

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

⑫

N° 82 10959

⑭

Composition antiacide à base de N-acétyl-P-aminophénol.

⑮

Classification internationale (Int. Cl.³). **A 61 K 31/135, 33/10.**

⑯

Date de dépôt..... **23 juin 1982.**

⑰ ⑱ ⑲

Priorité revendiquée : **US, 13 juillet 1981, n° 282 565.**

⑳

Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... **B.O.P.I. — « Listes » n° 2 du 14-1-1983.**

㉑

Déposant : **BRISTOL-MYERS Company. — US.**

㉒

Invention de : **Francis J. Sterbenz, Léonard Weintraub et George L. Cohen.**

㉓

Titulaire : *Idem* ㉑

㉔

Mandataire : **Marc-Roger Hirsch, conseil en brevets,
34, rue de Bassano, 75008 Paris.**

1

COMPOSITION ANTIACIDE A BASE DE N-ACETYL-P-AMINOPHENOL.

La présente invention a pour objet des compositions contenant du N-acetyl-p-aminophenol (appelé dans la présente APAP) et se rapporte à
5 l'application pharmacologique desdites compositions, notamment à leur emploi en tant qu'analgésique. Plus particulièrement, l'invention a trait à des compositions du type précité présentant une vitesse d'absorption, en fonction du temps, relativement élevée, cette vitesse étant déterminée par la durée requise, après ingestion, pour que le taux de APAP atteigne
10 son maximum dans le plasma sanguin de l'individu traité (t_{max}).

APAP est connu depuis longtemps dans le domaine pharmaceutique et médical pour son emploi en tant qu'agent analgésique et/ou antipyrétique et est disponible dans le commerce sous de nombreuses formes telles que notamment comprimés, capsules, liquides, etc... Après ingestion de APAP,
15 la rapidité d'action pharmacologique du produit est souvent inférieure à celle qui est souhaitée et peut varier d'un individu à l'autre. Une telle lenteur et une telle différence d'action résultent apparemment du fait que l'absorption par le courant sanguin de l'APAP contenu dans l'appareil gastrointestinal est inhibée du fait du procédé généralement employé pour
20 la production de ces produits.

On a cependant maintenant constaté que la vitesse d'absorption de APAP dans le courant sanguin, mesurée par le t_{max} , peut être augmentée si l'APAP est administré en même temps qu'une dose d'un anti-acide employé en une quantité de l'ordre d'environ 60 à 1 200 mg, et de préférence
25 de l'ordre de 400 à 1 000 mg environ, la quantité optimum étant de l'ordre d'environ 450 à 880 mg. Le poids d'anti-acide employé dépendra de son poids en milliquivalents.

La présente invention a en conséquence pour objet une composition nouvelle contenant APAP. Elle a également pour objet l'application pharmacologique en tant qu'analgésique d'une composition contenant APAP et
30

donnant lieu à une vitesse d'absorption relativement rapide.

Elle a notamment pour objet l'application pharmacologique en thérapeutique humaine ou animale de la composition précitée.

5 D'autres buts et avantages de l'invention apparaîtront à la lecture de la description qui va suivre.

L'augmentation de la vitesse d'absorption de APAP du fait des compositions selon l'invention a été plus particulièrement démontrée sur des individus appelés les absorbeurs lents d'APAP. Dans le cadre de la présente invention, ces individus qui ont moins de 2 µg/ml de plasma APAP
10 10 minutes après qu'on leur ait administré de l'APAP seul à la dose recommandée c'est-à-dire à 650 mg sans employer d'anti-acide sont considérés comme des absorbeurs lents.

On a proposé dans le passé d'administrer simultanément en tant que simple dose orale 4,0 g (c'est-à-dire 4 000 mg) de carbonate de calcium avec
15 des comprimés de paracétamol (c'est-à-dire 1 g de APAP) (J. Wojcicki et al, Zbl, Pharm, 118 (1979) Vol 2-3). Celles-ci ont été administrées par Wojcicki et al pour déterminer la pharmacocinétique du paracétamol. On a constaté dans cette étude que lorsque 4 g de CaCO₃ sont administrés en association avec 1 g de APAP que l'on obtient en fait une chute significative de la vitesse d'absorption définie par t max. Ainsi que le montre
20 le tableau 5 (p. 289 de l'article de Wojcicki et al), le t max. pour l'APAP seul est de 1,4 heures alors que le t max. pour CaCO₃ et APAP est de 1,9 heures. En d'autres termes, le temps requis pour que le taux de plasma de APAP atteigne une valeur maximum est de 1/2 heure supérieure
25 lorsque l'APAP est administré avec 4 g (4 000 mg) de CaCO₃ par comparaison avec le cas où l'APAP est administré sans CaCO₃.

Ainsi qu'il est montré de façon plus détaillée ci-dessous, lorsque l'on administre les anti-acides aux taux conformes à ceux de la présente invention en même temps que l'APAP, les résultats sont inversés. Les valeurs t max. sont inférieures dans le cas où l'anti-acide employé dans
30 les quantités conformes à la présente invention est administré en même temps que l'APAP par comparaison avec le cas où l'on n'emploie pas d'anti-acide.

L'APAP et l'anti-acide peuvent être administrés selon des modes très
35 divers conformément à la présente invention. Ils peuvent, par exemple, être administrés sous la forme de deux comprimés distincts donc sous la forme d'un comprimé d'APAP et d'un comprimé distinct d'anti-acide qui peuvent être pris simultanément ou successivement. Ils peuvent également être administrés sous la forme d'un comprimé à deux couches

ou à une seule couche de type nouveau. Dans le cas d'un comprimé à deux couches, l'anti-acide est en général contenu dans une couche et l'APAP dans l'autre couche.

Ils peuvent également être administrés sous la forme des nouvelles
5 gélules dans lesquelles l'APAP pulvérulent ou granulaire est intimement mélangé à l'anti-acide pulvérulent ou granulaire. Selon une variante de la gélule selon l'invention, l'un des constituants peut être présent dans la gélule sous la forme d'un ou plusieurs petits comprimés et l'autre sous une forme pulvérulente ou granulaire.

10 L'APAP et l'anti-acide peuvent également être sous forme liquide par exemple de solution ou suspension de l'un ou plusieurs des ingrédients actifs. Dans ce cas, des agents de stabilisation d'émulsification et/ou de suspension convenables peuvent être employés pour maintenir l'anti-acide ou l'APAP en suspension ou solution.

15 Tout anti-acide ou association en contenant couramment utilisé pour neutraliser l'acidité stomacale peut être employé dans les compositions ou procédés selon la présente invention. La liste de tels anti-acides est consignée dans le Handbook of Non-Prescription Drugs, 6ème Edition, 1979, p. 1-19 ou la monographie anti-acide OTC. A titre d'exemple, on peut ci-
20 ter le carbonate de calcium, le carbonate de magnésium, le bicarbonate de sodium, le carbonate de sodium, le bicarbonate de potassium, l'hydroxyde d'aluminium, l'oxyde d'aluminium, l'oxyde de magnésium, l'hydroxyde de magnésium, le trisilicate de magnésium, le glycinate d'aluminium, l'acétate de dihydroxyaluminium et leurs mélanges. D'un intérêt tout par-
25 ticulier se sont révélés les carbonate de calcium, carbonate de magnésium, une association de carbonate de calcium et de carbonate de magnésium, bicarbonate de sodium et hydroxyde de magnésium. Lorsque le carbonate de calcium et le carbonate de magnésium sont employés en association, ils peuvent être employés dans un rapport pondéral de l'ordre d'environ 5/1
30 à 1/5 et de préférence de l'ordre de 2/1.

Ainsi qu'il a été indiqué au préalable, la quantité d'anti-acide qu'il convient d'administrer en association avec l'APAP ou contenue dans les formes pharmaceutiquement dosées selon la présente invention peut varier de 60 mg environ à 1 200 mg environ. Cependant, cette quantité est de
35 préférence comprise entre environ 400 mg et 1 000 mg, la quantité optimum étant comprise entre environ 450 et 880 mg environ.

La quantité d'APAP que l'on administrera en association avec l'anti-acide ou contenue dans les formes pharmaceutiquement dosées de l'invention

peuvent également varier. En général, elle est de l'ordre d'environ 150 mg à 2 000 mg et plus particulièrement de l'ordre d'environ 250 à 1 000 mg.

En plus de l'anti-acide et de l'APAP contenus dans les compositions de l'invention, celles-ci peuvent également contenir d'autres ingrédients pharmaceutiquement actifs. Ceux-ci peuvent entre autre consister en des analgésiques, antihistaminiques, décongestionnants, antitussifs, etc... A titre d'illustration plus spécifique des ingrédients pharmaceutiquement actifs susceptibles d'être employés, on peut citer entre autres l'aspirine, le chlorhydrate de phénylpropanolamine, le maléate de chlorphéniramine, le bromhydrate de dextrométhorphan, etc...

Lorsque les compositions de la présente invention sont sous la forme de comprimés, ils peuvent également contenir des adjuvants classiquement inclus dans les compositions de ce type. Ainsi, par exemple, ils peuvent contenir un liant qui peut à titre d'exemple de tels matières consister en: lactose, dextrose, amidon, polyvinylpyrrolidone (PVP), sucrose, gélatine, gomme naturelle telles que acacia, tragacanth, pectine, agar, karaya, dérivés de cellulose tels que méthyle cellulose USP, sodium carboxyméthyle cellulose USP, hydroxypropylméthyle cellulose USP (Methocel HG), hydroxypropyle cellulose (Klucel), éthyle cellulose NF ou cellulose avicel microcristalline NF. La quantité de liant incluse dans ces compositions peut quelque peu varier. En général, elle n'est pas supérieure à la quantité d'APAP contenue dans le comprimé et de préférence n'est pas supérieure à la moitié de la quantité d'APAP contenue dans le comprimé. En général, chaque comprimé contient d'environ 10 à environ 300 mg de liant.

Un autre adjuvant que l'on peut ajouter aux comprimés selon la présente invention consiste en un agent de désintégration. De tels agents de désintégration consistent en amidon, amidons modifiés tels que sodium carboxyméthyle amidon, cellulose microcristalline, dérivés hydrosolubles de cellulose tels que méthyle cellulose ou sodium carboxyméthyle cellulose ou argiles. La quantité d'agent de désintégration dans les comprimés selon l'invention peut également varier quoique, en général, elle est de l'ordre de 10 à 500 mg par comprimé.

Lorsque la composition selon l'invention a la forme pharmaceutiquement dosée d'une gélule, elle peut également contenir des additifs classiquement utilisés dans ce type de forme dosée. Ainsi, elle peut contenir des éléments tels que des adjuvants de fluidification (par exemple silicone fluide, Cab-O-Sil, talc, stéarates métalliques, acide stéarique),

des agents d'humidification (par exemple SLS). En général, la quantité totale d'adjuvants dans la gélule peut varier et être fonction de la quantité de APAP contenue dans la gélule. De façon typique, cette quantité sera de l'ordre de 0,1% à 15% en poids exprimés par rapport au poids d'APAP dans la gélule.

Les compositions selon la présente invention peuvent être administrées sous des formes unitaires dosées contenant des proportions diverses des ingrédients actifs (c'est-à-dire APAP et anti-acide). De plus, pour administrer la dose requise des ingrédients actifs, il est possible de donner à l'individu une ou plusieurs des formes dosées unitaires. Il faut remarquer que lorsque l'on emploie le terme "dose" dans la présente invention et dans les revendications auxquelles elle donnera lieu, on entend la quantité d'ingrédients actifs administrés au cours d'une administration unique de la composition indépendamment du fait qu'une ou plusieurs des formes dosées unitaires sont sous forme de comprimés, gélules, cuiller à thé, etc... La présente invention s'applique également à la situation dans laquelle une partie ou la totalité d'un des ingrédients actifs (c'est-à-dire APAP ou anti-acide) est contenue sous une forme dosée unitaire et une partie ou la totalité de l'ingrédient actif est contenue sous une autre forme dosée unitaire.

D'autres buts et avantages de la présente invention apparaîtront à la lecture de la description suivante s'appliquant à des exemples non limitatifs.

EXEMPLE 1

25	<u>Comprimé à deux couches</u>	
	<u>Ingrédients</u>	<u>mg/ comprimé</u>
	couche I: couche APAP	
	. Acétaminophène (poudre)	325,000
	. Cellulose, microcrystalline	147,500
30	. Sodium carboxyméthyle amidon	55,000
	. Dioxyde de silicium colloïdal M-5	2,500
	. Eau déionisée	12,500
	. Acide stéarique, pulvérulent	2,500
	. Méthylparabène	0,545
35	. Propylparabène	0,218
		545,763

Ces ingrédients sont mélangés à sec.

couche II: couche alcaline

	. Carbonate de calcium	200,000
	. Carbonate de magnésium	100,000
	. Amidon de maïs (corn starch) sous forme	
5	de pâte aqueuse (10%)	20,000
	. Amidon de maïs (corn starch)	40,000
		<u>360,000</u>

humidité: 2,0%

Total 905,763

- 10 On mélange CaCO_3 , MgCO_3 et l'amidon et forme des granulés avec 10% de pâte d'amidon dans un mortier. Les granulés humides sont tamisés sur un tamis 4 mesh (4,70 mm) et séchés dans un appareil de type Glatt puis sont passés sur un tamis de 8 mesh (2,36 mm) et de 12 mesh (1,40 mm).

- 15 Le mélange ainsi décrit pour la "couche I" est introduit dans un pilulier et l'on presse légèrement. Le mélange décrit pour la "couche II" est alors introduit dans le pilulier au-dessus de la "couche I" et l'ensemble est comprimé pour former le comprimé à deux couches.

EXEMPLE 2

Comprimé homogène: Formule #1428

20	Composé No.	Ingrédients	mg/ comprimé
	Partie I		
	1 . Acétaminophène (pulvérulent)		500,00
	2 . Amidon de maïs (corn starch)		44,25
	3 . Acide stéarique, pulvérulent		4,75
25	4 . Méthylparabène		0,55
	5 . Propylparabène		0,20
	6 . Povidone K-29-32 (polyvinylpyrrolidone) .		0,25
	7 . Eau déionisée		
			<u>550,00</u>
30	Partie II		
	8 . Bicarbonate de sodium, 5 gran.		<u>225,00</u>
			775,00

Procédure:

Partie I

- 35 A.- Dans un mélangeur, on place la moitié du composé 1 et la totalité des composés 2, 3, 4 et 5 puis mélange;
 B.- On dissout le composé 6 dans le composé 7 chauffé à 100°C;
 C.- On ajoute immédiatement les 3/4 du mélange B au mélange A, mélange soigneusement, ajoute l'autre moitié du composé 1 et mélange à
 40 nouveau;

- D.- On ajoute le 1/4 restant de B et mélange durant 5 minutes;
 E.- La granulation humidifiée D est passée dans un "oscillateur" dont les ouvertures sont de 6 mesh (3,33 mm);
 F.- On sèche dans un sécheur à lit fluide, dont la température d'entrée
 5 est de 55°C jusqu'à ce que la température de sortie atteigne 40-44°C (teneur en humidité 3%, cf ci-dessus);
 G.- On passe dans l'appareil dit "Oscillateur" un tamis de 20 mesh (0,83 mm)

Partie II

- 10 A.- On sèche le composé 8 dans le sécheur à lit fluide durant 2 minutes à 35°C (s'il forme des mottes);
 B.- On mélange la partie I obtenue ci-dessus avec le composé 8 durant 5 minutes;
 C.- On comprime dans les conditions spécifiées ci-dessous.
 15 Apparence: comprimé blanc
 . humidité: partie I gran. 3% (four 82°C, 30 min.)
 . pression: 15/32"SCU
 . poids: 775 mg
 . épaisseur: 0,658 ± 0,013
 20 . dureté: 10-14 SCU
 . désintégration: 30 sec., appareil à panier USP 37°C.

EXEMPLE 3

Comprimé homogène - Formule au bicarbonate de sodium

Formule #1455

25	<u>Composé No.</u>	<u>Ingrédients</u>	<u>mg/ comprimé</u>
	Partie I		
	1	. Acétaminophène, poudre spec.	325,0000
	2	. Amidon de maïs (corn starch)	28,7625
	3	. Méthylparabène	0,3575
30	4	. Propylparabène	0,1300
	5	. Povidone (K-29-32) (PVP)	0,1625
	6	. Acide stéarique, poudre	3,0875
	7	. Eau déionisée	
			357,5000
35	Partie II		
	8	. Bicarbonate de sodium #5 granulaire	<u>225,0000</u>
			582,5000

Procédure:

Partie I

Identique à celle de la Partie I dans l'exemple 2 ci-dessus, mais passage dans le filtre dit "Oscillateur" ayant des ouvertures de 12 mesh (1,40 mm).

Partie II

- A.- Si des mottes se sont formées, le composé 8 peut être séché durant 2 minutes à 35°C dans un sécheur à lit fluide;
- B.- Le composé 8 et le mélange de la partie I sont mélangés durant 5 minutes;
- C.- On comprime dans les conditions suivantes.

Apparence: Comprime blanc

- . humidité: Partie I gran. 3-4% (four à 82°C, 30 min.)
- . pression: 7/16"SC
- 15 . poids: 582,5 mg $\pm$ 5%
- . épaisseur: 0,533 $\pm$ 0,013 cm
- . dureté: 7-9 SCU (Heberlein)
- . désintégration: panier USP 37°C eau, 30 sec. eau à 25°C < 1 min.

Pour comparer la vitesse d'absorption du APAP, telle que mesurée par t_{max} lorsque APAP est administré avec ou sans la coadministration d'anti-acides, les essais suivants sont effectués:

On effectue une recherche systématique permettant la comparaison des concentrations en plasma exemptes de n-acétyl para-aminophénol (FAPAP) sur un panel consistant de 15 à 50 volontaires sains.

25 L'étude est en général effectuée entre 7 heures et 8 heures du matin. Les individus testés ont reçu pour instruction de ne plus prendre de nourriture après leur dîner du soir précédent. Le matin, on leur administre le produit testé dans 100 ml d'eau. Les échantillons de sang sont pris précisément 10, 20, 40 et 60 minutes après cette administration.

30 Le plasma est séparé des échantillons de sang, et la concentration FAPAP est déterminée à l'aide d'une opération de chromatographie liquide sous haute pression. L'administration d'un produit différent au cours de cette recherche ne peut se faire qu'à une semaine d'écart.

Quatre études ont été effectuées, respectivement identifiées étude 35 BC 5-75, BC 9-76, BC 24-77 et BC 1-81. Dans l'étude BC 5-75 deux tablettes d'APAP du commerce (comprimé D) contenant chacun 325 mg d'APAP sont administrés aux sujets testés et on mesure t_{max} . Les résultats sont comparés avec les résultats obtenus lorsque deux comprimés D contenant cha-

cun 325 mg d'APAP sont administrés en association avec deux comprimés machables à base de CaCO_3 contenant 440 mg de CaCO_3 . La composition de chacun de ces comprimés est donnée ci-dessous:

COMPRIME D

5	<u>Ingrédients</u>	<u>mg/ comprimé</u>
	. Acétaminophène, poudre	325,0
	. Cellulose, microcrystalline	75,0
	. Amidon de maïs (corn starch)	75,0
	. lauryle sulfate de sodium tamponné par	
10	phosphate	1,0
	. Povidone (K-29-32)	5,0
	. Eau déionisée	
	. Polyéthylène glycol 6000 (poudre fine) ..	1,25
		482,25

15	<u>COMPRIME CaCO_3</u>	<u>mg/ comprimé</u>
	<u>Ingrédients</u>	
	. Carbonate de calcium	440,0
	. Amidon de maïs sous forme d'une pâte	
	aqueuse (10%)	20,0
20	. Dextrose monohydraté	540,0
	. Acide stéarique, poudre	10,0
		1010,0 mg

Dans l'étude BC 9-76, deux comprimés D (contenant chacun 325 mg d'APAP) sont administrés aux sujets testés et on détermine le t max. Les résultats obtenus sont comparés avec les résultats obtenus dans le cas où deux comprimés selon l'exemple 1 ci-dessus (c'est-à-dire les comprimés à deux couches) contenant chacun 325 mg d'APAP, 200 mg de carbonate de calcium et 100 mg de carbonate de magnésium sont administrés aux sujets testés.

Dans l'étude BC 24-77 deux tablettes d'APAP extra fort du commerce (comprimé T) contenant chacun 500 mg d'APAP sont administrés aux sujets testés et on détermine le t max.

La formule du comprimé T est la suivante:

COMPRIME T

35	<u>Ingrédients</u>	<u>mg/ comprmé</u>
	. APAP	500,0
	. ingrédients inertes	165,0

Les résultats sont comparés avec les résultats obtenus dans le cas

où deux comprimés de l'exemple 2 Formule 1428 (c'est-à-dire le comprimé homogène monocouche) contenant chacun 500 mg d'APAP et 225 mg de bicarbonate de sodium sont administrés aux sujets testés.

Dans l'étude BC.1-81, deux comprimés de 325 mg d'APAP du commerce (comprimés t) sont administrés aux sujets testés et on détermine t max. La formule des comprimés t est la suivante:

COMPRIME t

<u>Ingrédients</u>	<u>mg/ comprimé</u>
. APAP	325,0
10 . ingrédients inertes	228,0

Les résultats obtenus sont comparés à ceux obtenus dans le cas où deux comprimés de t sont administrés en association avec un comprimé machable contenant 400 mg de CaCO_3 (comprimé C). La formule du comprimé C est la suivante:

COMPRIME C

<u>Ingrédients</u>	<u>mg/ comprimé</u>
. Carbonate de calcium (Sturcal "H")	440,0
. Amidon de maïs (corn starch) (sous forme d'une pâte aqueuse à 10%)	20,0
20 . Dextrose monohydraté	540,0
. Acide stéarique, poudre	20,0
. Cellulose microcristalline (Avicel PH 105)	20,0
	1040,0

Deux comprimés du type de ceux de l'exemple 1 sont également donnés dans cet essai ainsi que deux comprimés contenant 325 mg d'APAP et 225 mg de NaHCO_3 (comprimé B - formule 1455). La formule du comprimés B est donnée dans l'exemple 3 ci-dessus.

Les résultats de ces tests sont résumés dans le tableau ci-dessous:

TABLEAU I

<u>Etude</u>	<u>Produits</u>	<u>Moyenne en minutes de la durée de pic individuel (t max.)</u>
30 BC 5-75	- comprimé D (325 mg APAP) 2 comprimés	43
35	- comprimé D (325 mg APAP) 2 comprimés + CaCO_3 2 comprimés	32
BC 9-76	- comprimé D (325 mg APAP) 2 comprimés	36

11

	- comprimé de l'exemple 1 (325 mg APAP, 200 mg de carbonate de calcium & 100 mg de carbonate de magnésium) 2 comprimés	30
5		
BC 24-77	- comprimé T (500 mg APAP) 2 comprimés	42
	- comprimé de l'exemple 2 (500 mg APAP et 200 mg NaHCO ₃) 2 comprimés	29
10		
BC 1-81	- comprimé t (325 mg APAP) 2 comprimés	38
	- comprimé t (325 mg APAP) 2 comprimés + comprimé C (440 mg CaCO ₃)	36
15		
	- comprimé D (325 mg APAP + 225 mg NaHCO ₃) 2 comprimés	30
	- comprimé de l'exemple 1	33

Ainsi qu'il apparaît de ce tableau, chaque étude montre une croissance significative de la vitesse d'absorption telle que déterminée par la valeur t max., résultant de l'administration des composés selon l'invention. Ces augmentations sont de l'ordre de 7 à 31% environ.

REVENDEICATIONS

- 1.- A titre de produit nouveau, une composition caractérisée en ce qu'elle est formée d'environ 60 mg à environ 1 200 mg d'un constituant anti-acide et d'environ 150 à environ 2 000 mg de N-acetyl-p-aminophenol.
- 5 2.- Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que le constituant anti-acide est présent en une quantité comprise entre environ 400 mg et environ 1 000 mg.
- 3.- Composition selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que ledit N-acetyl-p-aminophenol est présent en une quantité comprise
10 entre environ 250 mg et environ 1 000 mg.
- 4.- Composition selon une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que le constituant anti-acide est présent en une quantité comprise entre environ 450 mg et environ 880 mg.
- 5.- Composition selon une quelconque des revendications 1 à 4, ca-
15 ractérisée en ce que le constituant anti-acide est un seul anti-acide.
- 6.- Composition selon la revendication 5, caractérisée en ce que l'anti-acide est le carbonate de calcium.
- 7.- Composition selon la revendication 5, caractérisée en ce que l'anti-acide est le bicarbonate de sodium.
- 20 8.- Composition selon une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que le constituant anti-acide est un mélange d'anti-acides.
- 9.- Composition selon la revendication 8, caractérisée en ce que le constituant anti-acide est un mélange de CaCO_3 et de MgCO_3 .
- 25 10.- Composition selon la revendication 9, caractérisée en ce que le rapport pondéral $\text{CaCO}_3/\text{MgCO}_3$ est compris entre environ 5/1 et environ 1/5.
- 11.- Composition selon la revendication 10, caractérisée en ce que le rapport pondéral $\text{CaCO}_3/\text{MgCO}_3$ est de 2/1.
- 12.- A titre de médicament nouveau, une dose thérapeutique de la com-
30 position selon une quelconque des revendications 1 à 11 sous forme de comprimé.
- 13.- Médicament nouveau formé d'une dose thérapeutique de la composition selon une quelconque des revendications 1 à 11, sous forme d'un comprimé à deux couches, pratiquement la totalité du constituant anti-
35 acide étant contenue dans une couche et pratiquement la totalité du N-acetyl-p-aminophenol étant contenue dans l'autre couche.
- 14.- Médicament nouveau formé d'une dose thérapeutique de la composition selon une quelconque des revendications 1 à 11 sous forme d'une ou

plusieurs gélules contenant le constituant anti-acide et le N-acetyl-p-aminophenol.

- 15.- Médicament selon la revendication 14 dans lequel le constituant anti-acide ou le N-acetyl-p-aminophenol sont sous la forme d'un comprimé
5 contenu dans la gélule et l'autre constituant est présent sous forme d'une poudre ou de granules.

ORIGINAL

Marc-Roger HIRSCH
Conseil en Brevets d'Invention
34, Rue de Bassano
75008 PARIS

A handwritten signature in black ink, consisting of a series of vertical, slightly wavy lines, followed by a long horizontal stroke extending to the right.