

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication :
MA 31678 B1

(51) Cl. internationale :
**A61K 9/00; A61K 33/14;
A61K 35/02**

(43) Date de publication :
01.09.2010

(21) N° Dépôt :
32592

(22) Date de Dépôt :
05.02.2010

(30) Données de Priorité :
13.08.2007 EP 07291005.2

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :
PCT/FR2008/001185 12.08.2008

(71) Demandeur(s) :
• **IPSEN PHARMA S.A.S., 65, quai Georges Gorse F-92100 Boulogne-Billancourt (FR)**
• **FIRMENICH SA, Route des Jeunes 1 P.O. Box 239 CH-1211 Geneve 8 (CH)**

(72) Inventeur(s) :
BARRA, Jérôme ; LE HAZIF, Denis

(74) Mandataire :
SABA & CO

(54) Titre : **COMPOSITION THERAPEUTIQUE AROMATISEE A BASE D'ARGILE**

(57) Abrégé : LA PRÉSENTE INVENTION A POUR OBJET UNE COMPOSITION THÉRAPEUTIQUE AROMATISÉE CONTENANT UNE ARGILE COMME PRINCIPE ACTIF, ET CARACTÉRISÉE EN CE QUE L'ARGILE EST UNE SMECTITE DIOCTAÉDRIQUE ET L'ARÔME EST ENCAPSULÉ.

ABREGE

La présente invention a pour objet une composition thérapeutique aromatisée contenant une argile comme principe actif, et caractérisée en ce que l'argile est une smectite dioctaédrique et l'arôme est encapsulé.

(ONZE PAGES)

IPSEN PHARMA S.A.S.
et FIRMENICH SA.
P. P. SABA & CO., Casablanca



Composition thérapeutique aromatisée à base d'argile

La présente demande concerne une composition pharmaceutique aromatisée et contenant une smectite comme principe actif.

Une composition thérapeutique à base de smectite dénommée "diosmectite" existe et est commercialisée sous la marque Smecta®. Mais en raison du goût particulier de l'argile qui peut parfois gêner certains patients et les enfants en particulier, le problème était donc de trouver une nouvelle composition aromatisée et dont le goût reste prédominant par rapport au goût de l'argile. Pour résoudre ce problème, la déposante propose une nouvelle composition pharmaceutique aromatisée, à base de smectite et telle que définie ci-dessous.

La présente invention a donc pour objet une composition thérapeutique aromatisée contenant une argile comme principe actif, et caractérisée en ce que

- l'argile est une smectite dioctaédrique ; et
- l'arôme est encapsulé.

Une composition selon la présente invention peut être utilisée pour la prévention et/ou le traitement de certaines pathologies telles que le traitement symptomatique des douleurs liées aux affections oesogastroduodénales et coliques, les diarrhées aiguës et chroniques, la maladie coeliaque.

Les smectites représentent une famille particulière d'argile dans laquelle on trouve des espèces dioctaédriques telles que montmorillonite et beidellite, et des espèces trioctaédriques telle que hectorite et saponite.

L'argile utilisée selon l'invention est une smectite dioctaédrique. De préférence, la smectite dioctaédrique est une montmorillonite ou une beidellite ou une structure cristallographique intermédiaire entre les deux pôles cristallographiques : montmorillonite et beidellite. Cette structure cristallographique intermédiaire peut être proche du pôle montmorillonite et même très proche du pôle montmorillonite ; elle peut également être proche du pôle beidellite et même très proche du pôle beidellite. De préférence, une smectite selon l'invention est une montmorillonite ou une structure intermédiaire proche du pôle montmorillonite, et de manière très préférentielle très proche du pôle montmorillonite.

De manière préférentielle également, l'argile utilisée est la smectite dénommée "diosmectite" et commercialisée sous la marque Smecta®.

- 2 -

La composition thérapeutique selon la présente invention comprend "un composé ou une composition aromatisés", appelés "arôme". Le terme "arôme" tel qu'utilisé dans la présente demande couvre les composés ou compositions aromatisés habituellement utilisés dans l'industrie alimentaire, qu'ils soient d'origine naturelle ou synthétique. Il comprend des composés seuls ou des mélanges.

Des exemples spécifiques de tels composés peuvent être trouvés dans la littérature, comme par exemple dans Fenaroli's Handbook of Flavor Ingredients, 1975, CRC Press ; Synthetic Food adjuncts, 1947, M. B. Jacobs, édité par Van Nostrand ; ou Perfume and Flavor Chemicals, 1969, S. Arcander, Montclair, New Jersey (USA).

Ces composés sont bien connus de l'homme du métier dans le domaine des produits de consommation aromatisés ou parfumés, c'est-à-dire des produits de consommation traditionnellement aromatisés dont un parfum ou un arôme ou un goût a été apporté, ou des produits de consommation dont le goût a été modifié.

De manière préférentielle, l'arôme est un liquide hydrophobe, soluble dans les solvants organiques mais seulement très faiblement soluble dans l'eau.

De manière très préférentielle, l'arôme est caractérisé par un paramètre de solubilité de Hildebrand δ inférieur à $30 \text{ MPa}^{1/2}$. L'incompatibilité avec l'eau de la plupart des arômes et parfums peut être en fait exprimée par le biais du paramètre de solubilité de Hildebrand qui est en général inférieur à $25 \text{ MPa}^{1/2}$ alors que le même paramètre pour l'eau est de $48 \text{ MPa}^{1/2}$ et pour les alcanes de $15-16 \text{ MPa}^{1/2}$. Ce paramètre fournit une échelle de polarité utile corrélé à une densité d'énergie cohésive des molécules. Pour qu'un mélange spontané se produise, la différence de solubilité des molécules à mélanger doit être maintenue au minimum. Le handbook des paramètres de solubilité (Handbook of Solubility Parameters, A. F. M. Barton, CRC Press, Boca Raton, 1991) donne une liste de valeurs de δ pour un grand nombre de produits chimiques mais également des méthodes recommandées de contribution de groupes permettant de calculer les valeurs δ pour des structures chimiques complexes.

De préférence également, l'arôme est sous forme liquide, volatile ou labile, avec un log P compris dans la fourchette de -2 à 7, et de manière très préférentielle, de 2 à 6.

De manière préférentielle également, une composition selon la présente invention comprend, en tant qu'arôme, des extraits naturels, des huiles essentielles ou un mélange de ces derniers.

- 3 -

Comme arôme approprié, on peut citer les arômes traditionnels tels que réglisse, fruits exotiques, fruits rouges, les extraits d'agrumes tels que citron (vert, jaune), orange, pamplemousse, ou les huiles de mandarine ou café, thé, menthe, cacao, vanille/caramel ou des huiles essentielles d'herbes et de d'épices, ou bien encore des arômes dits "modernes" tels que coca, thé vert, crème brûlée.

De préférence, une composition selon l'invention comprend au moins un arôme encapsulé différent de la vanille.

Les arômes sont de préférence choisis parmi les parfums traditionnels tels que réglisse, fruits exotiques, fruits rouges, les extraits d'agrumes, vanille/caramel/chocolat mais également des parfums dit "modernes" tels coca, thé vert, crème brûlée.

De préférence, l'arôme est choisi parmi les arômes vanille/caramel/chocolat et extraits d'agrumes et de manière très préférentielle, vanille/caramel/chocolat et orange, citron, pamplemousse ou clémentine.

De préférence également, l'arôme est un mélange d'arômes, et de manière très préférentielle un mélange d'arômes vanille et orange.

L'arôme peut être mélangé avec des solvants, des adjuvants, des additifs et/ou d'autres ingrédients, par exemple ceux couramment utilisés dans l'industrie des arômes et/ou de l'alimentaire.

L'arôme selon la présente invention est de préférence encapsulé dans une matrice vitreuse (matrice d'encapsulation) d'hydrate(s) de carbone.

Comme constituant(s) de la matrice d'encapsulation, on peut utiliser tout sucre ou dérivé du sucre qui peut être transformé par des techniques d'extrusion afin de former un solide extrudé sec. Des exemples particuliers de constituants appropriés peuvent être choisis parmi les produits suivants : sucrose, glucose, lactose, levulose, fructose, maltose, ribose, dextrose, isomalt, sorbitol, mannitol, xylitol, lactitol, maltitol, pentatol, arabinose, pentose, xylose, galactose, hydrolysats d'amidon hydrogéné, maltodextrine, Stabilite (nom commercial ; origine : SPI Polyols, USA), agar-agar, carraghénane, d'autres gommes, polydextrose et les dérivés et mélanges des ces derniers.

De préférence, la maltodextrine ou des mélanges de maltodextrine et d'au moins un produit choisi parmi : sucrose, glucose, lactose, levulose, maltose, fructose, isomalt, sorbitol, mannitol, xylitol, lactitol, maltitol et hydrolysats d'amidon hydrogéné sont utilisés. De manière très préférentielle, la matrice est constituée de maltodextrine ou de

mélange de maltodextrine et d'au moins un produit choisi parmi : sucrose, maltose, isomalt, maltitol et hydrolysats d'amidon hydrogéné. De manière très préférentielle également, la matrice est constituée de maltodextrine et de sucrose.

De préférence, la maltodextrine a un équivalent-dextrose (DE, Dextrose equivalent) au dessus de 5 et inférieur à 20.

Un émulsifiant tel que la lécithine, et/ou un plastifiant, typiquement de l'eau, peuvent être ajoutés au mélange si nécessaire.

Le produit ou la composition aromatisés selon l'invention, qui sont extrudés, peuvent être préparés par n'importe quelle méthode standard. Par exemple, les procédés décrits dans les brevets US 4,610,890 et US 4,707,367, dont le contenu est incorporé par référence, sont appropriés pour fournir des arômes encapsulés tels qu'utilisés dans la présente invention.

De préférence également, l'arôme est présent à un taux d'au moins 10 % en poids exprimé en matière sèche, par rapport au poids total (exprimé en matière sèche) de la matrice d'encapsulation, et de préférence à un taux compris entre 15 et 35 %.

Une composition selon l'invention comprend de préférence de 70 à 90 % en poids de principe actif, et de manière très préférentielle de 75 à 85 %, par rapport au poids total de la composition.

De manière préférentielle également, une composition selon l'invention comprend de 0,1 à 3 % en poids d'arôme encapsulé par rapport au poids total de la composition, et très préférentiellement de 0,3 à 2,5 %. De manière très préférentielle également, une composition selon l'invention comprend de 0,5 à 2 % en poids d'arôme encapsulé par rapport au poids total de la composition.

Une composition thérapeutique selon la présente invention peut se présenter sous différentes formes solides comme par exemple des poudres, des granules, des comprimés ou des gélules. Les supports solides appropriés peuvent être, par exemple, le talc, les sucres, le lactose, la dextrine, la gélatine, la cellulose et ses esters.

Dans une composition thérapeutique selon la présente invention, on peut également trouver d'autres additifs tels que des agents colorants, édulcorants, lubrifiants, glidants. Une composition selon la présente invention peut également contenir des minéraux.

Le ou les agents colorants utilisés selon la présente invention peuvent être tout type de colorants habituellement utilisé dans l'alimentaire et/ou la pharmacie. Parmi les agents édulcorants, on peut citer par exemple la saccharine, l'aspartame, la maltodextrine, les monosaccharides tels fructose ou glucose, les disaccharides tels saccharose. Parmi les agents lubrifiants, on peut citer par exemple le talc. Parmi les agents glidants, on peut citer le saccharose.

L'apport en minéraux peut consister par exemple en l'ajout de sels métalliques tels que des sels d'aluminium ou de magnésium tels que l'hydroxyde d'aluminium, le carbonate de magnésium.

Le mode d'administration d'une composition selon l'invention sera choisi, entre autre, en fonction de sa forme galénique et de la pathologie à traiter. De préférence, la composition telle que définie ci-dessus sera administrée par voie orale.

La dose d'administration journalière sera la dose habituelle recommandée pour ce produit. Dans le cas particulier de la smectite dénommée "diosmectite", elle peut être administrée à une dose journalière maximale de 18 g/jour.

A moins qu'ils ne soient définis d'une autre manière, tous les termes techniques et scientifiques utilisés ici ont la même signification que celle couramment comprise par un spécialiste ordinaire du domaine auquel appartient cette invention.

Partie expérimentale

Exemple 1 : Préparation d'un arôme (huile) orange encapsulé

Un sirop est préparé à partir de maltodextrin, sucrose, eau et arôme. Le mélange est alors chauffé jusqu'à 123° C pour réduire le taux d'humidité du sirop. Ensuite, l'émulsifiant est mélangé au sirop concentré dans des conditions de cisaillements forts pour former une masse fondue uniforme. La masse fondue est alors extrudée sous une pression de 2×10^5 Pa à travers une plaque de matrice d'extrusion avec des trous de 0,8 mm de diamètre dans un solvant froid afin de rafraîchir et casser les extrudats.

Ingrédients	en gramme (g)	% de matière sèche
Maltodextrin 18DE	1505	44,55
Sucrose	1505	44,55
Huile orange Valence pressée à froid	350	10,36
Lécithine de soja ¹⁾	18	0,54
Eau	400	-
Total		100,00

¹⁾origine : Central Soya, Fort Wayne, Indiana, USA

Exemple 2 : Préparation d'un arôme vanille encapsulé

L'exemple 1 est reproduit en utilisant un extrait de vanille (ex Firmenich) à la place de l'arôme orange.

Exemple 3 : Préparation d'un arôme caramel encapsulé

L'exemple 1 est reproduit en utilisant un arôme caramel (ex Firmenich) à la place de l'arôme orange.

Exemple 4 : Préparation d'une composition thérapeutique aromatisée

Les compositions ci-dessous sont préparées en mélangeant ensemble, doucement, tous les ingrédients dans les proportions indiquées, jusqu'à ce qu'ils soient dispersés de façon homogène. Dans le tableau ci-dessous, toutes les quantités sont exprimées en mg.

Ingrédients	Exemple 4a	Exemple 4b	Exemple 4c
Diosmectite	3000	3000	3000
Arôme encapsulé orange (arôme préparé selon l'exemple 1) ¹⁾	-	-	10
Arôme encapsulé vanille (arôme préparé selon l'exemple 2) ²⁾	50	50	50
Arôme encapsulé caramel® (arôme préparé selon l'exemple 3) ³⁾	10	-	-
Saccharine soluble + glucose hydraté	700	710	700
Eau	100	100	100

¹⁾ ex Firmenich, ref. 501289 TD 0990B ; ²⁾ ex Firmenich, ref. 501465 TD1591 ; ³⁾ ex Firmenich, ref. 501403 TD 1094

P

Exemple 5 : Stabilité d'une composition selon l'invention

L'argile étant de par sa nature un produit stable, la stabilité d'une composition selon l'invention est mesurée à la fois au niveau des caractéristiques organoleptiques de l'arôme et de son inertie vis-à-vis de l'argile.

La stabilité des caractéristiques organoleptiques de l'arôme est constatée par des testeurs (panel de 7 experts) sur la base de nombreux critères (sucré, fruité, acide, amer, ...) pour une durée d'au moins 6 mois.

Par ailleurs il est constaté que l'arôme ne présente aucune dégradation en présence de l'argile pour cette même période.

/

REVENDICATIONS

1. Composition thérapeutique aromatisée contenant une argile comme principe actif, et caractérisée en ce que
 - l'argile est une smectite dioctaédrique ; et
 - l'arôme est encapsulé.
2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que la smectite dioctaédrique est une montmorillonite ou une beidellite ou une structure cristallographique intermédiaire entre les deux pôles cristallographiques : montmorillonite et beidellite.
3. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que la smectite dioctaédrique est une montmorillonite ou une structure cristallographique intermédiaire proche du pôle montmorillonite.
4. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que la smectite dioctaédrique est une montmorillonite ou une structure cristallographique intermédiaire très proche du pôle montmorillonite.
5. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que la smectite dioctaédrique est la smectite dénommée "diosmectite".
6. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'arôme est un liquide hydrophobe.
7. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'arôme présente un paramètre de solubilité de Hildebrand inférieur à $30 \text{ MPa}^{1/2}$.
8. Composition selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que l'arôme est sous forme liquide avec un log P compris dans la fourchette de -2 à 7.
9. Composition selon la revendication précédente, caractérisée en ce que l'arôme présente un log P compris dans la fourchette de 2 à 6.
10. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'arôme est un extrait naturel, une huile essentielle ou un mélange de ces derniers.

11. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un arôme encapsulé différent de la vanille.
12. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'arôme est choisi parmi les parfums suivants : réglisse, fruits exotiques, fruits rouges, extraits d'agrumes, vanille, caramel, chocolat, coca, thé vert, crème brûlée.
13. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'arôme est choisi parmi les parfums suivants : vanille, caramel, chocolat et extraits d'agrumes.
14. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'arôme est choisi parmi les parfums suivants : vanille, caramel, chocolat, orange, citron, pamplemousse et clémentine.
15. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'arôme est un mélange d'arômes.
16. Composition selon la revendication précédente, caractérisée en ce que l'arôme est un mélange d'arômes vanille et orange.
17. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'arôme est encapsulé dans une matrice vitreuse d'hydrate(s) de carbone.
18. Composition selon la revendication précédente, caractérisée en ce que la matrice est constituée de maltodextrine ou de mélange de maltodextrine et d'au moins un produit choisi parmi : sucrose, glucose, lactose, levulose, maltose, fructose, isomalt, sorbitol, mannitol, xylitol, lactitol, maltitol et hydrolysats d'amidon hydrogéné.
19. Composition selon l'une des revendications 17 à 18, caractérisée en ce que la matrice est constituée de maltodextrine ou de mélange de maltodextrine et d'au moins un produit choisi parmi : sucrose, maltose, isomalt, maltitol et hydrolysats d'amidon hydrogéné.
20. Composition selon l'une des revendications 17 à 19, caractérisée en ce que la matrice est constituée de maltodextrine et de sucrose.
21. Composition selon l'une des revendications 18 à 20, caractérisée en ce que la maltodextrine a un équivalent-dextrose au dessus de 5 et inférieur à 20.

22. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'arôme est présent à un taux d'au moins 10 % en poids exprimé en matière sèche, par rapport au poids total (exprimé en matière sèche) de la matrice d'encapsulation.
23. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'arôme est présent à un taux compris entre 15 et 35 % en poids exprimé en matière sèche, par rapport au poids total (exprimé en matière sèche) de la matrice d'encapsulation.
24. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend de 70 à 90 % en poids de principe actif.
25. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend de 75 à 85 % en poids de principe actif.
26. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend de 0,1 à 3 % en poids d'arôme encapsulé.
27. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend de 0,3 à 2,5 % en poids d'arôme encapsulé.
28. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend de 0,5 à 2 % en poids d'arôme encapsulé.