

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 34100 B1**
(51) Cl. internationale : **A61K 9/00; A61K 9/10;
A61K 47/02; A61K 9/16**
(43) Date de publication : **05.03.2013**

(21) N° Dépôt : **35267**
(22) Date de Dépôt : **27.09.2012**
(30) Données de Priorité : **29.04.2010 EP 10290225.1**
(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/IB2011/001452 29.04.2011**
(71) Demandeur(s) : **IPSEN PHARMA S.A.S, 65, QUAI GEORGES GORSE 92100 BOULOGNE-BILLANCOURT (FR)**
(72) Inventeur(s) : **HACHER, Béatrice ; KUBIAK, Didier ; HARNETT, Jeremiah ; MONDOLY, Nathalie**
(74) Mandataire : **SABA & CO**

(54) Titre : **COMPOSITIONS D'ARGILE**
(57) Abrégé : L'invention concerne des compositions pharmaceutiques liquides ou semi-solides, plus spécifiquement une suspension aqueuse pharmaceutique ou une pâte semi-solide contenant des argiles minérales naturelles comme principes actifs. Ces compositions sont particulièrement utiles pour traiter la diarrhée aiguë et chronique.

ABREGE

La présente invention concerne des compositions pharmaceutiques liquides ou semi-solides, plus spécifiquement une suspension pharmaceutique aqueuse ou une pâte semi-solide contenant des argiles minérales naturelles comme ingrédients actifs. Ces
5 compositions sont particulièrement utiles pour le traitement de la diarrhée aiguë et chronique.

34190
05 MARS 2013

5 La présente invention concerne des compositions pharmaceutiques liquides ou semi-solides, plus spécifiquement une suspension pharmaceutique aqueuse ou une pâte semi-solide contenant des argiles minérales naturelles comme ingrédient actif. Ces compositions sont particulièrement utiles pour le traitement de la diarrhée aiguë et chronique.

Les argiles minérales naturelles peuvent être choisies parmi les argiles du groupe des smectites ou les argiles du groupe de l'attapulгите, par exemple l'attapulгите de Mormoiron. Ces argiles sont utiles comme ingrédients actifs de compositions pharmaceutiques selon la présente invention.

10 Une composition thérapeutique basée sur une smectite dénommée "diosmectite" existe et est vendue sous le nom de marque Smecta®. Le produit est vendu en poudre conditionnée en sachets. L'inconvénient de la forme sèche réside dans le fait que le patient doit disposer de liquide pour préparer la suspension avant l'administration. L'homogénéisation n'est pas
15 nécessairement facile et les ingrédients actifs restent souvent dans le verre, ce qui n'est pas pratique. Le problème a par conséquent été de développer une nouvelle composition pharmaceutique sous forme de composition prête à l'emploi, dans laquelle tous les excipients et la substance active forment un semi-solide ou une suspension orale stable avec le temps.

20 Il a été observé que l'utilisation d'une argile, en particulier une smectite, en association avec un agent spécifique de viscosité, par exemple des dérivés de cellulose, permet d'obtenir une suspension aqueuse, semi-solide ou une pâte, très stable à température ambiante. Cette composition stable présente l'avantage d'être une composition prête à l'emploi et aussi efficace que les compositions de l'art antérieur, tout en ayant un goût agréable et en étant plus pratique à utiliser.

25 La présente invention fournit des compositions pharmaceutiques orales stables contenant des argiles comme ingrédients actifs et présentant une viscosité déterminée, ce qui permet de fournir des compositions pharmaceutiques sans préparation supplémentaire avant utilisation, notamment dilutions ou remise en suspension des composés.

30 Le sujet de la présente invention est par conséquent une composition pharmaceutique, sous forme de suspension aqueuse ou de semi-solide, contenant une argile naturelle, de préférence une smectite, comme ingrédient actif, et dans laquelle la viscosité de la composition pharmaceutique est comprise entre environ 900 mPa.s et 5 500 mPa.s (à un taux de cisaillement de 100S-1 pendant 60 secondes). Une telle composition permet de

fournir la composition pharmaceutique sous forme de formulation prête à l'emploi sans préparation supplémentaire.

En outre, l'objet de la présente invention est de fournir une composition pharmaceutique ingérable sous forme de suspension ou de pâte semi-solide comprenant :

- 5
- une argile naturelle, de préférence une smectite, comme ingrédient actif,
 - au moins un agent de viscosité et
 - de l'eau

dans laquelle le pH de la composition est compris entre 2 et 7,5 et la viscosité de la composition pharmaceutique est comprise entre environ 900 mPas et 5 500 mPas.

- 10 En outre, l'objet de la présente invention est de fournir une composition pharmaceutique ingérable sous forme de suspension ou de pâte semi-solide comprenant

- une argile naturelle, de préférence une smectite, comme ingrédient actif,
- au moins un agent de viscosité et
- de l'eau et,

- 15 facultativement un ou plusieurs constituants sélectionnés parmi un conservateur, un agent aromatisant, un régulateur de pH et un édulcorant, et dans laquelle le pH de la composition est compris entre 2 et 7,5 et la viscosité de la composition pharmaceutique est comprise entre environ 900 mPas et 5 500 mPas.

- 20 Sauf indication contraire, les définitions suivantes seront utilisées pour illustrer et définir la signification et la portée des différents termes utilisés pour décrire l'invention ci-après.

- Le terme "agent viscosifiant" ou "agent de viscosité" tel qu'il est utilisé dans la présente invention fait référence aux excipients utilisés dans les aliments et les compositions pharmaceutiques comme épaississants et qui sont par exemple le sirop de sucre, la gomme comme la gomme xanthane ou arabique ou l'agar-agar, les polymères carbopol, la CMC (carboxyméthylcellulose), l'HPC (hydroxypropylcellulose), l'HEC (hydroxyéthylcellulose), l'HPMC (hydroxypropylméthylcellulose), mais non limités à cette liste.
- 25

Le terme "conservateur" utilisé ci-après désigne une substance pharmaceutiquement acceptable destinée à empêcher la décomposition par croissance microbienne ou par

changement chimiquement indésirable (c'est-à-dire, exerçant des propriétés bactéricides et/ou fongicides ou antioxydantes).

5 Le terme "parfum" ou "arôme" tel qu'il est utilisé dans la présente demande concerne les ingrédients aromatisants ou les compositions généralement utilisées dans l'industrie alimentaire, d'origine naturelle ou synthétique. Il comprend des composés simples ou des mélanges. Des exemples spécifiques de ce type de composés peuvent être trouvés dans la littérature, par exemple dans le Manuel des ingrédients aromatiques de Fenaroli (Handbook of Flavor Ingredients), 1975, CRC Pres ou sous forme de produits commerciaux.

10 Le terme "régulateur de pH" tel qu'il est utilisé aux présentes fait référence à un excipient utilisé pour ajuster le pH à la valeur souhaitée, notamment l'acide citrique ou l'acide ascorbique, sans limitation à ces composés.

15 Le terme "viscosité" est une mesure de la résistance du fluide à l'écoulement. Seront utilisées comme unités de viscosité : P (poise), cP (centipoise) ou Pa.s (pascal seconde), mPa.s (millipascal seconde) – système international d'unités (SI). L'expression "la viscosité est comprise entre environ x mPas et y mPas" signifie une viscosité comprise entre $(x \pm 3 \%)$ mPas et $(y \pm 3 \%)$ mPas.

20 Le procédé utilisé pour la mesure de la viscosité selon la présente invention peut être tout procédé connu dans l'art, et par exemple un viscosimètre rotatif. Un viscosimètre rotatif mesure la viscosité en mesurant le couple de rotation de rotors cylindriques immergés dans un échantillon. Il s'agit d'un rotor cylindrique motorisé inséré dans un échantillon et tournant à une vitesse constante. Le viscosimètre rotatif emploie la méthode de mesure qui suppose que la viscosité est directement proportionnelle au couple de rotation nécessaire pour produire un mouvement de rotation stationnaire.

25 Le terme "édulcorant" fait référence à un additif alimentaire qui reproduit l'effet du sucre au niveau du goût, mais qui présente généralement moins d'énergie alimentaire. Certains substituts de sucre sont naturels, et d'autres sont synthétiques.

Sauf indication contraire, tous les pourcentages mentionnés dans la présente invention sont des pourcentages selon le poids (w/w).

30 Les smectites représentent une famille particulière d'argiles qui contient des espèces dioctaédriques, notamment la montmorillonite et la beidellite, et des espèces trioctaédriques, notamment l'hectorite et la saponite.

Selon la présente invention, la composition contient également au moins un agent de viscosité ou un mélange d'agents de viscosité. Les agents de viscosité adaptés sont par exemple les polymères carbopol, les sirops de sucre (glucose, maltitol, xylitol, sorbitol liquide), l'alginate, les gommés notamment la gomme xanthane ou arabique ou l'agar-agar, 5 ou les dérivés de cellulose, c'est-à-dire des dérivés fréquemment connus de l'homme du métier, la cellulose cristalline insoluble dans l'eau ou les éthers de cellulose, notamment la cellulose cristalline, la méthyl, éthyl cellulose, la carboxyméthylcellulose, l'hydroxypropylcellulose, l'hydroxyéthylcellulose ou l'hydroxypropylméthylcellulose. De préférence, les dérivés de cellulose sont choisis dans le groupe constitué de la cellulose 10 cristalline, la méthylcellulose, l'éthylcellulose, la carboxyméthylcellulose (CMC), l'hydroxypropylcellulose (HPC), l'hydroxyéthylcellulose (HEC) et l'hydroxypropyl méthylcellulose (HPMC). Plus particulièrement, les dérivés de cellulose sont choisis dans le groupe constitué de l'hydroxypropylcellulose ou de ceux décrits dans les brevets américains US 2978446 et US 3141875 (par exemple, l'un de ceux commercialisés sous le 15 nom Avicel®).

Une composition selon la présente invention peut comprendre un parfum adapté ou un mélange de parfums. Comme parfum adapté, les parfums traditionnels peuvent être utilisés, notamment le réglisse, les fruits exotiques, les fruits rouges, les extraits d'agrumes comme les huiles de citron vert, de citron, d'orange, de pamplemousse ou de mandarine, ou 20 le café, le thé, la menthe, le cacao, la vanille, le caramel, le chocolat ou les huiles essentielles. La composition selon la présente invention peut également inclure des parfums encapsulés.

Un parfum encapsulé peut être composé d'un parfum dans une matrice vitreuse (matrice d'encapsulation) constituée par exemple d'hydrates de carbone. Tous les sucres ou dérivés 25 de sucre peuvent être traités par des techniques d'extrusion afin de former un solide extrudé sec pouvant être utilisé. Des exemples spécifiques de composés adaptés peuvent être sélectionnés parmi les produits suivants : saccharose, glucose, lactose, lévulose, fructose, maltose, ribose, dextrose, isomalt, sorbitol, mannitol, xylitol, lactitol, maltitol, pentatol, arabinose, pentose, xylose, galactose, hydrolysats d'amidon hydrogénés, maltodextrine, 30 sans limitation à cette liste.

Une composition peut contenir un édulcorant ou un mélange d'édulcorants. Les édulcorants adaptés comprennent ceux bien connus dans le domaine technique considéré, notamment les édulcorants naturels et artificiels. Certains édulcorants hydrosolubles adaptés comprennent les monosaccharides, les disaccharides et les polysaccharides, notamment le 35 xylose, le ribose, le glucose (dextrose), le mannose, le galactose, le fructose (lévulose), le

saccharose (sucre), le maltose, le maltose hydrogéné (maltitol), le sucre inversé (mélange de fructose et de glucose dérivé du saccharose), l'amidon partiellement hydrogéné, les solides de sirop de maïs, les dihydrochalcones, la monelline, les stévioides et la glycyrrhizine. Les édulcorants hydrosolubles artificiels adaptés comprennent les sels de
5 saccharine solubles, c'est-à-dire les sels de sodium ou de calcium de la saccharine, les sels de cyclamate, le sel de sodium, d'ammonium ou de calcium du 3,4-dihydro- 6-méthyl-1,2,3-oxathiazine-4-one-2,2-dioxide, le sel de potassium du 3,4-dihydro-6-méthyl-1,2,3-oxathiazine-4-one-2,2-dioxide (acésulfame potassique), la forme acide libre de saccharine et les produits équivalents. Des édulcorants hydrosolubles provenant
10 d'édulcorants hydrosolubles naturels, notamment un dérivé chloré du sucre ordinaire (saccharose), connu, par exemple, sous la dénomination de sucralose. Les édulcorants adaptés comprennent également les édulcorants naturels provenant de plantes, par exemple l'extrait de Stevia.

Une composition selon la présente invention peut contenir un conservateur ou un mélange
15 de conservateurs. Les conservateurs adaptés comprennent les composés présentant des propriétés bactéricides et/ou fongicides ou des antioxydants, notamment les acides citrique et ascorbique, l'alcool laurique, l'acide sorbique, le méthyl paraben sodique, le propyl paraben sodique, le parahydroxyméthylbenzoate, le parahydroxypropylbenzoate, l'acide parahydroxybenzoïque, le sorbate de potassium, le propylène glycol, le gluconate de
20 chlorhexidine, le bronopol, le chlorure de cétylpyridinium, la glycérine (glycérol), l'alpha tocophérol, l'hydroxy toluène butylé (BHT).

Une composition selon la présente invention peut contenir un régulateur de pH ou un mélange de régulateurs de pH. Les régulateurs de pH adaptés comprennent les acides faibles naturels, notamment l'acide citrique, l'acide sorbique, les acides lactiques, les acides
25 forts, les sels de ces acides et les tampons.

Selon la présente invention, l'argile naturelle utilisée dans une composition selon la présente invention est une smectite, et de manière très préférentielle la smectite utilisée est une smectite dioctaédrique. De préférence, la smectite dioctaédrique est une montmorillonite ou une beidellite ou une structure cristallographique intermédiaire entre
30 les deux structures chimiques cristallines : montmorillonite et beidellite. Cette structure cristallographique intermédiaire peut être une structure de type montmorillonite ; elle peut également être une structure de type beidellite et très proche d'une beidellite. De préférence, une smectite selon la présente invention est une montmorillonite, et de manière très préférentielle très proche d'une montmorillonite.

Dans un mode de réalisation préféré, la smectite utilisée est la smectite dénommée "diosmectite" et utilisée comme substance active vendue sous le nom de marque Smecta®. Dans un mode de réalisation davantage préféré, la smectite utilisée dans la présente composition est la smectite dénommée "diosmectite" dans l'intervalle compris entre 15 % et 40 % en rapport de poids (w/w) et de préférence dans l'intervalle compris entre 20 % et 35 % (w/w). Dans un mode de réalisation très préférentiel, la smectite utilisée dans la présente invention est la smectite dénommée "diosmectite" dans l'intervalle compris entre 25 % et 35 % en rapport de poids (w/w). Dans un mode de réalisation très préférentiel, l'argile est le seul ingrédient actif dans la composition selon la présente invention.

10 Dans un mode de réalisation préféré, la composition est une pâte semi-solide. Dans un autre mode de réalisation, la composition est une suspension.


L'agent de viscosité préféré est sélectionné parmi le sirop de sucre (de glucose, maltitol), les gommes (notamment gomme xanthane ou arabique ou agar-agar), les polymères carbopol, la CMC (carboxyméthylcellulose), l'HPC (hydroxypropylcellulose), l'HPMC (hydroxypropylméthylcellulose) ou un mélange de ces produits. L'agent de viscosité de la composition pharmaceutique est présent selon un intervalle de concentrations compris entre environ 1 et 50 % en rapport de poids (w/w), de manière très préférentielle entre 5 et 40 % (w/wP).

20 Dans un mode de réalisation préféré, l'agent de viscosité est sélectionné parmi les gommes, les dérivés de cellulose ou un mélange de ces produits, et plus particulièrement parmi les gommes, notamment la gomme xanthane, les dérivés de cellulose comme la CMC (carboxyméthylcellulose), l'HPC (hydroxypropylcellulose), l'HEC (hydroxyéthylcellulose), l'HPMC (hydroxypropylméthylcellulose) ou un mélange de ces produits.

25 Dans un mode de réalisation préféré, l'agent de viscosité est sélectionné parmi la gomme xanthane, l'HEC (hydroxyéthylcellulose), l'HPMC (hydroxypropylméthylcellulose) ou un mélange de ces produits.

Dans un mode de réalisation préféré, l'agent de viscosité de la composition pharmaceutique est présent selon un intervalle de concentrations compris entre environ 0,1 et 5 % en rapport de poids (w/w), de manière très préférentielle entre 0,1 et 2 % (w/w).

30 Dans un mode de réalisation préféré, l'agent de viscosité de la composition pharmaceutique est sélectionné parmi la gomme xanthane, l'HEC (hydroxyéthylcellulose), l'HPMC (hydroxypropylméthylcellulose) ou un mélange de ces produits et il est présent selon un intervalle de concentrations compris entre environ 0,1 et 5 % en rapport de poids (w/w), de manière davantage préférée entre 0,1 et 2 % (w/w).



Dans un mode de réalisation préféré, l'agent de viscosité de la composition pharmaceutique est sélectionné parmi la gomme xanthane et il est présent selon un intervalle de concentrations compris entre environ 0,1 et 5 % en rapport de poids (w/w), de manière très préférentielle entre 0,1 et 2 % (w/w).

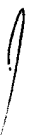
- 5 Dans un mode de réalisation préféré, l'agent de viscosité de la composition pharmaceutique est sélectionné parmi l'HEC (hydroxyéthylcellulose), l'HPMC (hydroxypropylméthylcellulose) ou un mélange de ces produits et il est présent selon une concentration d'intervalle de concentrations compris entre environ 0,1 et 5 % en rapport de poids (w/w), de manière très préférentielle entre 0,1 et 2 % (w/w).
- 10 De préférence, la viscosité de la composition pharmaceutique est comprise entre environ 1 100 mPa.s et 3 000 mPa.s, et de manière très préférentielle entre 1 100 mPa.s et 2 500 mPa.s.

- En outre, la composition selon la présente invention comprend un conservateur ou un mélange de conservateurs. De manière davantage préférée, une composition selon la présente invention comprend un conservateur sélectionné parmi l'acide citrique, l'acide ascorbique, l'acide sorbique, le sorbate de potassium, le propylène glycol et le digluconate de chlorhexidine. Dans un autre mode de réalisation préféré, une composition selon la présente invention comprend un conservateur choisi parmi l'acide citrique, le sorbate de potassium, l'acide ascorbique ou un mélange de ces produits. Dans un autre mode de réalisation préféré, le conservateur est un mélange d'acide citrique, de sorbate de potassium et d'acide ascorbique.
- 15
- 20

Le conservateur est de préférence présent dans la composition selon un intervalle de concentrations compris entre 0,01 % et 5 % en rapport de poids (w/w), de manière très préférentielle selon un intervalle de concentrations compris entre 0,1 % et 1 % (w/w).

- 25 De préférence, lorsque le conservateur utilisé dans la composition pharmaceutique est le sorbate de potassium, le pH doit être inférieur à 6 afin de produire un effet antimicrobien.

- Comme mode de réalisation préféré, une composition selon la présente invention comprend un parfum ou un mélange de parfums. Comme mode de réalisation préféré, une composition selon la présente invention comprend, comme parfum, des extraits naturels, des huiles essentielles ou un mélange de ces produits. Les parfums sont de préférence choisis parmi les parfums traditionnels, notamment réglisse, fruits exotiques, fruits rouges, extraits d'agrumes, vanille, caramel et chocolat.
- 30



De préférence, une composition selon la présente invention comprend au moins un parfum choisi parmi la vanille, le chocolat et/ou le caramel. De préférence, le parfum est présent selon un intervalle de concentrations compris entre 0,2 % et 3 % en rapport de poids (w/w), de préférence entre 0,5 % et 2 % (w/w).

- 5 De manière davantage préférée, le parfum ou l'arôme est un parfum de caramel/cacao présent selon un intervalle de concentrations compris entre 0,2 % et 3 % en rapport de poids (w/w), de préférence entre 0,5 et 1,5 % (w/w).

Le parfum peut être mélangé avec des solvants, un adjuvant, des additifs et/ou d'autres substances, par exemple celles généralement utilisées dans l'industrie des parfums et/ou de
10 l'alimentation.

De préférence, la composition selon la présente invention comprend un édulcorant ou un mélange d'édulcorants. De façon davantage préférée, la composition contient un édulcorant artificiel. Selon la présente invention, les édulcorants préférables sont les édulcorants artificiels hydrosolubles, qui comprennent les sels solubles de saccharine, c'est-à-dire, les
15 sels de sodium ou de calcium de saccharine, les sels de cyclamate, le sel de sodium, d'ammonium ou de calcium du 3,4-dihydro- 6-méthyl-1,2,3-oxathiazine-4-one-2,2-dioxyde, le sel de potassium du 3,4-dihydro-6-méthyl-1,2,3-oxathiazine-4-one-2,2-dioxyde (acésulfame potassique), la forme acide de saccharine, et les produits équivalents. Des
20 édulcorants hydrosolubles dérivent d'édulcorants hydrosolubles naturels, tels que un dérivé chloré d'un sucre ordinaire (saccharose) connu, par exemple, sous le nom de sucralose. Les édulcorants naturels provenant de plantes, notamment les extraits de Stevia, peuvent également être utilisés.

De façon davantage préférée, l'édulcorant est sélectionné parmi la saccharine sodique.

De façon davantage préférée, l'édulcorant est sélectionné parmi la saccharine sodique, le
25 sucralose, un édulcorant naturel provenant d'extraits de plantes ou un mélange de ces produits.

Dans un autre mode de réalisation préféré, l'édulcorant est présent dans la composition selon un intervalle de concentrations compris entre 0,02 % et 0,5 % en rapport de poids (w/w), de préférence entre 0,03 % et 0,3 % (w/w).

30 Comme mode de réalisation préféré, la composition selon la présente invention comprend un régulateur de pH. De préférence, le régulateur de pH est sélectionné parmi les acides faibles naturels, notamment l'acide citrique, l'acide sorbique, les acides lactiques, les acides forts, les sels de ces acides et les tampons. De manière davantage préférée, le régulateur de

1

pH est un acide faible naturel. De manière encore plus préférée, le régulateur de pH est sélectionné parmi l'acide citrique et l'acide sorbique.


De manière davantage préférée, l'intervalle de pH utilisé est compris entre 2 et 7,5, de préférence entre 4 et 6.

- 5 De manière davantage préférée, l'intervalle de pH utilisé est compris entre 2 et 7,5, de préférence entre 4,3 et 7.

10 Dans un mode de réalisation préféré, une composition selon la présente invention contient une argile naturelle, de préférence une smectite, comme ingrédient actif dans un intervalle compris entre 20 % et 35 % (w/w), un agent de viscosité en une concentration comprise dans l'intervalle de 5 % à 40 % (w/w), un conservateur dans un intervalle de concentrations de 0,1 à 1 % (w/w), un régulateur de pH pour un intervalle de pH de 4 à 6, un parfum dans un intervalle de concentrations de 0,5 à 1,5 % (w/w), un édulcorant dans un intervalle de concentrations de 0,04 % à 0,3 % (w/w) et est enfin complétée au poids désiré avec de l'eau purifiée.

15 Dans un mode de réalisation préféré, une composition selon la présente invention contient une argile naturelle, de préférence une smectite, comme ingrédient actif dans l'intervalle compris entre 20 % et 35 % (w/w), un agent de viscosité en une concentration comprise dans l'intervalle de 0,1 % à 2 % (w/w), un conservateur dans un intervalle de concentrations de 0,1 % à 1 % (w/w), un régulateur de pH pour un intervalle de pH de 4,3
20 à 7, un parfum dans un intervalle de concentrations de 0,5 à 1,5 % (w/w), un édulcorant dans un intervalle de concentrations de 0,03 % à 0,3 % (w/w) et est enfin complétée au poids désiré avec de l'eau purifiée.

Comme autre objet, l'invention comprend également un procédé pour la préparation d'une suspension liquide ou d'une pâte semi-solide orale, comprenant les étapes suivantes :

- 25
- pesage des composants
 - dissolution des composants, du régulateur de pH le cas échéant, du conservateur le cas échéant à température ambiante sous agitation
 - addition de l'agent de viscosité, du parfum et de l'agent édulcorant sous agitation
 - addition de l'argile, notamment smectite.
- 

Tous les composants ont été pesés. Ensuite, le ou les régulateurs de pH ont été dissous dans l'eau à température ambiante. Le conservateur a été dissous dans l'eau à température ambiante.

5 Ensuite, à la quantité d'eau restante, sous agitation, ont été ajoutés l'agent de viscosité, l'agent aromatisant artificiel et l'agent édulcorant.

De préférence, le ou les régulateurs de pH, notamment la solution d'acide ascorbique/citrique, ont été ajoutés à la dernière solution sous agitation, et la solution résultante transférée dans un réacteur approprié connu de l'homme du métier. Un réacteur adapté est par exemple un homogénéisateur à palettes.

10 L'argile naturelle, par exemple la smectite, est éventuellement tamisée avant utilisation et elle est ajoutée dans le réacteur par portions. L'agitation se poursuit pour homogénéiser le mélange. Lorsque la smectite est ajoutée à l'eau, une réaction exothermique se déroule fréquemment.

15 En outre, l'augmentation de la température influence la viscosité, par conséquent la smectite est ajoutée par portions afin de contrôler ou d'éliminer l'évolution de la chaleur, contrôlant ainsi la viscosité de la suspension finale.

20 Enfin, la solution de conservateur est introduite dans le réacteur et facultativement agitée pour l'homogénéisation. Après un temps d'agitation d'environ 15 minutes, la composition attendue est obtenue sous forme de suspension crémeuse. La température de la suspension est facultativement mesurée par la présence d'un capteur de température interne et la température du réacteur est facultativement contrôlée par un appareil thermostatique réfrigérant habituellement utilisé dans ce domaine.

La température est fixée dans un intervalle de température compris entre 15 et 30 °C, de préférence à une température de 25 °C.

25 En outre, la vitesse de l'agitation du réacteur est de préférence comprise entre environ 700 rpm et 1 500 rpm, de préférence à une vitesse d'environ 1 200 rpm. La durée de l'agitation est d'environ 15 minutes. Le type d'agitateur est par exemple un système à palettes.

30 Facultativement, une étape de micronisation de la smectite utilisée peut être effectuée avant la mise en œuvre de la méthode décrite ci-dessus. La micronisation peut être réalisée par exemple par fraisage conventionnel.

La micronisation, outre l'impact positif sur la stabilité de la suspension, a également l'avantage de diminuer l'effet désagréable qu'entraîne la texture sableuse de la suspension.

Selon un autre mode de réalisation de l'invention et le procédé de fabrication décrit ci-dessus, toutes les solutions intermédiaires d'excipients peuvent être préparées en augmentant ou en contrôlant la température le cas échéant. Par exemple pour la dissolution des composants.

Comme cela a été mentionné précédemment, pour retirer le goût désagréable de la smectite, il est possible d'ajouter à la suspension de smectite une solution comprenant un agent édulcorant. L'agent édulcorant peut comprendre le saccharose, le glucose, le glucose hydrogéné, le maltitol, le sorbitol. De préférence, l'édulcorant sera utilisé selon une proportion quelconque.

En outre, il est également possible d'ajouter un parfum artificiel fréquemment utilisé, notamment un arôme de vanille, de fraise, de framboise, de citron, de chocolat, de café, etc. De préférence, le parfum artificiel est sélectionné dans le groupe composé du parfum artificiel vanille, du parfum artificiel orange/vanille et du parfum artificiel caramel/cacao.

La posologie administrée quotidiennement est la dose habituellement recommandée pour ce produit. Dans le cas particulier de la smectite dénommée "diosmectite", elle peut être administrée à une dose quotidienne maximale de 18 g/jour.

De préférence, les compositions selon la présente invention délivrent de manière immédiate la dose thérapeutique de 3 g de smectite.

Les compositions selon la présente invention peuvent être utilisées pour la prévention et/ou le traitement de certaines pathologies, notamment le traitement symptomatique de la douleur associée à une diarrhée aiguë et chronique, les douleurs associées aux maladies œso-gastroduodénales, coliques et à la maladie cœliaque chez l'adulte et chez l'enfant.

En outre, les avantages intéressants présentés par ce type de composition sont leur facilité d'utilisation, l'absence d'étape de reconstitution et de préparation avant utilisation et l'absence d'ajustement de la dose de la substance active.

De préférence, la composition selon la présente invention est une suspension prête à l'emploi de goût et de texture acceptables, de préférence conditionnée en sachet, en sachets tubulaires, en flacons constitués de différents matériaux conventionnellement utilisés pour ce type de conditionnement.

Différentes techniques, notamment radiostérilisation ou stérilisation en autoclave, peuvent être utilisées pour la formulation semi-solide/pâte telle qu'elle est exposée dans la présente invention afin d'obtenir une préparation aseptique.

5 Sauf indication contraire, tous les termes techniques et scientifiques utilisés ci-après ont la même signification que celle couramment comprise par un spécialiste ordinaire du domaine associé à cette invention. De même, toutes les publications, demandes de brevet, tous les brevets et toutes les références mentionnées ci-après sont incorporés en référence.

Les exemples suivants sont présentés pour illustrer les procédures ci-dessus et ne doivent pas être considérés comme limitant la portée de l'invention.

10 **Partie expérimentale**

Méthode et paramètres de la viscosité

Des suspensions d'échantillons ont été préparées pour analyse. Ces échantillons sont laissés au repos pendant 24 heures à 5 °C avant d'être analysés. La viscosité des échantillons a été mesurée à 25,0 °C ± 0,1 °C, à 100s⁻¹ en utilisant le viscosimètre RheolabQC avec le cylindre de mesure CC27. Le Tableau 1 récapitule l'équipement et les conditions utilisées pour la mesure de la viscosité.

Tableau 1

Équipement	Viscosimètre RheolabQC + géométrie CC27
Température de mesure	25 °C
Temps de repos	24 heures
Paramètres	1) Durée d'équilibre thermique : 30 minutes 2) Pré-cisaillement à 100s ⁻¹ , 30 secondes, 5 mesures ponctuelles 3) Cisaillement à 100s ⁻¹ , 60 secondes, 20 mesures ponctuelles
Viscosité exprimée en	Moyenne de 20 mesures ponctuelles
Unité	m.Pa.s

Exemple 1 :

L'exemple suivant a été préparé à l'échelle du kilogramme.

20 L'acide ascorbique (2,00 g) (pour l'ajustement du pH) et l'acide citrique (4,00 g) (pour l'ajustement du pH) ont été dissous dans l'eau à température ambiante (200 ml). Le

conservateur, le sorbate de potassium, a été dissous dans l'eau à température ambiante (200 ml). Ensuite, à la quantité d'eau restante ont été ajoutés sous agitation l'agent de viscosité (500 g, maltitol liquide), l'agent aromatisant artificiel (10 g d'arôme caramel/cacao 22P294) et l'agent édulcorant (1,2 g de saccharine sodique). La solution

5 d'acide ascorbique/citrique a été ajoutée à cette dernière solution sous agitation, et la solution résultante transférée dans un réacteur approprié.

La quantité appropriée de diosmectite (précédemment tamisée avant utilisation à travers un tamis de 1 mm) a été ajoutée dans un homogénéisateur à palettes par portions. L'agitation a été poursuivie pour homogénéiser le mélange.

10 Enfin, la solution de conservateur a été introduite dans le réacteur et agitée pour homogénéisation. Après 15 minutes d'agitation, 2 kg du produit attendu ont été obtenus sous forme de suspension colorée légèrement crémeuse.

La température de la suspension a été mesurée par la présence d'un capteur de température interne et la température du réacteur a été contrôlée par un appareil thermostatique

15 réfrigérant. La température a été fixée à 25 °C. La vitesse d'agitation du réacteur a été de 1200 tr/mn. La durée d'agitation a été de 15 minutes. Le type d'agitateur a été un agitateur à palettes.

La composition ainsi obtenue a été la suivante :

Composition par sachet	Quantité utilisée par sachet
Diosmectite	3 g (30 %)
Maltitol liquide	2,5 g (25 %)
Saccharine sodique	0,006 g (0,06 %)
Arôme caramel/cacao 22P294	0,005 g (0,5 %)
Sorbate de potassium	0,0175 g (0,175 %)
Acide ascorbique	0,010 g (0,10 %)
Acide citrique	0,02 g (0,2 %)
Eau purifiée	4,396 g

Paramètres	Résultats
Viscosité (mPa. S)	1 893 mPa.s à 100s-1
pH	5,08

Exemple 2 : Compositions avec différents agents de viscosité2.1. Composition utilisant le maltitol comme agent de viscosité2.1.1. Préparation des compositions

L'agent de viscosité (maltitol liquide) a été dissous dans l'eau à température
 5 ambiante sous agitation et la solution résultante transférée dans le réacteur approprié (par
 exemple, un homogénéisateur à palettes). La quantité appropriée de smectite
 (précédemment tamisée avant utilisation dans un tamis de 1 mm) a été ajoutée dans le
 bécher (en utilisant un agitateur mécanique de laboratoire) par portions. L'agitation a été
 poursuivie pour l'homogénéisation. Après cinq minutes d'agitation, 700 g du produit
 10 attendu ont été obtenus sous forme de suspension colorée légèrement crémeuse.

2.1.2. Résultats**Tableau 2**

Formulation	2	3	4	5
Smectite	210 g	210 g	210 g	210,0 g
Maltitol liquide	210 g (30 %)	175,0 g (25 %)	140 g (20 %)	105,0 g (15 %)
Eau purifiée	280 g	315 g	350,0 g	385 g
Viscosité (mPa s)	1925 à 100 s ⁻¹	1840 à 100 s ⁻¹	1498 à 100 s ⁻¹	1107 à 100 s ⁻¹

2.2. Composition utilisant le maltitol et l'hydroxyl propyl cellulose (HPC) comme agents de viscosité2.2.1. Préparation des compositions

L'agent de viscosité HPC a été dissous dans 100 ml d'eau à température ambiante.
 À la quantité d'eau restante ont été ajoutés sous agitation 210 g d'une solution de maltitol
 comme agent de viscosité. La quantité appropriée de diosmectite (précédemment tamisée
 avant utilisation avec un tamis de 1 mm) a été ajoutée dans le bécher (en utilisant un
 20 agitateur mécanique de laboratoire suspendu) par portions. L'agitation a été poursuivie
 pour l'homogénéisation.

Enfin, la solution de conservateur a été introduite dans le bécher (en utilisant un agitateur
 mécanique de laboratoire suspendu) et agitée pour l'homogénéisation.

Après cinq minutes d'agitation, 700 g du produit attendu ont été obtenus sous forme de suspension colorée légèrement crémeuse.

2.2.2 Résultats

Tableau 3

Formulation	6	7	8
Smectite	210 g	210 g	210 g
Maltitol liquide	210 g	210 g	210 g
HPC	1,05 g (0.15 %)	3,50 g (0.5 %)	7,00 g (1,0 %)
Eau purifiée	278,95 g	276,5 g	273,03 g
Viscosité (mPa s)	1951 à 100 s ⁻¹ 984 à 300 s ⁻¹	1237 à 100 s ⁻¹ 590 à 300 s ⁻¹	- 673 à 300 s ⁻¹

5 2.3. Composition utilisant le maltitol et la CMC comme agents de viscosité

2.3.1 Préparation des compositions

Les compositions ont été préparées selon le procédé de fabrication décrit dans l'exemple 2.2.1.

2.3.2 Résultats

10

Tableau 4

Formulation	9	10	11
Diosmectite	210,0 g	210,0 g	210,0 g
Maltitol liquide	210,0 g	210,0 g	105,0 g
CMC	1,05 g (0,15 %)	0,70 g (0,1 %)	0,21 g (0,03 %)
Eau purifiée	278,95 g	279,3 g	384,79 g
Viscosité (mPa s)	Pâte épaisse non mesurée.	6473 à 100s-1	2504 à 100s-1

2.4. Composition utilisant le maltitol et Carbapol-974P comme agents de viscosité

2.4.1 Préparation des compositions

Les compositions ont été préparées selon le procédé de fabrication décrit dans l'exemple 2.2.1.

2.4.2. Résultats

Tableau 5

Formulation	12	13
Diosmectite	210,0 g	210,0 g
Maltitol liquide	105,0 g	105,0 g
Carbapol-974P	0,70 g (0,1 %)	0,56 g (0,08 %)
Eau purifiée	384,30 g	384,44 g
Viscosité (mPa s)	2626 à 100s-1	2326 à 100s-1

Exemple 3 : Compositions comprenant différentes quantités de maltitol

5 3.1. Préparation des compositions

Différentes compositions ont été préparées avec différentes quantités de maltitol selon le procédé suivant.

L'agent de viscosité (maltitol liquide) a été dissous dans l'eau à température ambiante sous agitation et la solution résultante a été transférée dans un réacteur approprié (par exemple, un homogénéisateur à palettes). L'agent édulcorant (1,5 g) a été ajouté à cette dernière solution sous agitation. Un agent aromatisant artificiel (7,5 g) a été ajouté à cette dernière solution sous agitation. La quantité appropriée de diosmectite (précédemment tamisée avant utilisation dans un tamis de 1 mm) a été ajoutée au réacteur par portions. L'agitation a été poursuivie pour l'homogénéisation. Après 15 minutes d'agitation, 2,5 kg du produit attendu ont été obtenus sous forme de suspension colorée légèrement crémeuse.

3.2. Résultats

Tableau 6a

Formulation	19	20	21	22
Diosmectite	450,00 g	450,00 g	450,00 g	450,00 g
Maltitol liquide	75,00 g (5 %)	150,00 g (10 %)	225,00 g (15 %)	300,00 g (20 %)
Saccharine sodique	1,50 g	1,50 g	1,50 g	1,50 g
Arôme caramel/cacao 22P294	7,50 g	7,50 g	7,50 g	7,50 g
Eau purifiée	966,00 g	891,00 g	816,00 g	741,00 g
pH	7,20	7,11	7,10	7,32
Viscosité (mPa.s)	1185	1061	1343	1782

Tableau 6b

Formulation	23	24	25	26
Diosmectite	450,00 g	450,00 g	450,00 g	450,00 g
Maltitol liquide	375,00 g (25 %)	450,00 g (30 %)	600,00 g (40 %)	750,00 g (50 %)
Saccharine sodique	1,50 g	1,50 g	1,50 g	1,50 g
Arôme caramel/ cacao 22P294	7,50 g	7,50 g	7,50 g	7,50 g
Eau purifiée	666,00 g	591,00 g	441,00 g	291,00 g
pH	7,30	7,36	7,41	7,48
Viscosité (mPa.s)	2 045	2 474	2 970	4 913

Exemple 4 : Composition comportant un agent antimicrobien (ou un conservateur)

5 4.1. Préparation des compositions

L'acide a été dissous dans l'eau à température ambiante (100 ml). Le conservateur (sorbate de potassium) a été dissous dans l'eau à température ambiante (100 ml).



A la quantité d'eau restante ont été ajoutés sous agitation l'agent de viscosité et le maltitol liquide. L'agent édulcorant a été ajouté à cette dernière solution sous agitation et la solution résultante a été transférée dans un réacteur approprié (par exemple, un homogénéisateur à palettes). La solution acide a été ajoutée à cette dernière solution sous agitation et la solution résultante a été transférée dans un réacteur approprié. L'agent aromatisant artificiel a été ajouté à cette dernière solution sous agitation et la solution résultante transférée dans un réacteur approprié. La quantité appropriée de diosmectite (précédemment tamisée avant utilisation dans un tamis de 1 mm) a été ajoutée au réacteur par portions. L'agitation a été poursuivie pour l'homogénéisation. La solution de conservateur a été ajoutée à la suspension sous agitation dans un réacteur approprié.

Après 15 minutes d'agitation, 2,5 kg du produit attendu ont été obtenus sous forme de suspension colorée légèrement crémeuse.

4.2 Résultats

Tableau 7a

Formulation	28	29	30	31
Diosmectite	450,00 g	450,00 g	450,00 g	450,00 g
Maltitol liquide – Lycasin 80/55	450,00 g	450,00 g	450,00 g	450,00 g
Saccharine sodique	1,500 g	1,500 g	1,500 g	1,500 g
Arôme caramel/cacao 22P294	7,500 g	7,500 g	7,500 g	7,500 g
Acide sorbique	3,000 g (0,20 %)	3,000 g (0,20 %)	-	3,000 g (0,20 %)
Acide citrique	-	30,00 g (2,0 %)	30,00 g (2,00 %)	-
Acide ascorbique	-	1,500 g (0,10 %)	1,500 g (0,10 %)	-
Sorbate de potassium	-	-	3,000 g (0,2 %)	-
Propylène glycol	-	-	-	22,00 g (15,0 %)
Digluconate de chlorhexidine 20 %	-	-	-	-
Eau purifiée	588,00 g	556,50 g	556,50 g	588,00 g
pH	5,22	2,51	2,67	5,48
Tests de provocation microbiologique	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme

Tableau 7b

Formulation	32	33	34	35
Diosmectite	450,00 g	600,00 g	600,00 g	600,00 g
Maltitol liquide – Lycasin 80/55	450,00 g	600,00 g	600,00 g	600,00 g
Saccharine sodique	1,500 g	2,00 g	2,00 g	2,00 g
Arôme caramel cacao 22P294	7,500 g	10,00 g	10,00 g	10,00 g
Acide sorbique	3,000 g (0,20 %)	-	-	-
Acide citrique	-	-	10,00 g (0,50 %)	20,00 g (1,00 %)
Acide ascorbique	-	-	-	-
Sorbate de potassium	-	2,00 g (0,10 %)	4,00 g (0,20 %)	4,00 g (0,20 %)
Propylène glycol	-	-	-	-
Digluconate de chlorhexidine 20 %	0,750 g (0,01 %)	-	-	-
Eau purifiée	587,25 g	786,00 g	774,00 g	764,00 g
pH	5,25	7,00	3,89	3,19
Tests de provocation microbiologique	Conforme	Non conforme	Conforme	Conforme

Toutes les compositions sont conformes. Aucune augmentation de la population microbienne n'a été observée entre les jours T14 et T28. Les tests ont été réalisés conformément à la Pharmacopée §5.1.3.

5 **Exemple 5 :**

Les compositions récapitulées dans le Tableau 8 sont préparées selon le procédé de fabrication décrit dans l'exemple 2.2.1 [toutes les quantités sont exprimées en % (w/w)].

Tableau 8

Formulation	36	37	38	39
Diosmectite	30	30	30	30
HEC	-	-	1,5	1,7
Gomme xanthane	0,3	0,25	-	-
Arôme caramel/cacao 22P294	1	1	1	1
Sucralose	0,0375	0,0375	0,0375	0,0375
Sorbate de potassium	0,175	0,175	0,175	-
Acide ascorbique	0,1	0,1	0,1	0,1
Acide citrique	0,2	0,2	0,2	0,2
Eau purifiée	qsp 100 %	qsp 100 %	qsp 100 %	qsp 100 %
pH	4,8 < pH < 6,5	4,8 < pH < 6,5	4,8 < pH < 6,5	4,8 < pH < 6,5
Viscosité	1 300 < < 2 500 mPas	1 300 < < 2 500 mPas	1 300 < < 2 500 mPas	1 300 < < 2 500 mPas

Exemple 6 : Étude de stabilité

Après trois mois de conservation à 25 °C / 60 % d'HR, aucun changement significatif des attributs de qualité du produit fini n'a été rapporté. La composition (de l'exemple 1) reste dans les spécifications de la durée de conservation proposée.

Conditions de conservation accélérées (40 °C / 75 % d'HR)

Après trois mois de conservation à 40 °C / 75 % d'HR, aucun changement significatif des attributs de qualité du produit fini n'a été rapporté, à l'exception de la teneur en sorbate de potassium qui a légèrement diminué (-3,6 %). La composition (de l'exemple 1 – lot P60146.01) reste dans les spécifications de la durée de conservation proposée.

Les résultats de stabilité sont récapitulés dans les tableaux 9 (conditions de conservation selon le protocole de test de la stabilité et date des échantillonnages) et 10 (récapitulation des résultats de stabilité).

Tableau 9

Conditions de conservation	Date d'échantillonnage (mois)			
	0	1m	3m	6m
25° C ± 2° C / 60 % d'HR ± 5 % d'HR	a, b, c, d		a, c	a
40° C ± 2° C / 75 % d'HR ± 5 % d'HR	a, b, c, d	a	a, c	a, c, d

a- Caractéristiques générales, pH, capacité d'adsorption, dosage de la diosmectite, dosage du sorbate de potassium

b- uniformité de la teneur, identification du sorbate de potassium

5

c- qualité microbiologique

d- efficacité de la conservation antimicrobienne

Tableau 10

Test	Spécifications de la durée de conservation	Date (mois)		
		0	1m	3m
CARACTERISTIQUES GENERALES	Sachet contenant une suspension beige claire et homogène présentant une odeur rappelant le caramel	Conforme	Conforme	Conforme

TESTS

pH	4.0 à 6.0	4.9	5.0	5.0
Capacité d'adsorption (avec lavage)	0.3 à 0.5 g/g	0.5	0.5	0.5
Capacité d'adsorption (sans lavage)	0.3 à 0.5 g/g	N.A.	N.A.	0.5
Viscosité	900-2500 mPa.s	1721	1849	1882

DOSAGE

Diosmectite	2,70 à 3,30 g par sachet théorique (3,00 g ± 10 %)	3,06	3,05	3,06
Sorbate de potassium	14,0 – 19,3 mg par sachet théorique (17,5 mg/unité -20 %, +10 %)	16,9	16,6	16,3

TESTS MICROBIOLOGIQUES

Numération des germes aérobies totaux	≤ 100 UFC/g	< 5 UFC /g	NA	< 5 UFC /g
Levures et moisissures combinées totales	≤ 10 UFC /g	< 5 UFC /g	NA	< 5 UFC /g
<i>Escherichia coli</i>	Absence / 1 g	Absence	NA	Absence
Test de provocation	Conforme	Conforme	NA	

REVENDEICATIONS

1. Composition pharmaceutique, sous forme de suspension aqueuse ou semi-solide, contenant comme ingrédient actif une argile naturelle, de préférence une smectite, et dans
5 laquelle la viscosité de la composition pharmaceutique est comprise entre environ 900 mPa.s et 5 500 mPa.s.

2. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, sous forme de suspension ou de pâte semi-solide comprenant :

- une argile naturelle, de préférence une smectite, comme ingrédient actif,
- 10 • au moins un agent de viscosité et
- de l'eau,

dans laquelle le pH de la composition est compris entre 2 et 7,5 et la viscosité de la composition pharmaceutique est comprise entre environ 900 mPas et 5 500 mPas.

3. Composition pharmaceutique selon la revendication 1 ou 2, sous forme de suspension
15 ou de pâte semi-solide, comprenant

- une argile naturelle, de préférence une smectite, comme ingrédient actif,
- au moins un agent de viscosité
- de l'eau,

20 et facultativement un ou plusieurs constituants sélectionnés parmi un conservateur, un agent aromatisant, un régulateur de pH et un édulcorant, et dans laquelle le pH de la composition est compris entre 2 et 7,5 et la viscosité de la composition pharmaceutique est comprise entre environ 900 mPas et 5500 mPas.

4. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle l'argile naturelle est une smectite, de préférence une smectite dioctaédrique.

25 5. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle l'agent de viscosité est sélectionné parmi une gomme, des dérivés de cellulose ou un mélange de ces produits.



6. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle l'agent de viscosité est sélectionné parmi la gomme xanthane, l'HEC (hydroxyéthylcellulose), l'HPMC (hydroxypropylméthylcellulose) ou un mélange de ces produits.
- 5 7. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle l'agent de viscosité est présent selon un intervalle de concentrations compris entre environ 0,1 et 5 % en rapport de poids (w/w), de manière préférentielle entre 0,1 et 1 % (w/w).
8. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes,
10 comprenant un conservateur ou un mélange de conservateurs.
9. Composition pharmaceutique selon la revendication 7, dans laquelle le conservateur est présent dans la composition selon un intervalle de concentrations compris entre 0,01 % et 5 % en rapport de poids (w/w), de manière préférentielle entre 0,1 et 1 % (w/w).
10. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes,
15 comprenant un parfum ou un mélange de parfums.
11. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, comprenant un édulcorant ou un mélange d'édulcorants.
12. Composition pharmaceutique selon la revendication 10, dans laquelle l'édulcorant est présent dans la composition selon un intervalle de concentrations compris entre 0,02 % et
20 0,5 % (w/w), de préférence entre 0,03 % et 0,3 % (w/w).
13. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, qui comprend un régulateur de pH.
14. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle l'intervalle de pH est compris entre 2 et 7,5, de préférence entre 4 et 6.
- 25 15. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, qui contient une argile naturelle, de préférence une smectite, comme ingrédient actif dans l'intervalle compris entre 20 % et 35 % (w/w), un agent de viscosité selon une concentration comprise dans l'intervalle de 0,1 % à 2 % (w/w), un conservateur dans un intervalle de concentrations de 0,1 à 1 % (w/w), un régulateur de pH pour un intervalle de pH de 4 à 7, un parfum dans un intervalle
30 de concentrations de 0,5% à 1,5% (w/w), un édulcorant dans un intervalle de

concentrations de 0,03 % à 0,3 % (w/w) et est enfin complétée au poids désiré avec de l'eau purifiée.

1