



República Federativa do Brasil  
Ministério da Economia  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

**(11) PI 0810986-9 B1**



**(22) Data do Depósito: 18/03/2008**

**(45) Data de Concessão: 23/11/2021**

---

**(54) Título:** COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO EXTRATO SECO DO FRUTO DE SENNA E SEMENTES DE PLANTAGO, E LAXANTE (CATÁRTICO)

**(51) Int.Cl.:** A61K 36/68; A61K 36/482; A61P 1/10.

**(30) Prioridade Unionista:** 02/05/2007 DE 10 2007 020 842.3; 18/05/2007 DE 10 2007 023 397.5.

**(73) Titular(es):** MADAUS GMBH.

**(72) Inventor(es):** WOLF BEHM; WOLFGANG MORICK; LARS-NORBERT PRENNER; MICHAEL HUBBERT; KURT N. GEBHART.

**(86) Pedido PCT:** PCT EP2008002126 de 18/03/2008

**(87) Publicação PCT:** WO 2008/135115 de 13/11/2008

**(85) Data do Início da Fase Nacional:** 30/10/2009

**(57) Resumo:** COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA PARA USO COMO UM LAXATIVO. A presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica que é adequada especialmente para uso como um laxativo e contém uma combinação de quantidades farmacologicamente eficazes de (A) extrato de fruto da senna seco e (B) sementes de *Plantaginis ovatae*. A referida composição pode ser vantajosamente produzida usando um Processo de granulação de fluidização, é livre de goma guar e pó, é dispersível em água, sabores bons, e pode facilmente ser suplementada com vitaminas, minerais, elementos traço, e similares.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO EXTRATO SECO DO FRUTO DE SENNA E SEMENTES DE PLANTAGO, E LAXANTE (CATÁRTICO)**".

[0001] A presente invenção se refere a uma nova composição, em particular composição farmacêutica, para uso como laxante (também referido sinonimicamente como "catártico" ou "purgativo") e a um método para sua fabricação, e ao uso desta composição como laxante (isto é, catártico ou purgativo).

[0002] Laxantes – também referidos sinonimicamente como "purgativos" ou "catárticos" – existem em muitas formas diversas, incluindo numerosos catárticos herbáceos.

[0003] Desse modo, por exemplo, o uso de semente de plantago (semente de *plantaginis ovatae* ou semente *plantaginis ovatae*, também denominada sinonimicamente tanchagem indiana, *psyllium* indiano, *psyllium* louro, *ispaghula* ou *semen ispaghulae*) e/ou suas cascas de semente (cascas de semente de plantago, *plantaginis ovatae seminis integumentum*) para medicamentos para regulação de atividade do intestino é conhecido. Semente de plantago tem uma capacidade de dilatação considerável e exerce um estímulo de expansão física sobre os receptores sensitivos das paredes do intestino. Em um método conhecido (conforme Patente alemã 11 03 520), as sementes são finamente moídas, transformadas em uma pasta viscosa com água e secadas em forma de filamento, fragmentadas e finalmente revestidas.

[0004] O efeito da planta da sena (planta da sena, *Cassia senna* L. e *Cassia angustifolia* Vahl), especialmente seus frutos (*fructus sennae*, também referido sinonimicamente como vagens da sena) (por exemplo frutos da sena alexandrina = *sennae fructus acutifoliae* e/ou frutos da sena de Tinnevelly = *sennae fructus angustifoliae*) e suas cascas de fruto bem como suas folhas (*folia sennae*), como catártico herbáceo é

também conhecido.

[0005] Laxantes que combinam os dois princípios de ação anteriormente mencionados são também conhecidos, por exemplo, laxantes em que o efeito físico de sementes de plantago é sustentado pelo princípio de ação farmacologicamente estimulado dos senosídeos, os constituintes de frutos da sena, a fim de alcançar um melhor efeito global.

[0006] Desse modo, misturas de sementes de plantago moídas e frutos da sena como uma mistura simples em que os constituintes estão presentes lado a lado foram previamente descritas. Entretanto, a fluidez e suspensibilidade em água não podem ser idealmente ajustadas com tais misturas, porém isto seria desejável para administração oral. O processamento destas misturas em pós prontos para administração é além disso impossível ou não diretamente possível.

[0007] A fim de remediar as desvantagens anteriormente mencionadas, DE 30 01 357 C2 propôs um laxante na forma de grânulos catárticos com base em frutos da sena, sementes de plantago e, onde apropriado, cascas de semente de plantago com um efeito de retardo de liberação aumentado, onde as partículas de sena são envolvidas ou encaixotadas por sementes de plantago, especialmente substâncias gomosas das sementes de plantago. A composição descrita aqui é um laxante eficiente. Entretanto, uma vez que a composição está na forma de grânulos com um tamanho de partícula de cerca de 1 mm a cerca de 3 mm das partículas de grânulo, isto é, de agregados assimétricos de partículas de pó, ela deve ser tomada com água abundante. De outra maneira existe o risco de administração ou ingestão oral inapropriada, isto é, de administração ou ingestão oral com quantidades de água que são tão pequenas, que grumos dilatados dos grânulos podem formar-se e podem, nos piores casos, levar ao bloqueio do esôfago ou ainda outro lugar do trato gastrointestinal.

[0008] Laxantes que são à base de tanchagens ou tanchagens indianas (*psyllium*) ou seus constituintes e que se encontram à venda frequentemente não têm um efeito catártico suficiente e, após suspensão em água, por causa do início rápido do efeito de dilatação da tanchagem, não permanecem bebíveis por muito tempo, de modo que eles devem ser tomados imediatamente após preparação da suspensão aquosa. Isto é porque, após suspensão em água, estes produtos formam um gel após apenas alguns minutos e produzem um aglomerado intragável, espesso na superfície. Além disso, com a maioria dos produtos existe muito rapidamente pelo menos uma separação de fase de duas camadas que não mais garante distribuição homogênea dos componentes ativos no produto agitado. Estes produtos devem também ser tomados com água abundante porque, de outra maneira, existe um risco da possível formação de aglomerados dilatados que, nos piores casos, pode levar ao bloqueio do esôfago ou ainda outro lugar do trato gastrointestinal. Outras desvantagens destes produtos são também o sabor insípido e a aparência artificial.

[0009] Além disso, DE 103 46 083 A1, que deriva do requerente, e os documentos paralelos pertencentes à mesma família de patente, WO 2005/027948 A1 e US 2005/0053676 A1, descrevem um laxante à base de uma composição em pó que, além de sementes de plantago (semente de *plantaginis ovatae*) e/ou cascas de semente de plantago e pelo menos um composto antranoide com um efeito catártico, em particular pelo menos um senosídeo, preferivelmente na forma de partes/constituintes da planta contendo senosídeo ou antranoide, também compreende pelo menos um polissacarídeo com base em poligalactomanana ou derivado do mesmo, em particular guarana (goma guar). O último age primariamente como (co)estabilizador em uma suspensão aquosa da composição em pó, e secundariamente coopera, especialmente por causa de sua capacidade de dilatação,

sinergicamente com os outros componentes da composição assistindo-se o efeito catártico da mesma, e adicionalmente facilita a processabilidade da composição da invenção para um pó de partícula fina que pode ser diretamente disperso em água. Entretanto, um componente adicional, a saber o polissacarídeo com base em poligalactomanana ou derivado do mesmo, é necessário na composição anteriormente mencionada a fim de alcançar as propriedades desejadas. É também possível em alguns casos empregar dosagens relativamente elevadas. Além disso, a composição anteriormente mencionada por sua natureza como um pó é associada a um teor de poeira elevado.

[00010] US 4 511 561 A que da mesma maneira deriva do requerente descreve um laxante na forma de grânulos que, além de sementes de plantago (semente de *plantaginis ovatae*) e/ou cascas de semente de plantago e frutos da sena, também compreende goma tragacanto.

[00011] Desse modo, o problema discursado pela presente invenção é fornecer uma composição para uso como laxante que pelo menos substancialmente evita as desvantagens anteriormente mencionadas.

[00012] Um outro problema da presente invenção é fornecer uma composição que pode ser usada como laxante e que por um lado mostra um bom efeito catártico, porém, ao mesmo tempo, também torna possível a administração ser facilitada e livre de complicações, em particular sem os riscos e problemas previamente descritos.

[00013] O requerente tem atualmente surpreendentemente constatado que o problema descrito previamente pode ser solucionado primariamente fornecendo-se os constituintes dos frutos da sena na forma de um extrato seco do fruto da sena, e secundariamente dispensando-se com a incorporação de cascas de semente de plantago, e empregando exclusivamente semente de plantago propriamente dita.

[00014] A presente invenção desse modo se refere – de acordo com

um primeiro aspecto da presente invenção – a uma composição farmacêutica que é adequada em particular para uso como purgativo (catártico), onde a composição compreende em combinação e em cada caso em quantidades farmacêuticamente eficazes

(A) extrato seco do fruto da sena;

(B) semente de plantago (semente de *plantaginis ovatae*).

[00015] A composição farmacêutica da invenção mostra por comparação a composições da técnica anterior que empregam fruto da sena secado e fragmentado por si próprias, como um resultado do uso de um extrato seco do fruto da sena, uma atividade farmacêutica e farmacológica melhorada com as mesmas quantidades de dosagem por causa de uma concentração de ingrediente ativo aumentada no extrato seco do fruto da sena (isto é, concentração de derivados de hidroxiantraceno, especialmente senosídeos).

[00016] Como um resultado da administração de quantidades de ingestão que são reduzidas comparadas à técnica anterior, o risco da formação de aglomerados dilatados que, nos piores casos, pode levar ao bloqueio do esôfago ou ainda outro lugar do trato gastrointestinal, ainda sob uso inapropriado (especialmente na administração com quantidades de líquido que são tão pequenas ou ainda sem quantidades de líquido), é pelo menos substancialmente excluído.

[00017] Além disso, a composição farmacêutica da invenção mesmo sem a presença de um (co)estabilizador adicional é estavelmente suspensível ou dispersível ou solúvel em água, e uma suspensão aquosa da composição da invenção permanece estável e desse modo bebível durante um longo período, isto é, a suspensão não leva a nenhuma separação de fase prematura, nem prematuramente forma um gel. Como um resultado da distribuição com cascas de semente de plantago, a suspensibilidade ou dispersibilidade é adicionalmente melhorada e o problema e/ou o risco de formação de aglomerado é

adicionalmente reduzido.

[00018] A fim de obter uma boa concentração de ingrediente ativo, o extrato seco do fruto da sena empregado de acordo com a invenção normalmente compreende um teor de derivados de hidroxiantraceno, com base no extrato seco do fruto da sena, e em particular calculado como senosídeo B, de pelo menos 3% por peso, em particular pelo menos 5% por peso, preferivelmente pelo menos 7% por peso, particularmente preferivelmente pelo menos 8% por peso. Pode, contudo, ser necessário em casos individuais ou com base no pedido divergir dos teores anteriormente mencionados de derivados de hidroxiantraceno, especialmente senosídeos, sem afastar-se do escopo da presente invenção.

[00019] Todos os dados de peso mencionados acima e a seguir são em cada caso baseados no peso seco da composição completa da invenção, a menos que o contrário seja expressamente observado.

[00020] O extrato seco do fruto da sena empregado de acordo com a invenção normalmente compreende um teor de derivados de hidroxiantraceno, especialmente senosídeos, com base no extrato seco do fruto da sena e em particular calculado como senosídeo B, na faixa de 3 a 30% por peso, em particular 5 a 25 % por peso, preferivelmente 7 a 20 % por peso, particularmente preferivelmente 8 a 15% por peso, muito particularmente preferivelmente 8 a 12% por peso.

[00021] A relação de fármaco/extrato do extrato seco do fruto da sena empregado pode variar dentro de faixas relativamente amplas: normalmente, o extrato seco do fruto da sena usado de acordo com a invenção tem uma relação de fármaco/extrato de pelo menos 2:1, em particular pelo menos 2,5:1, preferivelmente pelo menos 3:1. A relação de fármaco/extrato do extrato seco do fruto da sena empregado é geralmente na faixa de 2:1 a 10:1, em particular 2,5:1 a 8:1, preferivelmente 3:1 a 6:1. Pode, contudo, ser necessário em casos

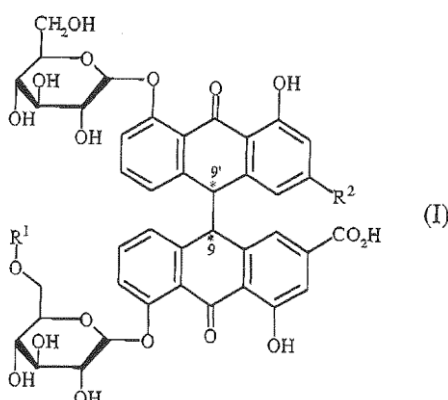
individuais ou com base no pedido divergir dos valores anteriormente mencionados sem afastar-se do escopo da presente invenção.

[00022] Particularmente bons resultados são alcançados quando o extrato seco do fruto da sena é baseado nos frutos da planta da sena alexandrina e/ou da planta da sena de Tinnevelly, sendo possível também empregar misturas das duas plantas da sena anteriormente mencionadas em quaisquer relações de mistura. O extrato seco do fruto da sena empregado de acordo com a invenção é normalmente obtível por extração de frutos da planta da sena alexandrina e/ou da planta da sena de Tinnevelly. Detalhes serão fornecidos a este respeito a cerca do método de extração a este respeito, de modo que declarações a este respeito são desnecessárias neste ponto.

[00023] O extrato seco do fruto da sena empregado de acordo com a invenção é vantajosamente destinado a ser solúvel em água. Isto facilita a administração, porque o extrato seco do fruto da sena entra em solução sob agitação com água e permanece estável nesta.

[00024] O extrato seco do fruto da sena empregado de acordo com a invenção geralmente compreende uma mistura de diferentes compostos antranoides à base de derivados de hidroxiantraceno, especialmente senosídeos.

[00025] Estes derivados de hidroxiantraceno, em particular senosídeos, são normalmente selecionados do grupo dos seguintes compostos da Fórmula Geral (I):



sendo que na Fórmula Geral (I)

- o radical R<sup>1</sup> é hidrogênio ou um grupo -CO-CO<sub>2</sub>H,
- o radical R<sup>2</sup> é um grupo -CO<sub>2</sub>H ou -CH<sub>2</sub>OH, porém com a condição de que quando R<sup>1</sup> for um grupo -CO-CO<sub>2</sub>H então R<sup>2</sup> seja um grupo -CO<sub>2</sub>H,
- os átomos de carbono identificados pelo sinal "\*" nas posições 9 e 9' da estrutura de antrona representam centros de quiralidade,

e misturas e/ou estereoisômeros dos mesmos, especialmente enantiômeros e/ou diastereoisômeros, e/ou derivados dos compostos anteriormente mencionados.

[00026] Em uma modalidade que é preferida de acordo com a invenção, os derivados de hidroxiantraceno, em particular senosídeos, são selecionados do grupo dos seguintes compostos da Fórmula Geral (I) e misturas dos mesmos:

Composto	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	9-9'
(I A)	-H	-CO <sub>2</sub> H	R*,R* (treo)
(I B)	-H	-CO <sub>2</sub> H	R*,S* (eritro)
(I C)	-H	-CH <sub>2</sub> OH	R*,R* (treo)
(I D)	-H	-CH <sub>2</sub> OH	R*,S* (eritro)
(I E)	-CO-CO <sub>2</sub> H	-CO <sub>2</sub> H	R*,R* (treo)
(I F)	-CO-CO <sub>2</sub> H	-CO <sub>2</sub> H	R*,S* (eritro)

[00027] Para alcançar um bom efeito farmacêutico ou farmacológico, é vantajoso a composição farmacêutica da invenção compreender o extrato seco do fruto da sena em quantidades de pelo menos 1% por peso, em particular pelo menos 2% por peso, preferivelmente pelo menos 3% por peso, particularmente preferivelmente pelo menos 4% por peso, muito particularmente preferivelmente pelo menos 5% por peso, com base na composição. A composição farmacêutica da invenção geralmente compreende o extrato seco do fruto da sena em

quantidades de 1 a 15% por peso, em particular 2 a 10% por peso, preferivelmente 3 a 8% por peso, particularmente preferivelmente 4 a 7% por peso, muito particularmente preferivelmente 4,5 a 6,5% por peso, com base na composição. Pode, contudo, ser necessário em casos individuais ou com base no pedido divergir das quantidades anteriormente mencionadas sem afastar-se do escopo da presente invenção.

[00028] A composição farmacêutica da invenção geralmente tem um teor total de derivados de hidroxiantraceno, em particular senosídeos, de pelo menos 0,1% por peso, em particular pelo menos 0,2 % por peso, preferivelmente pelo menos 0,3% por peso, particularmente preferivelmente pelo menos 0,4% por peso, muito particularmente preferivelmente pelo menos 0,5% por peso, com base na composição e em particular calculado como senosídeo B. O teor total de derivados de hidroxiantraceno, em particular senosídeos, na composição da invenção, com base na composição e em particular calculado como senosídeo B, é normalmente de 0,1 a 2% por peso, em particular 0,2 a 1% por peso, preferivelmente 0,3 a 0,8% por peso, particularmente preferivelmente 0,4 a 0,7% por peso. Pode, contudo, ser vantajoso ou necessário em casos individuais ou com base no pedido divergir das quantidades anteriormente mencionadas sem afastar-se do escopo da presente invenção.

[00029] Em relação ao componente de semente de plantago na composição da invenção, o teor do mesmo deve ser, para alcançar uma boa atividade, pelo menos 20% por peso, em particular pelo menos 30% por peso, preferivelmente pelo menos 40 % por peso, particularmente preferivelmente pelo menos 50% por peso, muito particularmente preferivelmente pelo menos 60% por peso, com base na composição. O teor de semente de plantago na composição da invenção é normalmente na faixa de 20 a 90% por peso, em particular 30 a 90%

por peso, preferivelmente 40 a 85% por peso, particularmente preferivelmente 50 a 80% por peso, muito particularmente preferivelmente 65 a 75% por peso. Entretanto, pode ser necessário em casos individuais ou com base no pedido divergir das quantidades anteriormente mencionadas sem afastar-se do escopo da presente invenção.

[00030] A composição farmacêutica da invenção é vantajosamente na forma de grânulos. Várias vantagens são associadas a esta. A forma de grânulo facilita a administração de diversas maneiras: primariamente, a dosagem é facilitada (por exemplo a forma de grânulo torna a dosagem de colher de chá possível), e secundariamente a forma de grânulo aumenta por um lado a estabilidade de armazenagem da composição, e por outro lado sua suspensibilidade ou solubilidade em água para a administração pertinente (isto é, declarado mais precisamente os constituintes de semente de *psyllium* entram em suspensão, enquanto os outros constituintes, especialmente o extrato seco do fruto da sena e, onde apropriado, outros ingredientes tais como, por exemplo, formadores de grânulo, entram em solução). É também possível desta maneira aumentar a estabilidade da solução ou suspensão preparada. Além disso, a forma de grânulo garante que a composição da invenção seja livre de poeira, o que facilita em particular a utilização e minimiza os riscos (por exemplo inalação sob uso inapropriado) relacionados a esta.

[00031] Não deve ser esperado pelo versado na técnica que a composição da invenção possa de fato ser processada em grânulos, porque tentativas pertinentes com constituintes fragmentados de frutos da sena e constituintes de *psyllium* levam a aglomerações e dilatação prematura. Apenas através do uso do extrato seco do fruto da sena é possível converter a composição da invenção em forma de grânulo, que não foi previsível de antemão.

[00032] Se a composição farmacêutica de acordo com a presente invenção for em forma de grânulo, ela normalmente compreende além de (C) pelo menos um formador de grânulo. O formador de grânulo – também referido sinonimicamente como auxiliar de granulação, substância de granulação etc. – serve até certo ponto como substância matriz ou, no estado em que se encontrava, como "adesivo" para os ingredientes serem granulados. Com referência a isto, detalhes serão fornecidos abaixo dentro da estrutura da descrição do método de fabricação da invenção, de modo que outras declarações são desnecessárias neste ponto.

[00033] A quantidade de formador de grânulo empregado na composição farmacêutica da invenção pode variar dentro de amplos limites. No caso de grânulos, a composição farmacêutica de acordo com a invenção normalmente compreende o(s) formador(es) de grânulo em quantidades de 3 a 30% por peso, em particular 4 a 25% por peso, preferivelmente 5 a 20% por peso, particularmente preferivelmente 6 a 15 % por peso, muito particularmente preferivelmente 7 a 10% por peso, com base na composição. Contudo, pode ser necessário ou vantajoso em casos individuais ou com base no pedido divergir dos dados quantitativos anteriormente mencionados sem afastar-se do escopo da presente invenção.

[00034] Formadores de grânulo adequados para este propósito são conhecidos como tais pelo versado da técnica. Por exemplo, o formador de grânulo empregado de acordo com a invenção pode ser selecionado do grupo de derivados de amido (por exemplo produtos de degradação de amido, especialmente dextrinas e maltodextrinas, preferivelmente maltodextrinas), celulose e derivados de celulose (por exemplo etilcelulose), ácidos poli(met)acrílicos e poli(met)acrilatos (por exemplo Eudragits® ou carbômeros, tais como, por exemplo, Carbopol®), gelatina, polivinilpirrolidona (PVP), polialquilenoglicóis (por exemplo

polietileno glicol tal como, por exemplo, Movicol<sup>®</sup>), dextrose (D-glicose), lactose, maltose e substituintes de açúcar (por exemplo frutose e álcoois de açúcar tais como, por exemplo, manitol, xilitol, sorbitol (D-glucitol), isomaltitol (isomalte), maltitol e lactitol), e misturas dos mesmos.

[00035] Formadores de grânulo particularmente preferidos são derivados de amido, especialmente produtos de degradação de amido tais como, em particular, dextrinas e maltodextrinas, particularmente preferivelmente maltodextrinas. Para outros detalhes com referência às dextrinas e maltodextrinas, referência pode ser feita em particular a Römpp Chemie-Lexikon, 10<sup>a</sup> edição, Georg Thieme Verlag Stuttgart/Nova Iorque, Volume 2, 1997, página 928, registro: "Dextrine", e Volume 4, 1998, página 2513, registro: "Maltodextrine", e a Römpp Lexikon Lebensmittelchemie, Georg Thieme Verlag Stuttgart/Nova Iorque, 9<sup>a</sup> edição, 1995, página 213, registro: "Dextrin" e página 518, registro: "Maltodextrine", e a literatura referida nesse particular em cada caso, o respectivo teor da qual é por meio deste incorporado por referência.

[00036] O formador de grânulo empregado de acordo com a invenção deve vantajosamente ser solúvel em água ou pelo menos dispersível em água, preferivelmente solúvel em água, a fim de por um lado ser capaz de ser vaporizado como solução na granulação, e por outro lado a fim de ser solúvel no líquido para beber em administração oral com água.

[00037] Formadores de grânulo que têm revelado ser particularmente adequados são maltodextrinas. Maltodextrinas são adequadas como substâncias matrizes particularmente estáveis para preparação dos grânulos e garantem boa adesão ou ligação dos ingredientes individuais e são adicionalmente adequadas na preparação e administração porque elas garantem em particular uma suspensibilidade ou solubilidade especialmente boa e rápida do líquido

para beber correspondente, especialmente também no estado frio.

[00038] Como delineado acima e será descrito abaixo na estrutura do método de fabricação da invenção, no caso onde a composição da invenção é configurada como grânulos, os grânulos são vantajosamente obteníveis por granulação de leite fluidizado.

[00039] Além dos ingredientes ativos e outros anteriormente mencionados, a composição da invenção pode adicionalmente compreender pelo menos um outro aditivo, pelo menos um outro ingrediente e/ou uma outra substância adicionada. O último pode ser selecionado em particular do grupo de colorantes tais como colorantes naturais ou idênticos em natureza, agentes de sabor, realçadores de sabor e aromatizantes, adoçantes, acidificadores, conservantes, estabilizadores e coestabilizadores, eletrólitos, minerais e substâncias minerais, vitaminas, cargas, agentes de fluxo e auxiliares de processamento, e misturas dos compostos anteriormente mencionados.

[00040] A composição farmacêutica de acordo com a invenção, em particular na forma de grânulos, vantajosamente tem um tamanho de partícula definido e/ou uma distribuição de tamanho de partícula definida. Os tamanhos de partícula podem ser determinados por métodos conhecidos por si só, por exemplo por análise por peneira, granulometria, por difração de luz, microscopia etc. Os seguintes dados de tamanho de partícula e dados de distribuição de tamanho de partícula referem-se em particular aos valores de análise por peneira de acordo com Ph. Eur. (Pharmacopoea Europea), 5ª edição, Volume Principal 2005, página 298, seção 2.9.12 "Sieve analysis" (ISBN nº 3-7692-3638-6).

[00041] A composição farmacêutica de acordo com a presente invenção, em particular na forma de grânulos, é geralmente pelo menos substancialmente livre de poeira. Esta não tem apenas vantagens para técnicas de fabricação, porém também vantagens em relação ao uso,

porque nenhuma aglomeração ocorre quando a composição da invenção é agitada no líquido para beber e, além disso, inalação é excluída ainda em administração inapropriada, e nenhuma dilatação prematura da semente de plantago ocorre no estado armazenado.

[00042] Normalmente, a composição farmacêutica de acordo com a presente invenção, em particular na forma de grânulos, tem um tamanho de partícula médio na faixa de 50 a 400  $\mu\text{m}$ , em particular 50 a 300  $\mu\text{m}$ , preferivelmente 75 a 275  $\mu\text{m}$ . Por um lado, isto permite fabricação livre de problema e, por outro lado, isto leva a boa estabilidade de armazenagem e a boa agitabilidade no líquido de administração.

[00043] Em uma modalidade preferida, a fração de massa chefe da composição farmacêutica de acordo com a presente invenção (em particular na forma de grânulos), preferivelmente mais do que 55% por peso, em particular mais do que 60 % por peso, ou preferivelmente mais do que 65% por peso, particularmente preferivelmente mais do que 70% por peso, muito particularmente preferivelmente mais do que 75% por peso das partículas da composição tem tamanhos de partícula na faixa de 50 a 1000  $\mu\text{m}$ , preferivelmente com um máximo da distribuição em particular em tamanhos de partícula na faixa de 65 a 500  $\mu\text{m}$ , preferivelmente 125 a 450  $\mu\text{m}$ .

[00044] Em uma modalidade que é particularmente preferida de acordo com a invenção, a composição farmacêutica de acordo com a presente invenção, em particular na forma de grânulos, tem a seguinte distribuição de tamanho de partícula:

- mais do que 99% por peso, preferivelmente 100% por peso, das partículas da composição menores do que 2000  $\mu\text{m}$ ; e/ou
- mais do que 94% por peso, em particular mais do que 95% por peso, preferivelmente mais do que 96% por peso, das partículas da composição menores do que 1000  $\mu\text{m}$ ; e/ou
- mais do que 50% por peso, em particular mais do que 55%

por peso, preferivelmente mais do que 60% por peso, particularmente preferivelmente mais do que 65 % por peso, muito particularmente preferivelmente mais do que 70% por peso, das partículas da composição menores do que 500  $\mu\text{m}$ ; e/ou

- menos do que 10% por peso, em particular menos do que 5% por peso, preferivelmente menos do que 4% por peso, particularmente preferivelmente menos do que 3% por peso, muito particularmente preferivelmente menos do que 1% por peso, das partículas da composição menores do que 63  $\mu\text{m}$ ;

onde todos os dados de peso anteriormente mencionados são em cada caso baseados no peso seco da composição completa.

[00045] Em uma modalidade que é muito particularmente preferida de acordo com a invenção, a composição farmacêutica de acordo com a presente invenção, em particular na forma de grânulos, tem a seguinte distribuição de tamanho de partícula (espectro de peneira de acordo com a análise por peneira):

- tamanhos de partícula  $> 2000 \mu\text{m}$ :  
menos do que 1% por peso, em particular 0% por peso;
- $2000 \mu\text{m} \leq$  tamanhos de partícula  $> 1000 \mu\text{m}$ :  
0,5 a 10% por peso, em particular 1 a 10% por peso, preferivelmente 1 a 6% por peso;
- $1000 \mu\text{m} \leq$  tamanhos de partícula  $> 500 \mu\text{m}$ :  
15 a 45 % por peso, em particular 20 a 40% por peso, preferivelmente 25 a 40% por peso;
- $500 \mu\text{m} \leq$  tamanhos de partícula  $> 250 \mu\text{m}$ :  
35 a 60% por peso, em particular 40 a 55% por peso, preferivelmente 40 a 50% por peso;
- $250 \mu\text{m} \leq$  tamanhos de partícula  $> 125 \mu\text{m}$ :  
5 a 30% por peso, em particular 10 a 25% por peso, preferivelmente 10 a 20% por peso;

- $125 \mu\text{m} \leq$  tamanhos de partícula  $> 63 \mu\text{m}$ :

0,5 a 5% por peso, em particular 0,5 a 4% por peso, preferivelmente 1 a 3% por peso;

- $63 \mu\text{m} \leq$  tamanhos de partícula  $> 45 \mu\text{m}$ :

0 a 3% por peso, em particular 0 a 1% por peso, preferivelmente 0% por peso;

onde todos os dados de peso anteriormente mencionados são em cada caso baseados no peso seco da composição completa, e com a condição de que o total da porcentagem por peso de dados seja 100% por peso (isto é, as frações de peso das partículas com as faixas de tamanho de partícula individuais devem ser combinadas de uma tal maneira que o total seja 100% por peso).

[00046] Além disso, a composição farmacêutica de acordo com a presente invenção vantajosamente tem uma densidade de carga na faixa de 250 a 650 g/L, em particular 300 a 600 g/L, preferivelmente 350 a 550 g/L, particularmente preferivelmente 400 a 500 g/L. Isto torna possível a composição farmacêutica da invenção, vantajosamente na forma de grânulos, ser dosada satisfatoriamente, em particular por colher de chá.

[00047] Desse modo, no contexto da presente invenção existe provisão de uma composição farmacêutica, em particular na forma de grânulos, que evita ou então pelo menos diminui de uma maneira eficiente as desvantagens da técnica anterior delineadas no princípio.

[00048] O uso de um extrato seco do fruto da sena alcança, por comparação com a técnica anterior, um teor de derivado de hidroxiantraceno significativamente maior, em particular teor de senosídeo, para a mesma quantidade de dosagem, levando à vantagem de que quantidades menores da composição necessitam ser administradas do que na técnica anterior para alcançar um efeito comparável, e isto não é apenas desejável do ponto de vista fisiológico,

porém também minimiza o risco de perigos sob uso inapropriado (por exemplo nenhum risco de aglomeração se tomado com muito pouco líquido etc.). O uso de um extrato seco do fruto da sena também tem várias vantagens para as técnicas de fabricação e uso: o uso de um extrato seco do fruto da sena distintamente facilita a fabricação da composição completa; o extrato seco do fruto da sena pode em particular ser granulado melhor e mais estavelmente armazenado do que os frutos da sena secadas e fragmentados. Uma outra vantagem do uso do extrato seco do fruto da sena, em particular no contexto da composição da invenção na forma de grânulos, é a solubilidade ou suspensibilidade melhorada em uso oral; em particular, a composição farmacêutica pode ser convertida em uma solução ou suspensão estável cuja consistência é substancialmente inalterada durante diversas horas e desse modo permanece pronta para o uso durante diversas horas. Desse modo, o extrato seco do fruto da sena empregado de acordo com a invenção é solúvel em água. Como um resultado da composição da invenção sendo livre de poeira existem vantagens associadas para a técnica de fabricação e em relação ao uso.

[00049] O resultado é que é possível no contexto da presente invenção fornecer uma composição farmacêutica que é distintamente melhorada comparada com a técnica anterior.

[00050] A presente invenção se refere – de acordo com um segundo aspecto da presente invenção – a um método para fabricação da composição farmacêutica previamente descrita de acordo com a presente invenção. No método de fabricação da invenção, os ingredientes ativos e/ou outros previamente definidos da composição da invenção, em particular (A) o extrato seco do fruto da sena e (B) a semente de plantago (semente de *plantaginis ovatae*) e, onde apropriado, outros constituintes da composição como foram definidos previamente, onde apropriado após ajuste prévio dos tamanhos de

partícula, em particular por métodos de fragmentação, são submetidos a uma granulação, preferivelmente em um método de leito fluidizado, na presença de (C) pelo menos um formador de grânulo previamente definido. Com referência às quantidades e concentrações proporcionais dos ingredientes ativos e/ou outros individuais, referência pode ser feita às declarações precedentes com referência à composição da invenção, que se aplicam correspondentemente em relação ao método de fabricação da invenção, de modo que repetições desnecessárias são supérfluas. A granulação é normalmente adicionalmente realizada na presença de um líquido de granulação, geralmente água; como conhecido como tal pelo trabalhador versado, o líquido de granulação é introduzido com uma taxa de vaporização particular, como será descrito abaixo.

[00051] O procedimento para este é normalmente tal que inicialmente uma mistura em pó dos ingredientes ativos e outros da composição da invenção é preparada, sendo vantajoso para os tamanhos de partícula serem ajustados apropriadamente para a granulação subsequente. Vantajosamente, os tamanhos de partícula na mistura em pó inicial são ajustados para abaixo de 200  $\mu\text{m}$ , preferivelmente abaixo de 150  $\mu\text{m}$ . Subsequentemente, a mistura em pó é então granulada, preferivelmente por granulação de leito fluidizado, normalmente fluidizando com uma taxa de ar de entrada, em particular uma taxa de ar de entrada dependente de máquina, de cerca de 200 a 300  $\text{m}^3/\text{h}$  e, depois uma temperatura de ar de entrada adequada foi alcançada, iniciando com a vaporização da umidade, especialmente água ou vapor de água. É possível no princípio todos os ingredientes ativos e/ou outros da composição da invenção serem introduzidos na mistura inicial em forma de pó. É também possível alternativamente – e isto é preferido de acordo com a invenção – introduzir apenas parte dos ingredientes ativos e outros, geralmente pelo menos o extrato seco do

fruto da sena e as sementes de plantago fragmentadas, na mistura em forma de pó, porém dissolver outros constituintes ou ingredientes, especialmente aqueles solúveis em água no líquido de granulação e combiná-los com os outros constituintes para fornecer os grânulos pertinentes apenas durante o processo de granulação.

[00052] Desse modo, para realizar uma granulação eficiente, a granulação é realizada na presença de pelo menos um formador de grânulo previamente definido, isto é, normalmente o formador de grânulo já está presente na mistura inicial em forma de pó, ou então é – de uma maneira que é preferida de acordo com a invenção – dissolvido no líquido de granulação a ser introduzido.

[00053] A granulação geralmente ocorre com uma taxa de vaporização adequada (mL/min), por exemplo com uma taxa de vaporização fixa média de 10 a 100 mL de líquido de granulação por minuto, e/ou durante um tempo de granulação totalizando de 30 a 300 minutos e/ou em uma temperatura de granulação na faixa de 30 a 150°C, em particular 30 a 100°C (por exemplo dependentemente de máquina por exemplo também temperaturas, onde apropriado, diferentes destas, em particular maiores).

[00054] É possível por ajuste ou controle das condições de granulação previamente descritas, e por granulometria das partículas iniciais controlar deliberadamente de uma maneira eficiente os tamanhos de partícula e distribuição de tamanho de partícula do produto final ou dos grânulos, e ajustar a granulometria desejada como definido acima.

[00055] Para outros detalhes de métodos de granulação, em particular método de leito fluidizado, é possível em geral referir-se à literatura especialista geral, por exemplo a Römpp Chemie-Lexikon, Georg Thieme Verlag Stuttgart/Nova Iorque, 10ª edição, por exemplo os registros: "Granulate", "Prillen" e "Wirbelschichtverfahren", e a literatura

citada aqui.

[00056] É completamente surpreendente que a composição da invenção possa ser convertida da maneira descrita acima em grânulos, porque no princípio esperava-se que a semente de plantago aglomerasse e dilatasse prematuramente. Surpreendentemente, entretanto, estes fenômenos não ocorrem sob as condições de granulação anteriormente mencionadas, e os grânulos podem ser produzidos de uma maneira eficiente.

[00057] A Figura 6 mostra na forma de um diagrama de fluxo em uma avaliação diagramática do método da invenção em uma modalidade típica como foi descrito acima e também será representado abaixo nas modalidades exemplares.

[00058] O extrato seco do fruto da sena – também referido sinonimicamente como extrato seco da vagem da sena – empregado de acordo com a invenção é geralmente produzido transferindo-se vagens da sena adequadamente fragmentadas ou frutos da sena à base de frutos da sena alexandrina e/ou frutos da sena de Tinnevelly (uma variedade em cada caso ou em qualquer relação de mistura) em filtros que são carregados com água fria, conectados em série e ascendentemente filtrados. O filtrado é subseqüentemente coletado em um recipiente de extrato diluído e em seguida aquecido por aquecimento breve. Os sólidos precipitados são removidos em um separador. O extrato diluído é concentrado com o auxílio de um evaporador de película cadente a vácuo. O extrato concentrado é em seguida ultrapasteurizado em um sistema de ultrapasteurização. A solução de vaporização é em seguida misturada com dióxido de carbono e secada em uma torre de vaporização. O produto vaporizado é misturado em um misturador, em particular em um misturador de coação em órbita, e – onde apropriado após armazenagem intermediária – passado para fabricação subseqüente da composição da invenção. O extrato seco do fruto da sena empregado de acordo com a

invenção é solúvel em água. Uma avaliação diagramática do processo para produzir o extrato seco do fruto da sena é representada na Figura 5.

[00059] Para outros detalhes do método de fabricação da invenção, referência pode ser feita às modalidades exemplares.

[00060] Como descrito acima, a composição de acordo com a presente invenção é adequada em particular para uso como laxante (catártico, purgativo).

[00061] A presente invenção desse modo se refere – de acordo com um terceiro aspecto da presente invenção – ao uso da composição farmacêutica descrita acima como laxante (purgativo, catártico) e ao uso da composição farmacêutica de acordo com a presente invenção descrita acima para a fabricação de um medicamento ou de uma composição farmacêutica para promover e/ou facilitar e/ou regular evacuação intestinal e/ou atividade do intestino.

[00062] No contexto do uso de acordo com a invenção, a composição farmacêutica de acordo com a presente invenção pode ser empregada em particular para o tratamento profilático ou curativo de distúrbios em que defecação fácil com fezes claras, em particular para distúrbios de hemorroida, condições após procedimentos cirúrgicos retais/anais e antes e após procedimentos cirúrgicos na cavidade abdominal, e para constipação, ou para facilitar a passagem através do intestino e defecação, em particular para aliviar os efeitos colaterais de terapia com medicamentos que causam constipação.

[00063] No contexto do uso de acordo com a invenção, a composição da invenção é administrada oralmente, preferivelmente como solução ou suspensão aquosa, em particular em doses únicas de 1 a 5 g, em particular 2 a 4 g, preferivelmente 2,5 a 3,5 g. Doses diárias normais são na faixa de, no total de 1 a 50 g, preferivelmente 1 a 20 g, particularmente preferivelmente 3 a 10 g, da composição da invenção. Como um resultado da provisão dos senosídeos na forma de um extrato

seco do fruto da sena, é possível no contexto da composição da invenção reduzir significativamente, normalmente em até 50% ou ainda mais, tanto as doses únicas quanto as doses diárias por comparação com composições da técnica anterior que emprega frutos da sena em pó e secos.

[00064] A composição da invenção pode, para os propósitos de administração simplificada, ser fornecida em unidades de pacote (por exemplo sachês) para as doses únicas apropriadas (por exemplo sachês contendo 1 a 5 g). Porque a composição da invenção, em particular na forma de grânulos, é facilmente dosável, a composição da invenção pode, entretanto, também ser fornecida em recipientes grandes (por exemplo latas com 40 a 1000 g) porque é possível com a composição da invenção facilmente usar uma colher de chá para dosagem.

[00065] A presente invenção também se refere – de acordo com um quarto aspecto da presente invenção – a um método para tratar o corpo humano, em particular para os propósitos de tratamento profilático ou curativo de distúrbios e condições do tipo anteriormente mencionado, onde no contexto do método da invenção uma quantidade farmacologicamente ou farmacologicamente eficaz da composição de acordo com a presente invenção descrita acima é administrada, preferivelmente oralmente, em particular na forma de uma solução ou suspensão aquosa.

[00066] Para outros detalhes do uso de acordo com a invenção e do método de tratamento de acordo com a invenção, referência pode ser feita, para evitar repetições desnecessárias, às declarações acima com referência à composição farmacêutica da invenção, que se aplicam correspondentemente em relação ao uso de acordo com a invenção e o método de tratamento de acordo com a invenção.

[00067] Outros refinamentos, modificações e variações da presente invenção serão diretamente evidentes e alcançáveis para um versado

na técnica que ler a descrição sem afastar-se do escopo da presente invenção.

[00068] A presente invenção é ilustrada por métodos das seguintes modalidades exemplares que, entretanto, não restringem a presente invenção de qualquer maneira.

#### EXEMPLOS DE TRABALHO

##### Fabricação de composições farmacêuticas da invenção para uso como purgativos

[00069] Os seguintes pesos foram escolhidos para fabricação de uma composição da invenção:

Extrato seco do fruto da sena (10%)	506,67 g
Sementes de plantago (tamanho de partícula máximo: 140 µm)	7000 g
Colorante	76 g
Substância aromatizante	400 g
Adoçante	28 g
Formador de grânulo (maltodextrina)	836 g
Acidificador (ácido cítrico, anidro)	1153 g
Água (líquido de granulação)	4 kg

[00070] A mistura em pó foi produzida a partir das sementes de plantago, o extrato seco do fruto da sena e a substância aromatizante. Os outros materiais brutos foram dissolvidos em água; a solução foi clareada e foi subsequentemente usada como líquido de granulação.

[00071] Uma granulação de leite fluidizado foi subsequentemente realizada. Para este propósito, a mistura em pó foi transferida na granulação de leite fixo. 200 a 300 m<sup>3</sup>/h foram usados para fluidização. Após a temperatura de ar de entrada alcançar 70°C, a vaporização foi iniciada. A temperatura de ar de entrada elevou-se durante o processo até 85°C. A temperatura do produto foi até 60°C nos momentos intermediários, com uma média de 40 a 50°C. A granulação ocorreu com uma taxa de vaporização ajustada média de 46 mL/min, equivalente a uma taxa de

vaporização atual de 29,7 g de líquido de granulação/minuto. O tempo total foi 145 minutos. Os grânulos resultantes foram secados durante cerca de 1 hora até a perda em secagem ser menos do que 5%. A temperatura do produto máxima foi 60°C. A produção foi 8 kg.

[00072] A distribuição de tamanho de partícula dos grânulos resultantes é mostrada na Figura 1.

[00073] O modo de fabricação previamente descrito foi repetido para fabricação de três outras composições da invenção com variação das condições de granulação. As distribuições de tamanho de partícula correspondentes dos grânulos resultantes são mostradas nas figuras 2 a 4.

[00074] Composições da invenção com diferentes sabores foram também produzidas de uma maneira correspondente (por exemplo maçã e cereja).

[00075] O extrato seco do fruto da sena empregado de acordo com a invenção foi produzido como segue: os frutos da sena fragmentados adequados foram colocados em filtros; os filtros foram carregados com água fria, conectados em série e ascendentemente filtrados. O filtrado foi em seguida coletado no recipiente de extrato diluído e subsequentemente aquecido por aquecimento breve. Os sólidos precipitados foram removidos em um separador, e o extrato diluído foi concentrado usando um evaporador de película cadente a vácuo, e o extrato concentrado foi subsequentemente ultrapasteurizado em um sistema de ultrapasteurização. Para controle de qualidade, as amostras foram removidas para determinar o teor de matéria seca. Isto foi seguido por secagem por vaporização em uma torre de vaporização, com dióxido de carbono tendo sido adicionado à solução de vaporização. Finalmente, o produto vaporizado foi misturado em um misturador de coação em órbita, a mistura foi pesada e colocada em pacotes temporários até ser empregada no método de fabricação da invenção. O peso por litro do

extrato seco do fruto da sena produzido desta maneira foi na faixa de 100 a 300 g/L, e a densidade de carga foi na faixa de 200 a 400 g/L. A mistura de fruto da sena inicial empregada foi uma mistura de 50:50 de frutos da sena alexandrina e frutos da sena de Tinnevelly. O extrato seco do fruto da sena resultante teve um teor de derivados de hidroxiantraceno, calculado como senosídeo B e com base no extrato seco do fruto da sena, de 10%.

#### Preparação de suspensões aquosas para administração oral

[00076] Uma composição da invenção fabricada como acima, e dois produtos comparativos da técnica anterior, são convertidos em uma suspensão aquosa. Para este propósito, em cada caso 5 g das composições são agitados em porções de cerca de 200 mL de água de torneira.

[00077] A primeira composição comparativa é um produto comercial em pó à base de cascas de tanchagem indiana (*psyllium*) que compreende além de outros ingredientes (entre outros colorantes naturais e sintéticos, agentes de sabor, aromatizantes e adoçantes, ácido cítrico, óxido de ferro e cálcio) porém é livre de senosídeos.

[00078] A segunda composição comparativa é uma composição em pó na forma de um pó de partícula fina (mais do que 70% por peso das partículas com diâmetros médios na faixa de 125 a 250  $\mu\text{m}$ ) que compreende 52% por peso de sementes de plantago, 2,2 % por peso de cascas de semente de plantago, 12,3 % por peso de frutos da sena de Tinnevelly e frutos da sena alexandrina (relação de mistura = 1:1), equivalente a cerca de 0,3% por peso de senosídeos, 8,3% por peso de goma guar, 0,07% por peso de sílica de partícula fina, 0,03% por peso de maltodextrina e 25,1% por peso de outros ingredientes (isto é, substâncias aromatizantes naturais, colorantes, de sabor e adoçantes).

[00079] Após as três composições serem suspensas em água, apenas a composição da invenção e a segunda composição

comparativa, que correspondem ao DE 103 46 083 A1 de propriedade do requerente, permaneceram estáveis durante mais do que um quarto de uma hora, enquanto a suspensão comparativa com a primeira composição comparativa mostraram separação de fase após apenas alguns minutos e, após um quarto de uma hora, formou-se um gel e um aglomerado intragável, espesso na superfície; além disso, a primeira composição comparativa também mostra desvantagens através de seu sabor insípido e aparência artificial.

[00080] Após mais três horas, entretanto, a suspensão aquosa com a segunda composição comparativa de acordo com DE 103 46 083 A1 também mostraram separação de fase, enquanto a suspensão aquosa com a composição da invenção todavia não mostraram nenhuma separação de fase e além disso permaneceram estáveis em fase e bebíveis durante diversas horas mais.

[00081] Além disso, as três composições anteriormente mencionadas diferem-se significativamente em seu efeito laxante. Enquanto que a primeira composição comparativa à base de cascas de tanchagem indiana (*psyllium*) mostra apenas um efeito catártico moderado, que não é sempre adequado em casos severos de constipação, a segunda composição comparativa mostra um efeito catártico distintamente melhor por causa da combinação de efeito físico das sementes de plantago/cascas de semente de plantago como um resultado de dilatação por um lado e ação farmacologicamente estimulante dos senosídeos por outro lado, embora dosagem precisa com uma colher de chá não seja possível devido à mistura ser em forma de pó, e por outro lado o perigo de riscos (por exemplo aglomeração) não pode ser excluído em administração inapropriada. Apenas com a composição da invenção a dosagem com uma colher de chá é possível, por causa da forma de grânulo, e aglomeração prematura até mesmo sob uso inapropriado é pelo menos substancialmente excluída; além

disso, como um resultado do uso de extrato seco do fruto da sena a concentração de senosídeos é aumentada até certo ponto que uma quantidade distintamente menor é necessitada ser administrada (especificamente em torno da metade) para alcançar um efeito laxante comparável, desse modo também minimizando o risco mesmo sob uso inapropriado.

[00082] Como um resultado, foi possível no contexto da presente invenção fornecer uma composição farmacêutica eficiente para uso como laxante que eficientemente evita as desvantagens da técnica anterior descritas no princípio.

## REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica, em particular para uso como laxante (catártico), sendo que a composição está presente como granulado, caracterizada pelo fato de que contém, em combinação e em quantidades farmacologicamente eficazes, respectivamente:

(A) 1 a 15% em peso de extrato seco de frutas de *Alexandrine senna* e/ou de *Tinnevelly senna* com base na composição, sendo que o extrato seco de frutas de senna tem uma razão fármaco/extrato de pelo menos 2:1,

(B) 20 a 90% em peso de sementes de bananeira alpina (sêmen de *Plantaginis ovatae*), com base na composição, sendo que a incorporação de cascas de sementes de bananeira alpina é omitida e as sementes de bananeira alpina são utilizadas exclusivamente, e

(C) 3 a 30% em peso de pelo menos um granulador, com base na composição,

sendo que o granulador é selecionado a partir do grupo de derivados de amido, em particular dextrinas e maltodextrinas, preferencialmente maltodextrinas; celulose e derivados de celulose, ácidos poli (met) acrílicos e poli (met) acrilatos, gelatina, polivinil pirrolidona, polialquilenoglicóis, dextrose (D-glicose), lactose, maltose e substitutos de açúcar, bem como suas misturas, e/ou sendo que o granulado pode ser obtido por meio de granulação em leite fluidizado,

sendo que o extrato seco de senna contém uma mistura de diferentes compostos antraquinônicos à base de derivados de hidróxi antraceno, em particular, senosídeos, sendo que a composição apresenta um tamanho de partícula definido (tamanho de grão) e/ou distribuição de tamanho de partícula (distribuição de tamanho de grão) de modo que mais de 99% em peso das partículas da composição sejam inferiores a 2.000 µm e mais de 94% em o peso das partículas é inferior a 1.000 µm, e

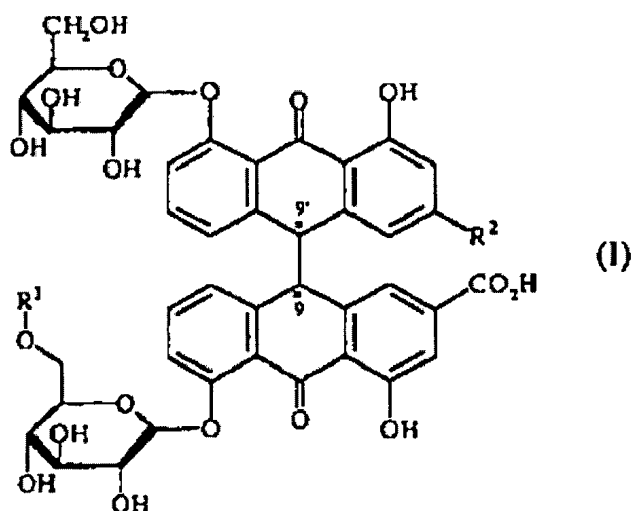
sendo que todos os pesos indicados acima são cada um com base no peso seco da composição total.

2. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o extrato seco de frutas de senna compreende um teor de derivados de hidroxí antraceno, calculado como senosídeo B, e com base no extrato seco de frutas de senna, de pelo menos 3% em peso, em particular pelo menos 5% em peso, preferencialmente pelo menos 7% em peso, particularmente preferido pelo menos 8% em peso, e/ou

sendo que o extrato seco de frutas de senna compreende um teor de derivados de hidroxí antraceno, calculado como senosídeo B, e com base no extrato seco de frutas de senna, na faixa de 3 a 30% em peso, em particular 5 a 25% em peso, preferencialmente 7 a 20% em peso, particularmente preferido 8 a 15% em peso, mais preferido 8 a 12% em peso.

3. Composição, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que o extrato seco de frutas de senna compreende uma proporção de fármaco/extrato na faixa de 2:1 a 10:1, em particular, 2,5:1 a 8:1, preferencialmente, 3:1 para 6:1.

4. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que os derivados de hidroxí antraceno, em particular, o senosídeo, são selecionados do grupo dos seguintes compostos da Fórmula Geral (I):



na qual

- o resíduo  $R^1$  representa hidrogênio, ou um grupo  $-CO-CO_2H$ ,
- o resíduo  $R^2$  representa um grupo  $-CO_2H$  ou  $-CH_2OH$ , no entanto, desde que, quando  $R^1$  representa um grupo  $-CO-CO_2H$ , então  $R^2$  representa um grupo  $-CO_2H$ ,
- os átomos de carbono na posição 9 e 9', da estrutura antrônica, denotados pelo símbolo "\*", representam centros de quiralidade,

bem como as misturas e/ou estereoisômeros, em particular, enantiômeros e/ou diastereoisômeros, e/ou os derivados dos compostos mencionados acima, e/ou

sendo que os derivados de hidroxí antraceno, em particular, senosídeos, são selecionados a partir do grupo dos seguintes compostos da Fórmula Geral (I) e suas misturas:

Composto	$R^1$	$R^2$	9-9'
(I A)	-H	$-CO_2H$	$R^*, R^*$ (treo)
(I B)	-H	$-CO_2H$	$R^*, S^*$ (eritro)
(I C)	-H	$-CH_2OH$	$R^*, R^*$ (treo)
(I D)	-H	$-CH_2OH$	$R^*, S^*$ (eritro)
(I E)	$-CO-CO_2H$	$-CO_2H$	$R^*, R^*$ (treo)

(I F)	-CO-CO <sub>2</sub> H	-CO <sub>2</sub> H	R*,S* (eritro)
-------	-----------------------	--------------------	----------------

5. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo fato de que apresenta um teor de extrato seco de frutos de senna na faixa de 2 a 10% em peso, preferencialmente, 3 a 8% em peso, particularmente preferido, 4 a 7% em peso, a maioria preferido, 4,5 a 6,5% em peso, com base na composição.

6. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizada pelo fato de que apresenta um teor total de derivados de hidroxí antraceno, em particular, senosídeos, de pelo menos 0,1% em peso, em particular, pelo menos 0,2% em peso, preferencialmente, pelo menos 0,3% em peso, particularmente preferido, pelo menos 0,4% em peso, mais preferido, pelo menos 0,5% em peso, com base na composição e/ou um teor total de derivados de hidroxí antraceno, em particular, senosídeos, na faixa de 0,1 a 2% em peso, em particular 0,2 a 1% em peso, preferencialmente, 0,3 a 0,8% em peso, particularmente preferido, 0,4 a 0,7% em peso, com base na composição.

7. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizada pelo fato de que apresenta um teor total de sementes de banana alpina na faixa de 30 a 90% em peso, preferencialmente, 40 a 85% em peso, particularmente preferido, 50 a 80% em peso, a mais preferencialmente, 65 a 75% em peso, com base na composição.

8. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizada pelo fato de que compreende ainda pelo menos um aditivo adicional, ingrediente ativo e/ou adjuvante, em particular selecionado do grupo de corantes, como corantes naturais ou da natureza, aromas, intensificadores de sabor e aromáticos,

adoçantes, acidificantes, conservantes, estabilizadores e costabilizadores, eletrólitos, minerais e compostos minerais, vitaminas, cargas, eluentes e auxiliares de processamento, bem como as misturas dos compostos mencionados acima.

9. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizada pelo fato de que, em particular o granulado, apresenta um tamanho médio de partícula (tamanho médio de grão) na faixa de 50 a 400  $\mu\text{m}$ , em particular 50 a 300  $\mu\text{m}$ , preferencialmente 75 a 275  $\mu\text{m}$ , e/ou

sendo que a porção volumosa da composição, em particular do granulado, compreende preferencialmente mais de 55% em peso, em particular mais de 60% em peso, preferencialmente mais de 65% em peso, particularmente preferido mais de 70% em peso, o mais preferido é superior a 75% em peso das partículas da composição, com tamanhos de grão na faixa de 50 a 1.000  $\mu\text{m}$ , de preferência no máximo da distribuição, em particular em tamanhos de partícula na faixa de 65 a 500  $\mu\text{m}$ , preferencialmente 125 a 450  $\mu\text{m}$ .

10. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizada pelo fato de que, em particular o granulado, apresenta a seguinte distribuição de tamanho de partícula (distribuição de tamanho de grão):

- tamanhos de partícula superior a 2.000  $\mu\text{m}$ : menos de 1% em peso, em particular 0% em peso;

- tamanhos de partículas inferior ou igual a 2.000  $\mu\text{m}$  e superior a 1.000  $\mu\text{m}$ : 0,5 a 10% em peso, em particular 1 a 10% em peso, preferencialmente 1 a 6% em peso;

- tamanhos de partículas inferior ou igual a 1.000  $\mu\text{m}$  e superior a 500  $\mu\text{m}$ : 15 a 45% em peso, em particular 20 a 40% em peso, preferencialmente 25 a 40% em peso;

- tamanhos de partículas inferior ou igual a 500  $\mu\text{m}$  e superior

a 250  $\mu\text{m}$ :35 a 60% em peso, em particular 40 a 55% em peso, preferencialmente 40 a 50% em peso;

- tamanhos de partículas inferior ou igual a 250  $\mu\text{m}$  e superior a 125  $\mu\text{m}$ :5 a 30% em peso, em particular 10 a 25% em peso, preferencialmente 10 a 20% em peso;

- tamanhos de partículas inferior ou igual a 125  $\mu\text{m}$  e superior a 63  $\mu\text{m}$ :0,5 a 5% em peso, em particular 0,5 a 4% em peso, preferencialmente 1 a 3% em peso;

- tamanhos de partículas inferior ou igual a 63  $\mu\text{m}$  e superior a 45  $\mu\text{m}$ :0 a 3% em peso, em particular 0 a 1% em peso, preferencialmente 0% em peso;

sendo que todos os pesos declarados acima são com base no peso seco da composição total e desde que a soma das porcentagens em peso resulte em 100% em peso.

11. Laxante (catártico), caracterizado pelo fato de que compreende a composição, como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 10.

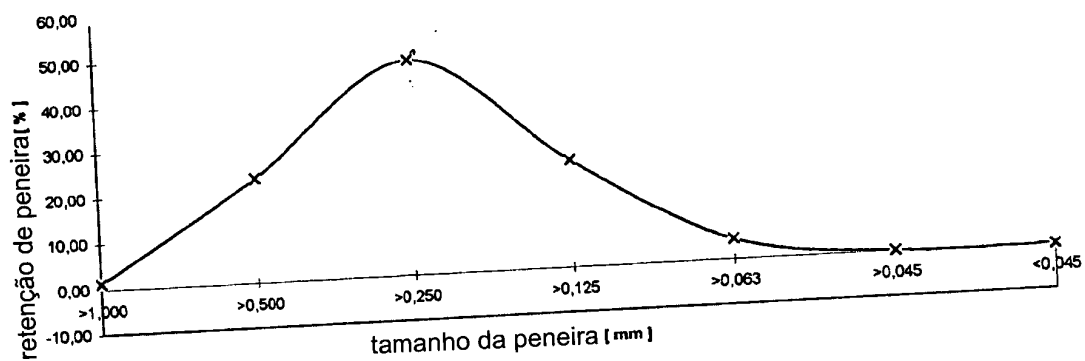


Fig. 1

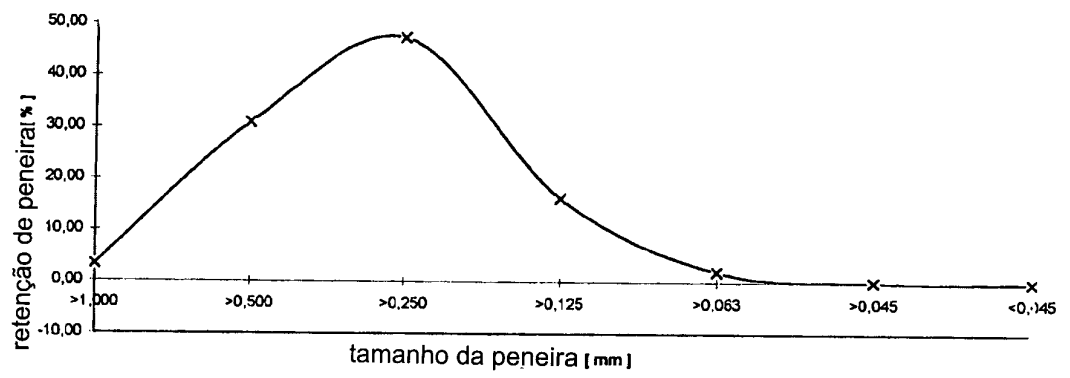


Fig. 2

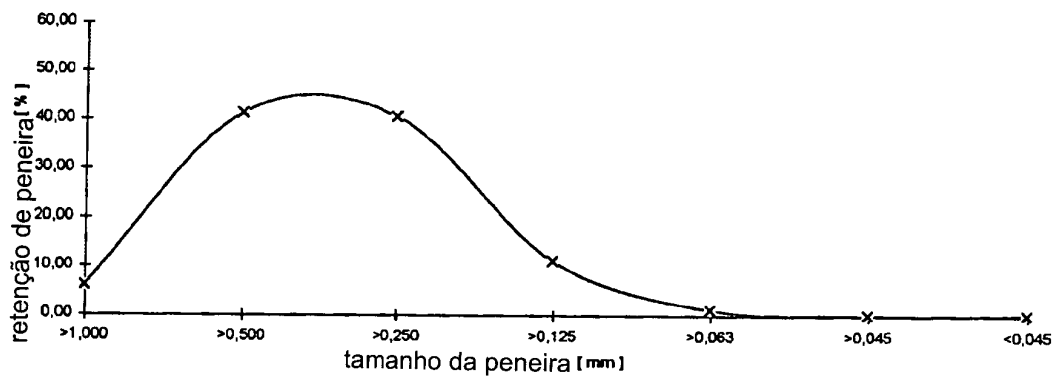


Fig. 3

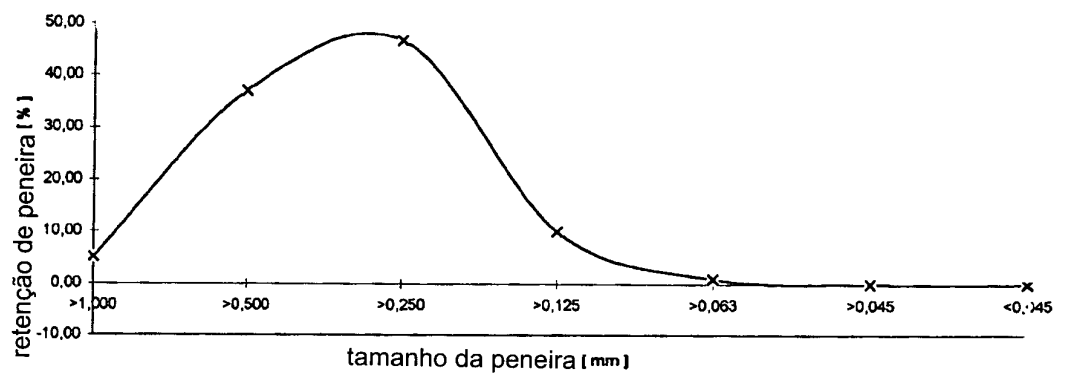


Fig. 4

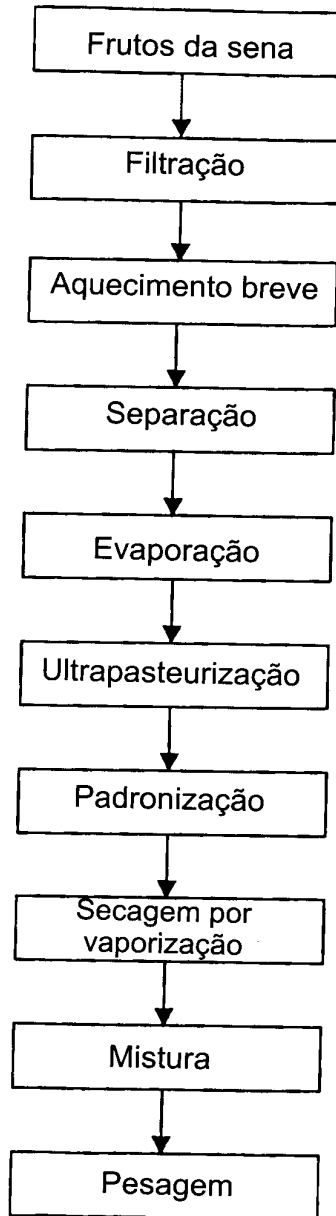


Fig. 5

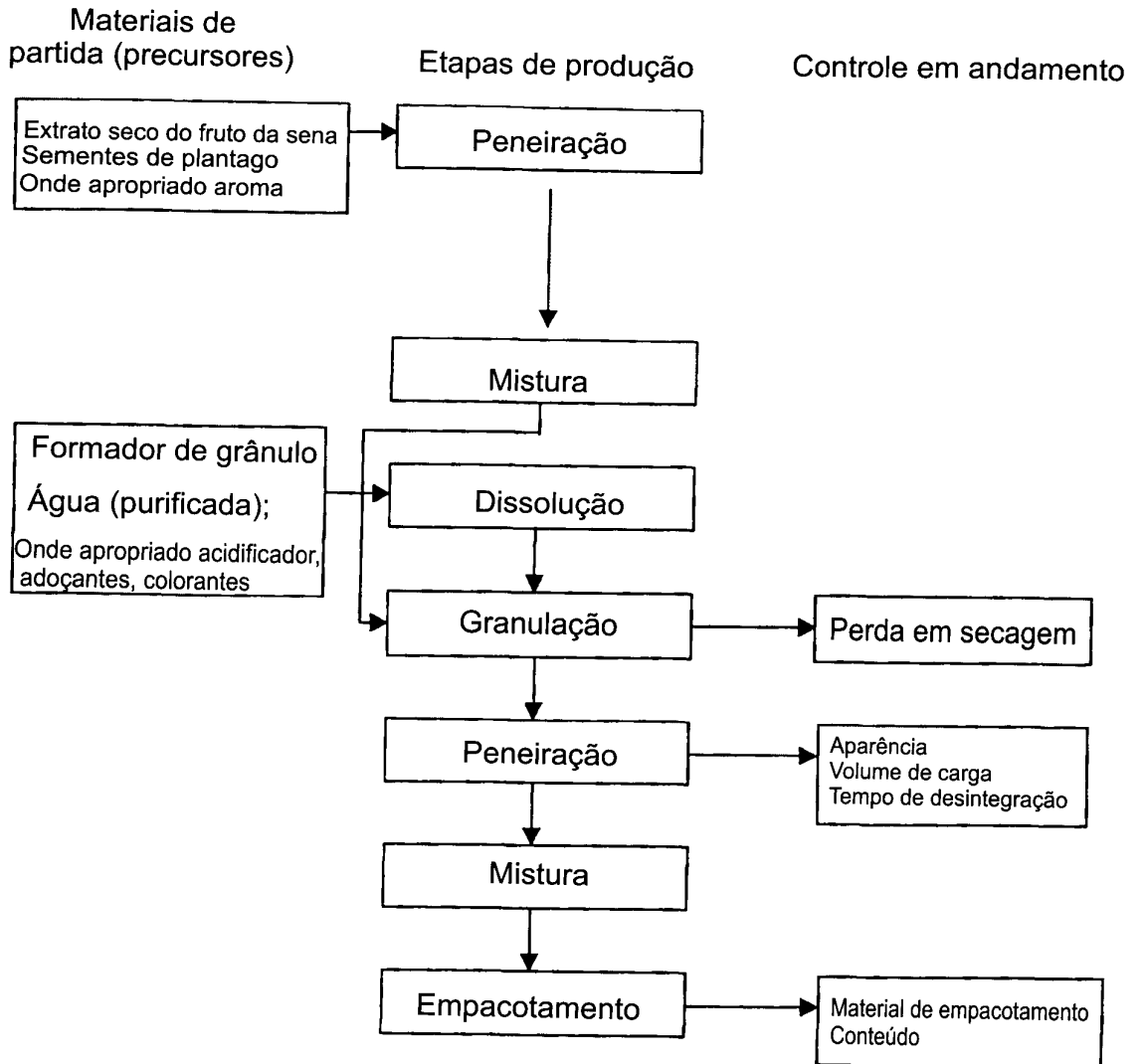


Fig. 6