

BREVET SPÉCIAL DE MÉDICAMENT

P.V. n° 801.205, transf. M 53 N° 1.042 M
Classification internationale : A 61 k

Complexe sennoside-polymère carbohydraté.

Société dite : MUNDIPHARMA, A. G. résidant en Suisse.

Effectué le 31 août 1960, à Paris.

Délivré par arrêté du 8 janvier 1962.

(*Bulletin officiel de la Propriété industrielle [B.S.M.], n° 6 de 1962.*)

(*Brevet résultant de la transformation de la demande de brevet d'invention,
P.V. n° 801.205, déposée le 27 juillet 1959, à 14^h 16^m.*)

La présente invention concerne un nouvel agent thérapeutique capable de provoquer une stimulation péristaltique et utilisable dans le traitement de la constipation. En particulier elle concerne un complexe moléculaire résultant de la réaction entre les principes glucosides du senné et un polymère carbohydraté formateur de complexe (susceptible de former une liaison hydrogène avec lesdits principes) tel que la gomme Guar ou l'acide polygalacturonique ou l'acide alginique. L'invention vise en même temps la méthode de préparation de ce complexe et sa mise sous forme de dosage approprié, d'un goût agréable.

En général, on pense qu'il y a deux glucosides principaux dans la *cassia acutifolia* (Senné d'Alexandrie) et le *cassia angustifolia* (Senné de Tinnevelly) qui provoquent un effet laxatif. Ces glucosides appelés Sennoside A et Sennoside B ont la même formule empirique $C_{21}H_{20}O_{10}$ mais diffèrent par le mode de liaison du glucose à la portion aglycone de la molécule. Les Sennosides exercent leur effet thérapeutique en stimulant le plexus de Auerbach dans les tissus du colon. Ils sont d'abord absorbés dans le circuit sanguin au niveau de la région gastro-intestinale supérieure et réexcrétés ensuite dans le colon où leur effet se développe.

Lorsque les principes actifs du Senné (Sennosides A et B) sont mis à réagir avec la gomme Guar (ou l'acide algénique ou le composé polyglucose) dans un milieu aqueux ou alcoolique ou hydroalcoolique, un complexe moléculaire se forme par liaison d'hydrogène, réduisant sensiblement la facilité d'absorption des Sennosides sans interférer avec leur activité pharmacologique dans le colon. L'avantage de cette réduction d'absorption dans le circuit sanguin réside dans le fait que la dose entière qui est administrée est utilisée dans le but principal (stimulation péristaltique) et rien n'est excrété par les reins. Par suite, il n'est pas nécessaire de déterminer les particularités du patient en ce qui concerne l'excrétion par les reins. L'utilisation du

dosage entier veut dire moins de matière active à administrer et par suite le clinicien dispose d'un moyen meilleur pour adapter le régime thérapeutique à chaque patient.

On a trouvé que les glucosides complexés colloïdaux selon l'invention ne dialysent pas à travers une membrane comme le font les Sennosides non complexés. Le complexe est stable au pH de l'estomac et de la région intestinale. Au niveau des gros intestins, les enzymes de la flore bactérienne de la

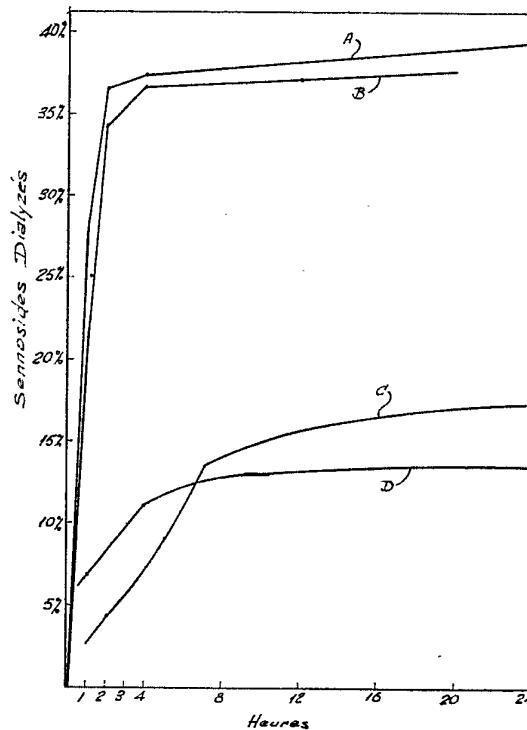


Fig. 1

égion gastro-intestinale servent à décomposer et à inverser le complexe, libérant ainsi les principes actifs qui exercent alors leur effet physiologique et thérapeutique (voir la courbe de

la fig. 1 qui illustre quantitativement des faits). Lorsqu'on désire administrer ce composé aux êtres humains, il est préférable de le disposer sous la forme de tablettes ou de capsules. L'exemple suivant illustre la présente invention.

Exemple 1. — On mélange une partie de gomme Guar avec les glucosides purifiés extraits du *cassia acutifolia* ou du *cassia angustifolia* (Sennosides A et B) en quantités de l'ordre de 0,2 % à 1 %, basé sur la quantité de gomme Guar utilisée. Tous les réactifs sont combinés pour former un mélange homogène auquel on ajoute 500 parties d'isopropanol à 50 %. Le mélange est agité à la température ambiante pendant dix minutes et concentré sous pression réduite en une pâte. La pâte est séchée à l'air et granulée à une grosseur de 0,84 mm. La poudre séchée est mouillée à une grosseur de 0,25 mm puis séchée au four à 45 °C.

Le complexe Sennoside-gomme Guar résultant est une poudre homogène de couleur blanc-crème qui a un titre voisin de la teneur théorique en Sennosides indiquant une stabilité de la teneur en Sennosides. Toutefois, la technique d'extraction courante pour l'analyse des glucosides n'est pas applicable étant donné que le complexe moléculaire formé interfère avec la séparation des glucosides normalement solubles. Dès l'addition de l'eau à cette poudre, on obtient une solution visqueuse qui n'a pas le goût amer écoeurant des Sennosides.

Lorsque ce complexe est dialysé vis-à-vis de l'eau distillée, du suc gastrique artificiel ou du suc intestinal artificiel, l'interférence avec le passage

des Sennosides à travers la membrane est facilement décelable. Ainsi, sur le dessin ci-joint on a illustré la courbe de dialyse du complexe sennoside gomme Guar dans les sucs gastro-intestinaux artificiels avant et après l'incubation et la digestion par le E. Coli. La courbe A est une courbe de contrôle qui illustre la courbe de dialyse des Sennosides non traités (glucosides du Senné) dans une solution aqueuse à pH 6. La courbe B illustre la courbe de dialyse du complexe Sennoside-gomme Guar au bout de deux heures d'incubation par le E. Coli. La courbe C illustre la courbe de dialyse dudit complexe dans le suc gastrique artificiel alors que la courbe D est la courbe de dialyse du complexe dans le suc intestinal artificiel. Le Sennoside particulier utilisé est contenu dans un extrait solide (concentrat) du *cassia acutifolia* obtenu conformément au procédé décrit dans le brevet anglais n° 683.990 du 10 octobre 1950 et le brevet canadien n° 540.082 du 23 avril 1957. Les courbes établissent amplement que le comportement normal à la dialyse des Sennosides a été altéré par la formation du complexe moléculaire Sennoside-gomme Guar.

Toutefois, lorsque ce complexe est incubé par du E. Coli, organisme microbien principal qui se trouve dans le gros intestin, on obtient une inversion de ce complexe et les Sennosides diffusent rapidement à travers la membrane.

On a donné sur les figures 2 et 3 annexées le spectre d'absorption infra-rouge du complexe, qui met en évidence que le complexe existe du fait de la présence de liens hydrogène.

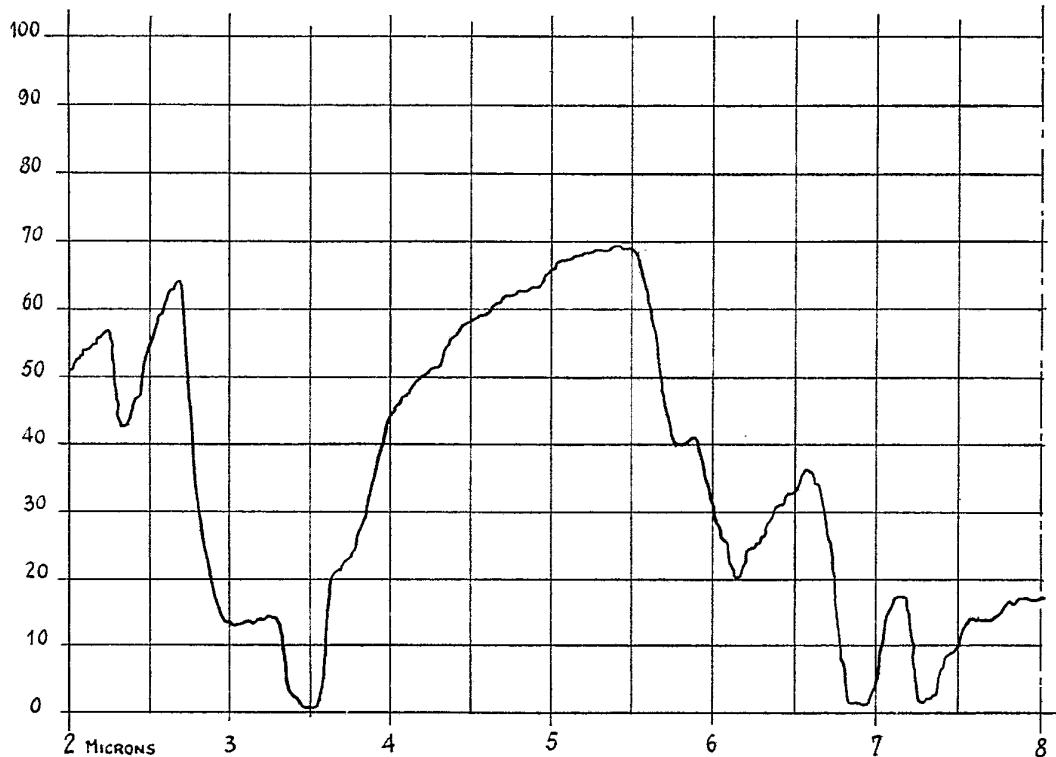


Fig. 2.

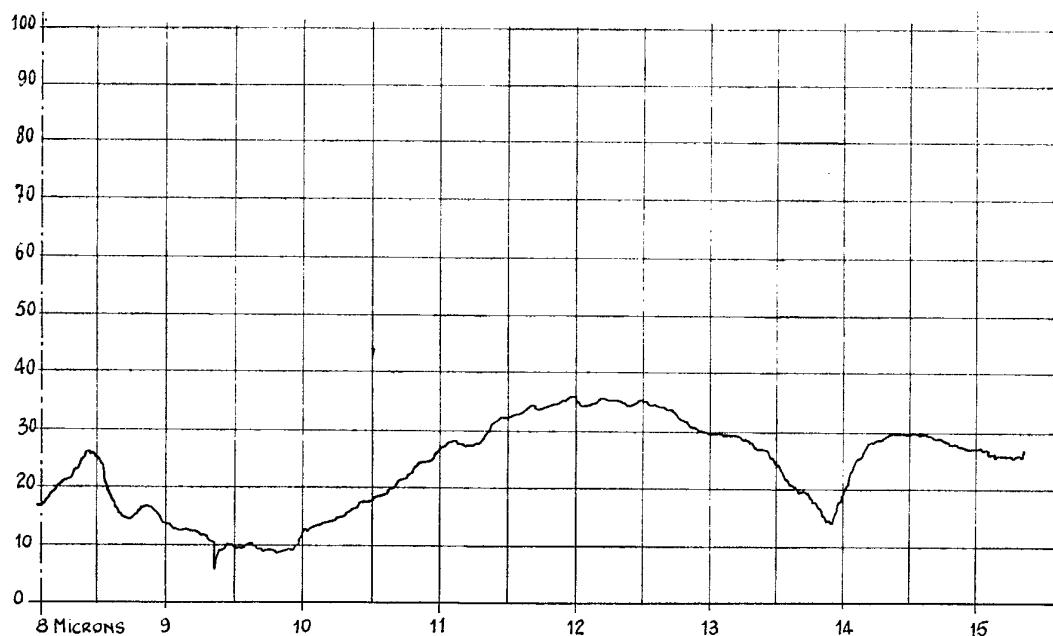


Fig. 3.

Exemple 2. — A la place de la gomme Guar, on peut utiliser intégralement ou partiellement, de l'acide polygalacturonique ou de l'acide alginique et dans chaque cas, on obtient respectivement le complexe polygalacturonate Sennoside et le complexe alginat-sennoside respectivement. Lorsque l'acide galacturonique est utilisé, il est préférable d'employer un rapport de 10 parties par une partie totale de Sennosides A et B. L'acide alginique est utilisé en quantité égale à celle décrite pour la gomme Guar.

Exemple 3. — A la place des Sennosides A et B utilisés dans l'exemple 1, on peut employer l'extrait solide ou fluide de *cassia acutifolia* ou *cassia angustifolia*, préparé par les techniques conventionnelles employées pour la fabrication de la classe générale des extraits galéniques. Si l'on utilise l'extrait solide concentré, la quantité utilisée est basée sur la teneur en Sennoside et les quantités de glucoside équivalentes à celles décrites dans l'exemple 1 sont employées. Si l'on utilise l'extrait fluide, ce dernier doit être employé en quantités équivalentes basées sur la teneur en Sennoside. Toutefois, lorsqu'un fluide est utilisé, l'étape de granulation peut être supprimée car la teneur en alcool de l'extrait fluide est suffisante pour permettre la réaction moléculaire entraînant la formation du complexe.

Exemple 4. — A la place de l'isopropanol utilisé dans l'exemple 1, on peut employer un mélange éthanol-eau dans un rapport de 40 à 70 parties d'éthanol pour 100 parties de solution alcool-eau.

Exemple 5. — A la place de l'isopropanol utilisé dans l'exemple 1, on peut employer de l'eau ou tout autre alcool aliphatique inférieur (c'est-à-dire ayant

de 1 à 6 atomes de carbone) ou un mélange d'alcool inférieur et d'eau.

Exemple 6. — Lorsqu'on désire utiliser ces complexes en médecine clinique, on peut les utiliser sous la forme de tablettes, de capsules ou de granulés pour l'administration orale ou à l'état combiné avec des supports appropriés et moulés en suppositoires pour l'administration rectale.

Lorsqu'on désire préparer des tablettes de complexes il n'est pas nécessaire d'utiliser un liant; seul un agent dispersant doit être ajouté pour assurer la formation d'une tablette désirable du point de vue pharmaceutique. On peut préparer les capsules en remplissant directement une capsule de gélatine de dimension appropriée à la dose prescrite. Lorsqu'on désire fabriquer des granulés, on mélange les complexes avec des diluants appropriés, les colorants et les aromates et on les tamise à une grosseur de 2,38 mm à 0,84 mm en utilisant une solution de granulation du type alcool-eau. On obtient des granules homogènes qui conviennent pour la dispersion dans un fluide aqueux tel que l'eau, les jus de fruits, le lait. On prépare les suppositoires en incorporant la quantité appropriée de complexe (basée sur sa teneur en glucosides) avec une quantité suffisante de beurre de cacao ou autre base appropriée pour suppositoires. La masse est moulée ou comprimée en suppositoires de 2 grammes.

L'utilisation des complexes en médecine clinique exige une administration de 5 à 20 mg de Sennosides suivant l'âge et l'état du patient. Il est préférable que le médicament soit donné au lit pour que l'effet pharmacologique entier puisse s'exercer au petit matin au moment du lever. Ainsi, il est important

que l'unité à administrer (tablettes, capsules, granules ou suppositoires), ait une teneur ajustée en Sennoside de façon que ce dosage puisse être commodément obtenu. Il est préférable que chaque tablette contienne l'équivalent de 10 mg de Sennoside; que chaque capsule contienne 5 ou 10 mg de Sennoside; que chaque cuillerée de granules contienne 10 mg de Sennoside et que chaque suppositoire contienne 10 mg de Sennoside.

Il est bien entendu que la description précédente n'est donnée qu'à titre d'illustration sans limiter la portée de l'invention.

RÉSUMÉ

1^o Nouveau complexe Sennoside-polymère carbohydrate.

2^o Complexé selon 1, résultant de la réaction entre une première moitié choisie dans le groupe comprenant les Sennosides A et B, un extrait

solide du senné et un extrait fluide du senné avec un polymère carbohydrate susceptible de liaison d'hydrogène avec les sennosides dans cette première moitié, dans un milieu choisi parmi les groupes comprenant l'eau, les alcools inférieurs, ou le mélange de ces composés.

3^o Complexé selon 1 ou 2, dans lequel le polymère carbohydrate est la gomme guar, l'acide galacturonique, ou l'acide alginique.

4^o Emploi du complexe selon 1 à 3 comme laxatif.

5^o Nouveau laxatif sous forme d'unité de dosage comportant un support pharmaceutique et un complexe Sennoside-polymère carbohydrate selon 4, la teneur en Sennoside étant de l'ordre de 5 à 20 mg.

Société dite : MUNDIPHARMA, A. G.

Par procuration :

G. BEAU DE LOMÉNIE, André ARMENGAUD & G. HOUSSARD