

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

(19) Organisation Mondiale de la
Propriété Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
14 juin 2018 (14.06.2018)

WIPO | PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2018/104591 A1

(51) Classification internationale des brevets :

A61K 9/00 (2006.01) A61K 47/44 (2017.01)
A61K 9/06 (2006.01) A61K 31/77 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2016/053270

(22) Date de dépôt international :

08 décembre 2016 (08.12.2016)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(71) Déposant : SALSARULO PHARMA [FR/FR] ; 8 rue de l'Est, 92100 Boulogne-Billancourt (FR).

(72) Inventeurs : SALSARULO, Gérard ; 14, rue de la Belle Feuille, 92100 Boulogne-Billancourt (FR). SALSARULO, Gilles ; 11, rue des Longs Prés, 92100 Boulogne-Billancourt (FR).

(74) Mandataire : GEVERS & ORES ; Association n° 92, 41, avenue de Friedland, 75008 Paris (FR).

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

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG,

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

Publiée:

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

(54) Title: ORAL MEDICAMENT COMPRISING AN OSMOTIC LAXATIVE INCORPORATED INTO A MATRIX BASED ON PLANT FATS

(54) Titre : MÉDICAMENT ORAL COMPRENANT UN LAXATIF OSMOTIQUE INCORPORÉ DANS UNE MATRICE À BASE DE MATIÈRES GRASSES VÉGÉTALES

(57) Abstract: Oral medicament comprising an osmotic laxative incorporated into a matrix based on plant fats. The present invention relates to an oral pharmaceutical composition comprising: between 30 and 55% by weight of said pharmaceutical composition of micronized anhydrous macrogol; and between 45 and 70% by weight of the pharmaceutical composition of a carrier consisting of an anhydrous hydrophobic lipid coating based on fatty compounds of plant origin, having a melting point of between 36 and 38°C, and to the use thereof as laxative. Said composition enables the reduction in the daily dosage of macrogol by preserving the osmotic pressure thereof as far as the colon, the site of therapeutic action of osmotic laxatives; said carrier protects the macrogol from a reduction, due to the moisture in the digestive tract, in the osmotic pressure.

(57) Abrégé : Médicament oral comprenant un laxatif osmotique incorporé dans une matrice à base de matières grasses végétales. La présente invention se rapporte à une composition pharmaceutique orale comprenant : entre 30 et 55% en poids de ladite composition pharmaceutique de macrogol micronisé et anhydre; et entre 45 et 70% en poids de la composition pharmaceutique d'un véhicule constitué d'un enrobage lipidique anhydre et hydrophobe à base de composé gras d'origine végétale ayant un point de fusion compris entre 36 et 38°C, et à son utilisation comme laxatif. Ladite composition permet la réduction de la posologie journalière de macrogol par préservation de sa pression osmotique jusqu'au colon, site d'action thérapeutique des laxatifs osmotiques; ledit véhicule protège le macrogol de la diminution, par l'humidité du tractus digestif, de la pression osmotique.



WO 2018/104591 A1

Médicament oral comprenant un laxatif osmotique incorporé dans une matrice à base de matières grasses végétales

La présente invention se rapporte au domaine des préparations pharmaceutiques laxatives à base de macrogol (PEG) ; elle permet la réduction importante des doses quotidiennes de macrogol entraînant de ce fait une réduction, voire une quasi disparition, des effets secondaires découlant des doses quotidiennes élevées de ce type de laxatif osmotique.

La présente invention repose sur l'incorporation du macrogol, aussi désigné PEG dans ce qui suit, dans une matrice hydrophobe à base de matières grasses végétales ayant un point de fusion à la température du corps humain et plus spécifiquement compris entre 36°C et 38°C, et son administration par voie orale (par exemple sous forme de gel ou de pâte).

Les laxatifs osmotiques, tels que le macrogol, sont une classe de laxatifs captant de l'eau conduisant ainsi au gonflement et au ramollissement des selles et permettant de traiter les inconvénients de la constipation.

Le mécanisme d'action de ce type de laxatif nécessite toutefois qu'il produise son effet au niveau du colon (site reconnu de l'action des laxatifs osmotiques), c'est-à-dire qu'il conserve une pression osmotique maximale jusqu'à ce site d'action ; en conséquence, une formulation optimale est telle qu'elle évite le contact du macrogol avec l'humidité du tractus digestif qui diminue la pression osmotique, base de l'efficacité laxative du macrogol, et ne libère le macrogol que dans le colon.

Une solution à ce problème est proposée dans la Demande de Brevet Européen EP 0 911 038 qui décrit une formulation de lactulose, autre laxatif osmotique, dans un véhicule d'enrobage constitué d'un mélange d'hydrocarbures paraffiniques et qui n'est pas végétal ; cette formulation permet de réduire les doses de lactulose habituellement utilisées, comprises entre 10 à 30 g par jour pour un adulte, à 5 à 10 g par jour pour un adulte et ainsi de réduire, voire d'éviter, les effets secondaires indésirables de ce type d'actifs (ballonnements, flatulences, crampes abdominales) dus à des doses élevées de laxatifs osmotiques.

Il existe toutefois un préjugé à l'utilisation médicale d'hydrocarbures paraffiniques en raison de leur origine.

En outre, ces composés paraffiniques ont eux-mêmes un effet lubrifiant sur le transit intestinal et contribuent activement à l'effet laxatif de la composition.

Divers documents décrivent l'utilisation du macrogol :

Par exemple, la Demande Internationale PCT WO 2013/044085 décrit
5 des compositions laxatives solides sous forme de barres, chocolatées par exemple, ou de bonbons ; l'objectif de ce type de formulations est de masquer le goût de principes actifs. Il convient de noter que les formulations exemplifiées dans ce document comprennent des ingrédients hydrophiles (sels, sucralose, poudre de lait présent dans le chocolat blanc) et de l'eau qui ne permettent pas de conserver le caractère anhydre du macrogol jusqu'à
10 son site d'action ; en outre, rien ne permet de penser que le véhicule des formulations proposées a un point de fusion compris entre 36 et 38°C.

D'autres publications, comme la revue clinique « *Osmotic and stimulant laxatives for the management of childhood constipation* » de Gordon *et al.* (A COCHRANE REVIEW JOURNAL, vol. 8, n°1, 01/01/2013, p. 57-109) qui compile les
15 données de différents essais cliniques de laxatifs ou encore l'article « *A randomised, double-blind study of polyethylene glycol 4000 and lactulose in the treatment of constipation in children* » de Treepongkaruna *et al.* (BMC PEDIATRICS, BIOMED CENTRAL, LONDON, GB, vol. 14, n°1, 19/06/2014, p. 153) qui décrit une étude comparant l'effet de l'administration quotidienne de 3,3 g de lactulose ou 8 g de PEG
20 pour le traitement de la constipation chez l'enfant, proposent l'administration de doses quotidiennes de macrogol faibles mais il s'agit de doses pédiatriques qui, rapportées au poids du patient à traiter, correspondent à des doses classiques, c'est-à-dire trop élevées et qui induisent des effets secondaires indésirables.

Cependant aucun de ces documents ne propose une galénique de ce
25 laxatif qui soit suffisamment performante pour pouvoir réduire les doses quotidiennes de macrogol administrées.

La Demanderesse s'est ainsi donné pour objectif de développer un médicament laxatif pour le traitement de la constipation permettant de réduire les doses journalières du PEG pour amoindrir les effets secondaires résultant de l'administration de
30 fortes doses de laxatif et a mis au point une nouvelle formulation galénique de PEG à base de composés végétaux et non paraffiniques :

- qui préserve l'intégralité de la pression osmotique du PEG, base de son effet laxatif, jusqu'à son site d'action, le colon ;
- qui est insensible aux valeurs du pH du tractus digestif ;
- qui, de façon étonnante, permet l'utilisation de doses réduites de PEG, comprises entre 5 et 15 g/jour, c'est-à-dire aussi faibles que dans le cas de l'utilisation d'un véhicule paraffinique, et ayant pour conséquence la réduction importante des effets secondaires indésirables (crampes abdominales, ballonnements, flatulences...) ;
- dont le véhicule est principalement d'origine végétale.

La Demanderesse est parvenue à ce résultat en utilisant à titre de véhicule un enrobage lipidique anhydre et hydrophobe composé de cires ou beurres d'origine végétale, éventuellement additionnées d'huiles végétales pour obtenir un point de fusion compris entre 36 et 38°C ; de façon surprenante, ce véhicule, qui s'appuie sur une sélection particulière d'excipients classiquement utilisés pour la formulation de médicaments, augmente avantageusement l'efficacité du macrogol et permet l'utilisation de doses quotidiennes réduites de macrogol.

La Demande de Brevet Français FR 2 852 843 décrit des formulations pharmaceutiques consistant en des particules lipidiques solides obtenues par un procédé de préparation particulier de formation de gouttelettes lipidiques dans un gel ; il n'est pas question dans cette Demande de Brevet de chercher à réduire les doses de principe actif. Cette Demande de Brevet a pour objectif la mise au point d'un procédé de fabrication spécifique utilisant des gouttelettes lipidiques et résultant en des formulations permettant le masquage du goût de principes actifs ; cette Demande envisage l'utilisation d'une vaste liste d'excipients gras incluant des excipients non végétaux. En outre, la préparation de ces formes solides nécessite la mise en œuvre d'un procédé plus complexe que celui permettant la préparation de la composition pharmaceutique selon l'invention.

Plus spécifiquement, la composition pharmaceutique orale selon l'invention a pour but le maintien de la pression osmotique du macrogol lors de son administration orale d'où la réduction de la posologie journalière de ce laxatif et comprend :

- entre 30 et 55% en poids de la composition pharmaceutique de macrogol anhydre ; le macrogol peut être micronisé, dans ce cas, la taille de particules se situe de préférence entre 75 et 150 μm ; et

- entre 45 et 70% en poids de la composition pharmaceutique d'un véhicule constitué d'un enrobage lipidique anhydre et hydrophobe à base de composés gras d'origine végétale ; plus particulièrement, cet enrobage lipidique anhydre et hydrophobe est composé :

*soit jusqu'à 100% en poids du véhicule lorsqu'il s'agit de beurre de karité et/ou de beurre de cacao ; ou

10 *soit de 12 à 25%, de préférence de 15 à 25%, en poids du véhicule d'une cire végétale ; et, selon qu'il s'agit de beurre végétal ou de cire végétale, de 25 à 88%, de préférence de 25 à 85%, en poids du véhicule d'une huile végétale permettant d'ajuster le point de fusion dudit véhicule entre 36 et 38°C.

15 Par laxatif osmotique et anhydre, on entend du macrogol en poudre qui contient moins de 0,5% d'eau.

Les composés gras d'origine végétale du véhicule lipidique anhydre et hydrophobe sont choisis parmi une sélection spécifique de produits couramment utilisés par l'homme de l'art pour des enrobages hydrophobes, à température de fusion encadrée comme la cire de carnauba, la cire de candelilla, la cire de son de riz, le beurre de karité, 20 le beurre de cacao ou autre cire végétale pharmaceutiquement acceptable.

Afin d'atteindre un point de fusion de 36 à 38°C, certaines cires et certains beurres demandent l'adjonction d'huile végétale anhydre et hydrophobe telle que l'huile de tournesol, l'huile de colza, l'huile de maïs, l'huile de lin ou leur mélange.

25 Si l'on souhaite améliorer l'homogénéité de la composition selon l'invention, le véhicule lipidique anhydre et hydrophobe peut en outre comprendre certains composés végétaux ou non tels que, par exemple, des glycérides et/ou des glycérostéarates.

Le point de fusion du véhicule lipidique anhydre et hydrophobe peut être classiquement mesuré avec une variabilité de +/- 5% par la mise en œuvre de la 30 technique décrite dans la Pharmacopée Française en vigueur ou par une méthode similaire.

La composition selon l'invention se présente sous forme de pâte ou de gel à administrer oralement.

Pour faciliter la prise de la composition selon l'invention, le véhicule lipidique anhydre et hydrophobe peut comporter un ou plusieurs arômes et/ou des édulcorants classiquement utilisés dans les compositions pharmaceutiques.

Le véhicule lipidique anhydre et hydrophobe peut également comprendre un émulsifiant, comme par exemple les glycérostéarates et le cholestérol et/ou un fluidifiant, comme par exemple la diméthicone (polydiméthylsiloxane).

Tous les excipients additionnels utilisés doivent nécessairement être anhydres afin de préserver le potentiel osmotique du laxatif osmotique incorporé.

Les excipients de la composition sont tels qu'ils ne comprennent pas de dérivé cellulosique qui aurait pour effet indésirable de capter l'eau présente le long du tractus digestif entraînant une diminution de la pression osmotique du macrogol.

Selon un mode de réalisation particulier de la présente invention, la composition pharmaceutique orale est constituée de :

- entre 30 et 55% en poids de la composition pharmaceutique de macrogol anhydre ; le macrogol peut être micronisé, dans ce cas, la taille de particules se situe de préférence entre 75 et 150 μm ; et

- entre 45 et 70% en poids de la composition pharmaceutique d'un véhicule constitué d'un enrobage lipidique anhydre et hydrophobe à base de composés gras d'origine végétale ; plus particulièrement, cet enrobage lipidique anhydre et hydrophobe est constitué :

- *soit jusqu'à 100% en poids du véhicule lorsqu'il s'agit de beurre de karité et/ou de beurre de cacao ; ou

- *soit de 12 à 25%, de préférence de 15 à 25%, en poids du véhicule d'une cire végétale ; et, selon qu'il s'agit de beurre végétal ou de cire végétale, de 25 à 88%, de préférence de 25 à 85%, en poids du véhicule d'une huile végétale permettant d'ajuster le point de fusion dudit véhicule entre 36 et 38°C ;

- entre 0 et 5% en poids de la composition pharmaceutique d'un excipient choisi parmi les fluidifiants, les agents améliorant l'homogénéité de la composition, les arômes, les édulcorants et/ou les émulsifiants.

La Demanderesse a pu mettre en évidence que, lorsque la composition pharmaceutique orale selon l'invention est administrée, le véhicule lipidique anhydre et hydrophobe isole et protège le macrogol de l'humidité du tractus digestif ; le macrogol conserve ainsi jusqu'au colon sa pression osmotique proche de 100% au départ, d'où la
5 réduction de posologie. Il est rappelé que le colon est le lieu communément reconnu de l'efficacité des laxatifs osmotiques.

Le ratio enrobage lipidique anhydre et hydrophobe sur actif est adapté pour résister au temps de vidage gastrique afin d'obtenir un délitement optimal et la libération du macrogol au niveau du colon, sans que le macrogol ne soit en contact direct
10 avec l'humidité du tractus digestif qui aurait pour effet d'abaisser sa pression osmotique avant d'atteindre le colon.

La présente invention se rapporte avantageusement à une utilisation de la composition selon l'invention comme laxatif, en particulier pour le traitement de la constipation, de préférence chez l'adulte ; grâce à cette formulation optimisée, cette
15 utilisation est telle que le macrogol est administré en une quantité représentant une posologie quotidienne réduite, comprise entre 5 à 15 g par jour pour un adulte à la différence des médicaments existants à base de macrogol dont la posologie oscille entre 10 et 30 g par jour.

Selon un mode de réalisation particulier, le véhicule est composé d'une
20 cire végétale additionnée d'une huile végétale ; la composition pharmaceutique orale selon l'invention est alors constituée de :

Principe actif : macrogol de 45,00 à 55,00 g

Excipient :

Cire végétale de 6,00 à 11,00 g, de préférence de 9,00 à 11,00 g

25 Huile végétale de 32,00 à 37,00 g

Optionnellement, agent améliorant l'homogénéité de 1,80 à 1,90 g

Autres excipients tels que fluidifiant, émulsifiant, arômes et/ou édulcorants
de 1,60 à 1,80g

Selon un mode de réalisation plus spécifique, la composition
30 pharmaceutique orale selon l'invention est constituée de :

Principe actif : macrogol de 45,00 à 55,00 g

Excipient :

Cire de carnauba de 6,00 à 11,00 g, de préférence de 9,00 à 11,00 g
 Huile de maïs de 32,00 à 37,00 g
 Optionnellement, du glycéryl stéarate de 1,80 à 1,90 g
 Autres excipients tels que fluidifiant, émulsifiant, arômes et/ou édulcorants
 5 de 1,60 à 1,80g

Le macrogol est un macrogol micronisé ou non, de type 4000 ou 3350.

Ce type de composition est préparé en mélangeant dans un premier temps la cire végétale et l'huile végétale dans un bain chauffant à environ 90°C ; le mélange est ensuite refroidi à environ 75°C et le glycéryl stéarate est éventuellement
 10 ajouté ; sont ensuite ajoutés les autres excipients ; le tout est agité jusqu'à l'obtention d'un mélange homogène ; le mélange est refroidi à environ 45°C et le principe actif est ajouté sous mélange.

Selon un autre mode de réalisation particulier, le véhicule est composé de beurre végétal et, éventuellement d'huile végétale ; la composition pharmaceutique
 15 orale selon l'invention est alors constituée de :

Principe actif : macrogol

de 35,00 à 50,00 g, de préférence, de 35,00 à 45,00 g

Excipients :

Beurre végétal (de karité et/ou de cacao) de 55,00 à 65,00 g

20 Autres excipients tels que fluidifiant, émulsifiant, arômes et/ou édulcorants

de 2,00 à 5,00 g, de préférence, de 2,00 à 4,00 g

Selon un autre mode de réalisation, la composition pharmaceutique orale selon l'invention est constituée de :

25 *Principe actif* : macrogol micronisé de 35,00 à 45,00 g

Excipients :

Beurre végétal (de karité et/ou de cacao) de 30,00 à 50,00 g

Huile végétale de 15,00 à 25,00 g

30 Autres excipients tels que fluidifiant, émulsifiant, arômes et/ou édulcorants

de 2,00 à 5,00 g.

Selon encore un autre mode de réalisation, la composition pharmaceutique orale selon l'invention est constituée de :

Principe actif: macrogol de 35,00 à 45,00 g

Excipients :

5 Beurre de karité de 30,00 à 50,00 g

Beurre de cacao de 3,00 à 10,00 g

Huile de maïs de 15,00 à 25,00 g

Autres excipients tels que fluidifiant, émulsifiant, arômes et/ou édulcorants

10 de 2,00 à 5,00 g, de préférence, de 2,00 à 4,00 g

Le macrogol est un macrogol micronisé ou non, de type 4000 ou 3350.

Ce type de compositions est préparé par fonte du ou des beurres végétaux à une température comprise entre 45 et 50°C, ensuite incorporation de l'huile, puis ajout et mélange de l'actif micronisé et des éventuels autres excipients.

15 La présente invention se rapporte encore à l'utilisation d'un véhicule anhydre et hydrophobe ayant un point de fusion compris entre 36 et 38°C constitué de composés gras d'origine végétale ayant un point de fusion compris entre 36 et 38°C tels que définis précédemment et optionnellement, jusqu'à 5% en poids d'un excipient choisi parmi des fluidifiants, des agents améliorant l'homogénéité, des émulsifiants, arômes
20 et/ou édulcorants ; pour préserver la pression osmotique du macrogol jusqu'au colon. Par « préserver la pression osmotique du macrogol », on entend maintenir le macrogol dans un état anhydre (teneur en eau inférieure à 0,5%) jusqu'à ce qu'il ait atteint le colon, ce but est obtenu grâce au véhicule lipidique anhydre et hydrophobe qui empêche que le macrogol soit en contact avec l'humidité du tractus digestif qui abaisse sa pression
25 osmotique, d'où la réduction de la posologie du macrogol dans la composition selon l'invention.

EXEMPLES

Exemples de compositions selon l'invention

Composition 1A

30 *Principe actif*: macrogol 4000 micronisé 50,00 g

Excipient :

Cire de carnauba 9,65g

	Huile de maïs	36,70g
	Glyceryl stéarate	1,87g
	Autres excipients	1,78g
	(Cholestérol, arôme, aspartam)	
5	<i>Composition 1B</i>	
	<i>Principe actif</i> : macrogol 4000 micronisé	50,00 g
	<i>Excipient</i> :	
	Cire de carnauba	6,20g
10	Huile de maïs	38,70g
	Glyceryl stéarate	1,87g
	Autres excipients	3,23g
	(Cholestérol, arôme, aspartam)	
15	<i>Composition 2A</i>	
	<i>Principe actif</i> : macrogol 3350	55,00 g
	<i>Excipients</i> :	
	Cire de carnauba	9,35 g
	Huile de tournesol	33,87 g
20	Autres excipients	1,78g
	(Arôme, émulsifiant, édulcorant)	
	<i>Composition 3A</i>	
	<i>Principe actif</i> : macrogol 4000 micronisé	35,00 g
25	<i>Excipients</i> :	
	Beurre de karité	62,00 g
	Autres excipients	3,00 g
	(Arôme, émulsifiant, édulcorant, fluidifiant)	
30	<i>Composition 3B</i>	
	<i>Principe actif</i> : macrogol 4000 micronisé	40,00 g
	<i>Excipients</i> :	

	Beurre de karité	35,00 g
	Beurre de cacao	5,00 g
	Huile de maïs	17,00 g
	Autres excipients	3,00 g
5	(Arôme, émulsifiant, édulcorant, fluidifiant)	

Excipient :

Cire végétale de 6,00 à 11,00 g

Huile végétale de 32,00 à 37,00 g

Agent améliorant l'homogénéité de 1,80 à 1,90 g

- 5 Autres excipients tels que fluidifiant, émulsifiant, arômes et/ou
édulcorants
- de 1,60 à 1,80 g.

7. Composition pharmaceutique orale selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle est constituée de :

- 10 *Principe actif* : macrogol de 45,00 à 55,00 g

Excipient :

Cire de carnauba de 6,00 à 11,00 g

Huile de maïs de 32,00 à 37,00 g

Optionnellement du glycéryl stéarate de 1,80 à 1,90 g

- 15 Autres excipients tels que fluidifiant, émulsifiant, arômes et/ou
édulcorants
- de 1,60 à 1,80 g.

8. Composition pharmaceutique orale selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 ou 5, caractérisée en ce qu'elle est constituée de :

- 20 *Principe actif* : macrogol micronisé de 35,00 à 45,00 g

Excipients :

Beurre végétal (de karité et/ou de cacao) de 30,00 à 50,00 g

Huile végétale de 15,00 à 25,00 g

- 25 Autres excipients tels que fluidifiant, émulsifiant, arômes et/ou
édulcorants
- de 2,00 à 5,00 g.

9. Composition pharmaceutique orale selon la revendication 8, caractérisée en ce qu'elle est constituée de :

- 30 *Principe actif* : macrogol micronisé de 35,00 à 45,00 g

Excipients :

Beurre de karité de 30,00 à 50,00 g

Beurre de cacao de 3,00 à 10,00 g

Huile de maïs de 15,00 à 25,00 g

Autres excipients tels que fluidifiant, émulsifiant, arômes et/ou édulcorants

de 2,00 à 5,00 g.

5 10. Composition pharmaceutique orale selon l'une quelconque des revendications précédentes pour son utilisation comme laxatif pour le traitement de la constipation chez l'adulte caractérisée en ce que ladite composition est administrée en une quantité représentant un apport de macrogol réduit à 5 à 15 g par jour grâce à la protection de sa protection osmotique jusqu'au colon, site de son action thérapeutique.

10 11. Composition pharmaceutique orale selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 pour son utilisation selon la revendication 10, caractérisée en ce que son administration réduit les effets secondaires indésirables choisis parmi les crampes abdominales, les ballonnements et les flatulences.

15 12. Utilisation d'un véhicule constitué d'un enrobage anhydre et hydrophobe, lui-même constitué de composé gras d'origine végétale ayant un point de fusion compris entre 36 et 38°C pour préserver la pression osmotique du macrogol jusqu'au colon.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2016/053270

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/00 A61K9/06 A61K47/44 A61K31/77
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FR 2 852 843 A1 (IOUALALEN KARIM [FR]; RAYNAL ROSANNE [FR]) 1 October 2004 (2004-10-01) cited in the application	12
Y	claims 1-4 page 6, line 2	1-12
X	----- WO 2013/044085 A1 (SUBRAMANIAN VEERAPPAN SELLAPPAN [US]; KANNI PARANJOTHY [US]; VANGALA S) 28 March 2013 (2013-03-28) cited in the application	1,10-12
Y	dernière colonne du tableau, RB115-083A; page 31 ----- -/-	1-12



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 June 2017

Date of mailing of the international search report

30/06/2017

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Weiss, Marie-France

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2016/053270

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 911 038 A1 (SALSARULO ODETTE [FR]; SALSARULO GERARD [FR]) 28 April 1999 (1999-04-28) cited in the application page 1, lines 3-4 revendications -----	12
Y	MORRIS GORDON ET AL: "Cochrane Review: Osmotic and stimulant laxatives for the management of childhood constipation (Review)", EVIDENCE-BASED CHILD HEALTH: A COCHRANE REVIEW JOURNAL, vol. 8, no. 1, 1 January 2013 (2013-01-01) , pages 57-109, XP055273738, GB ISSN: 1557-6272, DOI: 10.1002/ebch.1893 cited in the application abstract -----	1-12
Y	SUPORN TREEPONGKARUNA ET AL: "A randomised, double-blind study of polyethylene glycol 4000 and lactulose in the treatment of constipation in children", BMC PEDIATRICS, BIOMED CENTRAL, LONDON, GB, vol. 14, no. 1, 19 June 2014 (2014-06-19), page 153, XP021190250, ISSN: 1471-2431, DOI: 10.1186/1471-2431-14-153 cited in the application abstract pages 2-3 page 8 conclusions -----	1-12
Y	ABUT E ET AL: "Administration of olive oil followed by a low volume of polyethylene glycol-electrolyte lavage solution improves patient satisfaction with right-side colonic cleansing over administration of the conventional volume of polyethylene glycol-electrolyte lavage solution for colonoscopy preparation", GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY, ELSEVIER, NL, vol. 70, no. 3, 1 September 2009 (2009-09-01), pages 515-521, XP026494054, ISSN: 0016-5107, DOI: 10.1016/J.GIE.2009.01.002 [retrieved on 2009-06-24] abstract -----	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2016/053270

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2852843	A1	01-10-2004	
		AU 2004224601 A1	07-10-2004
		CA 2519962 A1	07-10-2004
		EP 1605918 A2	21-12-2005
		FR 2852843 A1	01-10-2004
		JP 5072355 B2	14-11-2012
		JP 2006521334 A	21-09-2006
		KR 20060012576 A	08-02-2006
		MX PA05010217 A	28-03-2006
		NZ 542590 A	28-02-2009
		US 2007116728 A1	24-05-2007
		US 2010221298 A1	02-09-2010
		US 2015044297 A1	12-02-2015
		WO 2004084856 A2	07-10-2004
WO 2013044085	A1	28-03-2013	
		US 2014235730 A1	21-08-2014
		WO 2013044085 A1	28-03-2013
EP 0911038	A1	28-04-1999	
		AT 194498 T	15-07-2000
		DE 69800210 D1	17-08-2000
		DE 69800210 T2	15-03-2001
		DK 0911038 T3	27-11-2000
		EP 0911038 A1	28-04-1999
		ES 2150305 T3	16-11-2000
		FR 2769839 A1	23-04-1999
		GR 3034549 T3	31-01-2001
		HK 1020527 A1	25-05-2001
		JP 3459349 B2	20-10-2003
		JP H11189538 A	13-07-1999
		PT 911038 E	29-12-2000
		US 6221853 B1	24-04-2001

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2016/053270

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE INV. A61K9/00 A61K9/06 A61K47/44 A61K31/77 ADD.		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) A61K		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	FR 2 852 843 A1 (IOUALALEN KARIM [FR]; RAYNAL ROSANNE [FR]) 1 octobre 2004 (2004-10-01) cité dans la demande	12
Y	revendications 1-4 page 6, ligne 2	1-12

X	WO 2013/044085 A1 (SUBRAMANIAN VEERAPPAN SELLAPPAN [US]; KANNI PARANJOTHY [US]; VANGALA S) 28 mars 2013 (2013-03-28) cité dans la demande	1,10-12
Y	dernière colonne du tableau, RB115-083A; page 31	1-12

-/-		
☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents ☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
* Catégories spéciales de documents cités:		
"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée	"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "&" document qui fait partie de la même famille de brevets	
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale	
23 juin 2017	30/06/2017	
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Weiss, Marie-France

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	EP 0 911 038 A1 (SALSARULO ODETTE [FR]; SALSARULO GERARD [FR]) 28 avril 1999 (1999-04-28) cité dans la demande page 1, lignes 3-4 revendications	12
Y	----- MORRIS GORDON ET AL: "Cochrane Review: Osmotic and stimulant laxatives for the management of childhood constipation (Review)", EVIDENCE-BASED CHILD HEALTH: A COCHRANE REVIEW JOURNAL, vol. 8, no. 1, 1 janvier 2013 (2013-01-01) , pages 57-109, XP055273738, GB ISSN: 1557-6272, DOI: 10.1002/ebch.1893 cité dans la demande abrégé	1-12
Y	----- SUPORN TREEPONGKARUNA ET AL: "A randomised, double-blind study of polyethylene glycol 4000 and lactulose in the treatment of constipation in children", BMC PEDIATRICS, BIOMED CENTRAL, LONDON, GB, vol. 14, no. 1, 19 juin 2014 (2014-06-19), page 153, XP021190250, ISSN: 1471-2431, DOI: 10.1186/1471-2431-14-153 cité dans la demande abrégé pages 2-3 page 8 conclusions	1-12
Y	----- ABUT E ET AL: "Administration of olive oil followed by a low volume of polyethylene glycol-electrolyte lavage solution improves patient satisfaction with right-side colonic cleansing over administration of the conventional volume of polyethylene glycol-electrolyte lavage solution for colonoscopy preparation", GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY, ELSEVIER, NL, vol. 70, no. 3, 1 septembre 2009 (2009-09-01), pages 515-521, XP026494054, ISSN: 0016-5107, DOI: 10.1016/J.GIE.2009.01.002 [extrait le 2009-06-24] abrégé	1-12

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2016/053270

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
FR 2852843	A1	01-10-2004	AU	2004224601 A1	07-10-2004
			CA	2519962 A1	07-10-2004
			EP	1605918 A2	21-12-2005
			FR	2852843 A1	01-10-2004
			JP	5072355 B2	14-11-2012
			JP	2006521334 A	21-09-2006
			KR	20060012576 A	08-02-2006
			MX	PA05010217 A	28-03-2006
			NZ	542590 A	28-02-2009
			US	2007116728 A1	24-05-2007
			US	2010221298 A1	02-09-2010
			US	2015044297 A1	12-02-2015
			WO	2004084856 A2	07-10-2004

WO 2013044085	A1	28-03-2013	US	2014235730 A1	21-08-2014
			WO	2013044085 A1	28-03-2013

EP 0911038	A1	28-04-1999	AT	194498 T	15-07-2000
			DE	69800210 D1	17-08-2000
			DE	69800210 T2	15-03-2001
			DK	0911038 T3	27-11-2000
			EP	0911038 A1	28-04-1999
			ES	2150305 T3	16-11-2000
			FR	2769839 A1	23-04-1999
			GR	3034549 T3	31-01-2001
			HK	1020527 A1	25-05-2001
			JP	3459349 B2	20-10-2003
			JP	H11189538 A	13-07-1999
			PT	911038 E	29-12-2000
			US	6221853 B1	24-04-2001
