'huile de carthame, l'huile de bancoulier, l'huile de passiflore, l'huile de noisette, l'huile de palme, le beurre de karité, l'huile de noyau d'abricot, l'huile de calophyllum, l'huile de sysymbrium, l'huile d'avocat, l'huile de calendula, les huiles issues de fleurs ou de légumes ;

[0133] - Les huiles végétales éthoxylées.

[0134] De préférence, la composition selon l'invention comprend au moins une huile choisie parmi les éléments du groupe constitué par l'huile de ricin, les huiles de paraffine, le cocoyl caprylate/caprates, le myristate d'isopropyle, le capric caprylic triglycéride.

[0135] Parmi les phases grasses que l'on peut associer à la composition pharmaceutique (F) à usage topique selon l'invention, on peut citer les cires. Ces dernières sont plus particulièrement choisies parmi la cire d'abeille, la cire de carnauba, la cire de candelilla, la cire d'ouricoury, la cire du Japon, la cire de fibre de liège, la cire de canne à sucre, les cires de paraffines, les cires de lignite, les cires microcristallines, la cire de lanoline; l'ozokérite; la cire de polyéthylène; les cires de silicone ; les cires végétales ; les

alcools gras et les acides gras solides à température ambiante; les glycérides solides à température ambiante.

- [0136] Concernant les composés auxiliaires, parmi les tensioactifs anioniques moussants et/ou détergents que l'on peut associer à la composition pharmaceutique (F) à usage topique selon l'invention, on peut citer les sels de métaux alcalins, les sels de métaux alcalino-terreux, les sels d'ammonium, les sels d'amines, les sels d'amino alcools d'alkyléthers sulfates, d'alkyl sulfates, d'alkylamidoéther sulfates, d'alkylarylpolyéther sulfates, de monoglycérides sulfates, d'alpha-oléfinesulfonates, de paraffines sulfonates, d'alkyl phosphates, d'alkyléther phosphates, d'alkyl sulfonates, d'alkylamide sulfonates, d'alkylaryl sulfonates, d'alkyl carboxylates, d'alkylsulfosuccinates, d'alkyléther sulfosuccinates, d'alkylamide sulfosuccinates, d'alkyl sulfo-acétates, d'alkyl sarcosinates, d'acyliséthionates, de N-acyl taurates, d'acyl lactylates, de dérivés N-acylés d'acides aminés, de dérivés N-acylés de peptides, de dérivés N-acylés de protéines, d'acides gras.
- [0137] Parmi les tensioactifs amphotères moussants et/ou détergents éventuellement présents dans la composition pharmaceutique (F) à usage topique selon l'invention, on peut citer les alkylbétaines, les alkylamidobétaines, les sultaines, les alkylamidoalkyl-sulfobétaines, les dérivés d'imidazolines, les phosphobétaines, les amphopolyacétates et les amphopropionates.
- [0138] Parmi les tensioactifs cationiques moussants et/ou détergents éventuellement présents dans la composition pharmaceutique (F) à usage topique selon l'invention, on peut citer particulièrement les dérivés d'ammoniums quaternaires.
- [0139] Parmi les tensioactifs non ioniques moussants et/ou détergents éventuellement présents dans la composition (F) à usage topique selon l'invention, on peut citer plus particulièrement les alkylpolyglycosides comportant un radical aliphatique, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, et comportant de 8 à 12 atomes de carbone ; les dérivés d'huile de ricin, les polysorbates, les amides de coprah, les N-alkylamines.
- [0140] Comme exemples de tensioactifs épaississants et/ou gélifiants éventuellement présents dans la composition pharmaceutique (F) à usage topique selon l'invention, on peut citer :
- [0141] - les esters gras d'alkylpolyglycosides éventuellement alcoxylés, et tout particulièrement les esters de méthylpolyglucoside éthoxylés tels que le PEG 120 méthyl glucose trioléate et le PEG 120 méthyl glucose dioléate commercialisés respectivement sous les appellations GLUCAMATE™ LT et GLUMATE™ DOE120 ;
- [0142] - les esters gras alcoxylés tels que le PEG 150 pentaérythrytyl tétrastéarate commercialisé sous l'appellation CROTHIX™ DS53, le PEG 55 propylene glycol oléate commercialisé sous l'appellation ANTIL™ 141 ;
- [0143] - les carbamates de polyalkylène glycols à chaînes grasses tels que le PPG 14 laureth

isophoryl dicarbamate commercialisé sous l'appellation ELFACOS™ T211, le PPG 14 palmeth 60 hexyl dicarbamate commercialisé sous l'appellation ELFACOS™ GT2125.

- [0144] Comme exemples de tensioactifs émulsionnants éventuellement présents dans la composition pharmaceutique (F) à usage topique selon l'invention, on peut citer des tensioactifs non ioniques, des tensioactifs anioniques, des tensioactifs cationiques.
- [0145] Comme exemples de tensioactifs non ioniques émulsionnants éventuellement présents dans la composition pharmaceutique (F) à usage topique selon l'invention, l'huile de ricin éthoxylée et l'huile de ricin hydrogénée éthoxylée, par exemple le produit commercialisé sous la dénomination SIMULSOL™ 989; les compositions comprenant du stéarate de glycérol et de d'acide stéarique poly(éthoxylé) avec entre 5 moles et 150 moles d'oxyde d'éthylène, par exemple la composition comprenant de l'acide stéarique (éthoxylé) à 135 moles d'oxyde d'éthylène et du stéarate de glycérol commercialisée sous l'appellation SIMULSOL™ 165 ; les esters de sorbitan éthoxylés, par exemple les produits commercialisés sous la dénomination MONTANOX™ ; les esters de mannitan éthoxylés ; les esters de sucrose ; les esters de méthylglucoside.
- [0146] Comme exemples de tensioactifs anioniques émulsionnants éventuellement présents dans la composition pharmaceutique (F) à usage topique selon l'invention, on peut citer le décylphosphate, le cétylphosphate commercialisé sous l'appellation AMPHISOL™, le glycéryl stéarate citrate ; le cétéarylsulfate ; la composition arachidyl/béhényl phosphates et arachidyl/béhényl alcools commercialisée sous l'appellation SENSANOV™WR; les savons par exemple le stéarate de sodium ou le stéarate de triéthanolammonium, les dérivés N-acylés d'acides aminés salifiés comme par exemple le stéaroyl glutamate.
- [0147] Comme exemples de tensioactifs cationiques émulsionnants éventuellement présents dans la composition pharmaceutique (F) à usage topique selon invention, on peut citer les aminoxydes, le quaternium-82, le cétyl triméthyl ammonium chloride, l'hexadécyl triméthyl ammonium bromide, le cétyl pyridinium chloride, benzalkonium chloride, le benzethonium chloride, et les tensioactifs décrits dans le document WO96/00719 et principalement ceux dont la chaîne grasse comprend au moins 16 atomes de carbone.
- [0148] Comme exemples d'agents opacifiants et/ou nacrants éventuellement présents dans la composition pharmaceutique (F) à usage topique selon l'invention, on peut citer le palmitate de sodium, le stéarate de sodium, l'hydroxystéarate de sodium, le palmitate de magnésium, le stéarate de magnésium, l'hydroxystéarate de magnésium, le mono-stéarate d'éthylène glycol, le distéarate d'éthylène glycol, le monostéarate de poly-éthylène glycol, le distéarate de polyéthylène glycol, les alcools gras comportant de 12 à 22 atomes de carbone.
- [0149] Comme exemples d'agents de texture éventuellement présents dans la composition pharmaceutique (F) à usage topique selon l'invention, on peut citer des dérivés N-

acylés d'acides aminés, par exemple la lauroyl lysine commercialisée sous l'appellation AMINOHOPETMLL, l'octenyl starch succinate commercialisé sous l'appellation DRYFLOTM, le myristyl polyglucoside commercialisé sous l'appellation MONTANOV 14, les fibres de cellulose, les fibres de coton, les fibres de chitosane, le talc, la séricite, le mica.

- [0150] Comme exemples de solvants et de co-solvants éventuellement présents dans la composition pharmaceutique (F) à usage topique selon l'invention, on peut citer l'eau, les solvants organiques par exemple le glycérol, le diglycérol, les oligomères du glycérol, l'éthylène glycol, le propylène glycol, le butylène glycol, l'hexylène glycol, le diéthylène glycol, le xylitol, l'érythritol, le sorbitol, les alcools hydrosolubles tels que l'éthanol, l'isopropanol ou le butanol, les mélanges d'eau et desdits solvants organiques, le propylène carbonate, l'acétate d'éthyle, l'alcool benzylique, le diméthylsulfoxyde (DMSO).
- [0151] Comme exemples d'agents d'amélioration de la pénétration cutanée éventuellement présents dans la composition pharmaceutique (F) à usage topique selon l'invention, on peut citer les glycolséthers comme par exemple l'éthylène glycol monométhyl éther, l'éthylène glycol monoéthyl éther, l'éthylène glycol monopropyl éther, l'éthylène glycol monoisopropyl éther, l'éthylène glycol monobutyl éther, l'éthylène glycol monophényle éther, l'éthylène glycol monobenzyl éther, le diéthylène glycol monométhyl éther, le diéthylène glycol monoéthyl éther et le diéthylène glycol mono-n-butyl éther, le diéthylène glycol monoéthyléther (ou Transcutol-P), les acides gras comme l'acide oléique, les esters de glycérol d'acide gras comme par exemple le béhénate de glycérol, le palmitostéarate de glycérol, le béhényle macroglycérides, le polyoxyéthylène-2-stéaryl éther, le polyoxyéthylène-2-oléyle éthers, des terpènes comme par exemple le D-Limonène, des huiles essentielles comme par exemple l'huile essentielle d'eucalyptus.
- [0152] Comme exemples d'agents épaississants et/ou gélifiants éventuellement présents dans la composition pharmaceutique (F) à usage topique selon l'invention, on peut citer les polysaccharides constitués uniquement d'oses, comme les glucanes ou homopolymères du glucose, les glucomannoglucanes, les xyloglycanes, les galactomannanes dont le degré de substitution (DS) des unités de D-galactose sur la chaîne principale de D-mannose est compris entre 0 et 1, et plus particulièrement entre 1 et 0,25, comme les galactomannanes provenant de la gomme de cassia (DS = 1/5), de la gomme de caroube (DS = 1/4), de la gomme de tara (DS = 1/3), de la gomme de guar (DS = 1/2), de la gomme de fenugrec (DS = 1).
- [0153] Comme exemples d'agents épaississants et/ou gélifiants éventuellement présents dans la composition pharmaceutique (F) à usage topique selon l'invention, on peut citer les polysaccharides constitués de dérivés d'oses, comme les galactanes sulfatés et

plus particulièrement les carraghénanes et l'agar, les uronanes et plus particulièrement les algines, les alginates et les pectines, les hétéropolymères d'oses et d'acides uroniques et plus particulièrement la gomme xanthane, la gomme gellane, les exsudats de gomme de arabique et de gomme de karaya, les glucosaminoglycanes.

- [0154] Comme exemples d'agents épaississants et/ou gélifiants éventuellement présents dans la composition pharmaceutique (F) à usage topique selon l'invention, on peut citer la cellulose, les dérivés de cellulose comme la méthyl-cellulose, l'éthyl-cellulose, l'hydroxypropyl cellulose, les silicates, l'amidon, les dérivés hydrophiles de l'amidon, les polyuréthanes.
- [0155] Comme exemples d'agents stabilisants éventuellement présents dans la composition pharmaceutique (F) à usage topique selon l'invention, on peut citer les cires microcristallines, et plus particulièrement l'ozokérite, les sels minéraux tels que le chlorure de sodium ou le chlorure de magnésium.
- [0156] Comme exemples d'eaux thermales ou minérales que l'on peut associer à la composition pharmaceutique (F) à usage topique selon l'invention, on peut citer les eaux thermales ou minérales ayant une minéralisation d'au moins 300 mg/l, en particulier l'eau d'Avene, l'eau de Vittel, les eaux du bassin de Vichy, l'eau d'Uriage, l'eau de la Roche Posay, l'eau de la Bourboule, l'eau d'Enghien-les-bains, l'eau de Saint-Gervais-les-bains, l'eau de Nérès-les-bains, l'eau d'Allevard-les-bains, l'eau de Digne, l'eau des Maizieres, l'eau de Neyrac-les-bains, l'eau de Lons le Saunier, l'eau de Rochefort, l'eau de Saint Christau, l'eau des Fumades et l'eau de Tercis-les-bains.
- [0157] Comme exemples d'agents actifs que l'on peut associer à la composition pharmaceutique (F) à usage topique selon l'invention, on peut citer les substances ou compositions qui apportent un effet bénéfique au sujet humain ou animal.
- [0158] Ces agents actifs peuvent être par exemple des anticorps, des analgésiques, des anti-inflammatoires, des cytokines, des cytotoxiques, des facteurs de croissance, des hormones, des lipides, des oligonucléotides, des polymères, des polysaccharides, des polypeptides, des inhibiteurs de protéase, des vitamines, des répulsifs d'insecte, des antibiotiques, des agents anti-inflammatoires.
- [0159] Comme exemples d'agents analgésiques et anti-inflammatoires que l'on peut associer à la composition pharmaceutique (F) à usage topique selon l'invention, on peut citer l'acétaminophène, l'aspirine, l'acide salicylique, le méthyl salicylate, la choline salicylate, le glycol salicylate, le 1-menthol, le camphre, l'acide méfénamique, l'acide fluphénamique, l'indométhacine, l'acide protizidique, le fentiazac, le tolmetin, l'acide tiaprofénique, le phénylbutazone, l'oxyphénbutazone, le clofézone, le pentazocine, le mepirizole, l'hydrocortisone, la cortisone, la dexaméthasone, la fluocinolone, la triamcinolone, la médrysone, la prednisolone, la flurandrenolide, le prednisone, l'halcinonide, le méthylprednisolone, le fludrocortisone, la corticostérone, la para-

methasone, la betamethasone.

- [0160] Comme exemples d'agents anti-inflammatoires non stéroïdiens (ou AINS) que l'on peut associer à la composition pharmaceutique (F) à usage topique selon l'invention, on peut citer plus particulièrement les dérivés arylacétiques (ou arylalkanoïques) et les acides 2-arylpropioniques (ou profènes), et en core plus particulièrement le diclofénac, l'acide tiaprofénique, l'alminoprofène, l'étodolac, le flurbiprofène, l'ibuprofène, le kétoprofène, le naproxène.
- [0161] Comme exemples d'agents antiseptiques que l'on peut associer à la composition pharmaceutique (F) à usage topique selon l'invention, on peut citer la cetrimide, la povidone-iodine, la chlorhexidine, l'iodine, le benzalkonium chloride, l'acide benzoïque, le nitrofurazone, le peroxyde de benzoyle, l'hydrogène peroxyde, l'hexachlorophène, le phénol, le résorcinol et le cétylpyridinium chloride.
- [0162] Comme exemples d'agents antisectides que l'on peut associer à la composition pharmaceutique (F) à usage topique selon l'invention, on peut citer le trichlorfone, le triflumerone, le fenthion, le bendiocarbe, la cyromazine, le dislubenzurone, le dicyclanile, le fluazurone, l'amitraz, la deltaméthrine, la cyperméthrine, le chlorfenbinphose, la fluméthrine, la ivermectine, l'abermectine, l'avermectine, la doramectine, la moxidectine, la zeti-cyperméthrine, la diazinone, la spinosade, l'imidaclopride, le nitenpyrane, le pyriproxysene, le sipronil, le cythioate, la lufenurone, la selamectine, la milbemycine oxime, le chlorpyrifose, le coumaphose, le propetamphose, l'alpha-cyperméthrine, l'highciscyperméthrine, l'ivermectine, la diflubenzurone, le cyclodiène, le carbamate and benzoyl urée.
- [0163] Comme exemples d'agents anti-microbiens que l'on peut associer à la composition pharmaceutique (F) à usage topique selon l'invention, on peut citer les sulfonamides, les aminoglycosides comme par exemple le neomycine, le tobramycine, le gentamycine, l'amikacine, le kanamycine, le spectinomycine, le paromomycine, le netilmicin, les polypeptides, les cephalosporines, les oxazolidinones comme par exemple la ciprofloxacine, la levofloxacine, l'ofloxacine.
- [0164] Comme exemples d'agents actifs que l'on peut associer à la composition pharmaceutique (F) à usage topique selon l'invention, on peut citer la vitamine E, le Coenzyme Q10, la L-carnitine, la choline, l'acide folique, le magnésium et ses sels, l'acide caprylique, l'acide linoléique, l'acide laurique, la taurine, la vitamine C, la vitamine A, les vitamines du groupe B.
- [0165] Exemples :
- [0166] Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.
- [0167] Exemple 1 : Préparation d'un PGGA de sodium selon l'invention réticulé par du Polyéthylène glycol Diglycidyl Ether et atomisé :
- [0168] Le procédé de synthèse comprend les 4 étapes suivantes :

[0169] Etape 1) : Réalisation d'un gel aqueux de PGGA de sodium :

[0170] 200 grammes d'eau déminéralisée sont placés sous agitation avec un agitateur mécanique de marque Rayneri™ et équipé d'un mobile de type défloculeuse et 20 grammes de PGGA, commercialisé par la Société Lubon sous le nom de "PGGA grade cosmétique", sont alors ajoutés lentement dans le vortex,

[0171] Etape 2) : Ajustement du pH :

[0172] Le pH du mélange de l'étape 1) est ajusté à une valeur comprise entre 5,5 et 6,0 à l'aide d'une solution aqueuse d'HCl 5 M (température = 20°C),

[0173] Etape 3) : Ajout du réticulant :

[0174] Dans le mélange de l'étape 2), sont additionnés 1,2 grammes de Polyéthylène glycol Diglycidyl Ether (PEGDGE) de poids moléculaire moyen de l'ordre de 500 g/mol,

[0175] Etape 4) : Atomisation :

[0176] La solution aqueuse obtenue à l'étape 3) est concentrée par passage dans un atomiseur dont les paramètres opératoires sont les suivants :

- [0177] • Débit d'introduction de la solution = 4 ml/min,
- Pression buse de sprayage = 1,5 bars,
- [0178] • Température de l'air circulant = 150°C,

[0179] La composition (E1) est finalement isolée sous forme d'une poudre pulvérulente.

[0180] Exemple 2 : Préparation d'un PGGA de sodium selon l'invention réticulé par du 1,4-Butanediol diglycidyl éther et atomisé :

[0181] Le procédé de synthèse de l'exemple 1 est reproduit en remplaçant les 1,2 grammes de Polyéthylène glycol Diglycidyl Ether (PEGDGE) par 0,48 gramme de 1,4-Butanediol Diglycidyl Ether commercialisé sous le nom d'ERISYS™ GE 21 par la Société EMERALD.

[0182] La composition (E2) obtenue est finalement isolée sous forme d'une poudre pulvérulente.

[0183] Evaluation des PGGA de sodium réticulés et atomisés, obtenus dans les deux exemples précédents :

[0184] L'évaluation des compositions (E1) et (E2) (PGGA de sodium réticulés et atomisés), obtenues dans les deux exemples précédents, a été réalisée de la manière suivante :

- [0185] • Dans un bécher de 400 ml forme haute, dispersion de 4 grammes des compositions à tester polymère sous forme de poudre pulvérulente dans 196 grammes d'eau sous agitation à l'aide d'un agitateur mécanique de marque Rayneri™ équipé d'un mobile de type défloculeuse jusqu'à obtention d'un gel homogène,
- [0186] • Mesure de la viscosité dynamique à l'aide d'un viscosimètre de marque Brookfield et de type RVT Vitesse 5 en choisissant le mobile approprié,
- [0187] • Ajout de 0,1% de NaCl sur le gel précédemment réalisé et agitation avec un

agitateur mécanique de marque RayneriTM équipé d'un mobile de type dé-floculeuse jusqu'à homogénéisation du mélange,

- [0188] • Mesure de la viscosité dynamique à l'aide du même viscosimètre que précédemment toujours en choisissant le mobile approprié.

[0189] Un témoin a été réalisé à partir de PGGA non réticulé commercialisé par la Société Lubon sous le nom de "PGGA grade cosmétique".

[0190] Les valeurs de viscosité dynamique mesurées sont rassemblées dans le tableau ci-dessous :

[0191] [Tableaux1]

Composition	Nature Ré-ticulant	Viscosité en mPa.s du gel à 2% de polymère	Viscosité en mPa.s du gel à 2% de polymère + 0,1% de NaCl
Témoin ^{a)}	Non	176 (mobile 2)	128 (mobile 2)
Composition (E1)	PEGDGE	30 400 (mobile 5)	9320 (mobile 3)
Composition (E2)	ERISYS TM GE 21	41 520 (mobile 5)	/

[0192] a. PGGA non réticulé commercialisé par la Société Lubon sous le nom "PGGA grade cosmétique",

[0193] Viscosités dynamiques de gels aqueux obtenus avec les compositions (E1) et (E2).

[0194] Les gels de PGGA de sodium témoin (non réticulé et non atomisé) présentent des viscosités comprises entre 100 et 200 mPa.s en présence ou non de NaCl.

[0195] En l'absence de NaCl, les gels de PGGA de sodium réticulés et atomisés possèdent des viscosités respectivement égales à 30400 mPa.s dans le cas où le réticulant est le PEGDGE et à 41520 mPa.s avec l'ERISYSTM GE 21 comme réticulant.

[0196] En présence de NaCl, la viscosité du gel de PGGA de sodium réticulé par le PEGDGE et atomisé est égale à 9320 mPa.s.

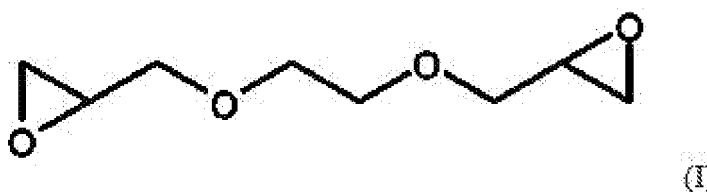
[0197] Les compositions (E1) et (E2) selon l'invention permettent donc d'épaissir des phases aqueuses.

Revendications

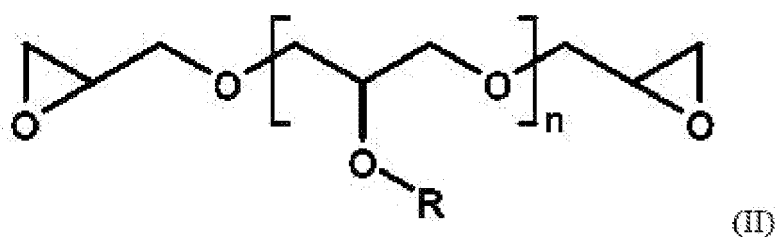
[Revendication 1] Composition pharmaceutique (F) à usage topique comprenant au moins un principe actif pharmaceutique et comme agent épaississant un polymère (P) se présentant sous la forme d'un solide pulvérulent constitué d'unités monomériques issues d'acide glutamique (GA) partiellement ou totalement salifié, et d'unités monomériques d'au moins un agent réticulant (AR) portant au moins deux fonctions glycidyle.

[Revendication 2] Composition pharmaceutique (F) selon la revendication 1, caractérisée en ce que dans le polymère (P) l'agent réticulant (AR) est choisi parmi les membres du groupe constitué par :

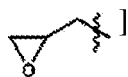
- L'éthylène Glycol Di Glycidyl éther de formule (I)



- le composé de formule (II)

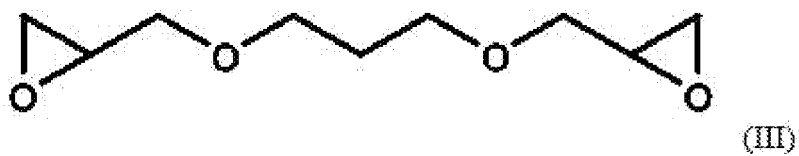


Avec R qui représente l'atome d'hydrogène ou le radical glycidyl [

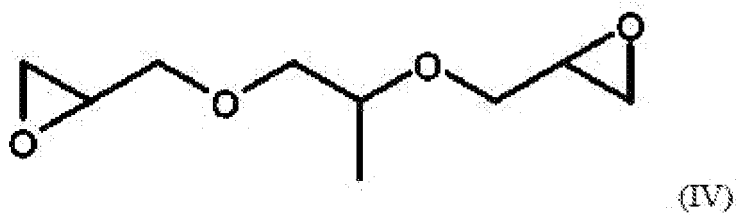


, et n qui représente un nombre entier supérieur ou égal à un et inférieur ou égal à 10 ;

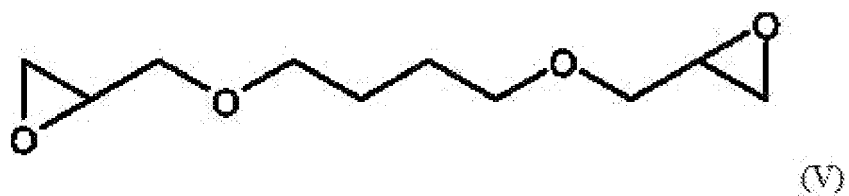
- Le 1,3 propanediol DiGlycidyl éther de formule (III)



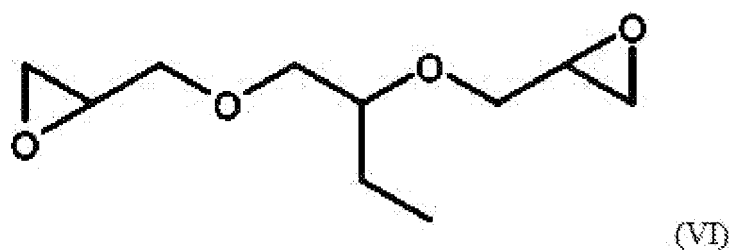
- Le 1,2 propanediol DiGlycidyl éther de formule (IV)



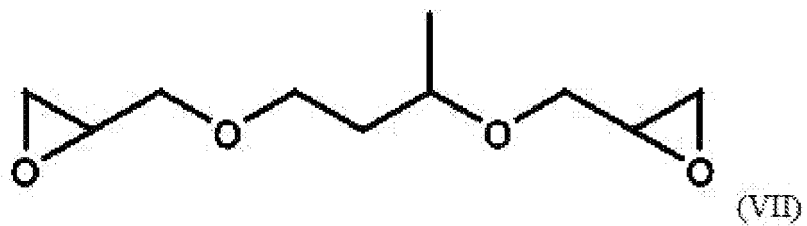
- Le 1,4 butanediol Di Glycidyl éther de formule (V)



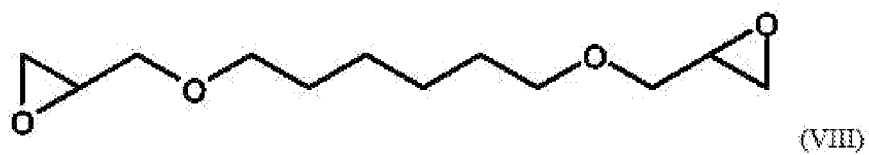
- le 1,2 butanediol Di Glycidyl éther de formule (VI)



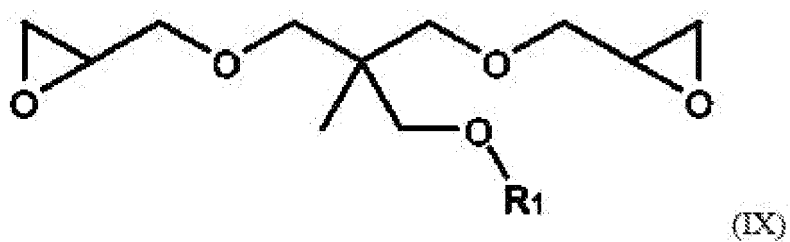
- Le 1,3 butanediol Di Glycidyl éther de formule (VII)



- Le 1,6 hexanediol DI Glycidyl éther de formule (VIII)



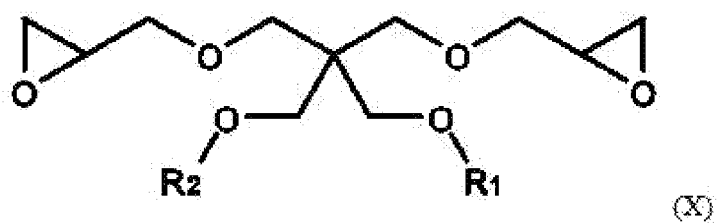
- Le composé de formule (IX)

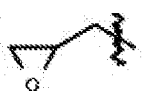


Avec R1 qui représente l'atome d'hydrogène ou le radical glycidyl [

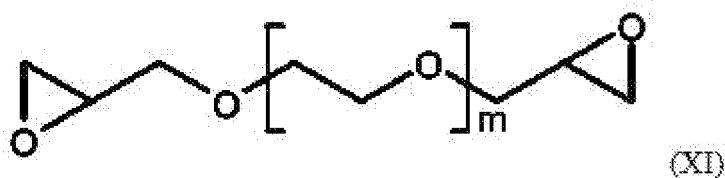


- Le composé de formule (X)



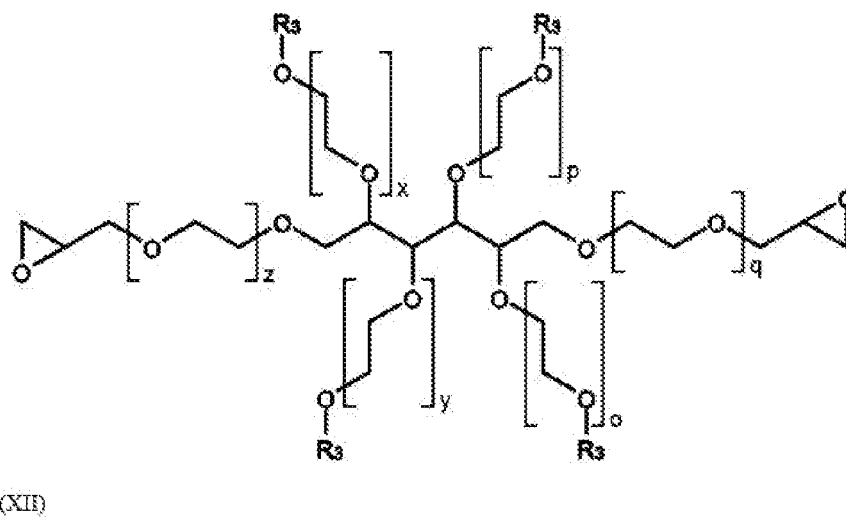
Avec R1 et R2, indépendants, qui représentent l'atome d'hydrogène ou le radical glycidyl []

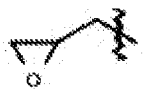
– Le composé de formule (XI)



Avec m qui représente un nombre entier supérieur ou égale à 2

– Le composé de formule (XII)



Avec R3 qui représente l'atome d'hydrogène ou le radical glycidyl [], et x, y, z, o, p et q, indépendants les uns des autres, re-

présentent un nombre entier supérieur ou égal à 2 et inférieur ou égal à 10.

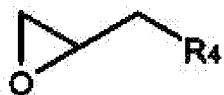
[Revendication 3]

Composition pharmaceutique (F) telle que définie à l'une des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que dans le polymère (P), pour 100% molaire d'unités monomériques issues de l'acide glutamique (GA), partiellement ou totalement salifié, l'agent réticulant (AR) représente de 0,5 % à 20% molaire, plus particulièrement de 0,5% à 15% molaire, et

encore plus particulièrement de 0,5% à 12% molaire.

[Revendication 4]

Composition pharmaceutique (F) selon l'une ou quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que ledit polymère (P) comprend en outre un composé de formule (XIV) :



(XIV)

Avec R4 qui représente un radical hydrocarboné linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, comportant de 6 à 22 atomes de carbone

[Revendication 5]

Composition pharmaceutique (F) selon la revendication 4, caractérisée en ce que dans la formule (XIV), R4 représente un radical hydrocarboné choisi parmi les éléments du groupe constitué par le radical octyl, nonyl, décyl, undécyl, dodécyl, tridécyl, tétradécyl, pentadécyl, hexadécyl, heptadécyl, octadécyl, oléyl, linoléyl, linolényl, eicosyl, dodécosyl.

[Revendication 6]

Composition pharmaceutique (F) selon l'une ou quelconque des revendications 4 ou 5, caractérisée en ce que dans le polymère (P), pour 100% de la masse d'unités monomériques issues de l'acide glutamique (GA), partiellement ou totalement salifié, le composé de formule (XIV) représente de 1 % à 50% massique.

[Revendication 7]

Composition pharmaceutique (F) selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisée en ce qu'elle comprend pour 100% de sa masse entre 0,1% et 10% massique dudit polymère (P).

[Revendication 8]

Composition pharmaceutique (F) selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que le principe actif pharmaceutique est choisi parmi les agents antibactériens, les agents antimicrobiens, les agents antiparasitaires, les agents antihelminthiques, les agents anticoccidiens, les agents anti-cryptosporidiens, les agents anti-protozoaires, les agents antimycosiques, les agents anti-inflammatoires non stéroïdiens, les agents antiallergiques et immunomodulateurs, les agents analgésiques, les agents antihistaminiques, les agents anesthésiants locaux, les agents antiseptiques, les agents antifongiques.

[Revendication 9]

Procédé de préparation d'une composition pharmaceutique (F) telle que définie à l'une des revendications 1 à 8, comprenant :
une étape (A) de préparation d'un Polymère (P) comprenant les sous-étapes suivantes :

- a. Une étape de préparation d'une phase polaire (PP) comprenant de l'acide polyglutamique, partiellement ou totalement salifié, au moins un solvant polaire (SP) et au moins un agent réticulant (AR) comprenant au moins deux fonctions glycidyles,
- b. Une étape d'ajustement du pH de la solution aqueuse obtenue à l'étape a) à un pH compris entre 3 et 11,
- c. Une étape de séchage par atomisation de la phase polaire (PP) issue de l'étape b) de manière à obtenir le polymère (P),

Une étape B) de mélange d'au moins un polymère (P) préparé lors de l'étape A) avec au moins un principe actif pharmaceutique.

[Revendication 10] Procédé selon la revendication 9, caractérisé en ce qu'à l'étape a) l'acide polyglutamique est l'acide gamma-polyglutamique (PGGA).

[Revendication 11] Procédé selon la revendication 10 caractérisé en ce qu'à l'étape a) l'ensemble des unités monomériques constituant l'acide polyglutamique (PGA) est issu du glutamate de sodium, du glutamate de potassium, du glutamate d'ammonium, du glutamate de calcium, du glutamate de magnésium ou un mélange de ces formes.

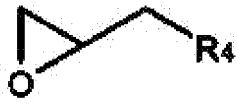
[Revendication 12] Procédé selon l'une des revendications 9 à 11, caractérisé en ce qu'à l'étape a) la phase polaire (PP) comprend pour 100% de sa masse :

- De 5% à 80% massique du polymère (P) tel que défini à l'une des revendications 1 à 8,
- De 0,025% à 8% massique d'au moins un agent de réticulant (AR) tel que défini à la revendication 2,
- De 12% à 94,975% massique d'au moins un solvant polaire (SP) .

[Revendication 13] Procédé selon l'une des revendications 9 à 12, caractérisé en ce qu'à l'étape a) le solvant polaire (SP) est choisi parmi les éléments du groupe constitué par l'eau, le méthanol, l'éthanol, le 1 -propanol, le 2-propanol, l'iso butanol, le tertio-butanol, le 2-méthyl-2-propanol, le 1-butanol, le 2-butanol, l'acétone, le diméthyl cétone, le diéthyl cétone, le tétrahydropyrane, le tétrahydrofurane, le 2-méthyltétrahydrofurane, le 1,3-dioxane, le 1,4- dioxane.

[Revendication 14] Procédé selon l'une des revendications 9 à 13, caractérisé en ce qu'à l'étape a) la phase polaire comprend en outre au moins un composé de

formule (XIV) :



(XIV)

Avec R4 qui représente un radical hydrocarboné linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, comportant optionnellement au moins une fonction hydroxyle et comportant de six à 22 atomes de carbone

- [Revendication 15] Procédé selon la revendication 14, caractérisé en ce que R4 représente un radical hydrocarboné choisi parmi les éléments du groupe constitué par le radical octyl, nonyl, décyl, undécyl, dodécyl, tridécyl, tétradécyl, pentadécyl, hexadécyl, heptadécyl, octadécyl, oléyl, linoléyl, linolényl, eicosyl, dodécosyl.
- [Revendication 16] Procédé selon la revendication 14 ou 15, caractérisé en ce que la teneur en composé de formule (XIV) dans la phase polaire (PP) est comprise, pour 100% massique de ladite phase polaire (PP), entre 0,05% et 35% massique, étant entendu que la somme des proportions massiques de l'acide polyglutamique, de l'agent de réticulation (AR), du solvant polaire (SP) et du composé de formule (XIV) est égale à 100% .
- [Revendication 17] Procédé selon l'une des revendications 9 à 16, caractérisé en ce que l'étape c) est réalisée à l'aide d'un atomiseur mettant en œuvre un flux d'air et une buse.
- [Revendication 18] Procédé selon la revendication 17, caractérisé en ce que la température d'entrée du flux d'air est comprise entre 80°C et 180°C, de préférence entre 100°C et 170°C.
- [Revendication 19] Utilisation dudit polymère (P) tel que défini à l'une des revendications 1 à 8, comme agent épaississant et/ou émulsionnant et/ou stabilisant d'une composition pharmaceutique à usage topique.

RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

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

N° d'enregistrement
national

FA 890304
FR 2013175

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	WO 2018/222545 A1 (ECOVIA RENEWABLES INC [US]) 6 décembre 2018 (2018-12-06) * exemples 1, 3-7 * * figures * * alinéas [0044] - [0046]; revendication 11 * * alinéas [0038] - [0040] * -----	1-19	A61K47/34 C08G69/10 C08J3/12 C08J3/24 C08K5/1515 C08K5/06
A	XIAOLI YANG ED - QUAN PHD DR XIE: "Preparation and Characterization of -Poly(Glutamic Acid) Copolymer with Glycol Diglycidyl Ether", PROCEDIA ENVIRONMENTAL SCIENCES, vol. 8, 25 novembre 2011 (2011-11-25), - 26 novembre 2011 (2011-11-26), pages 11-15, XP028338556, ISSN: 1878-0296, DOI: 10.1016/J.PROENV.2011.10.004 [extrait le 2011-12-07] * le document en entier * -----	1-19	
A	LI ZHENG ET AL: "Preparation of [gamma]-PGA hydrogels and swelling behaviors in salt solutions with different ionic valence numbers", RSC ADVANCES, ROYAL SOCIETY OF CHEMISTRY, GB, vol. 7, no. 18, 13 février 2017 (2017-02-13), pages 11085-11093, XP009528837, ISSN: 2046-2069, DOI: 10.1039/C6RA26419K * le document en entier * -----	1-19	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC) A61K C08J
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
22 juillet 2021		Gerber, Myriam	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant			

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO.**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du **22-07-2021**.
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets,
ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2018222545 A1	06-12-2018	CN 110913836 A	24-03-2020
		US 2020095386 A1	26-03-2020
		WO 2018222545 A1	06-12-2018
