

(11) Número de Publicação: **PT 2139505 E**

(51) Classificação Internacional:

A61K 36/68 (2014.01) **A61K 36/482** (2014.01)
A61P 1/10 (2014.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **2008.03.18**

(30) Prioridade(s): **2007.05.02 DE
102007020842 2007.05.18 DE
102007023397**

(43) Data de publicação do pedido: **2010.01.06**

(45) Data e BPI da concessão: **2014.06.25
178/2014**

(73) Titular(es):

**MADAUS GMBH
COLONIA ALLEE 15 D-51067 KOLN DE**

(72) Inventor(es):

**WOLFGANG MORICK DE
LARS-NORBERT PRENNER DE
MICHAEL HUBBERT DE
KURT N. GEBHART DE
WOLF BEHM DE**

(74) Mandatário:

**JOSÉ RAUL DE MAGALHÃES SIMÕES
RUA CASTILHO, 167 - 2.º 1070-050 LISBOA PT**

(54) Epígrafe: **NOVA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA PARA UTILIZAÇÃO COMO LAXATIVO**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO REFERE-SE A UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE É PARTICULARMENTE ADEQUADA PARA A UTILIZAÇÃO COMO LAXANTE (PURGANTE), SENDO QUE A COMPOSIÇÃO, EM COMBINAÇÃO E EM QUANTIDADES FARMACEUTICAMENTE EFICAZES, CONTÉM (A) EXTRATO SECO DE FRUTOS DE SENA E (B) SEMENTES DE PLANTAGO (PLANTAGINIS OVATAE SEMEN). A COMPOSIÇÃO PODE SER PREPARADA DE MANEIRA VANTAJOSA POR MEIO DE GRANULAÇÃO EM CAMADA FLUIDIZADA. A COMPOSIÇÃO É FORMADA, EM PARTICULAR, LIVRE DE FARINHA DE SEMENTE DE GUAR, LIVRE DE PIEIRA, É DISPERSÍVEL EM ÁGUA E DE SABOR AGRADÁVEL E PODE SER COMPLEMENTADA, SEM MAIS, POR VITAMINAS, MINERAIS, OLIGOELEMENTOS E SIMILARES.

RESUMO

NOVA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA PARA UTILIZAÇÃO COMO LAXATIVO

A presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica que é particularmente adequada para a utilização como laxante (purgante), sendo que a composição, em combinação e em quantidades farmaceuticamente eficazes, contém (A) extrato seco de frutos de sena e (B) sementes de plantago (*Plantaginis ovatae semen*). A composição pode ser preparada de maneira vantajosa por meio de granulação em camada fluidizada. A composição é formada, em particular, livre de farinha de semente de guar, livre de pieira, é dispersível em água e de sabor agradável e pode ser complementada, sem mais, por vitaminas, minerais, oligoelementos e similares.

DESCRIÇÃO

NOVA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA PARA UTILIZAÇÃO COMO LAXATIVO

A presente invenção refere-se a uma nova composição, em particular, a uma composição farmacêutica, para a utilização como laxativo (como sinónimo, também é denominado de "purgante" ou "laxante") e um processo para a sua produção, bem como a utilização dessa composição como laxativo (isto é, purgante ou laxante).

Existem laxativos - como sinónimo, também são denominados de "laxantes" ou "purgantes" - nos mais variados aspetos, dentre esses, também inúmeros purgantes vegetais.

Assim, por exemplo, é conhecida a utilização de sementes de plantago (*Plantaginis ovatae Semen* ou *Semen plantaginis ovatae*, como sinónimo também é denominado de *psilio indiano*, *Psyllium indiano*, *Psyllium louro*, *Isaphula* ou *Semen Ispaghulae*) e/ou suas cascas de sementes (cascas de semente de plantago, *Plantaginis ovatae seminis integumentum*) para fármacos para regular a atividade intestinal. A semente de plantago possui uma capacidade de intumescimento considerável e exerce um estímulo de dilatação física sobre os receptores sensíveis da parede intestinal. Segundo um processo conhecido (compare o documento DE-PS 11 03 520), as sementes são finamente moídas, amassadas com água para formar uma pasta viscosa e em forma de filamento são secas, trituradas e, finalmente, drageadas.

O efeito da planta de sena (planta *Senna*, *Cassia senna* L. e *Cassia angustifolia* Vahl), em particular, seus frutos (*Fructus Sennae*, como sinónimo, também são denominadas

vagens de sena ou cascas de sena) (por exemplo, frutas de sena alexandrina = *Sennae fructus acutifoliae* e/ou frutos de sena Tinnevelly = *Sennae fructus angustifoliae*) ou suas vagens, como também folhas de pínula (*Folia Sennae*), é igualmente conhecido como purgante vegetal.

Além disso, também são conhecidos laxativos, que reúnem os dois princípios ativos mencionados acima, por exemplo, laxativos, nos quais a atividade física das sementes de plantago é suportada pelo princípio ativo farmacologicamente estimulante dos senosídeos, das substâncias constitutivas dos frutos de sena, para obter uma atividade total melhor.

Assim, por exemplo, sabe-se que é possível preparar misturas de sementes de plantago moídas e frutos de sena como mistura simples, na qual os componentes estão presentes uns ao lado dos outros. Contudo, em tais misturas a capacidade de fluidez e a capacidade de suspensão em água não podem ser ajustadas de forma ideal, o que, contudo, seria desejável para a aplicação oral. O processamento dessas misturas para pós prontos para a aplicação também não é facilmente possível.

Para superar as desvantagens mencionadas acima, o documento DE 30 01 357 C2 propõe um laxativo na forma de um purgante granulado à base de frutos de sena, sementes de plantago e eventualmente cascas de sementes de plantago com aumento do efeito retardado, nos quais as partículas de sena de sementes de plantago, em particular, mucos das sementes de plantago estão presentes cercadas ou envolvidas. A composição ali descrita é um laxativo eficiente. No entanto, visto que a composição está presente como granulado com cerca de 1 mm até cerca de 3 mm de tamanho do grão das partículas do granulado, isto é, como

agregados assimétricos de partículas de pó, a mesma precisa ser ingerida com bastante água. Caso contrário, existe o risco de que na ingestão ou aplicação oral imprópria, portanto, na ingestão ou aplicação oral com poucas quantidades de água, ocorra a formação de grumos do granulado, que ao incharem podem levar, nos casos mais graves, a uma oclusão do tubo digestivo ou mesmo do trato gastrointestinal.

Laxativos à base de psilio ou psilio indiano (*Psyllium*) encontrados no mercado ou seus componentes, muitas vezes não fornecem um efeito purgante suficiente e depois da suspensão em água não permanecem bebíveis por muito tempo, devido ao seu efeito de inchamento que se inicia rapidamente, de modo que os mesmos devem ser ingeridos imediatamente após a preparação da suspensão aquosa. Pois, após a suspensão em água, esses produtos gelificam já depois de poucos minutos e formam um grumo espesso na superfície, que não pode ser bebido. Adicionalmente, na maioria das preparações ocorre muito rapidamente pelo menos uma separação de fases em duas camadas, que não garante mais a distribuição homogénea dos componentes eficazes na preparação misturada. Também essas preparações devem ser ingeridas com bastante água pois, caso contrário, há o risco de poder ocorrer a formação de grumos, que ao incharem podem levar, nos piores casos, a uma oclusão do tubo digestivo ou mesmo do trato gastrointestinal. Além disso, nesses produtos, o sabor agradável e a aparência artificial também são desvantajosos.

Além disso, no documento DE 103 46 083 A1 que retrocede propriamente ao requerente ou nos documentos WO 2005/027948 A1 e US 2005/0053676 A1 pertencentes à mesma família de patentes, é descrito um laxativo à base de uma

composição em forma de pó, que além de sementes de plantago (*Plantaginis ovatae Semen*) e/ou cascas de sementes de plantago, bem como de pelo menos um composto antranóide com efeito purgante, em particular, pelo menos um senóide, preferivelmente na forma (componentes) de plantas contendo antranóide ou senosídeo, contém além disso, pelo menos um polissacarídeo à base de poligalactomanano ou seu derivado, em particular, guarano (goma guar). O último atua, por um lado, como (co)estabilizador numa suspensão aquosa da composição em forma de pó e, por outro lado, interage, em particular devido à sua capacidade de inchamento, sinergicamente com os outros componentes da composição, em que o mesmo suporta o seu efeito purgante e facilita, além disso, a capacidade de processamento da composição de acordo com a invenção para formar um pó finamente dividido, que é prontamente dispersível em água. Contudo, na composição mencionada acima é necessário um componente adicional, a saber, o polissacarídeo à base de poligalactomanano ou seu derivado, para obter as propriedades desejadas. Também são usadas dosagens, em parte, relativamente grandes. Além disso, a composição mencionada acima, na sua natureza como pó, padece de um elevado teor de pó.

No documento US 4.511.561 A que, do mesmo modo, retrocede propriamente ao requerente, é descrito um laxativo na forma de um granulado, que além de sementes de plantago (*Plantaginis ovalae Semen*) e/ou cascas de sementes de plantago, bem como frutos de sena, também contém, ainda, goma traganto.

O documento US 5.320.847 A refere-se a uma composição com uma porção elevada de fibras vegetais, que pode ser usada como laxante, sendo que a composição contém cascas de sementes de plantago moídas, que são aglomeradas com uma

goma vegetal hidrossolúvel fracamente viscosa para a estabilização, para formar uma composição fibrosa dietética seca, de fácil escoamento, que pode ser suspensa em água. A composição é usada para reagir contra constipações do trato gastrointestinal através da absorção de uma quantidade eficaz da composição contendo fibras dietéticas dispersa em água. Opcionalmente, é possível acrescentar senosídeos na forma de extrato de folhas de sena ou pó de frutos de sena a essa composição.

O documento WO 2007/013093 A2 refere-se igualmente a uma composição farmacêutica para o tratamento de obstipações do trato gastrointestinal, sendo que essa composição baseia-se em cascas de sementes de plantago moídas, senosídeos de cálcio, extrato de trifala, num dispersante, bem como outros aditivos para melhorar o sabor e a aparência visual. A administração da composição farmacêutica é efetuada através da dispersão da composição granulada numa quantidade de água adequada.

O documento US 5.232.699 A refere-se a uma composição laxante, que contém sêmenes de plantago e senosídeos, sendo que os senosídeos estão presentes dispersos numa gordura alimentar comestível e a dispersão possui um ponto de fusão entre 30 e 50 °C. Os laxantes descritos estão presentes, ao todo, em forma de bolachas doces (*bolachas do tipo de sanduiche ou bolachas revestidas*), dispondo camadas da dispersão de gordura de senosídeo e camadas contendo cascas de sementes.

O documentos EP 0.387.933 A1 refere-se a biscoitos contendo fibras vegetais (*biscoitos cozidos*) que, entre outros, também contêm cascas de sementes de plantago. Outros componentes desse biscoito compreendem gordura alimentar, farinha de trigo, açúcar e água. Adicionalmente,

outras fibras vegetais podem estar contidas como cascas de sementes de plantago.

O documento FR 2.646.352 A1 refere-se a uma composição farmacêutica que é usada como laxante e contém cascas de sementes de plantago, extrato de fruto de sena, extrato de ameixa, bem como um estabilizador para a realização da dispersão em água. A composição farmacêutica pode estar presente na forma de um pó, na forma de cápsulas, bem como opcionalmente na forma de um granulado.

O documento WO 2008/08009 A2 refere-se a uma composição laxante, que contém aditivos farmaceuticamente aceitáveis em combinação com ingredientes farmaceuticamente ativos, compreendendo sementes de plantago finamente moídas ou cascas de sementes de plantago, bem como frutos de sena moídos ou extratos de frutos de sena, na forma de um pó com um teor de água inferior a 5 %, com base no peso de toda a composição.

Dessa maneira, o objetivo da presente invenção é disponibilizar uma composição para ser usada como laxativo, que evita pelo menos amplamente as desvantagens descritas acima.

Um outro objetivo da presente invenção é a disponibilização de uma composição utilizável como laxativo, que, por um lado, mostra um bom efeito purgante, mas, ao mesmo tempo, permite também uma aplicação facilitada, livre de complicações, em particular, sem os problemas ou riscos descritos acima.

A requerente verificou, agora, de maneira surpreendente, que o problema descrito acima pode ser resolvido pelo facto, de se preparar, por um lado, as

substâncias constitutivas dos frutos de sena na forma de um extrato seco de frutos de sena e, por outro lado, dispersar a incorporação de cascas de sementes de plantago e usar exclusivamente as próprias sementes de plantago.

O objetivo da presente invenção - de acordo com um **primeiro** aspeto da presente invenção - é, dessa maneira, uma composição farmacêutica, em particular para a utilização como laxante (purgante), em que a composição está presente como granulado, sendo que a composição em combinação e em cada caso em quantidades farmaceuticamente eficazes, contém

(A) 1 a 15 % em peso, de extrato seco de frutos de sena, com base na composição, sendo que o extrato seco de frutos de sena apresenta uma proporção de droga/extrato de pelo menos 2:1,

(B) 20 a 90 % em peso, de sementes de plantago (*Plantaginis ovatae Semen*), com base na composição, sendo dispensada a incorporação de cascas de sementes de plantago e sendo usadas exclusivamente sementes de plantago e

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

sendo que a composição apresenta um tamanho de partícula definido (tamanho do grão) e/ou distribuição do tamanho de partícula (distribuição do tamanho do grão) de tal modo, que mais de 99 % em peso, das partículas da composição são menores que 2000 µm e mais de 94 % em peso, das partículas são menores que 1000 µm, sendo que todos os dados de peso mencionados acima se referem, em cada caso, ao peso seco da composição total.

A composição farmacêutica de acordo com a invenção mostra, em comparação com a composição do estado da técnica, que usam os próprios frutos de sena secos e triturados, em consequência da utilização de um extrato seco de frutos de sena, uma melhor eficácia farmacológica ou farmacêutica com as mesmas dosagens em virtude de um aumento da concentração da substância ativa no extrato seco de frutos de sena (isto é, concentração de derivados de hidroxiantraceno, em particular, senosídeos).

Em consequência da aplicação de quantidades de ingestão reduzidas em relação ao estado da técnica, mesmo no caso de aplicação imprópria (em particular, de aplicação com quantidades muito pequenas de líquido ou mesmo sem quantidades de líquido), o risco de formar grumos que ao incharem, podem levar, nos casos mais graves, a uma oclusão do esôfago ou até mesmo do trato gastrointestinal, é pelo menos essencialmente excluído.

Além disso, a composição farmacêutica de acordo com a invenção também sem a presença de um (co)estabilizador adicional pode ser suspensa ou é dispersível ou solúvel de forma estável em água e uma suspensão aquosa da composição de acordo com a invenção permanece estável durante um período mais longo e, dessa maneira, bebível, isto é, a suspensão não leva a qualquer separação prematura de fases e também não gelifica prematuramente. Em consequência da dispensa de cascas de sementes de plantago, a capacidade de suspensão ou a capacidade de dispersão melhora adicionalmente e o problema ou o risco da formação de grumos é adicionalmente reduzido.

Para obter uma boa concentração de substância ativa, o extrato seco de frutos de sena usado de acordo com a invenção contém geralmente um teor de derivados de

hidroxiantraceno, com base no extrato seco de frutos de sena e, em particular, calculado como senosídeo B, de pelo menos 3 % em peso, em particular, de pelo menos 5 % em peso, preferivelmente pelo menos 7 % em peso, de modo particularmente preferido, pelo menos 8 % em peso. Contudo, especificamente em caso isolado ou em relação à aplicação, pode ser necessário desviar dos teores mencionados acima de derivados de hidroxiantraceno, em particular, de senosídeos, sem deixar de lado o contexto da presente invenção.

Todos os dados de peso mencionados acima e ainda os seguintes, referem-se, em cada caso, ao peso seco da composição total de acordo com a invenção, desde que não seja expressamente indicado o contrário.

Geralmente, o extrato seco de frutos de sena usado de acordo com a invenção contém um teor de derivados de hidroxiantraceno, em particular, de senosídeos, com base no extrato seco de frutos de sena e, em particular, calculado como senosídeo B, na faixa de 3 a 30 % em peso, em particular, de 5 a 25 % em peso, preferivelmente de 7 a 20 % em peso, de modo particularmente preferido, de 8 a 15 % em peso, de modo ainda mais preferido, de 8 a 12 % em peso.

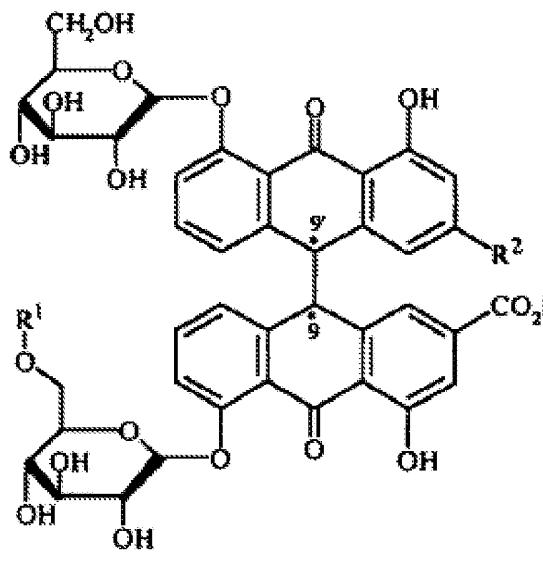
A proporção droga/extrato do extrato seco de frutos de sena pode variar em faixas relativamente amplas: geralmente, o extrato seco de frutos de sena usado de acordo com a invenção apresenta uma proporção droga/extrato de pelo menos 2:1, em particular, de pelo menos 2,5:1, preferivelmente de pelo menos 3:1. Em geral, a proporção droga/extrato do extrato seco de frutos de sena usado situa-se na faixa de 2:1 até 10:1, em particular, de 2,5:1 até 8:1, preferivelmente de 3:1 até 6:1.

Resultados particularmente bons são obtidos, se o extrato seco de frutos de sena é formado à base de frutos da planta sena alexandrina e/ou da planta sena tinnevelly, sendo que misturas das duas plantas de sena mencionadas acima também podem ser usadas em quaisquer proporções de mistura. Geralmente, o extrato seco de frutos de sena usado de acordo com a invenção pode ser obtido através da extração de frutos da planta de sena alexandrina e/ou da planta de sena tinnevelly. A esse respeito ainda será detalhado em pormenores a respeito do processo de extração, de modo que nesse ponto resultem as respetivas formas de realização.

De maneira vantajosa, o extrato seco de frutos de sena usado de acordo com a invenção é desenvolvido de forma hidrossolúvel. Isso facilita a aplicação, visto que o extrato seco de frutos de sena ao ser misturado com água entra em solução e ali permanece estável.

Em geral, o extrato seco de frutos de sena usado de acordo com a invenção contém uma mistura de diversos compostos antranóides à base de derivados de hidroxiantraceno, em particular, de senosídeos.

Geralmente, esses derivados de hidroxiantraceno, em particular, os senosídeos, são selecionados do grupo dos seguintes compostos da fórmula geral (I):



sendo que na fórmula geral (I),

- o radical R^1 representa hidrogénio ou um grupo $-CO-CO_2H$,
- o radical R^2 representa um grupo $-CO_2H$ ou $-CH_2OH$, contudo, com a condição, de que, quando R^1 designa um grupo $-CO-CO_2H$, R^2 representa um grupo $-CO_2H$,
- os átomos de carbono caracterizados com o sinal "*" na posição 9 e 9' da estrutura antrona representam centros de quiralidade,

bem como suas misturas e/ou estereoisómeros, em particular, enantiómeros e/ou diastereómeros e/ou derivados dos compostos mencionados acima.

Segundo uma forma de realização preferida de acordo com a invenção, os derivados de hidroxiantraceno, em particular, os senosídeos, são selecionados do grupo dos seguintes compostos da fórmula geral (I) e suas misturas:

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

Para obter um bom efeito farmacêutico ou farmacológico, é vantajoso se a composição farmacêutica de acordo com a invenção contém o extrato seco de frutos de sena em quantidades de pelo menos 1 % em peso, em particular, de pelo menos 2 % em peso, preferivelmente de pelo menos 3 % em peso, de modo particularmente preferido, de pelo menos 4 % em peso, de modo ainda mais particularmente preferido, de pelo menos 5 % em peso, com base na composição. Em geral, a composição farmacêutica de acordo com a invenção contém o extrato seco de frutos de sena em quantidades de 1 a 15 % em peso, em particular, de 2 a 10 % em peso, preferivelmente de 3 a 8 % em peso, de modo particularmente preferido, de 4 a 7 % em peso, de modo ainda mais preferido, de 4,5 a 6,5 % em peso, com base na composição.

Em geral, a composição farmacêutica de acordo com a invenção é caracterizada por um teor total de derivados de hidroxiantraceno, em particular, de senosídeos, de pelo menos 0,1 % em peso, em particular, de pelo menos 0,2 % em peso, preferivelmente de pelo menos 0,3 % em peso, de modo particularmente preferido, de pelo menos 0,4 % em peso, de modo ainda mais preferido, de pelo menos 0,5 % em peso, com base na composição e, em particular, calculado como senosídeo B. Geralmente, o teor total de derivados de hidroxiantraceno, em particular, de senosídeos, na composição de acordo com a invenção, com base na composição e, em particular, calculado como senosídeo B, perfaz 0,1 a

2 % em peso, em particular, 0,2 a 1 % em peso, preferivelmente 0,3 a 0,8 % em peso, de modo particularmente preferido 0,4 a 0,7 % em peso. Contudo, com base no caso individual ou condicionado pela aplicação, pode ser vantajoso ou necessário, desviar das quantidades mencionadas acima, sem deixar de lado o contexto da presente invenção.

No que diz respeito ao componente da semente de plantago na composição de acordo com a invenção, então o seu teor para obter uma boa eficácia perfaz, de acordo com a invenção, pelo menos 20 % em peso, em particular, pelo menos 30 % em peso, preferivelmente pelo menos 40 % em peso, de modo particularmente preferido pelo menos 50 % em peso, de modo ainda mais preferido, pelo menos 60 % em peso, com base na composição. Geralmente, o teor de sementes de plantago na composição de acordo com a invenção situa-se na faixa de 20 a 90 % em peso, em particular de 30 a 90 % em peso, preferivelmente de 40 a 85 % em peso, de modo particularmente preferido de 50 a 80 % em peso, de modo ainda mais preferido, de 65 a 75 % em peso.

A composição farmacêutica de acordo com a invenção está presente na forma de um granulado. A esta estão associadas uma série de vantagens. A forma de granulado facilita a aplicação em vários pontos de vista: por um lado, a dosagem é facilitada (por exemplo, a forma de um granulado permite uma dosagem de colher de chá) e, por outro lado, a forma de granulado aumenta, por um lado, a estabilidade ao armazenamento da composição e, por outro lado, sua capacidade de suspensão ou a capacidade de dissolução em água para a respetiva aplicação (isto é, mais precisamente, os componentes de sementes de psilio são suspensos, enquanto os componentes restantes, em particular, o extrato seco de frutos de sena e

opcionalmente outras substâncias constitutivas, tais como, por exemplo, formadores de granulado, são dissolvidos). Dessa maneira, a estabilidade da suspensão ou solução preparada também pode aumentar. Além disso, através da forma de granulado, é garantido que a composição de acordo com a invenção seja formada livre de pó, o que facilita particularmente a aplicabilidade e minimiza, aqui, os riscos (por exemplo, a inalação na aplicação imprópria).

O perito na técnica não esperava que a composição de acordo com a invenção pudesse ser processada de todo para um granulado, visto que os respetivos ensaios com componentes triturados dos frutos de sena e os componentes de psilio levam à formação de grumos e a um inchamento prematuro. Somente através da utilização do extrato seco de frutos de sena consegue-se converter a composição de acordo com a invenção na forma de granulado, o que não é previsível desde o início.

A composição farmacêutica de acordo com a presente invenção contém, além disso, (C) pelo menos um formador de granulado. O formador de granulado - como sinônimo também desejado como agente auxiliar de granulação, substância de granulação e assim por diante - serve, de certa modo, como substância estrutural ou, por assim dizer, como "adesivo" para as substâncias constitutivas a serem granuladas. A esse respeito ainda será descrito detalhadamente, a seguir, no contexto do relatório descritivo do processo de produção de acordo com a invenção, de modo que amplas execuções nesse ponto são desnecessárias.

A composição farmacêutica de acordo com a invenção contém o ou os formador(es) de granulado em quantidades de 3 a 30 % em peso, em particular, de 4 a 25 % em peso, preferivelmente de 5 a 20 % em peso, de modo

particularmente preferido de 6 a 15 % em peso, de modo ainda mais preferido, de 7 a 10 % em peso, com base na composição.

Formadores de granulado adequados para esse fim são conhecidos pelo perito como tais. Por exemplo, o formador de granulado usado de acordo com a invenção pode ser selecionado do grupo de derivados de amido (por exemplo, produtos de degradação de amido, em particular, dextrinas e maltodextrinas, preferivelmente maltodextrinas), celulose e derivados de celulose (por exemplo, etilcelulose), ácidos poli(met)acrílicos e poli(met)acrilatos (por exemplo, eudragite ou carbómeros, tais como, por exemplo, carbopol), gelatina, polivinilpirrolidona (PVP), polialquilenoglicóis (por exemplo, polietilenoglicol, tal como, por exemplo, movicol), dextrose (D-glicose), lactose, maltose e os substitutos do açúcar (por exemplo, frutose, e álcoois de açúcar, tais como, por exemplo, manitol, xilitol, sorbitol (D-glucitol), isomaltitol (isomalte), maltitol e lactitol), bem como suas misturas.

Como formadores de granulado são particularmente preferidos os derivados de amido, em particular, produtos de degradação de amido, tais como, em particular, dextrinas e maltodextrinas, de modo particularmente preferido, maltodextrinas. Para amplas particularidades em relação às dextrinas e maltodextrinas, pode ser feita referência, em particular, ao Römpf Chemielexikon, 10^a edição, Georg Thieme Verlag, Stuttgart/Nova York, volume, 2, 1997, página 928, palavra-chave "Dextrinas" e volume 4, 1998, página 2513, palavra-chave: "Maltodextrinas" e ao Römpf Lexikon Lebensmittelchemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart/Nova York, 9^a edição, 1995, página 213, palavra-chave: "dexrina" e página 518, palavra-chave: "maltodextrinas", bem como, em cada caso, a literatura ali referida, cujo

respetivo teor é incluído, aqui, por referência.

O formador de granulado usado de acordo com a invenção deveria ser formado, de maneira vantajosa, como hidrossolúvel ou pelo menos, então, deveria ser dispersível em água, preferivelmente hidrossolúvel para, por um lado, poder ser pulverizado na granulação como solução e, por outro lado, poder ser dissolvido com água no líquido de beber na aplicação oral.

As maltodextrinas provaram ser particularmente úteis como formadores de granulado. As maltodextrinas são adequadas como substâncias estruturais particularmente estáveis para a formação do granulado e garantem uma boa adesão ou colagem das substâncias constitutivas individuais e, além disso, são adequadas na preparação ou aplicação, visto que essas garantem especialmente uma solubilidade ou capacidade de suspensão particularmente boa e rápida do respetivo líquido de beber, em particular também no estado frio.

Tal como esboçado acima e a seguir ainda descrito no contexto do processo de produção de acordo com a invenção, no caso de a composição de acordo com a invenção ser formada como granulado, o granulado pode ser obtido de maneira vantajosa através de granulação em leito fluidizado.

Além das substâncias ativas e constitutivas mencionadas acima, a composição de acordo com a invenção pode conter, além disso, pelo menos um outro aditivo, pelo menos uma outra substância constitutiva e/ou um outro agregado.

Os últimos podem ser selecionados, em particular, do

grupo de corantes, tais como corantes naturais ou idênticos aos naturais, agentes que conferem sabor, intensificadores de sabor e aromatizantes, adoçantes, acidificantes, conservantes, estabilizantes e coestabilizantes, eletrólitos, minerais e substâncias minerais, vitaminas, materiais de enchimento, agentes de escoamento e agentes auxiliares de processamento, bem como mistura dos compostos mencionados acima.

De acordo com a invenção, a composição farmacêutica de acordo com a presente invenção na forma de um granulado, apresenta um tamanho de partícula definido (como sinónimo denominado como tamanho do grão ou tamanho de partícula) e/ou uma distribuição definida do tamanho do grão (como sinónimo denominado distribuição do tamanho do grão ou distribuição do tamanho de partícula). Os tamanhos de partículas (tamanhos dos grãos ou tamanhos de partículas) podem ser determinados por métodos por si conhecidos, assim, por exemplo, através de análise granulométrica, granulometricamente, através de difração da luz, microscopicamente e assim por diante. Os seguintes dados de tamanhos de partículas e os dados de distribuição de tamanhos de partículas referem-se, em particular, aos valores da análise granulométrica de acordo com Ph. Eur. (Pharmacopoeia Europea), 5^a edição, Grundwerk 2005, página 298, capítulo 2.9.12 "Siebanalyse" (ISBN-nº: 3-7692-3638-6).

Em geral, a composição farmacêutica de acordo com a invenção, em particular, na forma do granulado, é formada pelo menos essencialmente livre de pó. Isso não tem apenas vantagens técnicas de produção, mas sim, também vantagens em relação à aplicação, visto que ao misturar a composição de acordo com a invenção no líquido de beber, não ocorre a formação de grumos e, além disso, é excluída uma inalação

também no caso da aplicação imprópria e no estado de armazenamento não se realiza um inchamento prematuro das sementes de plantago.

Geralmente, a composição farmacêutica de acordo com a invenção na forma do granulado apresenta um tamanho médio de partícula (tamanho médio de grão) na faixa de 50 a 400 µm, em particular, de 50 a 300 µm, preferivelmente de 75 a 275 µm. Isso permite, por um lado, uma produção sem problemas e, por outro lado, leva a uma boa estabilidade ao armazenamento e a uma boa miscibilidade no líquido de aplicação.

De acordo com uma forma de realização preferida, a porção de massa principal da composição farmacêutica de acordo com a presente invenção (em particular, na forma do granulado) apresenta preferivelmente mais de 55 % em peso, em particular, mais de 60 % em peso, preferivelmente mais de 65 % em peso, de modo particularmente preferido, mais de 70 % em peso, de modo ainda mais particularmente preferido, mais de 75 % em peso, das partículas da composição, tamanhos dos grãos na faixa de 50 a 1000 µm, preferivelmente com um máximo da distribuição, em particular, nos tamanhos de partículas, na faixa de 65 a 500 µm, preferivelmente 125 a 450 µm.

Segundo uma forma de realização de acordo com a invenção particularmente preferida, a composição farmacêutica de acordo com a presente invenção, em particular, na forma do granulado, apresenta a seguinte distribuição do tamanho de partícula (distribuição do tamanho do grão):

- mais de 99 % em peso, preferivelmente 100 % em peso, das partículas da composição são menores que 2000 µm; e/ou

- mais de 94 % em peso, em particular, mais de 95 % em peso, preferivelmente mais de 96 % em peso, das partículas da composição são menores que 1000 µm; e/ou
- mais de 50 % em peso, em particular, mais de 55 % em peso, preferivelmente mais de 60 % em peso, de modo particularmente preferido, mais de 65 % em peso, de modo ainda mais particularmente preferido mais de 70 % em peso, das partículas da composição são menores que 500 µm; e/ou
- menos de 10 % em peso, em particular, menos de 5 % em peso, preferivelmente menos de 4 % em peso, de modo particularmente preferido menos de 3 % em peso, de modo ainda mais particularmente preferido menos de 1 % em peso, das partículas da composição são menores que 63 µm:
sendo que todos os dados de peso mencionados acima se referem, em cada caso, ao peso seco da composição total.

Segundo uma forma de realização de acordo com a invenção ainda mais particularmente preferida, a composição farmacêutica de acordo com a presente invenção, em particular, na forma do granulado, apresenta a seguinte distribuição do tamanho de partícula (distribuição do tamanho do grão) (espectro granulométrico de acordo com a análise granulométrica):

- tamanhos de partículas > 2000 µm:
menor de 1 % em peso, em particular, 0 % em peso;
- $2000 \mu\text{m} \leq$ tamanhos de partículas > 1000 µm:
0,5 a 10 % em peso, em particular, 1 a 10 % em peso, preferivelmente 1 a 6 % em peso;
- $1000 \mu\text{m} \leq$ tamanhos de partículas > 500 µm:
15 a 45 % em peso, em particular, 20 a 40 % em peso, preferivelmente 25 a 40 % em peso;
- $500 \mu\text{m} \leq$ tamanhos de partículas > 250 µm:
35 a 60 % em peso, em particular, 40 a 55 % em peso, preferivelmente 40 a 50 % em peso;

- $250 \mu\text{m} \leq$ tamanhos de partículas $> 125 \mu\text{m}$: 5 a 30 % em peso, em particular, 10 a 25 % em peso, preferivelmente 10 a 20 % em peso;
- $125 \mu\text{m} \leq$ tamanhos de partículas $> 63 \mu\text{m}$: 0,5 a 5 % em peso, em particular, 0,5 a 4 % em peso, preferivelmente 1 a 3 % em peso;
- $63 \mu\text{m} \leq$ tamanhos de partículas $> 45 \mu\text{m}$: 0 a 3 % em peso, em particular, 0 a 1 % em peso, preferivelmente 0 % em peso;

sendo que todos os dados de peso mencionados acima se referem, em cada caso, ao peso seco da composição total e com a condição de que a soma dos dados de percentagem em peso resulte em 100 % em peso (isto é, as partes em peso das partículas com as faixas individuais de tamanho de partícula devem ser combinadas de tal modo, que na soma estas resultem em 100 % em peso).

Além disso, a composição farmacêutica de acordo com a presente invenção apresenta, de maneira vantajosa, uma densidade aparente na faixa de 250 a 650 g/l, em particular, de 300 a 600 g/l, preferivelmente de 350 a 550 g/l, de modo particularmente preferido, de 400 a 500 g/l. Isso permite uma boa dosagem, em particular, de colher de chá, da composição farmacêutica de acordo com a invenção, de maneira vantajosa, na forma de um granulado.

Dessa forma, no contexto da presente invenção, é preparada uma composição farmacêutica, em particular, na forma de um granulado, que evita de maneira eficiente as desvantagens inicialmente descritas do estado da técnica ou, então, pelo menos moderando-as.

Através da utilização de um extrato seco de frutos de sena obtém-se um teor de hidroxiantraceno

significativamente maior em comparação com o estado da técnica, em particular, um teor de senosídeo, com a mesma quantidade de dosagem, o que leva à vantagem, de que para obter um efeito comparável devem ser usadas quantidades de composição menores do que no estado da técnica; isso é desejável não apenas do ponto de vista fisiológico, mas sim, por minimizar também o risco de perigos no caso de uma aplicação imprópria (por exemplo, nenhum perigo de formar grumos numa ingestão com pouca água e assim por diante). Também do ponto de vista técnico de preparação e aplicação, a utilização de um extrato seco de frutos de sena oferece uma série de vantagens: através da utilização de um extrato seco de frutos de sena, a preparação da composição total pode ser significativamente facilitada; o extrato seco de frutos de sena pode ser granulado de forma particularmente melhor e mais estável ao armazenamento do que os frutos de sena secos e triturados. Uma outra vantagem da utilização do extrato seco de frutos de sena, em particular, no contexto da composição de acordo com a invenção na forma de um granulado, é a melhor solubilidade ou capacidade de suspensão na aplicação oral; em particular, a composição farmacêutica pode ser convertida numa suspensão ou solução estável, que durante várias horas não altera essencialmente sua consistência e, dessa maneira, permanece pronta para a aplicação durante várias horas. Assim, o extrato seco de frutos de sena usado de acordo com a invenção é hidrossolúvel. Em consequência da formação livre de pó da composição de acordo com a invenção, estão associados tanto vantagens técnicas de preparação, como também aquelas relativas à aplicação.

No resultado, conseguiu-se no contexto da presente invenção, preparar uma composição farmacêutica, que é significativamente melhor comparada com o estado da técnica.

O objetivo da presente invenção - de acordo com um **segundo** aspeto da presente invenção - é um processo para a preparação da composição farmacêutica descrita acima de acordo com a presente invenção. No processo de preparação de acordo com a invenção, as substâncias ativas e/ou as constitutivas da composição de acordo com a invenção definidas acima, em particular (A) o extrato seco de frutos de sena e (B) as sementes de plantago (*Plantaginis ovatae Semen*), bem como opcionalmente outros componentes da composição, tal como foram definidos acima, opcionalmente depois de um ajuste prévio dos tamanhos de partículas, em particular, por meio de trituração, foram submetidos a uma granulação, preferivelmente no processo em camada fluidizada, na presença de (C) pelo menos um formador de granulado definido acima. Em relação às partes quantitativas e concentrações das substâncias ativas e/ou substâncias constitutivas individuais, pode ser feita referência às formas de realização precedentes para a composição de acordo com a invenção, que são aplicadas de forma correspondente em relação ao processo de preparação de acordo com a invenção, de modo a dispensar repetições desnecessárias. Além disso a granulação é geralmente realizada na presença de um líquido de granulação, em geral, água; assim como é conhecido pelo perito como tal, o líquido de granulação é introduzido com uma certa taxa de atomização, tal como ainda é descrito abaixo.

Nesse caso, procede-se geralmente de tal modo, que inicialmente é preparada uma mistura em pó das substâncias ativas ou constitutivas da composição de acordo com a invenção, sendo vantajoso, ajustar os tamanhos de partículas para a subsequente granulação de forma correspondente. De maneira vantajosa, os tamanhos de partículas na mistura de partida em pó são ajustados para uma taxa inferior a 200 µm, preferivelmente inferior a 150

µm. A seguir, então, a mistura em pó é granulada, preferivelmente por meio de granulação em leito fluidizado, sendo que geralmente é fluidizado com uma taxa de alimentação de ar, em particular, de uma taxa de alimentação de ar dependente de máquina, de aproximadamente 200 a 300 m³/h e depois de alcançar uma temperatura de alimentação de ar adequada inicia-se com a pulverização da humidade, em particular, água ou vapor de água. Fundamentalmente, é possível introduzir previamente todas as substâncias ativas ou constitutivas da composição de acordo com a invenção na mistura de partida em pó. Alternativamente, também é possível - e isso é preferido de acordo com a invenção - introduzir previamente apenas uma parte das substâncias ativas ou constitutivas, em geral, pelo menos o extrato seco de frutos de sena e as sementes de plantago trituradas, na mistura em pó, no entanto, dissolver outros componentes ou substâncias constitutivas, em particular, desde que sejam hidrossolúveis, no líquido de granulação e somente no contexto do processo de granulação juntar aos respetivos granulados com os componentes restantes.

Para a execução de uma granulação eficiente, portanto, a granulação é realizada na presença de pelo menos um formador de granulado definido acima, isto é, geralmente o formador de granulado já está presente na mistura de partida em pó antes ou, então - de maneira preferida de acordo com a invenção - esse é dissolvido no líquido de granulação a ser introduzido.

Em geral, a granulação é realizada com uma taxa de pulverização adequada (ml/min), por exemplo, com uma taxa de pulverização média ajustada de 10 a 100 ml de líquido de granulação por minuto e/ou durante um período de granulação total de 30 a 300 minutos e/ou a uma temperatura de

granulação na faixa de 30 a 150 °C, em particular, de 30 a 100 °C (por exemplo, dependendo da máquina, por exemplo, também opcionalmente a temperaturas derivadas das citadas, em particular, a temperaturas mais elevadas).

Através do ajuste ou controlo das condições de granulação descritas acima e da granulometria das partículas de partida, é possível, de maneira eficiente, controlar especificamente os tamanhos de partículas e a distribuição dos tamanhos de partículas do produto final ou do granulado e ajustar a granulometria desejada, tal como definido acima.

Para outras particularidades para o processo de granulação, em particular, para o processo de camada fluidizada (processo de leito fluidizado), pode ser feita referência à literatura técnica geral, por exemplo, a Römpf Chemielexikon, Georg Thieme Verlag, Stuttgart/Nova York, 10^a edição, por exemplo, as palavras-chave: "Granulate", "Prillen" e "Wirbelschichtverfahren", bem como a literatura ali referida.

É completamente surpreendente, que a composição de acordo com a invenção possa ser convertida num granulado da maneira descrita acima, visto que, fundamentalmente, seria esperado um inchamento prematuro da semente de plantago. Surpreendentemente, esses fenómenos, contudo, não ocorrem nas condições de granulação mencionadas acima e é possível produzir um granulado de maneira eficiente.

A figura 6 mostra, em forma de um fluxograma numa sinopse esquemática do processo de acordo com a invenção de acordo com uma forma de realização típica, tal como essa foi descrita acima e, a seguir, também é ainda mostrada nos exemplos de execução.

A preparação do extrato seco de frutos de sena usado de acordo com a invenção - como sinónimo também é designado de extrato seco de vagens de sena - é geralmente efetuada de tal modo, que vagens de sena trituradas de forma adequada ou frutos de sena à base de frutos de sena alexandrina e/ou frutos de sena tinnevelly (ou em cada caso de variedade pura ou em qualquer proporção de mistura) são transferidos para percoladores, que são enchidos com água fria, ligados em série e são percolados de forma ascendente. A seguir, o percolado é colhido no recipiente de extrato fino e, em seguida, esse é aquecido rapidamente. Os sólidos precipitados são separados no separador. O extrato fino é concentrado com auxílio de um evaporador de fluxo descendente. Em seguida, o extrato concentrado é uperizado numa instalação de uperização. A solução de atomização é adicionada, depois, com dióxido de carbono e secada numa torre de atomização. O produto de atomização é misturado num misturador, em particular, num misturador de eixo cónico e - opcionalmente depois de armazenamento intermediário - esse é conduzido para a subsequente preparação da composição de acordo com a invenção. O extrato seco de frutos de sena usado de acordo com a invenção é formado hidrossolúvel. Uma sinopse esquemática do decurso da preparação do extrato seco de frutos de sena é mostrada na figura 5.

Para mais detalhes do processo de preparação de acordo com a invenção também pode ser feita referência aos exemplos de execução.

Tal como descrito acima, a composição de acordo com a presente invenção é particularmente adequada para a aplicação como laxativo (purgante, laxante).

Dessa maneira, a composição de acordo com a invenção é

igualmente adequada para a utilização como laxativo (laxante, purgante) ou para a produção de um medicamento ou de uma composição farmacêutica para a promoção e/ou facilitação e/ou regulação do esvaziamento intestinal e/ou da atividade intestinal.

No contexto da utilização descrito acima, a composição farmacêutica de acordo com a presente invenção pode ser usada, em particular, para o tratamento profilático ou curativo de doenças, nas quais é desejada uma leve defecação com evacuação fácil, em particular, nas doenças hemorroidais, estados depois de intervenções cirúrgicas reto-anais e antes e depois de intervenções cirúrgicas do abdómen, bem como nas obstipações ou para facilitar a passagem intestinal e defecação, em particular, para atenuar os efeitos colaterais da terapia com medicamentos causadores de obstipação.

No contexto da utilização descrito acima, a composição de acordo com a invenção é ingerida por via oral, preferivelmente como suspensão ou solução aquosa, em particular, em doses únicas de 1 a 5 g, em particular, de 2 a 4 g, preferivelmente de 2,5 a 3,5 g. Doses diárias habituais situam-se na faixa total de 1 a 50 g, preferivelmente 1 a 20 g, de modo particularmente preferido 3 a 10 g, da composição de acordo com a invenção. Em consequência da disponibilização dos senosídeos na forma de um extrato seco de frutos de sena, consegue-se, no contexto da composição de acordo com a invenção, reduzir significativamente tanto as doses únicas, como também as doses diárias em relação às composições do estado da técnica que utilizam frutos de sena secos e pulverizados, geralmente em até 50 % ou até mais.

Para fins da aplicação simplificada, a composição de

acordo com a invenção pode ser preparada em unidades de embalagem (por exemplo, saquetas) para as respetivas doses únicas (por exemplo, saquetas de 1 a 5 g). Devido à boa capacidade de dosagem da composição de acordo com a invenção, em particular, na forma do granulado, a composição de acordo com a invenção, contudo, também pode ser preparada em embalagens grandes (por exemplo, doses com 40 a 1000 g), visto que a composição de acordo com a invenção permite uma dosagem simples de colher de chá.

A composição de acordo com a invenção também é adequada para um processo para o tratamento do corpo humano, em particular, com a finalidade do tratamento profilático ou curativo de doenças e estados do tipo mencionado acima, sendo que no contexto do processo, uma quantidade farmaceuticamente ou farmacologicamente eficaz da composição descrita acima é administrada de acordo com a presente invenção, preferivelmente por via oral, em particular, na forma de uma suspensão ou solução aquosa.

Outras formas de realização, modificações e variações da presente invenção são reconhecíveis e realizáveis sem problemas pelo perito ao ler o relatório descriptivo, sem deixar de lado, nesse caso, o contexto da presente invenção.

A presente invenção é ilustrada com base nos seguintes exemplos de execução, que contudo, não restringem sob qualquer circunstância a presente invenção.

Exemplos de execução

Preparação de composições farmacêuticas de acordo com a invenção para a utilização como laxativos

Para preparar uma composição de acordo com a invenção, foram selecionados os seguintes pesos iniciais:

extrato seco de frutos de sena (10 %)	506,67 g
sementes de plantago (tamanho máximo da partícula: 140 µm)	7000 g
corante	76 g
aromatizante	400 g
adoçante	28 g
formador de granulado (maltodextrina)	836 g
acidificador (ácido cítrico, anidro)	1153 g
água (líquido de granulação)	4 kg

Das sementes de plantago, do extrato seco de frutos de sena e do aromatizante foi preparada uma mistura em pó. As matérias-primas restantes foram dissolvidas em água; a solução era transparente e foi usada, a seguir, como líquido de granulação.

A seguir, foi realizada uma granulação em camada fluidizada. Para esse fim, a mistura em pó foi transformada na granulação em camada fluidizada. Essa foi fluidizada com 200 a 300 m³/h. Depois de atingir 70 °C na temperatura de alimentação de ar, foi iniciada a atomização. A temperatura de alimentação de ar aumentou durante o processo para até 85 °C. A temperatura do produto perfez entretanto até 60 °C, em média, de 40 a 50 °C. A granulação foi realizada com uma taxa de atomização média ajustada de 46 ml/min, o que correspondeu a uma taxa de atomização real de 29,7 g de líquido de granulação/minuto. A duração perfez 145 minutos líquidos. O granulado resultante foi seco durante cerca de 1 hora, até a perda por secagem ser inferior a 5 %. A

temperatura máxima do produto perfez 60 °C. O rendimento perfez 8 kg.

A distribuição do tamanho de partícula do granulado obtido é mostrada na figura 1.

O modo de preparação descrito acima foi repetido para a preparação de três outras composições de acordo com a invenção com a variação das condições de granulação. As distribuições correspondentes dos tamanhos de partículas dos granulados obtidos são mostradas na figura 2 a 4.

De maneira correspondente, as composições de acordo com a invenção também foram preparadas com outras variações de sabor (por exemplo, maçã e cereja).

O extrato seco de frutos de sena usado de acordo com a invenção foi preparado tal como segue: os frutos de sena triturados adequados foram colocados em percoladores; os percoladores foram enchidos com água fria, ligados em série e percolados progressivamente. Em seguida, o percolado foi recolhido no recipiente de extrato fino e, em seguida, aquecido no aquecimento rápido. Os sólidos precipitados foram separados no separador e o extrato fino foi concentrado com auxílio de um evaporador de fluxo descendente, sendo que o extrato concentrado foi uperizado, em seguida, numa instalação de uperização. Para o controlo de qualidade, foram retiradas amostras ou provas para determinar o teor de substância seca. A seguir, foi realizada uma secagem por atomização numa torre de atomização, em que a solução de atomização foi adicionada com dióxido de carbono. Finalmente, o produto de atomização foi misturado num misturador de eixo cónico, a mistura foi pesada e embalada intermediariamente até ser usada no processo de preparação de acordo com a invenção. O peso em

litro do extrato seco de frutos de sena preparado dessa maneira situou-se na faixa de 100 a 300 g/l e a densidade aparente, na faixa de 200 a 400 g/l. Como mistura de partida dos frutos de sena foi usada uma mistura de 50:50 de frutos de sena alexandrina e frutos de sena tinnevelly. O extrato seco de frutos de sena obtido apresentou um teor de derivados de hidroxiantraceno, calculado como senosídeo B e com base no extrato seco de frutos de sena, de 10 %.

Preparação de suspensões aquosas para a aplicação oral

Uma composição de acordo com a invenção preparada tal como acima e dois produtos comparativos do estado da técnica, são transformados numa suspensão aquosa. Para esse fim, 5 g de cada uma das composições foram misturados em cerca de 200 ml cada de água potável.

A primeira composição comparativa é um produto comercial à base de cascas de psilio indiano (*Psyllium*), que além disso, contém outras substâncias constitutivas (entre outras, corantes, substâncias que conferem sabor, aromatizantes e adoçantes naturais e artificiais, ácido cítrico, óxido de ferro e cálcio), mas é livre de senosídeos. A segunda composição comparativa é uma composição em pó na forma de um pó finamente dividido (mais de 70 % em peso, das partículas com diâmetros médios na faixa de 125 a 250 µm), que contém 52 % em peso, de sementes de plantago, 2,2 % em peso, de cascas de sementes de plantago, 12,3 % em peso, de frutos de *senea tinnevelly* e frutos de sena alexandrina (proporção de mistura = 1:1), que correspondem a cerca de 0,3 % em peso de senosídeos, 8,3 % em peso de goma guar, 0,07 % em peso de ácido silícico finamente dividido, 0,03 % em peso de maltodextrina e 25,1 % em peso de outras substâncias constitutivas (isto é, aromatizantes, corante, substâncias

que conferem sabor e adoçantes naturais).

Depois da suspensão das três composições em água, somente a composição de acordo com a invenção e a segunda composição comparativa, que corresponde ao documento DE 103 46 083 A1 do próprio requerente, permanecem estáveis por mais de um quarto de hora, enquanto a suspensão comparativa com a primeira composição comparativa já depois de poucos minutos mostra uma separação de fases e gelifica depois de um quarto de hora e forma, na superfície, um grumo espesso, não bebível; além disso, a primeira composição comparativa também chama a atenção de forma desvantajosa devido ao seu sabor insípido e à aparência artificial.

Contudo, depois de mais três horas, a suspensão aquosa com a segunda composição comparativa de acordo com o documento DE 103 46 083 A1 também mostra uma separação de fases, ao passo que a suspensão aquosa com a composição de acordo com a invenção, como até agora, não mostrou qualquer separação de fases e também, além disso, ainda depois de mais tempo permaneceu estável à fase e bebível.

Ademais, as três composições mencionadas acima distinguem-se significativamente também no seu efeito laxativo. Enquanto a primeira composição comparativa à base de cascas de psílio indiano (*Psyllium*) mostra um efeito laxante apenas moderado, que em casos mais graves de obstipação nem sempre é suficiente, a segunda composição comparativa mostra um efeito purgante significativamente melhor devido à combinação de efeito físico das sementes de plantago/casca de sementes de plantago em consequência do inchamento por um lado e o efeito farmacologicamente estimulante dos senosídeos por outro lado, sendo que, contudo, devido à forma de pó da mistura, não é possível uma dosagem exata de colher de chá e, por outro lado, não

pode ser excluído o perigo de riscos (por exemplo, formação de grumos) na aplicação imprópria. Apenas na composição de acordo com a invenção, devido à presença do granulado, pode ser realizada uma dosagem de acordo com a colher de chá e excluída, pelo menos, essencialmente, uma formação de grumos prematura também na aplicação imprópria; além disso, em consequência da utilização do extrato seco de frutos de sena, a concentração de senosídeos aumenta tanto, que para obter um efeito laxativo comparável é necessária uma quantidade de ingestão nitidamente menor (a saber, cerca da metade), o que minimiza, além disso, o risco também na aplicação imprópria.

Como resultado, no contexto da presente invenção, conseguiu-se preparar uma composição farmacêutica com bom desempenho para a utilização como laxativo, que evita de maneira eficiente as desvantagens descritas acima do estado da técnica.

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para a conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento de Patente Europeia. Embora tenha sido tomado muito cuidado na compilação das referências, não se poderá excluir erros e omissões e o EPO nega qualquer responsabilidade neste sentido.

Documentos de Patente citados na descrição

- DE PS1103520 C **[0003]**
- DE 3001357 C2 **[0007]**
- DE 10346083 A1 **[0009] [0083] [0084]**
- WO 2005027948 A1 **[0009]**
- US 20050053676 A1 **[0009]**
- US 4511561 A **[0010]**
- US 5320847 A **[0011]**
- WO 2007013093 A2 **[0012]**
- US 5232699 A **[0013]**
- EP 0387933 A1 **[0014]**
- FR 2646352 A1 **[0015]**
- WO 2008080809 A2 **[0016]**

Literatura não relacionada com patentes referida na descrição

- Römpf Chemielexikon. Georg Thieme Verlag, 1997, vol. 2, 928 **[0041]**
- Dextrine. 1998, vol. 4, 2513 **[0041]**
- Maltodextrine. Römpf Lexikon Lebensmittelchemie. Georg Thieme Verlag, 1995, 213 **[0041]**
- Dextrin. 518 **[0041]**
- Maltodextrine **[0041]**
- Siebanalyse. Ph. Eur. 2005, 298 **[0046]**

- Granulate'', ''Prillen'' und ''Wirbelschichtverfahren.
Römpf Chemielexikon. Georg Thieme Verlag **[0061]**

Lisboa, 11 de Setembro de 2014

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica, em particular, para a utilização como laxante (purgante), em que a composição está presente como granulado,

em que a composição contém, em combinação e em quantidades farmaceuticamente eficazes, respetivamente

(A) 1 a 15 % em peso, de extrato seco de frutos de sena, com base na composição, sendo que o extrato seco de frutos de sena apresenta uma proporção de droga/extrato de pelo menos 2:1,

(B) 20 a 90 % em peso, de sementes de plantago (*Plantaginis ovatae Semen*), com base na composição, sendo dispensada a incorporação de cascas de sementes de plantago e são usadas exclusivamente sementes de plantago e

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

em que a composição apresenta um tamanho de partícula definido (tamanho do grão) e/ou uma distribuição do tamanho de partícula (distribuição do tamanho do grão) de tal modo, que mais de 99 % em peso das partículas da composição são menores de 2000 µm e mais de 94 % em peso das partículas são menores de 1000 µm,

em que todos os dados de peso mencionados acima se referem em cada caso ao peso seco da composição total.

2. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o extrato seco de frutos de sena contém um teor de derivados de hidroxiantraceno, calculado como senosídeo B e com base no extrato seco de frutos de sena, de pelo menos 3 % em

peso, em particular, de pelo menos 5 % em peso, preferivelmente de pelo menos 7 % em peso, de modo particularmente preferido de pelo menos 8 % em peso, e/ou

em que o extrato seco de frutos de sena contém um teor de derivados de hidroxiantraceno, calculado como senosídeo B e com base no extrato seco de frutos de sena, na faixa de 3 a 30 % em peso, em particular, de 5 a 25 % em peso, preferivelmente de 7 a 20 % em peso, de modo particularmente preferido de 8 a 15 % em peso, de modo ainda mais particularmente preferido, de 8 a 12 % em peso.

3. Composição de acordo com uma ou mais das reivindicações precedentes, em que o extrato seco de frutos de sena apresenta uma proporção de droga/extrato na faixa de 2:1 a 10:1, em particular, de 2,5:1 a 8:1, preferivelmente de 3:1 a 6:1.

4. Composição de acordo com uma ou mais das reivindicações precedentes,

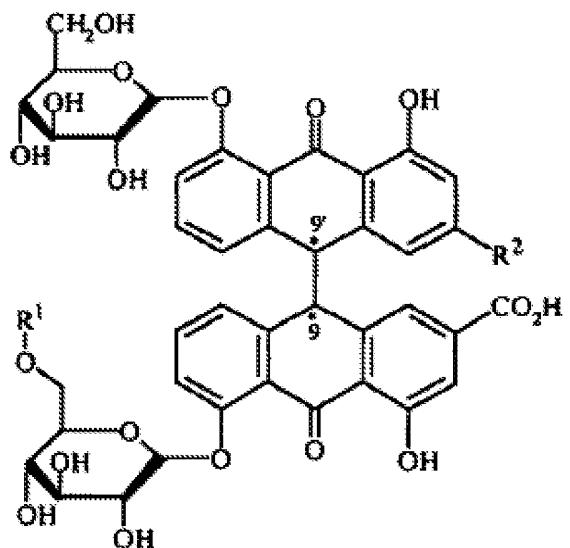
em que o extrato seco de frutos de sena é formado à base de frutos da planta sena alexandrina e/ou da planta de sena tinnevelly e/ou em que extrato seco de frutos de sena é obtido através da extração de frutos da planta de sena alexandrina e/ou da planta de sena tinnevelly e/ou

em que o extrato seco de frutos de sena contém uma mistura de diferentes compostos antranóides à base de derivados de hidroxiantraceno, em particular, senosídeos.

5. Composição de acordo com a reivindicação 4,

em que os derivados de hidroxiantraceno, em particular, senosídeos, são selecionados do grupo dos seguintes

compostos da fórmula geral (I):



em que na fórmula geral (I),

- o radical R^1 representa hidrogénio ou um grupo $-CO-CO_2H$,
 - o radical R^2 representa um grupo $-CO_2H$ ou $-CH_2OH$, contudo, com a condição, de que, quando R^1 designa um grupo $-CO-CO_2H$, R^2 representa um grupo $-CO_2H$,
 - os átomos de carbono caracterizados com o sinal "*" na posição 9 e 9' da estrutura antrona representam centros de quiralidade,

bem como suas misturas e/ou estereoisómeros, em particular, enantiómeros e/ou diastereómeros e/ou derivados dos compostos mencionados acima e/ou

em que os derivados hidroxiantraceno, em particular, senosídeos, são selecionados do grupo dos seguintes compostos da fórmula geral (I) e de suas misturas:

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

6. A composição de acordo com uma ou mais das reivindicações precedentes, **caracterizada por** um teor de extrato seco de frutos de sena na faixa de 2 a 10 % em peso, preferivelmente de 3 a 8 % em peso, de modo particularmente preferido de 4 a 7 % em peso, de modo ainda mais particularmente preferido, de 4,5 a 6,5 % em peso, com base na composição.

7. A composição de acordo com uma ou mais das reivindicações precedentes, **caracterizada por** um teor total de derivados de hidroxiantraceno, em particular, senosídeos, de pelo menos 0,1 % em peso, em particular, de pelo menos 0,2 % em peso, preferivelmente de pelo menos 0,3 % em peso, de modo particularmente preferido de pelo menos 0,4 % em peso, de modo ainda mais particularmente preferido de pelo menos 0,5 % em peso, com base na composição e/ou **caracterizada por** um teor total de derivados de hidroxiantraceno, em particular, senosídeos, na faixa de 0,1 a 2 % em peso, em particular, de 0,2 a 1 % em peso, preferivelmente de 0,3 a 0,8 % em peso, de modo particularmente preferido de 0,4 a 0,7 % em peso, com base na composição.

8. A composição de acordo com uma ou mais das reivindicações precedentes, **caracterizada por** um teor de sementes de plantago na faixa de 30 a 90 % em peso, preferivelmente de 40 a 85 % em peso, de modo

particularmente preferido de 50 a 80 % em peso, de modo ainda mais particularmente preferido de 65 a 75 % em peso, com base na composição.

9. A composição de acordo com uma ou mais das reivindicações precedentes,

em que a composição compreende o formador(s) de granulado em quantidades de 4 a 25 % em peso, preferivelmente de 5 a 20 % em peso, de modo particularmente preferido de 6 a 15 % em peso, de modo ainda mais particularmente preferido de 7 a 10 % em peso, com base na composição e/ou

em que o formador de granulado é selecionado do grupo de derivados de amido, celulose e derivados de celulose, ácidos poli(met)acrílicos e poli(met)acrilatos, gelatina, polivinilpirrolidona, polialquilenoglicóis, dextrose (D-glicose), lactose, maltose e substitutos do açúcar, bem como suas misturas e/ou

em que o granulado pode ser obtido através de granulação em leito fluidizado.

10. A composição de acordo com a reivindicação 9, em que os derivados de amido são selecionados de produtos de degradação de amido, em particular, dextrinas e maltodextrinas, preferivelmente maltodextrinas.

11. A composição de acordo com uma das reivindicações precedentes, em que a composição compreende, ainda, pelo menos um aditivo, ingrediente ativo e/ou adjuvante adicional, em particular, selecionado do grupo de corantes, tais como corantes naturais ou idênticos aos naturais, agentes que conferem sabor, intensificadores de sabor e aromatizantes, adoçantes, acidificantes, conservantes, estabilizantes e coestabilizantes, eletrólitos, minerais e compostos minerais, vitaminas, materiais de enchimento, agentes de escoamento e agentes auxiliares de

processamento, bem como as mistura dos compostos mencionados acima.

12. A composição de acordo com uma das reivindicações precedentes,

em que a composição, em particular, o granulado, apresenta um tamanho médio de partícula (tamanho médio do grão) na faixa de 50 a 400 μm , em particular, de 50 a 300 μm , preferivelmente de 75 a 275 μm e/ou

em que a porção de massa principal da composição, em particular, do granulado, preferivelmente compreende mais de 55 % em peso, em particular, mais de 60 % em peso, preferivelmente mais de 65 % em peso, de modo particularmente preferido mais de 70 % em peso, de modo ainda mais particularmente preferido mais de 75 % em peso das partículas da composição, com tamanhos dos grãos na faixa de 50 a 1000 μm , preferivelmente com um máximo da distribuição, em particular, com tamanhos de partículas na faixa de 65 a 500 μm , preferivelmente de 125 a 450 μm .

13. A composição de acordo com uma das reivindicações precedentes, em que a composição, em particular, o granulado, apresenta a seguinte distribuição do tamanho de partículas (distribuição do tamanho do grão):

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

- preferivelmente 40 a 50 % em peso;
- 250 μm \leq tamanhos de partículas $> 125 \mu\text{m}$: 5 a 30 % em peso, em particular, 10 a 25 % em peso, preferivelmente 10 a 20 % em peso;
 - 125 μm \leq tamanhos de partículas $> 63 \mu\text{m}$: 0,5 a 5 % em peso, em particular, 0,5 a 4 % em peso, preferivelmente 1 a 3 % em peso;
 - 63 μm \leq tamanhos de partículas $> 45 \mu\text{m}$: 0 a 3 % em peso, em particular, 0 a 1 % em peso, preferivelmente 0 % em peso;

em que todos os dados de peso mencionados acima se referem em cada caso ao peso seco da composição total e com a condição de que a soma dos dados de percentagem em peso resulte em 100 % em peso.

14. Método para a preparação de uma composição de acordo com a reivindicações 1 a 13, em que os agentes ativos e/ou ingredientes da composição, tal como definido acima, em particular, (A) o extrato seco de frutos de sena e (B) as sementes de plantago (*Plantaginis ovatae Semen*), bem como opcionalmente quaisquer componentes adicionais da composição, são submetidos a granulação, preferivelmente por meio do método de leito fluidizado, na presença de (C) pelo menos um formador de granulado, opcionalmente depois do ajuste prévio dos tamanhos de partículas, em particular por meio de trituração.

15. Composição de acordo com as reivindicações 1 a 13, para utilização como laxativo (purgante).

Lisboa, 11 de Setembro de 2014

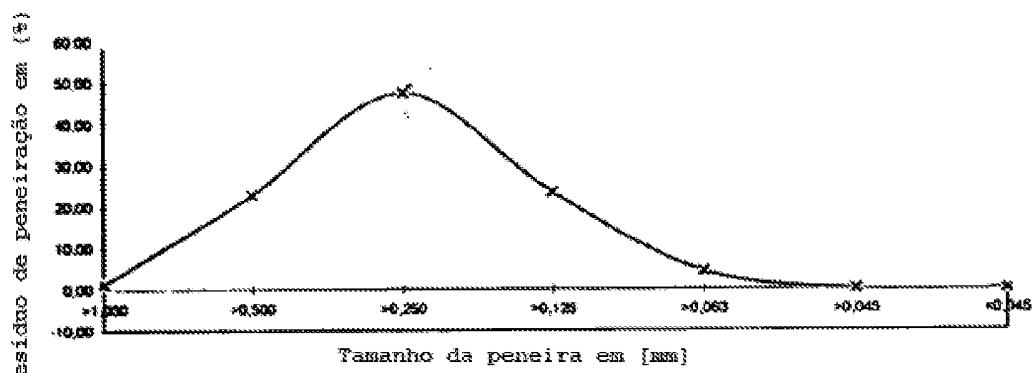


Fig. 1

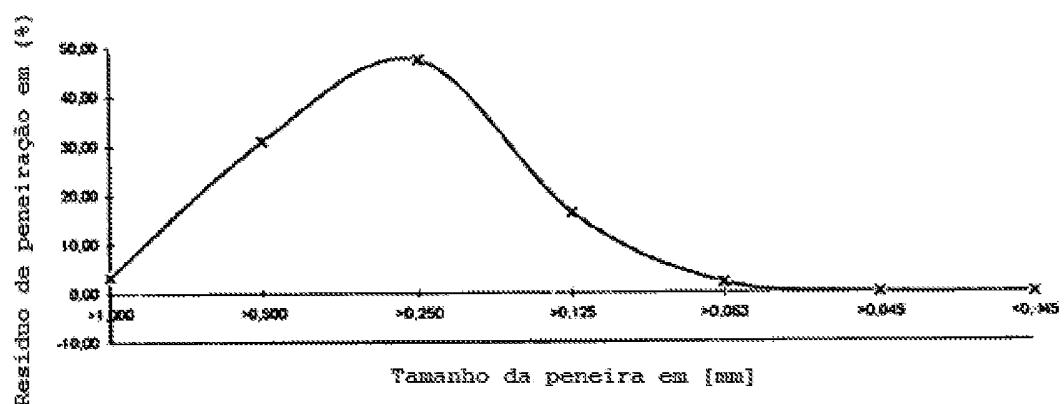


Fig. 2

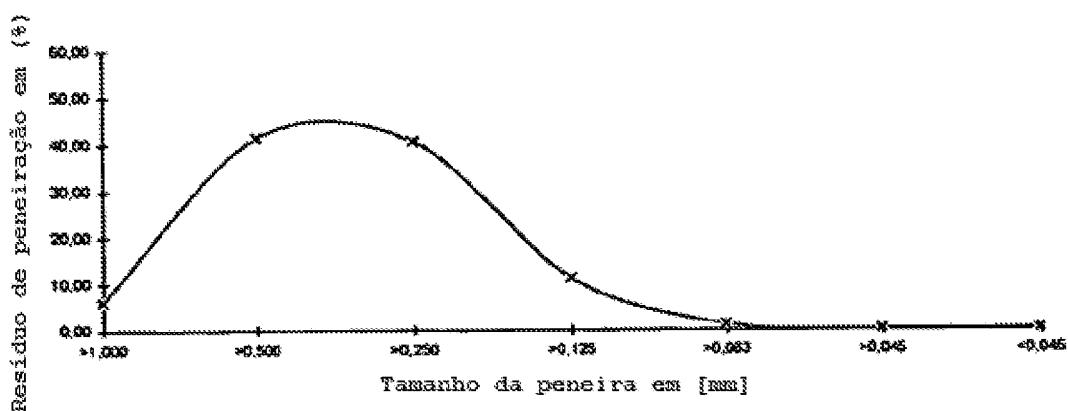


Fig. 3

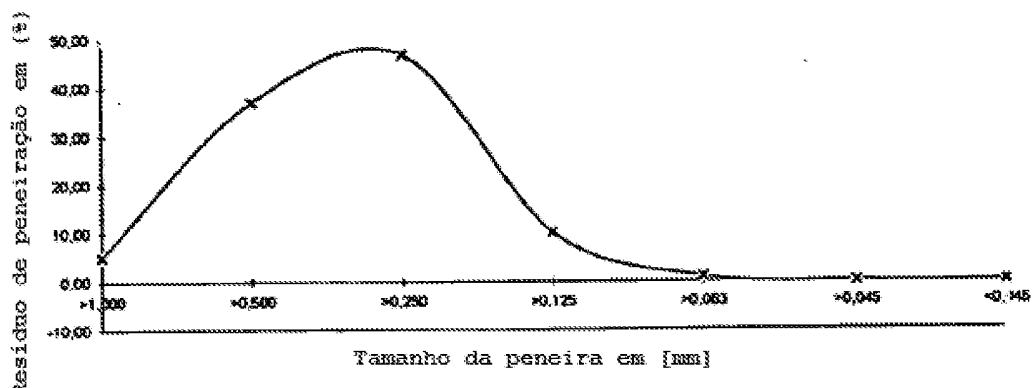


Fig. 4

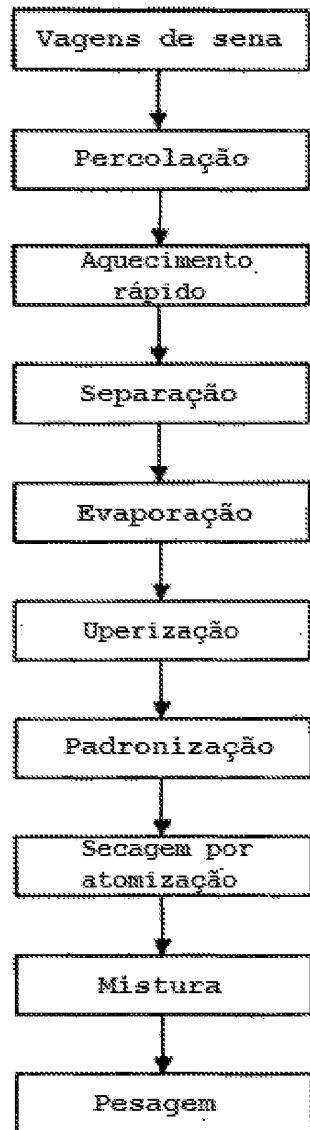


Fig. 5

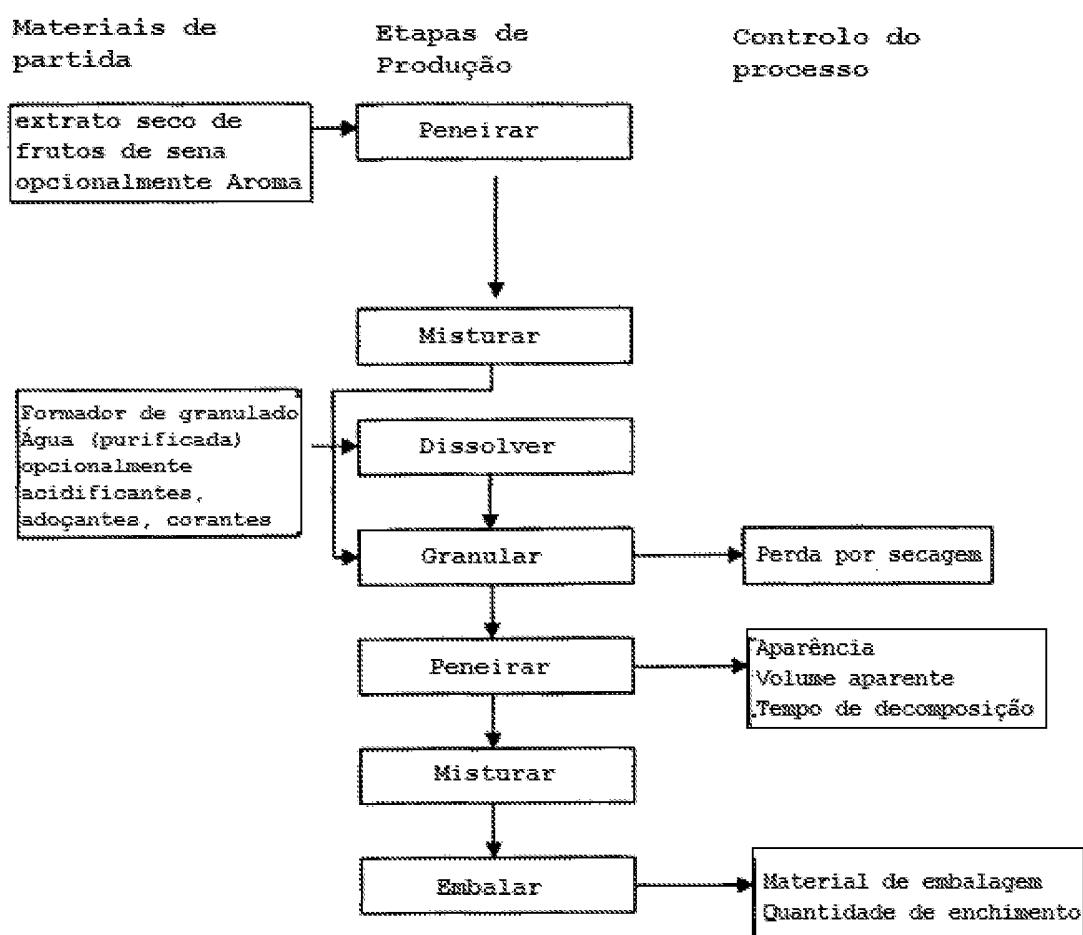


Fig. 6