

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 81 14081

(54) Composition pharmaceutique anti-reflux et anti-acide.

(51) Classification internationale (Int. Cl.³). A 61 K 33/42; C 01 B 25/32.

(22) Date de dépôt..... 20 juillet 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° 3 du 21-1-1983.

(71) Déposant : PIERRE FABRE SA. — FR.

(72) Invention de : Jean-Christian Trombe, Gilbert Bonel, Gérard Montel, François Fauran, Elie
Leverd et Francis Mayne.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Regimbeau, Corre, Martin et Schrimpf,
26, av. Kléber, 75116 Paris.

La présente invention concerne une nouvelle composition pharmaceutique à la fois destinée à la prévention des effets nocifs du reflux acide gastro-oesophagien ainsi qu'à la neutralisation de l'hyperacidité gastrique.

5 Conformément à la présente invention, une telle composition pharmaceutique se trouve caractérisée par le fait qu'elle contient au moins une apatite carbonatée et au moins une substance physiologiquement acceptable et apte à former un gel en milieu acide.

10 Les apatites carbonatées susceptibles d'être utilisées dans les compositions selon l'invention peuvent être répertoriées en deux grandes catégories principales :

- les apatites carbonatées de type A contiennent des ions carbonate substitués aux ions hydroxyle du réseau de l'hydroxyapatite.
- 15 • les apatites carbonatées de type B contiennent des ions carbonate substitués aux ions phosphate du réseau de la phosphoapatite.

Il existe enfin des apatites carbonatées de type AB, d'origine naturelle ou synthétique, qui contiennent simultanément des ions carbonate présents par substitution dans les deux types de sites hydroxyle et phosphate. Ces

20

apatites carbonatées de type AB peuvent également être utilisées dans les compositions selon l'invention.

De façon générale, les apatites carbonatées d'origine naturelle sont des apatites carbonatées appartenant au type B. Ces apatites carbonatées naturelles interviennent soit dans la partie minérale des tissus calcifiés, soit dans les gisements de phosphates.

Parmi les apatites carbonatées de type B on distingue encore les trois sous-classes suivantes en fonction de la nature exacte de la substitution carbonate $\longleftrightarrow$ phosphate.

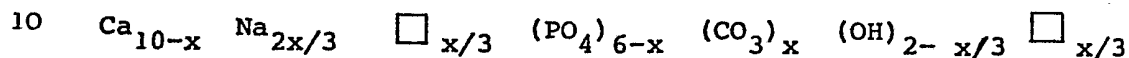
- . Type B α : la substitution $\text{CO}_3^{2-} \longleftrightarrow \text{PO}_4^{3-}$ s'effectue seule.
- . Type B β : la substitution $\text{CO}_3^{2-} \longleftrightarrow \text{PO}_4^{3-}$ fait intervenir la présence d'ions fluorure.
- . Type B γ : la substitution $\text{CO}_3^{2-} \longleftrightarrow \text{PO}_4^{3-}$ est accompagnée d'une substitution couplée $\text{Ca}^{2+} \longleftrightarrow \text{Na}^+$

A chacune de ces sous-classes d'apatites carbonatées du type général B correspond dans l'état actuel des connaissances une teneur maximale en ions CO_3^{2-} mentionnée dans le tableau ci-après.

APATITE CARBONATEE	TENEUR MAXIMALE EN ions CO_3^{2-}
Type B α	14,6 %
Type B β	12,3 %
Type B γ	22,3 %

Selon une caractéristique particulière de la présente invention, on utilisera avantageusement une apatite carbonatée de type B γ , compte tenu de sa forte teneur maximale en ions carbonate.

5 Selon une autre caractéristique plus spécifique de la présente invention, on utilisera une apatite sodophosphocalcique carbonatée répondant à la formule générale

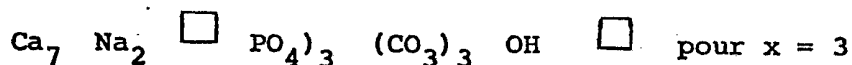


dans laquelle : les carrés vides affectés du coefficient $x/3$ représentent des lacunes dans le réseau de l'apatite, et

$$0 \leq x \leq 3$$

15

Cette formule générale admet donc les deux formules limites suivantes :



A l'intérieur de ces limites ($0 \leq x \leq 3$) la substitution des ions phosphate du réseau par des ions carbonate est aisément mise en évidence par la variation des paramètres cristallographiques qui passent de :

$$30 \quad \underline{a} = 9,42_1, \quad \underline{c} = 6,88_3 \text{ \AA} \quad \text{pour } x = 0 \text{ à}$$

$$\underline{a} = 9,29_2, \quad \underline{c} = 6,92_4 \text{ \AA} \quad \text{pour } x = 3$$

En outre, cette substitution peut être contrôlée par spectrométrie d'absorption infra-rouge et par analyse

chimique.

La préparation des apatites carbonatées de type B, contenant d'importantes quantités en ions carbonate, est généralement réalisée par une méthode de double décomposition en milieu aqueux à un pH compris entre 6 et 12, entre une solution d'ions Ca^{++} et une solution d'ions phosphate et carbonate. Cette synthèse s'effectue à une température comprise entre la température ordinaire (20°C) et 100°C (voir par exemple Ann. Chim., 8, (1973), 289 et C.R. Acad. Sci. Paris ; 287C, (1978), 321).

Par ailleurs, on distingue deux modes de préparation, suivant que la solution d'ions Ca^{++} est ajoutée au mélange carbonate plus phosphate (méthode directe), ou bien inversement. La méthode "inverse" présente un avantage par rapport à la méthode "directe" : elle conduit, en effet, à un échantillon solide dans lequel le rapport $\text{CO}_3^{2-} / \text{PO}_4^{3-}$ atomique est proche de celui des solutions réactantes, alors que la méthode directe requiert dans les solutions réactantes un très large excès d'ions carbonate (voir par exemple Ann. Chim. 8, (1973), 251).

Dans le cas de la préparation d'apatites carbonatées de type B phospho-calco-sodées, les sels utilisés seront les sels de sodium : phosphate disodique et carbonate disodique. Le pH sera maintenu dans un domaine compris entre 6 et 12 par addition de soude.

Les apatites carbonatées évoquées ci-dessus, et plus particulièrement les apatites carbonatées de type B contenant de préférence des ions Na^+ présentent en milieu acide un fort pouvoir neutralisant à la fois rapide et prolongé. Cette propriété a notamment été mise en évidence dans une autre demande de brevet français déposée ce même jour au nom de la demanderesse.

Le second constituant essentiel de la composition selon l'invention, à savoir la substance physiologiquement acceptable doit être choisie de manière à pouvoir former un gel en milieu acide. A titre d'exemples non limitatifs de telles substances gélifiantes et épaississantes, on mentionnera de façon générale les algines, c'est-à-dire aussi bien l'acide alginique que tous les autres alginates tels que l'alginate de sodium et autres dérivés convenables. On mentionnera également à titre d'exemples de substances physiologiquement acceptables et aptes à former un gel en milieu acide, les substances à base de cellulose et en particulier des mélanges de cellulose et de diverses gommés telles que par exemple, de préférence le mélange cellulose/gomme adragante.

On notera que, dans la pratique, en faisant appel à un mélange constitué par 1,8 % de cellulose constituée par un dérivé commercialisé sous la dénomination AVICEL RC 591 par la Société SEPIC (à savoir un mélange de carboxyméthylcellulose sodique et de cellulose micro-cristalline) et de 2 % en poids de gomme adragante, on obtient des résultats tout à fait satisfaisants.

Dans les compositions pharmaceutiques objet de la présente invention, l'apatite carbonatée remplit deux fonctions essentielles, à savoir :

- . en milieu acide, par décomposition des ions carbonate, l'apatite carbonatée génère de l'anhydride carbonique. La quantité ainsi disponible d'anhydride carbonique est naturellement fonction de la quantité initiale de carbonate incluse dans l'apatite.
- . toujours en milieu acide, l'apatite carbonatée révèle un pouvoir tampon fort intéressant.

Lors de l'ingestion de la composition pharmaceutique selon l'invention, cette dernière réagit avec le milieu acide stomacal au contact duquel la substance physiologiquement acceptable forme un gel. Ce gel se
5 trouve allégé par l'anhydride carbonique obtenu par réaction du milieu acide stomacal sur l'apatite carbonatée, et l'on obtient ainsi la formation d'un gel surnageant à la surface du liquide gastrique. Par ailleurs, ce gel tapisse la zone cardio-tubérositaire et remonte
10 dans l'oesophage en cas de reflux.

La composition pharmaceutique selon l'invention présente donc un excellent pouvoir couvrant et une forte adhésivité à la muqueuse. De surcroît son action anti-acide et tampon permet d'ajuster et de maintenir l'acidité
15 du milieu stomacal dans une gamme de pH favorable en évitant une alcalinisation excessive ou une génération d'hyperacidité secondaire.

Les compositions selon l'invention peuvent donc être utilisées de façon satisfaisante dans diverses
20 médications stomacales. Elles permettent en particulier le traitement du reflux gastro-oesophagien de gastralgies, de dyspepsies, d'hyperchlorhydries, d'ulcères et d'aérophagies.

On notera en particulier que l'utilisation de l'apatite carbonatée ou de mélanges apatite carbonatée/carbonate de calcium dans une composition selon l'invention présentent
25 par rapport à l'utilisation du carbonate de calcium un certain nombre d'avantages décisifs. Tout d'abord, le pouvoir anti-acide des compositions selon l'invention est supérieur à celui des compositions de la technique antérieure contenant
30 du carbonate de calcium. On notera en effet que par l'utilisation de l'apatite carbonatée, pour une même quantité d'anhydride carbonique générée au contact du milieu stomacal, on obtient un pouvoir anti-acide nettement supérieur.

L'utilisation de l'apatite carbonatée permet également de déplacer le palier de neutralisation du pH 6 correspondant au carbonate de calcium vers des pH inférieurs ce qui supprime l'effet "rebond" ou "l'hyper-acidité gastrique".

On notera enfin que, le palier de neutralisation de l'apatite carbonatée se trouve fort éloigné du pH d'activité protéolytique maximale de la pepsine.

Les compositions pharmaceutiques objet de la présente invention peuvent se présenter aussi bien sous forme sèche que sous forme liquide. On indiquera ci-après quelques exemples non limitatifs de formes galéniques et de dosages à propos desquels il convient de noter que, en particulier pour ce qui concerne les formes liquides, et notamment les formes de suspensions buvables, on ajoutera de préférence à l'apatite, qui est un sel insoluble, un bicarbonate tel que le bicarbonate de sodium ou tout autre carbonate équivalent, afin d'assurer durant le temps de péremption de la forme galénique la permanence d'anhydride carbonique potentiel responsable de l'allègement et de la remontée de la substance gélifiée.

Exemple 1 (granulés et comprimés)

	Apatite carbonatée titrant env.10 % en carbonate	0,135 g
	Acide alginique	0,200 g
25	Hydroxyde d'aluminium colloïdal	0,030 g
	Silice précipitée hydratée amorphe	0,130 g
	Saccharose	0,880 g
	Lactose	0,220 g
30	Polyvidone excipient	0,090 g

	Hydrocarbonate de magnésium	0,040 g
	Acide citrique	0,008 g
	Eau	q.s.
	Carbonate de sodium	0,040 g
5	Stéarate de magnésium	0,007 g
	Aromatisants	q.s.

Exemple 2 (poudre)

	Apatite carbonatée titrant env.10 % en carbonate	7,614 g
	Acide alginique	11,331 g
10	Hydroxyde d'aluminium colloïdal	1,700 g
	Silice précipitée hydratée amorphe	7,365 g
	Lactose	12,464 g
	Polyvidone excipient	5,100 g
	Hydrocarbonate de magnésium	2,266 g
15	Acide citrique	0,453 g
	Carbonate de sodium	2,266 g
	Aromatisants	q.s.
	Saccharose	q.s. 100 g

Exemple 3 (gélule)

20	Apatite carbonatée titrant env.10 % en carbonate	0,135 g
	Acide alginique	0,200 g
	Hydroxyde d'aluminium colloïdal	0,030 g
	Silice précipitée hydratée amorphe	0,130 g
	Hydrocarbonate de magnésium	0,040 g
25	Stéarate de magnésium	q.s.p. 1 gélule

Exemple 4 (suspension buvable)

	Hydroxyde d'aluminium colloïdal	0,359 g
	Acide alginique, sous forme de sel de sodium	2,390 g
	Silice précipitée, hydratée, amorphe	1,555 g
5	Hydrocarbonate de magnésium	0,478 g
	Apatite carbonatée titrant env.10 % en carbonate..	8,160 g
	Bicarbonate de sodium	2 g
	Cellulose ⁽⁺⁾	1,800 g
	Carboxyméthylcellulose sodique ⁽⁺⁾	0,200 g
10	P.hydroxybenzoate de méthyle sodé ⁽⁺⁺⁾	0,100 g
	P.hydroxybenzoate de propyle sodé ⁽⁺⁺⁾	0,050 g
	Agents édulcorants, aromatisants, colorants	q.s.
	Eau purifiée	q.s.p...100 g

(+) ou tout autre agent de mise en suspension tel que
 15 gommes, autres dérivés cellulosesiques, carbomère
 polyvinylique, etc..

(++) ou tout autre système conservateur anti-microbien
 convenable.

Exemple 5 (suspension buvable)

20	Hydroxyde d'aluminium colloïdal	0,359 g
	Cellulose ⁽⁺⁺⁺⁾	1,800 g
	Gomme adragante	2,000 g
	Silice précipitée hydratée amorphe	1,555 g
	Hydrocarbonate de magnésium	0,478 g
25	Apatite carbonatée titrant env.10 % en carbonate..	8,160 g
	Bicarbonate de sodium	2 g
	Cellulose ⁽⁺⁾	1,800 g
	Carboxyméthylcellulose sodique ⁽⁺⁾	0,200 g
	P.hydroxybenzoate de méthyle sodé ⁽⁺⁺⁾	0,100 g

10 Bien entendu, la présente invention ne se limite pas
aux exemples particuliers qui n'ont été mentionnés qu'à
simple titre d'illustration, mais il est parfaitement
possible, sans pour autant sortir du cadre de la présente
invention, d'en imaginer un certain nombre de variantes,
15 en particulier pour ce qui concerne la substance polymère
physiologiquement acceptable et formatrice de gels en
milieu acide.

REVENDICATIONS

- 1) Composition pharmaceutique pour la prévention des effets nocifs du reflux acide gastro-oesophagien et de l'hyperacidité gastrique, caractérisée en ce qu'elle contient au moins une apatite carbonatée, ainsi qu'au
5 moins une substance physiologiquement acceptable et apte à former un gel en milieu acide.
- 2) Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que ladite apatite carbonatée est du type A dans lequel les ions carbonate sont substitués aux ions
10 hydroxyle du réseau de l'apatite.
- 3) Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que ladite apatite carbonatée est du type B dans lequel les ions carbonate sont substitués aux ions phosphate du réseau de l'apatite.
- 15 4) Composition selon la revendication 3, caractérisée en ce que ladite apatite carbonatée présente en outre une substitution partielle des ions calcium du réseau de l'apatite par des ions sodium.
- 5) Composition selon la revendication 1, caractérisée
20 en ce que ladite apatite carbonatée est du type AB dans lequel les ions carbonate sont présents par substitution dans les deux types de sites hydroxyle et phosphate.
- 6) Composition selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que ladite substance contient
25 au moins une algine.
- 7) Composition selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que ladite substance est constituée par un mélange de cellulose et de gomme adragante, de préférence un mélange contenant environ 50 %
30 en poids de chacun des deux constituants du mélange.

8) Composition selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisée en ce qu'elle contient en outre un carbonate soluble, tel que le bicarbonate de sodium.

5 9) Composition selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme liquide.

10) Composition selon la revendication 9, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme de suspension buvable stable.