

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

②①

N° 81 06560

⑤④ Composition thérapeutique utile comme topique digestif.

⑤① Classification internationale (Int. Cl. ³). A 61 K 33/06.

②② Date de dépôt..... 1^{er} avril 1981.

③③ ③② ③① Priorité revendiquée :

④① Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. — « Listes » n° 40 du 8-10-1982.

⑦① Déposant : Société anonyme dite : LABORATOIRES HUMAN-PHARM, SA, résidant en France.

⑦② Invention de : Jacques Bodin et Arlette Chardin.

⑦③ Titulaire : *Idem* ⑦①

⑦④ Mandataire : Cabinet Beau de Loménie,
55, rue d'Amsterdam, 75008 Paris.

Composition thérapeutique utile comme topique digestif

La présente invention concerne une nouvelle composition thérapeutique douée de propriétés couvrantes et thixotropiques et qui est utile comme topique digestif, notamment dans le domaine des pansements gastriques.

5 Selon l'invention, on préconise une composition thérapeutique constituée par une association synergétique d'au moins deux substances minérales, utile comme topique digestif et offrant l'avantage de pouvoir être administrée dans les cas de diabète et de régime.

10 La composition selon l'invention est en particulier applicable dans le traitement et la prévention des ulcères gastriques, oesophagites, hernies hiatales, reflux gastro-oesophagien, gastrites, ulcères duodénaux, duodénites, entérites, entérocolites, colites, colopathies, rectites et diarrhées aiguës d'origine
15 bactérienne ou virale, tant chez l'adulte que chez l'enfant. Elle favorise la régénération des muqueuses et, en raison de ses propriétés couvrantes, autorise la cicatrisation de l'épithélium qu'elle protège.

Cette composition est caractérisée en ce qu'elle
20 renferme, en association avec un excipient physiologiquement acceptable, au moins deux substances minérales en tant qu'ingrédients actifs :

A - un moyen couvrant et thixotrope en suspension, de préférence l'oxyde de titane, et
25 B - un moyen antiacide, notamment choisi parmi l'ensemble constitué par CaCO_3 , MgO , MgCO_3 , Al_2O_3 , $\text{Al}(\text{OH})_3$, le phosphate d'aluminium et BaCO_3 ,

le rapport pondéral des moyens A - B étant compris entre (1 : 10)
30 et (10 : 1).

Au niveau de l'estomac, le moyen A agit sur le plan mécanique en tant qu'agent couvrant et isolant de la muqueuse par rapport au contenu stomacal et sur le plan thérapeutique en tant qu'agent favorisant la régénération de la muqueuse
35 et permettant la cicatrisation de l'épithélium, et le moyen B intervient par son pouvoir antiacide. Les moyens A et B agissent

de la même façon sur les autres muqueuses du système digestif. Le moyen A préféré est la variété anatase de TiO_2 et le moyen B préféré est CaCO_3 .

- Selon une autre caractéristique de l'invention,
- 5 la composition thérapeutique peut renfermer en outre une charge minérale C et/ou un agent gélifiant D.

- Le moyen C est un agent favorisant le transit intestinal et qui a un effet synergétique avec l'ensemble A et B sur le pouvoir couvrant et protecteur, d'une part, et les propriétés thixotropiques, d'autre part. Le rapport pondéral C - A est compris entre (1 : 90) et (1 : 10) et avantageusement entre (1 : 50) et (1 : 20). De façon avantageuse, le moyen C sera choisi parmi l'ensemble constitué par l'argile, la bentonite et la montmorillonite. On a observé à ce sujet que le talc et le mica (sub-
- 10 tances qui pourraient être intéressantes en raison de leur propriété lubrifiante) ne conviennent pas en tant que moyen C dès lors que leur utilisation dans la composition selon l'invention diminue les propriétés thixotropiques.

- Le moyen gélifiant D que l'on peut utiliser est
- 20 avantageusement choisi parmi l'ensemble constitué par les pectines et les dérivés cellulosiques, notamment les éthers de cellulose et la carboxyméthylcellulose. Le rapport pondéral D - A préféré est compris entre (1 : 50) et (1 : 20).

- La composition selon l'invention peut être
- 25 administrée en thérapeutique humaine et vétérinaire, notamment sous forme de comprimés, de capsules, de suspensions aqueuses et de gels, par voie orale, et, le cas échéant, sous forme de suppositoires, par voie rectale.

- D'autres avantages et caractéristiques de l'inven-
- 30 tion seront mieux compris à la lecture qui va suivre d'exemples de réalisation nullement limitatifs, mais donnés à titre d'illustration. L'exemple 1 ci-après constitue le meilleur mode de mise en oeuvre.

EXEMPLE 1

- 35 On prépare une composition utile comme topique digestif, à partir des moyens A à D et des excipients donnés dans la formulation suivante :

FORMULATION I

	<u>moyen A</u> :	TiO ₂ (anatase)	9 g
	<u>moyen B</u> :	CaCO ₃	3 g
	<u>moyen C</u> :	argile	0,25 g
5	<u>moyen D</u> :	carboxyméthylcellulose	0,30 g
	<u>excipients</u> :	glycérine	20 g
		saccharinate de sodium	0,025 g
		p-hydroxybenzoate de méthyle	0,13 g
		p-hydroxybenzoate de propyle	0,02 g
10		arôme citron	0,08 g
		arôme framboise	0,168 g
		colorant (Rouge 2G à 1 % poids/volume)	0,2 g
		eau distillée, q.s.p.	100 g
15	Dans de l'eau distillée, on introduit successi-		
	vement (i) le saccharinate de sodium, (ii) le parahydroxybenzoate		
	de méthyle puis le parahydroxybenzoate de propyle, (iii) la glycérine,		
	(iv) le moyen D, la CMC, (v) le moyen C, argile commercialisée sous		
	le nom de "VEEGUM HV", (vi) le moyen B, le carbonate de calcium,		
20	(vii) le moyen A, l'oxyde de titane, (viii) l'arôme citron, commer-		
	cialisé sous la nomenclature de "GIVAUDAN 60863-76", l'arôme fram-		
	boise, commercialisé sous la nomenclature de "IFF 6K 103" et le colo-		
	rant, puis (ix) de l'eau distillée en quantité suffisante pour obte-		
	nir une composition d'un poids total de 100 g qui est notamment		
25	présentée sous forme de gel.		

EXEMPLE 2

On prépare une composition utile comme topique digestif selon l'invention dans laquelle TiO₂ (moyen A), CaCO₃ (moyen B), bentonite (moyen C) et pectine (moyen D) sont dans le rapport pondéral (30 : 30 : 1 : 1).

EXEMPLE 3

Comme indiqué à l'exemple 2, on prépare une composition utile comme topique digestif selon l'invention dans laquelle le rapport pondéral TiO₂ - CaCO₃ - argile - CMC est de (90 : 20 : 2 : 3).

EXEMPLES 4 à 9

En procédant comme indiqué à l'exemple 1, mais en remplaçant les 3 g de CaCO_3 par 4 g de MgO , 10 g de phosphate d'aluminium, 5 g de Al_2O_3 , 4 g de MgCO_3 , 4 g de BaCO_3 et respectivement 5 g de $\text{Al}(\text{OH})_3$, on obtient des compositions (exemples 4 à 9) selon l'invention utiles comme topiques digestifs.

On a résumé ci-après une partie des essais qui ont été entrepris avec la composition selon l'invention, en ce qui concerne son pouvoir couvrant.

10 Le principe de la recherche d'un pouvoir couvrant repose sur la connaissance que, chez le rat soumis à un jeûne prolongé, l'administration d'un topique digestif, en tant que pansement gastrique, entraîne un dépôt médicamenteux que l'on peut apprécier après sacrifice des animaux et étalement des estomacs. Selon deux
15 temps de mesure, le sacrifice des animaux intervenant 0,5 h et 4 h après administration :

50 rats mâles Wistar pesant chacun 300 g sont mis à jeun pendant 48 h, l'eau de boisson étant laissée ad libitum, puis répartis en lots comme suit :

- 20
- 2 lots témoins (de 5 animaux chacun)
 - 2 lots de 10 animaux chacun pour la composition de l'exemple 1 ci-dessus, et
 - 2 lots de 10 animaux chacun pour un topique digestif connu de référence (composition renfermant 55 % en poids de phosphate
25 d'aluminium colloïdal).

Tous les animaux reçoivent 5 ml d'eau par tubage gastrique, 30 min avant l'administration des compositions à étudier, afin d'éliminer tout résidu stomacal. La composition de l'exemple 1
30 et la composition de référence sont administrées par tubage gastrique sous un volume de 1 ml pour 100 g de poids corporel, les lots témoins étant traités dans les mêmes conditions avec de l'eau ordinaire. Le sacrifice des animaux intervient 0,5 h et 4 h après l'administration.

Après sacrifice (rupture de la nuque), les estomacs sont prélevés et fendus suivant la grande courbure. Ils sont nettoyés de l'excédent éventuel de composition (cas de la mesure à 0,5 h) par cinq immersions successives dans un soluté aqueux isotonique de NaCl. Ils sont alors étalés et le pouvoir couvrant est apprécié par l'intensité du dépôt médicamenteux au niveau du rumen (R) et au niveau de la partie glandulaire (G) de l'estomac, selon la cotation suivante :

- 0 : absence de dépôt,
 1 : dépôts ponctuels,
 2 : dépôts nets,
 3 : dépôts importants,
 4 : dépôts généralisés.

Les résultats consignés dans le tableau I ci-après (qui donne les sommes des scores individuels, selon la cotation sus-décrite), montrent que : (i) après 0,5 h, la composition de l'exemple 1 et la composition de référence ont pratiquement le même pouvoir couvrant (les deux compositions étant encore en partie présentes dans l'estomac) et (ii) après 4 h, la composition selon l'exemple 1 a un pouvoir couvrant supérieur à celui de la composition de référence.

TABLEAU I
POUVOIR COUVRANT

Composition	0,5 h après administration			4 h après administration		
	R	G	R + G	R	G	R + G
eau (témoins)	0	0	0	0	0	0
A (référence)	35	18	53	9	8	17
exemple 1	31	21	52	13	15	28

Notes :

R : rumen

G : partie glandulaire

R + G : somme de R et G

A : composition de référence ayant la formulation suivante pour 100 g :

	- phosphate d'aluminium colloïdal	55 g
	- parahydroxybenzoate de méthyle	0,11 g
5	- parahydroxybenzoate de propyle	0,04 g
	- acide sorbique	0,15 g
	- saccharose	15 g
	- autres excipients :	
10	pectine, agar-agar, essence d'orange et eau	qsp 100 g

R E V E N D I C A T I O N S

1. Composition thérapeutique utile comme topique digestif, comprenant comme ingrédients actifs des substances minérales, et douée de propriétés couvrantes et thixotropiques, caractérisée en ce qu'elle renferme, en association avec un excipient physiologiquement acceptable, au moins deux substances minérales :

A - un moyen couvrant et thixotrope en suspension, de préférence l'oxyde de titane, et

B - un moyen anti-acide, notamment choisi parmi l'ensemble constitué par CaCO_3 , MgO , le phosphate d'aluminium, Al_2O_3 , $\text{Al}(\text{OH})_3$, MgCO_3 et BaCO_3 ,

le rapport pondéral A - B étant compris entre (1:10) et (10:1), et de préférence entre (1:1) et (10:1).

2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que, outre les moyens A et B, elle renferme un moyen C favorisant le transit intestinal et choisi notamment parmi l'ensemble constitué par l'argile, la bentonite et la montmorillonite, la rapport pondéral C - A étant compris entre (1:90) et (1:10) et avantageusement entre (1:50) et (1:20).

3. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que, outre les moyens A et B, elle renferme un moyen gélifiant D, notamment choisi parmi la pectine et les dérivés de cellulose, le rapport pondéral D - A étant compris entre (1:50) et (1:20).

4. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle renferme

A - de l'oxyde de titane,

B - un moyen anti-acide, notamment choisi parmi l'ensemble constitué par CaCO_3 , MgO , le phosphate d'aluminium, Al_2O_3 , $\text{Al}(\text{OH})_3$, MgCO_3 et BaCO_3 , le rapport pondéral A - B étant compris entre (1:10) et (10:1), et de préférence entre (1:1) et (10:1),

C - un moyen favorisant le transit intestinal choisi parmi l'ensemble constitué par l'argile, la bentonite et la montmorillonite, le rapport pondéral C - A étant compris entre (1:50) et (1:20), et

D - un moyen gélifiant notamment choisi parmi l'ensemble constitué par la pectine et la carboxyméthylcellulose, le rapport pondéral D - A étant compris entre (1:50) et (1:20).

5. Composition selon la revendication 4, caractérisée en ce qu'elle renferme en pourcentage en poids par rapport au poids de ladite composition 9% de TiO_2 , 3% de CaCO_3 , 0,25% d'argile et 0,30% de carboxyméthylcellulose.