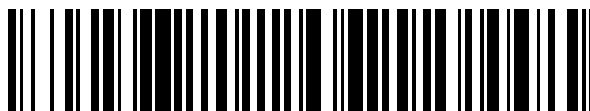


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 501 966**

51 Int. Cl.:

**A61K 36/68** (2006.01)

**A61K 36/482** (2006.01)

**A61P 1/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.03.2008 E 08716588 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.06.2014 EP 2139505**

54 Título: **Nueva composición farmacéutica para uso como laxante**

30 Prioridad:

**02.05.2007 DE 102007020842**

**18.05.2007 DE 102007023397**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**02.10.2014**

73 Titular/es:

**MADAUS GMBH (100.0%)**

**COLONIA-ALLEE 15**

**51067 KÖLN, DE**

72 Inventor/es:

**MORICK, WOLFGANG;**

**PRENNER, LARS-NORBERT;**

**HUBBERT, MICHAEL;**

**GEBHART, KURT N. y**

**BEHM, WOLF**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 501 966 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Nueva composición farmacéutica para uso como laxante

5 La presente invención se refiere a una nueva composición, particularmente a una composición farmacéutica, para uso como agente laxante (también denominado como sinónimo “purgante” o “laxante”) y a un procedimiento para su producción, así como al uso de esta composición como agente laxante (esto es, purgante o laxante).

10 Los agentes laxantes – también denominados como sinónimos “laxantes” o “purgantes”– existen en las más variadas formas de manifestación, ello incluye también numerosos purgantes vegetales.

15 De esta manera se conoce por ejemplo el uso de semillas de plantago (*Plantaginis ovatae Semen* o *Semen plantaginis ovatae*, también denominado como sinónimo zaragatona india, *Psyllium indio*, *Psyllium rubio*, *Ispaghula* o *Semen Ispaghulae*) y/o sus cáscaras de semillas (cáscaras de semillas de plantago, *Plantaginis ovatae seminis integumentum*) para medicamentos para la regulación de la función intestinal. Las semillas de plantago tienen unas capacidades considerables de hinchamiento y ejercen una estimulación por dilatación física sobre los receptores sensibles de las paredes intestinales. Según un procedimiento conocido (compárese el documento de patente DE 11 03 520) las semillas se muelen finamente, se convierten en una pasta viscosa con agua y se secan en forma de hebra, se trituran y finalmente se convierten en grageas.

20 El efecto de la planta senna (planta senna, *Cassia senna* L. y *Cassia angustifolia* Vahl), particularmente de sus frutos (*Fructus Sennae*, también denominados como sinónimos vainas de senna o folículos de senna) (por ejemplo frutos de senna Alexandrina = *Sennae fructus acutifolia* y/o frutos de senna Tinnevely = *Sennae fructus angustifoliae*) o de las vainas de sus frutos, como también de sus hojas pinnatífidas (*Folia Sennae*), también se conoce como purgante vegetal.

25 Además de ello, también se conocen laxantes, que aúnan los principios de actuación nombrados anteriormente, por ejemplo laxantes, en los que el efecto físico de las semillas de plantago está respaldado por el principio de actuación farmacológicamente estimulante de los senósidos, las sustancias de los frutos de la senna, para lograr un mejor efecto global.

30 De esta manera ya se conoce la confección de mezclas a partir de semillas de plantago y frutos de senna molidos como mezclas sencillas en las que los componentes se presentan unos junto a otros. Sin embargo, en el caso de mezclas de este tipo, no puede ajustarse de manera óptima la capacidad de flujo y la suspensibilidad en agua, lo cual no obstante, sería deseable para la aplicación oral. Tampoco es posible, o no es posible sin más, el procesamiento de estas mezclas para dar lugar a polvos listos para la aplicación.

35 Para poner remedio a las desventajas nombradas anteriormente, se ha propuesto en el documento DE 30 01 357 C2 un laxante en forma de un granulado purgante a base de frutos de senna, semillas de plantago y en su caso cáscaras de semillas de plantago con efecto retardante aumentado, en el que las partículas de senna se encuentran rodeadas o envueltas por semillas de plantago, particularmente sustancias mucilaginosas de semillas de plantago. La composición que allí se describe es un laxante eficiente. Dado que la composición se presenta no obstante, como granulado con tamaño de grano de las partículas de granulado de aproximadamente 1mm a aproximadamente 3mm, es decir, como agregados asimétricos de partículas de polvo, ha de ingerirse con abundante agua. De lo contrario, existe el peligro de que en una ingestión o aplicación oral inadecuada, es decir, con una ingestión o aplicación oral con cantidades de agua insuficientes, se produzca una formación de grumos hinchados del granulado, que en los peores casos puede conducir a una oclusión del esófago o incluso también del tracto gastrointestinal.

40 Los laxantes que se encuentran en el mercado a base de zaragatona o zaragatona india (*Psyllium*) o sus componentes, a menudo no ofrecen un efecto purgante suficiente, y tras la suspensión en agua no mantienen durante mucho tiempo su propiedad de ser bebidos, debido al efecto de hinchado de la zaragatona que se inicia rápidamente, de manera que han de ingerirse directamente tras la producción de la suspensión acuosa. Una vez que se han suspendido en agua, estos productos se gelifican ya tras unos pocos minutos y forman un grumo espeso no bebible en la superficie. Además de ello, en la mayoría de los preparados se produce muy rápido al menos una separación de fases de dos capas, que ya no asegura la distribución homogénea de los componentes efectivos del preparado mezclado. Estos preparados también han de ingerirse con abundante agua, dado que de lo contrario existe el peligro de que se produzca una formación de grumos hinchados, que en el peor de los casos puede conducir a una oclusión del esófago o también incluso del tracto gastrointestinal. En estos productos es desventajoso además el sabor insípido y la apariencia artificial.

45 50 55 60 65 Además de ello, se describe en el documento del mismo solicitante DE 103 46 083 A1 o en los documentos paralelos que pertenecen a la misma familia de patentes WO 2005/027948 A1 y US 2005/0053676 A1 un laxante a base de una composición pulverulenta, que contiene además de semillas de plantago (*Plantaginis ovatae Semen*) y/o cáscaras de semillas de plantago, así como al menos un compuesto antranoide con efecto purgante, particularmente al menos un senósido, preferiblemente en forma de partes (componentes) de plantas que contienen antranoides o senósidos, además de ello, al menos un polisacárido basado en poligalactomanano o su derivado,

particularmente guaran (goma guar). Éste último actúa por un lado como (co)estabilizador en una suspensión acuosa de la composición pulverulenta, y actúa por otra parte, particularmente debido a su propiedad de hinchamiento, sinérgicamente con los demás componentes de la composición, respaldando su efecto purgante, y facilita además la procesabilidad de la composición según la invención a un polvo de partículas finas que puede dispersarse en agua fácilmente. Sin embargo, en la composición nombrada anteriormente, es necesario un componente adicional, esto es, el polisacárido basado en poligalactomanano o su derivado, para alcanzar las propiedades deseadas. También se utilizan en parte dosis relativamente altas. Además de ello, la composición nombrada anteriormente adolece en su naturaleza como polvo de una gran proporción de polvo.

5  
10 En el documento también del mismo solicitante US 4 511 561 A se describe un laxante en forma de un granulado, que junto con semillas de plantago (*Plantaginis ovatae* Semen) y/o cáscaras de semillas de plantago, así como frutos de senna, también contiene goma tragacanto.

15 El documento US 5,320,847 A se refiere a una composición con un alto contenido en fibras, que puede utilizarse como laxante, donde la composición contiene cáscaras de semillas de plantago molidas, que se aglomeran con una goma vegetal de baja viscosidad soluble en agua para la estabilización, para formar una composición de fibras dietética, seca, con capacidad de flujo, suspendible en agua. La composición se utiliza para actuar contra estreñimientos del tracto gastrointestinal mediante la absorción de una cantidad efectiva de la composición con alto contenido en fibras dispersa en agua. Opcionalmente pueden añadirse a esta composición senósidos en forma de extracto de hoja de senna o polvo de frutos de senna.

20 El documento WO 2007/013093 A2 se refiere igualmente a una composición farmacéutica para el tratamiento de estreñimientos de tracto gastrointestinal, donde esta composición se basa en cáscaras de semilla de plantago molidas, calcio senósidos, extracto de trifala, un medio de dispersión, así como otros aditivos para la mejora del sabor y de la apariencia óptica. La administración de la composición farmacéutica se lleva a cabo mediante dispersión de la composición granular en una cantidad de agua adecuada.

25 El documento US 5,232,699 A se refiere a una composición laxativa, que contiene semillas de plantago y senósidos, donde los senósidos se presentan dispersos en una grasa alimenticia comestible y la dispersión tiene un punto de fusión entre 30 y 50 °C. Los laxantes descritos se presentan en general en forma de barquillos de pastelería (barquillos tipo sándwich o barquillos cubiertos), disponiéndose capas de dispersión de grasa de senósidos y capas con cáscaras de semillas.

30 El documento EP 0 387 933 A1 se refiere a galletas con contenido en fibras (galletas horneadas), que contienen entre otros también cáscaras de semillas de plantago. Otros componentes de estas pastas comprenden grasas alimenticias, harina, azúcar y agua. Adicionalmente pueden contener otras fibras, además de cáscaras de semillas de plantago.

35 El documento FR 2 646 352 A1 se refiere a una composición farmacéutica, que ha de utilizarse como laxante y que contiene cáscaras de semillas de plantago, extracto de frutos de senna, extracto de ciruela, así como un estabilizador para la realización de la dispersabilidad en agua. La composición farmacéutica puede presentarse en forma de un polvo, en forma de cápsulas, así como opcionalmente en forma de un granulado.

40 El documento WO 2008/080809 A2 se refiere a una composición laxativa, que contiene aditivos farmacéuticamente compatibles en combinación con ingredientes farmacéuticos activos, comprendiendo semillas de plantago o cáscaras de semillas de plantago molidas finamente, así como frutos de senna molidos o extracto de fruto de senna, en forma de un polvo con un contenido en agua inferior al 5 %, referido al peso de la totalidad de la composición.

45 De esta manera la presente invención se basa en la tarea de proporcionar una composición para el uso como laxante, que evite al menos en su mayor parte las desventajas descritas anteriormente.

50 Otra tarea de la presente invención es la puesta a disposición de una composición que pueda usarse como laxante, que muestre por un lado un buen efecto purgante, pero que al mismo tiempo permita también una aplicación facilitada, libre de complicaciones, particularmente sin los problemas o riesgos nombrados anteriormente.

55 La solicitante ha descubierto ahora sorprendentemente, que el problema descrito anteriormente puede solucionarse por el hecho de que por un lado se ponen a disposición las sustancias de los frutos de senna en forma de un extracto seco de frutos de senna y por otro lado se renuncia a la incorporación de cáscaras de semillas de plantago y se utilizan solo las semillas de plantago mismas.

60 El objeto de la presente invención – según un **primer** aspecto de la presente invención – es por lo tanto una composición farmacéutica, particularmente para el uso como laxante (purgante), donde la composición se presenta como granulado, donde la composición contiene en combinación y respectivamente en cantidades farmacéuticas efectivas

65

## ES 2 501 966 T3

(A) de 1 a 15 % en peso de extracto seco de fruto de senna, referido a la composición, donde el extracto seco de fruto de senna presenta una proporción droga/extracto de al menos 2 : 1,

5 (B) de 20 a 90 % en peso de semillas de plantago (*Plantaginis ovatae Semen*), referido a la composición, donde se renuncia a la incorporación de cáscaras de semillas de plantago y se utilizan solo semillas de plantago, y

(C) de 3 a 30 % en peso de al menos un agente de granulación, referido a la composición, y

10 donde la composición presenta un tamaño de partículas (tamaño de grano) y/o una distribución de tamaño de partículas (distribución de tamaño de grano) definido, de manera que más del 99 % en peso de las partículas de la composición son más pequeñas que 2.000 µm y más del 94 % en peso de las partículas son más pequeñas que 1.000 µm, donde todos los datos de peso nombrados anteriormente se refieren respectivamente al peso en seco de la composición total.

15 La composición farmacéutica según la invención muestra en comparación con composiciones del estado de la técnica, que también utilizan frutos de senna secados y triturados, como consecuencia de la utilización de un extracto seco de fruto de senna, una efectividad farmacológica y farmacéutica mejorada con las mismas cantidades de dosis, debido a una concentración de principio activo aumentada en el extracto seco de fruto de senna (esto es, concentración de derivados de hidroxiantraceno, particularmente senósidos).

20 Como consecuencia de la aplicación de cantidades de ingestión reducidas frente al estado de la técnica, también en el caso de utilización inadecuada (particularmente en la aplicación con cantidades de líquido demasiado reducidas o incluso sin cantidades de líquido) queda excluido al menos esencialmente el peligro de la formación de grumos hinchados, que pueden conducir en el peor de los casos a una oclusión del esófago o también incluso del tracto gastrointestinal.

25 La composición farmacéutica según la invención, es además de ello, también sin la presencia de un (co)estabilizador adicional, suspendible o dispersable o soluble en agua de manera estable, y se mantiene siendo una suspensión acuosa estable de la composición según la invención, y con ello bebible durante un periodo más largo, es decir, la suspensión no conduce a una separación de fases anticipada y tampoco se gelifica anticipadamente. Como consecuencia de la renuncia a las cáscaras de semilla de plantago se mejora adicionalmente la suspensibilidad y la dispersabilidad, y se reduce adicionalmente el problema o el peligro de la formación de grumos.

30 Para obtener una buena concentración de principio activo, el extracto seco de fruto de senna utilizado según la invención contiene habitualmente un contenido de derivados de hidroxiantraceno, referido al extracto seco de fruto de senna, y calculado particularmente como senósido B, de al menos 3 % en peso, particularmente al menos 5 % en peso, preferiblemente al menos 7 % en peso, de manera particularmente preferida al menos 8 % en peso. Aun así, puede ser necesario condicionado por un caso particular o referido a la utilización, desviarse de los contenidos de derivados de hidroxiantraceno, particularmente senósidos, nombrados anteriormente, sin abandonar el marco de la presente invención.

35 Todos los datos de peso nombrados anteriormente y que seguirán, se refieren respectivamente al peso en seco de la composición global según la invención, siempre y cuando no se indique específicamente lo contrario.

40 El extracto seco de fruto de senna utilizado según la invención contiene habitualmente un contenido de derivados de hidroxiantraceno, particularmente de senósidos, en lo que se refiere al extracto seco de fruto de senna, y calculado particularmente como senósido B, en el intervalo de 3 a 30 % en peso, particularmente de 5 a 25 % en peso, preferiblemente de 7 a 20 % en peso, de manera particularmente preferida de 8 a 15 % en peso, y de la manera más particularmente preferida de 8 a 12 % en peso.

45 La proporción droga/extracto del extracto seco de fruto de senna utilizado puede variar en márgenes relativamente amplios. Habitualmente el extracto seco de fruto de senna utilizado según la invención presenta una proporción de droga/extracto de al menos 2 : 1, particularmente de al menos 2,5 : 1, preferiblemente de al menos 3 : 1. En general la proporción droga/extracto del extracto seco de fruto de senna utilizado, se encuentra en el intervalo de 2 : 1 a 10 : 1, particularmente de 2,5 : 1 a 8 : 1, preferiblemente de 3 : 1 a 6 : 1.

50 Se logran resultados especialmente buenos cuando el extracto seco de fruto de senna está realizado a base de frutos de la planta senna Alexandrina y/o frutos de la planta senna Tinnevelly, donde también pueden utilizarse mezclas de las dos plantas de senna nombradas anteriormente en proporciones de mezcla arbitrarias. Habitualmente puede obtenerse el extracto seco de fruto de senna utilizado según la invención por extracción de frutos de la planta senna Alexandrina y/o de la planta senna Tinnevelly. En lo referente al proceso de extracción, se hará referencia al respecto con mayor detalle, de manera que no son necesarias en este momento explicaciones a este respecto.

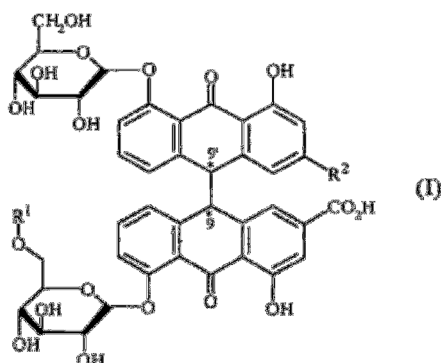
65

De manera ventajosa el extracto seco de fruto de senna utilizado según la invención está realizado soluble en agua. Esto facilita la aplicación, dado que el extracto seco de fruto de senna se solubiliza y se mantiene estable al mezclarlo con agua.

- 5 En general el extracto seco de fruto de senna utilizado según la invención contiene una mezcla de diferentes compuestos antraoides a base de derivados de hidroxiantraceno, particularmente senósidos.

Habitualmente estos derivados de hidroxiantraceno, particularmente senósidos, se seleccionan del grupo de los siguientes compuestos de la fórmula general (I):

10



donde en la fórmula general (I)

- 15
- el resto  $R^1$  representa hidrógeno o un grupo  $-CO-CO_2H$ ,
  - el resto  $R^2$  representa un grupo  $-CO_2H$  o  $-CH_2OH$ , sin embargo, a condición de que cuando  $R^1$  describe un grupo  $-CO-CO_2H$ ,  $R^2$  representa un grupo  $-CO_2H$ ,
  - los átomos de carbono señalados con el símbolo "\*" en las posiciones 9 y 9' de la estructura de antrona representan centros de quiralidad.

20

así como sus mezclas y/o estereoisómeros, particularmente enantiómeros y/o diastereoisómeros y/o derivados de los compuestos anteriores.

- 25 Según una forma de realización preferida según la invención, los derivados de hidroxiantraceno, particularmente senósidos, se seleccionan del grupo de los siguientes compuestos de la fórmula general (I) y sus mezclas:

Compuesto	$R^1$	$R^2$	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)	$-CO-CO_2H$	$-CO_2H$	$R^*, S^*$ (eritro)

- 30 Para lograr un buen efecto farmacéutico o farmacológico, es ventajoso cuando la composición farmacéutica según la invención contiene el extracto seco de fruto de senna en cantidades de al menos 1 % en peso, particularmente de al menos 2 % en peso, preferiblemente de al menos 3 % en peso, de manera particularmente preferida de al menos 4 % en peso, y de manera muy particularmente preferida de al menos 5 % en peso, referido a la composición. En general la composición farmacéutica según la invención contiene el extracto seco de fruto de senna en cantidades de 1 a 15 % en peso, particularmente de 2 a 10 % en peso, preferiblemente de 3 a 8 % en peso, de manera particularmente preferida de 4 a 7 % en peso, de manera muy particularmente preferida de 4,5 a 6,5 % en peso, referido a la composición.

35

- En general la composición farmacéutica según la invención se caracteriza por un contenido total de derivados de hidroxiantraceno, particularmente senósidos, de al menos 0,1 % en peso, particularmente de al menos 0,2 % en peso, preferiblemente de al menos 0,3 % en peso, de manera particularmente preferida de al menos 0,4 % en peso, de manera muy particularmente preferida de al menos 0,5 % en peso, referido a la composición, y calculado particularmente como senósido B. Habitualmente el contenido total de derivados de hidroxiantraceno, particularmente senósidos, en la composición según la invención, referido a la composición, y calculado particularmente como senósido B es de 0,1 a 2 % en peso, particularmente de 0,2 a 1 % en peso, preferiblemente

40

de 0,3 a 0,8 % en peso, de manera particularmente preferida de 0,4 a 0,7 % en peso. Aun así puede ser ventajoso o necesario, referido a un caso particular o debido a la utilización, desviarse de las cantidades nombradas anteriormente, sin que se abandone el marco de la presente invención.

- 5 En lo que concierne al componente de semilla de plantago en la composición según la invención, su contenido para el logro de una buena eficacia es según la invención de al menos 20 % en peso, particularmente de al menos 30 % en peso, preferiblemente de al menos 40 % en peso, de manera particularmente preferida de al menos 50 % en peso, de manera muy particularmente preferida de al menos 60 % en peso, referido a la composición. Habitualmente el contenido de semillas de plantago se encuentra en la composición según la invención en el intervalo de 20 a 90 % en peso, particularmente de 30 a 90 % en peso, preferiblemente de 40 a 85 % en peso, de manera particularmente preferida de 50 a 80 % en peso, de manera muy particularmente preferida de 65 a 75 % en peso.

15 La composición farmacéutica según la invención se presenta en forma de un granulado. Esto conlleva una serie de ventajas. La forma granulada facilita la aplicación en varios aspectos: por un lado se facilita la dosificación (la forma de un granulado posibilita por ejemplo una dosificación a cucharaditas), y por otro lado la forma granulada aumenta por una parte la estabilidad de almacenamiento de la composición y por otra parte su suspensibilidad o solubilidad en agua para la correspondiente aplicación (esto es, dicho de manera más exacta, los componentes de semilla de Psyllium pasan a suspensión, mientras que el resto de los componentes, particularmente el extracto seco de fruto de senna y en su caso otras sustancias, como por ejemplo agentes de granulación, pasan a solución). De esta manera también puede aumentarse la estabilidad de la suspensión o solución producida. Además de ello, se asegura mediante la forma granulada que la composición según la invención se realiza libre de polvo, lo cual facilita particularmente la aplicabilidad y minimiza de esta manera los riesgos (por ejemplo inhalación al utilizar inadecuadamente).

- 25 El experto no podía esperar que la composición según la invención pudiese procesarse para dar lugar a un granulado, dado que los correspondientes ensayos con componentes triturados de los frutos de senna y los componentes de Psyllium conducen a grumificaciones y a un hinchamiento anticipado. Es con la utilización del extracto seco de fruto de senna que se logra llevar la composición según la invención a la forma granulada, lo que no era previsible desde un principio.

30 La composición farmacéutica según la presente invención contiene además (C) al menos un agente de granulación. El agente de granulación –también denominado como sinónimo medio de granulación, sustancia de granulación, etc.- sirve en cierta medida como sustancia estructural o por así decirlo, como “adhesivo” para las sustancias a granular. A esto se hará referencia con más detalle más adelante en el marco de la descripción del procedimiento de producción según la invención, de modo que no son necesarias más explicaciones en este punto.

35 La composición farmacéutica según la invención contiene el o los agentes de granulación en cantidades de 3 a 30 % en peso, particularmente de 4 a 25 % en peso, preferiblemente de 5 a 20 % en peso, de manera particularmente preferida de 6 a 15 % en peso, de manera muy particularmente preferida de 7 a 10 % en peso, referido a la composición.

45 Los agentes de granulación adecuados para este fin son conocidos como tales por el experto. El agente de granulación utilizado según la invención puede estar elegido por ejemplo del grupo de derivados de materias amiláceas (por ejemplo productos de degradación de almidón, particularmente dextrinas y maltodextrinas, preferiblemente maltodextrinas), celulosa o derivados de celulosa (por ejemplo, etilcelulosa), ácidos poli(met)acrílicos y poli(met)acrilatos (por ejemplo, eudragite o carbómeros, como por ejemplo Carbopol), gelatina, polivinilpirrolidona (PVP), polialquilenoglicoles (por ejemplo, polietilenglicol como por ejemplo Movicol), dextrosa (D-glucosa), lactosa, maltosa y substitutos del azúcar (por ejemplo fructosa y alcoholes de azúcar, como por ejemplo manitol, xilitol, sorbitol (D-glucitol), isomaltita (isomalta), maltita y lactita) así como sus mezclas.

50 Son especialmente preferidos como agentes de granulación, los derivados de materias amiláceas, particularmente productos de degradación de almidón, como particularmente dextrinas y maltodextrinas, de manera particularmente preferida maltodextrinas. Para mayores detalles referidos a dextrinas y maltodextrinas puede remitirse particularmente a la enciclopedia química Römpp, 10ª edición, editorial Georg Thieme, Stuttgart-New York, 2º volumen, 1997, página 928, entrada “dextrina”, y volumen 4, 1998, página 2513, entrada: “maltodextrina”, y a la enciclopedia química de los alimentos Römpp, editorial Georg Thieme, Stuttgart-New York, 9ª edición, 1995, página 213, entrada “dextrina”, y página 518, entrada: “maltodextrina”, así como a la literatura a la que se hace referencia allí, cuyo correspondiente contenido queda englobado de esta manera por referencia.

- 60 El agente de granulación utilizado según la invención debería estar realizado preferiblemente soluble en agua o al menos dispersable en agua, preferiblemente soluble en agua, para por un lado poder pulverizarse como solución durante la granulación y por otro lado para poder disolverse con agua en el líquido bebible en la aplicación peroral.

65 Las maltodextrinas han demostrado ser muy especialmente eficaces como agentes de granulación. Las maltodextrinas se adecuan como sustancias estructurales particularmente estables para la conformación del granulado y garantizan una buena adhesión o pegado de las sustancias individuales, y son adecuadas además

durante la preparación o aplicación, dado que garantizan particularmente una especialmente buena y rápida solubilidad o suspensibilidad del correspondiente líquido bebible, particularmente también en estado frío.

5 Como ya se ha explicado anteriormente y será descrito en lo sucesivo en el marco del procedimiento de producción según la invención, en el caso de que la composición según la invención esté realizada como granulado, el granulado puede obtenerse de manera ventajosa por granulación de capa fluidizada.

10 Junto con los componentes y los principios activos nombrados anteriormente, la composición según la invención puede contener además al menos otro aditivo, al menos otra sustancia y/u otra sustancia aditiva. Ésta última puede estar seleccionada particularmente del grupo de materias colorantes, como materias colorantes naturales o idénticas a las naturales, saborizantes, medios potenciadores del sabor y sustancias aromatizantes, medios edulcorantes, medios acidulantes, medios conservantes, estabilizadores y coestabilizadores, electrolitos, minerales y sustancias minerales, vitaminas, materiales de relleno, medios fluidificantes y medios auxiliares de procesamiento, así como mezclas de los compuestos nombrados anteriormente.

15 La composición farmacéutica según la presente invención en forma de un granulado presenta según la invención un tamaño de partículas definido (también denominado como sinónimo tamaño de grano o tamaño de parte) y/o una distribución de tamaño de partículas definido (también denominada como sinónimo distribución de tamaño de grano o distribución de tamaño de parte). Los tamaños de partícula (tamaños de grano o tamaños de parte) pueden determinarse mediante métodos conocidos, por ejemplo, mediante análisis por tamizado, por granulometría, por difracción de luz, microscópicamente, etc. Los siguientes datos de tamaño de partículas y datos de distribución de tamaño de partículas se refieren particularmente a valores del análisis por tamizado según Ph. Eur. (Pharmacopoea Europea), 5ª edición, obra básica 2005, página 298, capítulo 2.9.12 "análisis por tamizado" (nº ISBN: 3-7692-3638-6).

20 En general, la composición farmacéutica según la presente invención, particularmente en forma de granulado, está realizada al menos esencialmente libre de polvo. Esto no tiene solo ventajas en lo que a técnica de producción se refiere, sino también ventajas referidas a la utilización, dado que al introducir la composición según la invención en el líquido bebible no se produce una grumificación y además de ello, queda excluida una inhalación también en el caso de aplicaciones no adecuadas, y en el estado almacenado no ocurre un hinchamiento anticipado de la semilla de plantago.

30 Habitualmente la composición farmacéutica según la presente invención en forma del granulado, presenta un tamaño de partículas medio (tamaño de grano medio) en el intervalo de 50 a 400 µm, particularmente de 50 a 300 µm, preferiblemente de 75 a 275 µm. Esto posibilita por un lado una producción sin problemas, y por otro lado esto conduce a una buena estabilidad de almacenamiento y a una buena capacidad de mezcla en el líquido de aplicación.

40 Según una forma de realización preferida, la parte de la masa principal de la composición farmacéutica según la presente invención (particularmente en forma del granulado) presenta preferiblemente más del 55 % en peso, particularmente más del 60 % en peso, preferiblemente más del 65 % en peso, de manera particularmente preferida más del 70 % en peso, de manera muy particularmente preferida más del 75 % en peso de las partículas de la composición, tamaños de grano en el intervalo de 50 a 1.000 µm, preferiblemente con un máximo de la distribución particularmente con tamaños de partícula en el intervalo de 65 a 500 µm, preferiblemente de 125 a 450 µm.

45 Según una forma de realización especialmente preferida según la invención, la composición farmacéutica presenta según la presente invención, particularmente en forma del granulado, la siguiente distribución de tamaño de partículas (distribución de tamaño de grano):

- 50
- más del 99 % en peso, preferiblemente el 100 % en peso, de las partículas de la composición más pequeñas que 2.000 µm; y/o
  - más del 94 % en peso, particularmente más del 95 % en peso, preferiblemente más del 96 % en peso, de las partículas de la composición más pequeñas que 1.000 µm; y/o
- 55
- más del 50 % en peso, particularmente más del 55 % en peso, preferiblemente más del 60 % en peso, de manera particularmente preferida más del 65 % en peso, de manera muy particularmente preferida más del 70 % en peso, de las partículas de la composición más pequeñas que 500 µm; y/o
- 60
- menos del 10 % en peso, particularmente menos del 5 % en peso, preferiblemente menos del 4 % en peso, de manera particularmente preferida menos del 3 % en peso, de manera muy particularmente preferida menos del 1 % en peso, de las partículas de la composición más pequeñas que 63 µm;

65 donde todos los datos de peso nombrados anteriormente se refieren respectivamente al peso en seco de la composición global.

Según una forma de realización según la invención muy particularmente preferida, la composición farmacéutica según la presente invención, particularmente en forma de granulado, presenta la siguiente distribución de tamaño de partículas (distribución de tamaño de grano) (espectro de tamizado según análisis por tamizado):

- 5           • tamaños de partículas > 2.000 µm:  
          menos de un 1 % en peso, particularmente 0 % en peso;
- 2.000 µm ≤ tamaños de partículas > 1.000 µm:  
          0,5 a 10 % en peso, particularmente de 1 a 10 % en peso, preferiblemente de 1 a 6 % en peso;
- 10          • 1.000 µm ≤ tamaños de partículas > 500 µm:  
          15 a 45 % en peso, particularmente de 20 a 40 % en peso, preferiblemente de 25 a 40 % en peso;
- 500 µm ≤ tamaños de partículas > 250 µm:  
15          35 a 60 % en peso, particularmente de 40 a 55 % en peso, preferiblemente de 40 a 50 % en peso;
- 250 µm ≤ tamaños de partículas > 125 µm:  
          5 a 30 % en peso, particularmente de 10 a 25 % en peso, preferiblemente de 10 a 20 % en peso;
- 20          • 125 µm ≤ tamaños de partículas > 63 µm:  
          0,5 a 5 % en peso, particularmente de 0,5 a 4 % en peso, preferiblemente de 1 a 3 % en peso;
- 63 µm ≤ tamaños de partículas > 45 µm:  
25          0 a 3 % en peso, particularmente de 0 a 1 % en peso, preferiblemente 0 % en peso;

30          donde todos los datos de peso nombrados anteriormente se refieren respectivamente al peso en seco de la composición total, y a condición de que la suma de los datos de porcentaje de peso den como resultado 100 % en peso (esto es, las partes de peso de las partículas han de combinarse de tal manera con las zonas de tamaño de partículas individuales, que den como resultado la suma de 100 % en peso).

35          La composición farmacéutica según la presente invención presenta además ventajosamente una densidad aparente en el intervalo de 250 a 650 g/l, particularmente de 300 a 600 g/l, preferiblemente de 350 a 550 g/l, de manera particularmente preferida de 400 a 500 g/l. Esto permite una buena dosificación, particularmente a cucharaditas, de la composición farmacéutica según la invención, ventajosamente en forma de un granulado.

40          En el marco de la presente invención se pone a disposición por lo tanto una composición farmacéutica, particularmente en forma de un granulado, que evita de manera eficiente o al menos mitiga las desventajas descritas inicialmente del estado de la técnica.

45          Con la utilización de un extracto seco de fruto de senna se logra en comparación con el estado de la técnica un contenido significativamente más alto de derivado de hidroxiantraceno, particularmente contenido de senósidos, con la misma cantidad de dosificación, lo que conduce a la ventaja, de que para lograr un efecto comparable tienen que aplicarse cantidades más reducidas del compuesto que en el estado de la técnica; esto no solo es deseable desde el punto de vista fisiológico, sino que también minimiza el riesgo de peligros en una utilización inadecuada (no hay peligro por ejemplo de formación de grumos en una ingestión con demasiado poco líquido, etc.). La utilización de un extracto seco de fruto de senna también ofrece una serie de ventajas en la técnica de la producción y de la utilización. Mediante la utilización de un extracto seco de fruto de senna puede facilitarse claramente la producción de la composición global; el extracto seco de fruto de senna puede granularse particularmente mejor y de manera más estable para el almacenamiento que los frutos de senna secados y triturados. Otra ventaja de la utilización del extracto seco de fruto de senna, particularmente en el marco de la composición en forma de granulado según la invención, es la solubilidad o suspensibilidad mejorada en la utilización peroral; la composición farmacéutica puede llevarse particularmente a una suspensión o solución estable, la cual no modifica su consistencia esencialmente durante varias horas y con ello se mantiene lista para el uso durante varias horas. De esta manera el extracto seco de fruto de senna utilizado según la invención es soluble en agua. Como consecuencia de la realización libre de polvo de la composición según la invención hay relacionadas tanto ventajas en la técnica de la producción como también referidas a la utilización.

55          Como resultado, se ha logrado en el marco de la presente invención, proporcionar una composición farmacéutica que ha sido claramente mejorada frente al estado de la técnica.

60          El objetivo de la presente invención – según un **segundo** aspecto de la presente invención – es un procedimiento para la producción de la composición farmacéutica según la presente invención descrita anteriormente. En el proceso de producción según la invención se someten los principios activos y/o sustancias de la composición según la invención definidas anteriormente, particularmente (A) el extracto seco de fruto de senna y (B) la semilla de plantago (*Plantaginis ovatae Semen*), así como en su caso otros componentes de la composición, como han sido



definidos anteriormente, en su caso tras ajuste previo del tamaño de partículas, particularmente mediante trituración, a una granulación, preferiblemente en el procedimiento de capa fluidizada, en presencia (C) de al menos uno de los agentes de granulación definidos anteriormente. Referido a las partes de cantidades y concentraciones de los principios activos y/o sustancias puede remitirse a las explicaciones anteriores respecto a la composición según la invención, las cuales son válidas en relación con el procedimiento de producción según la invención, de manera que sobran repeticiones innecesarias. La granulación se lleva a cabo habitualmente además en presencia de un líquido de granulación, en general agua; tal como es sabido por el experto, el líquido de granulación se introduce con un índice de flujo determinado, como será descrito más adelante.

En este caso se procede habitualmente de tal manera, que primeramente se produce una mezcla pulverulenta de los principios activos y sustancias de la composición según la invención, donde es ventajoso ajustar correspondientemente los tamaños de partículas para la granulación posterior. Ventajosamente los tamaños de partículas se ajustan en la mezcla pulverulenta de partida por debajo de 200 µm, preferiblemente por debajo de 150 µm. A continuación se granula entonces la mezcla pulverulenta, preferiblemente mediante granulación de capa fluidizada, donde habitualmente se fluidiza con una velocidad de entrada de aire, particularmente con una velocidad de entrada de aire dependiente de una máquina, de aproximadamente 200 a 300 m<sup>3</sup>/h, y tras alcanzar una temperatura de entrada de aire adecuada se comienza con la pulverización de la humedad, particularmente agua o vapor de agua. Fundamentalmente es posible disponer todas los principios activos o sustancias de la composición según la invención en la mezcla pulverulenta de partida. Alternativamente también es posible – y esto se prefiere según la invención –, disponer solo una parte de los principios activos o sustancias, en general al menos el extracto seco de fruto de senna y las semillas de plantago trituradas, en la mezcla pulverulenta, y por el contrario disolver otros componentes y sustancias, particularmente siempre y cuando sean solubles en agua, en el líquido de granulación, y unirlos con los demás componentes solo en el marco del proceso de granulación para dar lugar a los correspondientes granulados.

Para llevar a cabo una granulación eficaz, la granulación se lleva a cabo por lo tanto en presencia de al menos uno de los agentes de granulación definidos anteriormente, es decir, el agente de granulación ya se encuentra habitualmente en la mezcla pulverulenta de partida, o bien se diluye – de manera preferida según la invención – en el líquido de granulación a introducir.

En general la granulación se efectúa con un índice de flujo adecuado (ml/min), por ejemplo con un índice de flujo medio ajustado de 10 a 100 ml de líquido de granulación por minuto, y/o durante una duración de granulación de en total 30 a 300 minutos y/o con una temperatura de granulación en el intervalo de 30 a 150 °C, particularmente de 30 a 100 °C (por ejemplo en dependencia de una máquina, por ejemplo en su caso también desviándose de ello, particularmente a temperaturas más altas).

Mediante el ajuste o el control de las condiciones de granulación descritas anteriormente y de la granulometría de las partículas de partida, se logran controlar de manera eficiente los tamaños de las partículas y la distribución de los tamaños de las partículas del producto final o del granulado de manera precisa, y ajustar la granulometría deseada, como se ha definido anteriormente.

Para detalles adicionales del procedimiento de granulación, particularmente de la granulación de capa fluidizada (procedimiento de lecho fluidizado), puede remitirse en general a la literatura especializada general, por ejemplo a la enciclopedia química Römpp, editorial Georg Thieme, Stuttgart-New York, 10ª edición, por ejemplo entradas “granulados”, “torres de granulación” y “granulación de capa fluidizada”, así como a la literatura a la que allí se hace referencia.

Es totalmente sorprendente, que la composición según la invención pueda llevarse a un granulado de la manera explicada anteriormente, dado que básicamente era de esperar una grumificación y un hinchamiento anticipado de la semilla de plantago. Sorprendentemente no obstante, estos fenómenos no se dan en las condiciones de granulación nombradas anteriormente, y puede producirse un granulado de manera eficiente.

La figura 6 muestra en forma de un diagrama de flujo, en una visión esquemática del procedimiento según la invención según una forma de realización típica, como se ha descrito anteriormente, y como se reproducirá en lo sucesivo en los ejemplos de realización.

La producción del extracto seco de fruto de senna utilizado según la invención – también denominado como sinónimo extracto seco de vaina de senna– se efectúa en general de tal manera, que se llevan vainas de senna o frutos de senna a base de frutos de senna Alexandrina y/o frutos de senna Tinnevelly (bien respectivamente en pureza varietal o en proporción de mezcla arbitraria) triturados adecuadamente a percoladores, los cuales se llenan con agua fría, se conectan en línea y se percuelan de manera ascendente. Después se recoge el percolado en recipientes de extracto líquido y a continuación se calienta mediante pasteurización. Las partículas sólidas que quedan se separan en el separador. El extracto líquido se concentra por evaporación mediante un evaporador de flujo descendente al vacío. El extracto concentrado por evaporación se upeiza a continuación en un dispositivo de upeización. La solución de pulverización se mezcla entonces con dióxido de carbono y se seca en una torre de pulverización. El producto de pulverización se mezcla en un mezclador, particularmente un mezclador de husillo

cónico, y – en su caso tras un almacenamiento intermedio – se añade a la producción subsiguiente de la composición según la invención. El extracto seco de fruto de senna utilizado según la invención está realizado soluble en agua. En la figura 5 se reproduce una vista esquemática del procedimiento de la producción del extracto seco de fruto de senna.

5 Para detalles adicionales con respecto al procedimiento de producción según la invención también puede remitirse a los ejemplos de realización.

10 Como se ha descrito anteriormente, la composición según la presente invención se adecua particularmente para la utilización como agente laxante (purgante, laxante).

15 La composición según la invención se adecua de esta manera de igual modo a la utilización como agente laxante (laxante, purgante) o a la producción de un medicamento o de una composición farmacéutica para el movimiento y/o facilitación y/o regulación del vaciado de los intestinos y/o de la actividad del intestino.

20 En el marco de la utilización descrita anteriormente, la composición farmacéutica según la presente invención puede utilizarse particularmente para el tratamiento profiláctico o curativo de enfermedades en las que se desea una ligera defecación con heces ligeras, particularmente en enfermedades hemorroidales, estados tras intervenciones operativas rectales-anales, y antes y después de intervenciones operativas del abdomen, así como en estreñimientos, o para la facilitación del paso intestinal y defecación, particularmente para la mitigación de los efectos secundarios en terapias con medicamentos que provocan estreñimiento.

25 En el marco de la utilización descrita anteriormente, la composición según la invención se ingiere oralmente, preferiblemente como suspensión o solución acuosa, particularmente en dosis individuales de 1 a 5 g, particularmente de 2 a 4 g, preferiblemente de 2,5 a 3,5 g. Las dosis diarias de la composición según la invención se encuentran en el intervalo de en total 1 a 50 g, preferiblemente 1 a 20 g, de manera particularmente preferida de 3 a 10 g. Como consecuencia de la puesta a disposición del senósido en forma de un extracto seco de fruto de senna, se logra reducir de manera significativa en el marco de la composición según la invención, tanto las dosis individuales como también las dosis diarias, frente a las composiciones del estado de la técnica, que utilizan frutos de senna secados y pulverizados, habitualmente hasta un 50 % o incluso más.

35 Para los fines de la aplicación más sencilla, la composición según la invención puede ponerse a disposición en unidades de envasado (por ejemplo sobres) para las correspondientes dosis individuales (por ejemplo sobres de 1 a 5 g). Debido a la buena dosificabilidad de la composición según la invención, particularmente en forma de granulado, la composición según la invención también puede ponerse a disposición en grandes bolsas (por ejemplo dosis con 40 a 1.000 g), dado que la composición según la invención posibilita una dosificación a cucharaditas fácil.

40 La composición según la invención también se adecua para un procedimiento para el tratamiento del cuerpo humano, particularmente para fines del tratamiento profiláctico o curativo de enfermedades y estados del tipo nombrado anteriormente, donde en el marco del procedimiento se suministra una cantidad eficaz farmacéutica y farmacológicamente de la composición según la presente invención descrita anteriormente, preferiblemente de manera peroral, particularmente en forma de una suspensión o solución acuosa.

45 Otras realizaciones, modificaciones o variaciones de la presente invención son reconocibles y realizables sin más para el experto al leer la descripción, sin que por ello se abandone el marco de la presente invención.

La presente invención se ejemplifica mediante los siguientes ejemplos de realización, los cuales no obstante, no limitan la presente invención de ninguna manera.

## 50 **Ejemplos de realización**

### Producción de composiciones farmacéuticas según la invención para el uso como laxantes

Para la producción de la composición según la invención se escogieron las siguientes muestras de peso:

55	Extracto seco de fruto de senna (10 %)	506,67 g
	Semillas de plantago (tamaño de partículas máximo: 140 µm)	7.000 g
	Materia colorante	76 g
	Aromatizante	400 g
60	Medio edulcorante	28 g
	Agente de granulación (maltodextrina)	836 g
	Acidulante (ácido cítrico, anhidro)	1.153 g
	Agua (líquido de granulación)	4 kg

A partir de las semillas de plantago, del extracto seco del fruto de senna y del aromatizante, se produjo la mezcla pulverulenta. El resto de las materias primas se diluyeron en agua; la solución era clara y se utilizó después como líquido de granulación.

5 Después se llevó a cabo una granulación de capa fluidizada. Para este fin se llevó la mezcla pulverulenta a la granulación de capa fluidizada. Se fluidizó con 200 a 300 m<sup>3</sup>/h. Tras alcanzar 70 °C en la temperatura de entrada de aire se comenzó con la pulverización. La temperatura de entrada de aire aumentó durante el proceso hasta 85 °C. La temperatura del producto mientras tanto era de hasta 60 °C, en el medio de 40 hasta 50 °C. La granulación se llevó a cabo con un índice de flujo medio ajustado de 46 ml/min, lo que se correspondió con un índice de flujo real de  
10 29,7 g de líquido de granulación/minuto. La duración neta fue de 145 min. El granulado resultante se secó durante aproximadamente 1 hora, hasta que la pérdida por desecación estuvo por debajo del 5 %. La temperatura de producto máxima fue de 60 °C. El rendimiento fue de 8 kg.

La distribución del tamaño de partículas del granulado obtenido se reproduce en la fig. 1.

15 La forma de producción descrita anteriormente se repitió para la producción de otras tres composiciones según la invención variando las condiciones de granulación. Las correspondientes distribuciones de tamaño de partículas de los granulados obtenidos se reproducen en las fig. 2 a 4.

20 También se produjeron de manera correspondiente composiciones según la invención con otros sabores (por ejemplo manzana y cereza).

El extracto seco de fruto de senna utilizado según la invención se produjo de la siguiente manera: los frutos de senna adecuados triturados se llevaron a percoladores; los percoladores se llenaron con agua fría, se conectaron en línea y se percolaron de manera ascendente. Después se recogió el percolado en recipientes de extracto líquido, y a continuación, se calentó mediante pasteurización. Las partículas sólidas que quedaron se separaron en el separador, y el extracto líquido se concentró por evaporación mediante un evaporador de flujo descendente al vacío, donde el extracto concentrado por evaporación se uperizó a continuación en un dispositivo de uperización. Para el control de calidad se recogieron muestras o pruebas para la determinación del contenido de sustancia seca.  
25 Después se llevó a cabo un secado por pulverización en una torre de pulverización, donde la solución de pulverización se mezcló con dióxido de carbono. Finalmente el producto de pulverización se mezcló en un mezclador de husillo cónico, se pesó la mezcla y se envasó temporalmente hasta el uso en el procedimiento de producción según la invención. El peso en litros del extracto seco de fruto de senna producido de esta manera estaba en el intervalo de 100 a 300 g/l y la densidad aparente en el intervalo de 200 a 400 g/l. Como mezcla de partida de fruto de senna se utilizó una mezcla de frutos de senna Alexandrina y frutos de senna Tinnevelly de 50 : 50. El extracto seco de fruto de senna obtenido presentó un contenido de derivados de hidroxiantraceno, calculado como senósido B, y referido al extracto seco de fruto de senna de 10 %.

#### Producción de suspensiones acuosas para la aplicación peroral

40 Se llevan a una suspensión acuosa una composición según la invención producida como anteriormente y dos productos de comparación del estado de la técnica. Para este fin se introducen respectivamente 5 g de las composiciones respectivamente en aproximadamente 200 ml de agua corriente.

45 La primera composición de comparación es un producto comercial con base en zaragatona india (Psyllium), que contiene al mismo tiempo otras sustancias (entre otras, materias colorantes, saborizantes, aromatizantes y medios edulcorantes, ácido cítrico, óxido férrico y calcio, naturales y artificiales), pero que está libre de senósidos. La segunda composición de comparación es una composición pulverulenta en forma de un polvo de partículas finas (más del 70 % en peso de las partículas con diámetros medios en el intervalo de 125 a 250 µm), que contiene un 52 % en peso de semillas de plantago, un 2,2 % en peso de cáscaras de semillas de plantago, un 12,3 % en peso de frutos de senna Tinnevelly y frutos de senna Alexandrina (proporción de mezcla = 1 : 1) correspondiendo aproximadamente un 0,3 % en peso a senósidos, un 8,3 % en peso de goma guar, un 0,07 % en peso de ácido silícico de partículas finas, un 0,03 % en peso de maltodextrina y un 25,1 % en peso de otras sustancias (esto es, aromatizantes, materias colorantes, saborizantes, y medios edulcorantes, naturales).  
50

55 Tras la suspensión de las tres composiciones en agua solo se mantuvieron estables durante más de un cuarto de hora la composición según la invención y la segunda composición de comparación, que se corresponde al documento DE 103 46 083 A1 de la misma solicitante, mientras que la suspensión de comparación con la primera composición de comparación ya presentó tras pocos minutos una separación de fases, y tras un cuarto de hora se había gelificado y formado sobre la superficie un grumo espeso imbebible; además de ello, la primera composición de comparación también destaca desventajosamente por su sabor insípido y la apariencia artificial.  
60

Pasadas otras tres horas, la suspensión acuosa con la segunda composición de comparación según el documento DE 103 46 083 A1 también mostró una separación de fases, mientras que la suspensión acuosa con la composición según la invención seguía sin mostrar una separación de fases y además de ello se mantuvo con estabilidad de fase y bebible durante las siguientes horas.  
65

5 Por lo demás, las tres composiciones nombradas anteriormente se diferencian también de manera significativa por su efecto laxante: mientras que la primera composición de comparación a base de cáscaras de zaragatona india (Psyllium) solo muestra un efecto purgante moderado, que no siempre es suficiente en casos agudos de estreñimiento, la segunda composición de comparación muestra un efecto purgante claramente mejorado debido a la combinación del efecto físico de las semillas de plantago/cáscaras de semillas de plantago como consecuencia del hinchamiento por un lado, y el efecto estimulante farmacológico de los senósidos por otro lado, donde no obstante, debido a la forma pulverulenta de la mezcla no es posible una dosificación a cucharaditas exacta, y por otro lado no puede excluirse el peligro de riesgos (por ejemplo grumificación) en una aplicación inadecuada. Solo 10 con la composición según la invención puede llevarse a cabo una dosificación a cucharaditas y excluirse una grumificación anticipada al menos esencialmente también en el caso de utilización inadecuada, debido al presente granulado, además de ello, como consecuencia de la utilización del extracto seco de fruto de senna, la concentración de senósidos ha aumentado de tal forma, que para lograr un efecto laxante comparativo, es necesaria una cantidad de ingestión claramente menor (en este caso aproximadamente la mitad), lo que vuelve a minimizar el 15 peligro también en el caso de utilización inadecuada.

20 Como resultado, se ha logrado en el marco de la presente invención, proporcionar una composición farmacéutica eficaz para el uso como laxante, que evita de manera eficiente las desventajas descritas inicialmente del estado de la técnica.

## REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica particularmente para el uso como laxante (purgante), presentándose la composición como granulado, conteniendo la composición, en combinación y respectivamente en cantidades farmacéuticamente eficaces:

(A) del 1 al 15 % en peso de extracto seco de fruto de senna, referido a la composición, presentando el extracto seco de fruto de senna una proporción droga/extracto de al menos 2 : 1,

(B) del 20 al 90 % en peso de semillas de plantago (*Plantaginis ovatae Semen*), referido a la composición, prescindiéndose de la incorporación de cáscaras de semillas de plantago y utilizándose solo semillas de plantago, y

(C) del 3 al 30 % en peso de al menos un agente de granulación, referido a la composición,

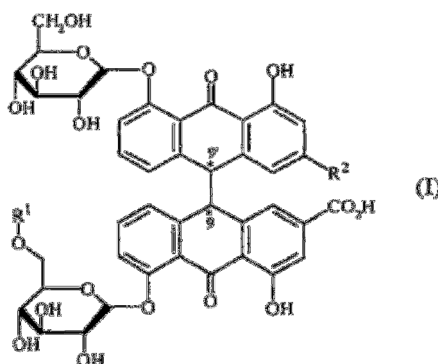
y presentando la composición un tamaño de partículas (tamaño de grano) y/o una distribución de tamaño de partículas (distribución de tamaño de grano) definido, de manera que más del 99 % en peso de las partículas de la composición son más pequeñas de 2.000  $\mu\text{m}$  y más del 94 % en peso de las partículas son más pequeñas de 1.000  $\mu\text{m}$ , refiriéndose todos los datos de peso nombrados anteriormente respectivamente al peso en seco de la composición total.

2. Composición según la reivindicación 1, conteniendo el extracto seco de fruto de senna un contenido de derivados de hidroxiantraceno, calculado como senósido B, y referido al extracto seco de fruto de senna, de al menos un 3 % en peso, particularmente de al menos un 5 % en peso, preferiblemente de al menos un 7 % en peso, de manera particularmente preferida de al menos un 8 % en peso, y/o conteniendo el extracto seco de fruto de senna un contenido de derivados de hidroxiantraceno, calculado como senósido B, y referido al extracto seco de fruto de senna, en el intervalo del 3 al 30 % en peso, particularmente del 5 al 25 % en peso, preferiblemente del 7 al 20 % en peso, de manera particularmente preferida del 8 al 15 % en peso, y de la manera más particularmente preferida del 8 al 12 % en peso.

3. Composición según una o más de las reivindicaciones anteriores, presentando el extracto seco de fruto de senna una proporción de droga/extracto en el intervalo de 2 : 1 a 10 : 1, particularmente de 2,5 : 1 a 8 : 1, preferiblemente de 3 : 1 a 6 : 1.

4. Composición según una o más de las reivindicaciones anteriores, estando el extracto seco de fruto de senna formado a base de frutos de la planta senna Alexandrina y/o frutos de la planta senna Tinnevely, y/o pudiendo obtenerse el extracto seco de fruto de senna por extracción de frutos de la planta senna Alexandrina y/o frutos de la planta senna Tinnevely, y/o conteniendo el extracto seco de fruto de senna una mezcla de diferentes compuestos antraoides a base de derivados de hidroxiantraceno, particularmente senósidos.

5. Composición según la reivindicación 4, donde los derivados de hidroxiantraceno, particularmente senósidos, se seleccionan del grupo de los siguientes compuestos de la fórmula general (I):



donde en la fórmula general (I)

- el resto  $R^1$  representa hidrógeno o un grupo  $-\text{CO}-\text{CO}_2\text{H}$ ,
- el resto  $R^2$  representa un grupo  $-\text{CO}_2\text{H}$  o  $-\text{CH}_2\text{OH}$ , aunque a condición de que cuando  $R^1$  designa un grupo  $-\text{CO}-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $R^2$  representa un grupo  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,
- los átomos de carbono señalados con el símbolo "\*" en las posiciones 9 y 9' de la estructura de antrona representan centros de quiralidad,

así como sus mezclas y/o estereoisómeros, particularmente enantiómeros y/o diastereoisómeros y/o derivados de los compuestos anteriores, y/o donde los derivados de hidroxiantraceno, particularmente senósidos, se seleccionan del grupo de los siguientes compuestos de la fórmula general (I) y sus mezclas:

Compuesto	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)

5 6. Composición según una o varias de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada por** un contenido de extracto seco de fruto de senna en el intervalo del 2 al 10 % en peso, preferiblemente del 3 al 8 % en peso, particularmente preferido del 4 al 7 % en peso, de manera muy particularmente preferida del 4,5 al 6,5 % en peso, referido a la composición.

10 7. Composición según una o varias de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada por** un contenido total de derivados de hidroxiantraceno, particularmente senósidos, de al menos el 0,1 % en peso, de particularmente al menos el 0,2 % en peso, de preferiblemente al menos el 0,3 % en peso, de manera particularmente preferida al menos el 0,4 % en peso, de manera muy particularmente preferida al menos el 0,5 % en peso, referido a la composición, y/o **caracterizada por** un contenido total de derivados de hidroxiantraceno, particularmente senósidos, en el intervalo del 0,1 al 2 % en peso, particularmente del 0,2 al 1 % en peso, preferiblemente del 0,3 al 0,8 % en peso, de manera particularmente preferida del 0,4 al 0,7 % en peso, referido a la composición.

20 8. Composición según una o varias de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada por** un contenido de semillas de plantago en el intervalo del 30 al 90 % en peso, preferiblemente del 40 al 85 % en peso, de manera particularmente preferida del 50 al 80 % en peso, de manera muy particularmente preferida del 65 al 75 % en peso, referido a la composición.

25 9. Composición según una o varias de las reivindicaciones anteriores, conteniendo la composición el o los agentes de granulación en cantidades del 4 al 25 % en peso, preferiblemente del 5 al 20 % en peso, de manera particularmente preferida del 6 al 15 % en peso, de manera muy particularmente preferida del 7 al 10 % en peso, referido a la composición, y/o seleccionándose el agente de granulación del grupo de derivados de materias amiláceas, celulosa y derivados de celulosa, ácidos poli(met)acrílicos y poli(met)acrilatos, gelatina, polivinilpirrolidona, polialquilenoglicoles, dextrosa (D-glucosa), lactosa, maltosa y sustitutos del azúcar, así como sus mezclas, y/o pudiéndose obtener el granulado por granulación de capa fluidizada.

30 10. Composición según la reivindicación 9, donde los derivados de materias amiláceas se seleccionan de productos de degradación de almidón, particularmente dextrinas y maltodextrinas, preferiblemente maltodextrinas.

35 11. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, donde la composición contiene al menos otro aditivo, sustancia y/o sustancia aditiva seleccionada particularmente del grupo de los colorantes, tales como colorantes naturales o idénticos a los naturales, saborizantes, potenciadores del sabor y sustancias aromatizantes, edulcorantes, acidulantes, conservantes, estabilizadores y coestabilizadores, electrolitos, minerales y sustancias minerales, vitaminas, materiales de relleno, medios fluidificantes y medios auxiliares de procesamiento, así como mezclas de los compuestos nombrados anteriormente.

40 12. Composición según una o varias de las reivindicaciones anteriores, presentando la composición, particularmente el granulado, un tamaño de partículas medio (tamaño de grano medio) en el intervalo de 50 a 400 µm, particularmente de 50 a 300 µm, preferiblemente de 75 a 275 µm, y/o donde la parte de masa principal de la composición, particularmente del granulado, presenta preferiblemente más del 55 % en peso, particularmente más del 60 % en peso, preferiblemente más del 65 % en peso, de manera particularmente preferida más del 70 % en peso, de manera muy particularmente preferida más del 75 % en peso de las partículas de la composición, con tamaños de grano en el intervalo de 50 a 1.000 µm, preferiblemente con un máximo de la distribución particularmente con tamaños de partícula en el intervalo de 65 a 500 µm, preferiblemente de 125 a 450 µm.

50 13. Composición según una o varias de las reivindicaciones anteriores, presentando la composición, particularmente el granulado, la siguiente distribución de tamaño de partículas (distribución de tamaño de grano):

- tamaños de partículas > 2.000 µm: menos de un 1 % en peso, particularmente el 0 % en peso;
- 2.000 µm ≤ tamaños de partículas > 1.000 µm: del 0,5 al 10 % en peso, particularmente del 1 al 10 % en peso, preferiblemente del 1 al 6 % en peso;
- 1.000 µm ≤ tamaños de partículas > 500 µm:

## ES 2 501 966 T3

del 15 al 45 % en peso, particularmente del 20 al 40 % en peso, preferiblemente del 25 al 40 % en peso;

- $500\ \mu\text{m} \leq$  tamaños de partículas  $> 250\ \mu\text{m}$ :

del 35 al 60 % en peso, particularmente del 40 al 55 % en peso, preferiblemente del 40 al 50 % en peso;

- $250\ \mu\text{m} \leq$  tamaños de partículas  $> 125\ \mu\text{m}$ :

5 del 5 al 30 % en peso, particularmente del 10 al 25 % en peso, preferiblemente del 10 al 20 % en peso;

- $125\ \mu\text{m} \leq$  tamaños de partículas  $> 63\ \mu\text{m}$ :

del 0,5 al 5 % en peso, particularmente del 0,5 al 4 % en peso, preferiblemente del 1 al 3 % en peso;

- $63\ \mu\text{m} \leq$  tamaños de partículas  $> 45\ \mu\text{m}$ :

10 del 0 al 3 % en peso, particularmente del 0 al 1 % en peso, preferiblemente el 0 % en peso;

refiriéndose todos los datos de peso nombrados anteriormente respectivamente al peso en seco de la composición total, y a condición de que la suma de los datos de porcentaje de peso de como resultado el 100 % en peso.

15 14. Procedimiento para la producción de una composición según las reivindicaciones 1 a 13, donde los principios activos y/o los componentes de la composición, tal como se han definido anteriormente, particularmente (A) el extracto seco de fruto de senna y (B) las semillas de plantago (*Plantaginis ovatae Semen*), así como en su caso otros componentes de la composición, en su caso tras ajuste previo del tamaño de partículas, particularmente mediante trituración, se someten a una granulación, preferiblemente en el procedimiento de capa fluidizada, en presencia (C) de al menos uno de los agentes de granulación definidos anteriormente.

20 15. Composición según las reivindicaciones 1 a 13 para el uso como laxante (purgante).

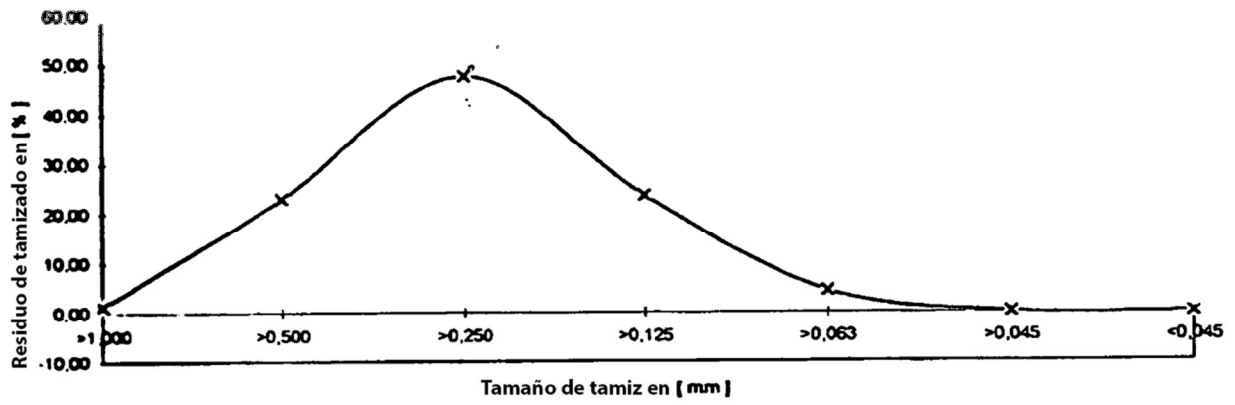


Fig. 1

1.



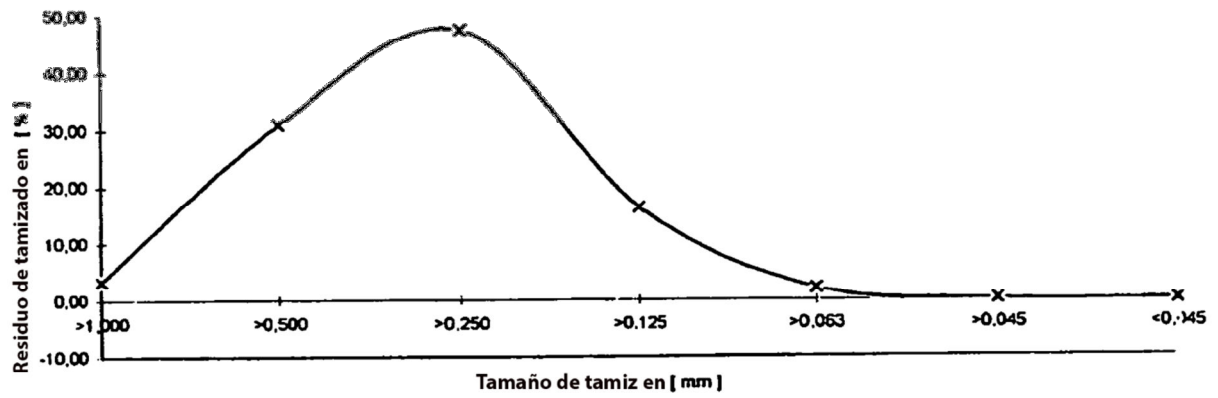


Fig. 2

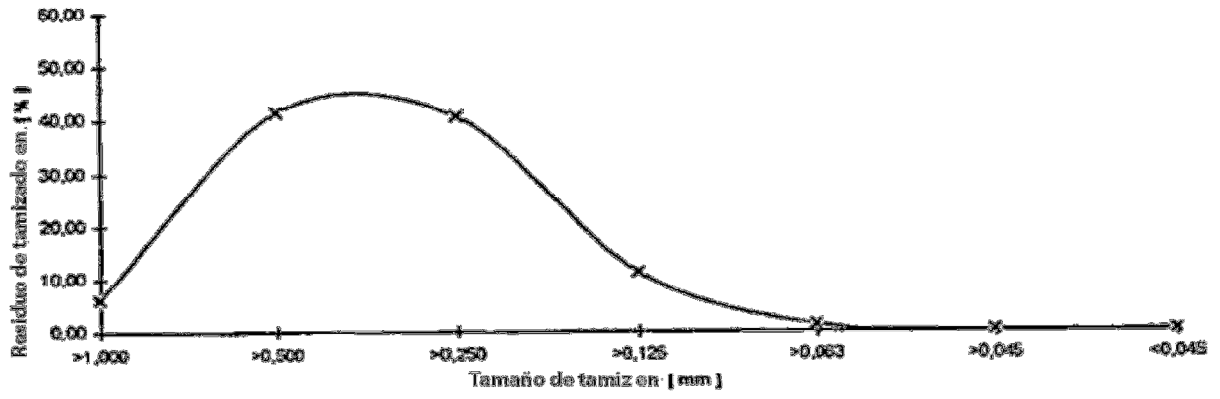


Fig. 3

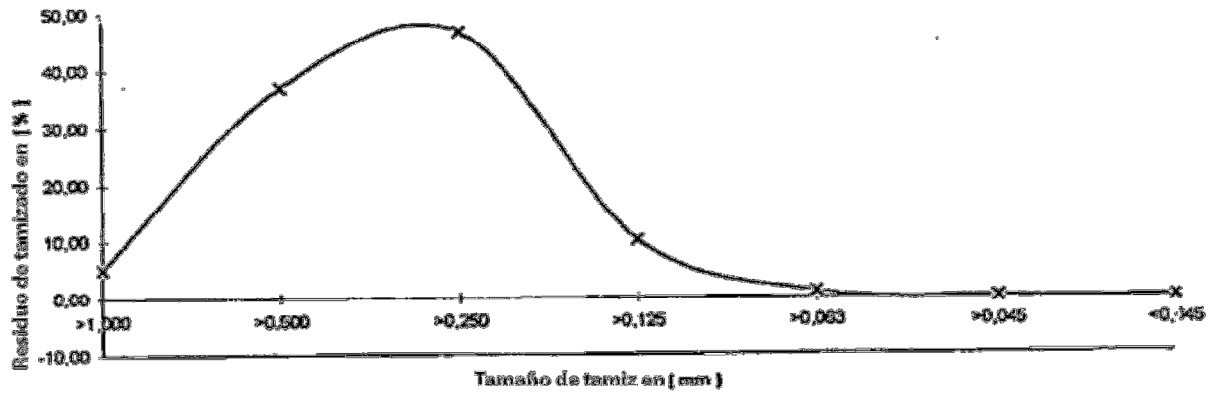


Fig. 4

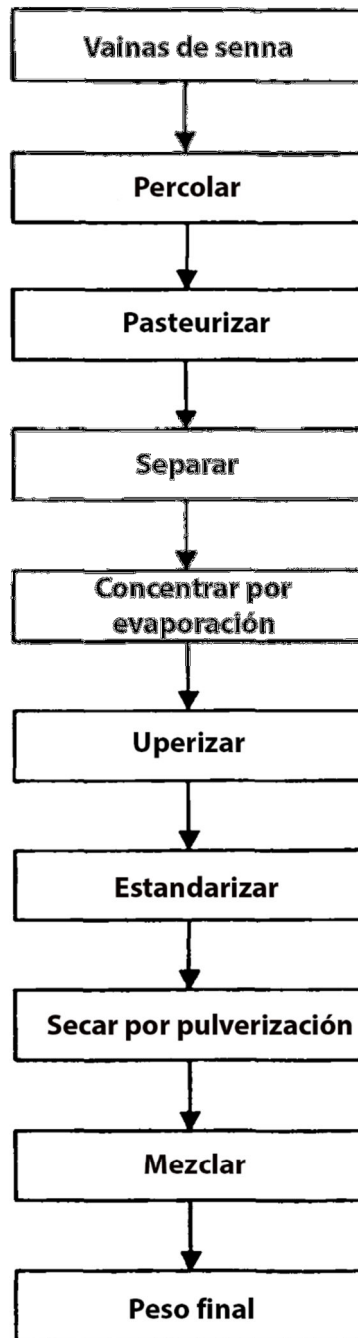


Fig. 5

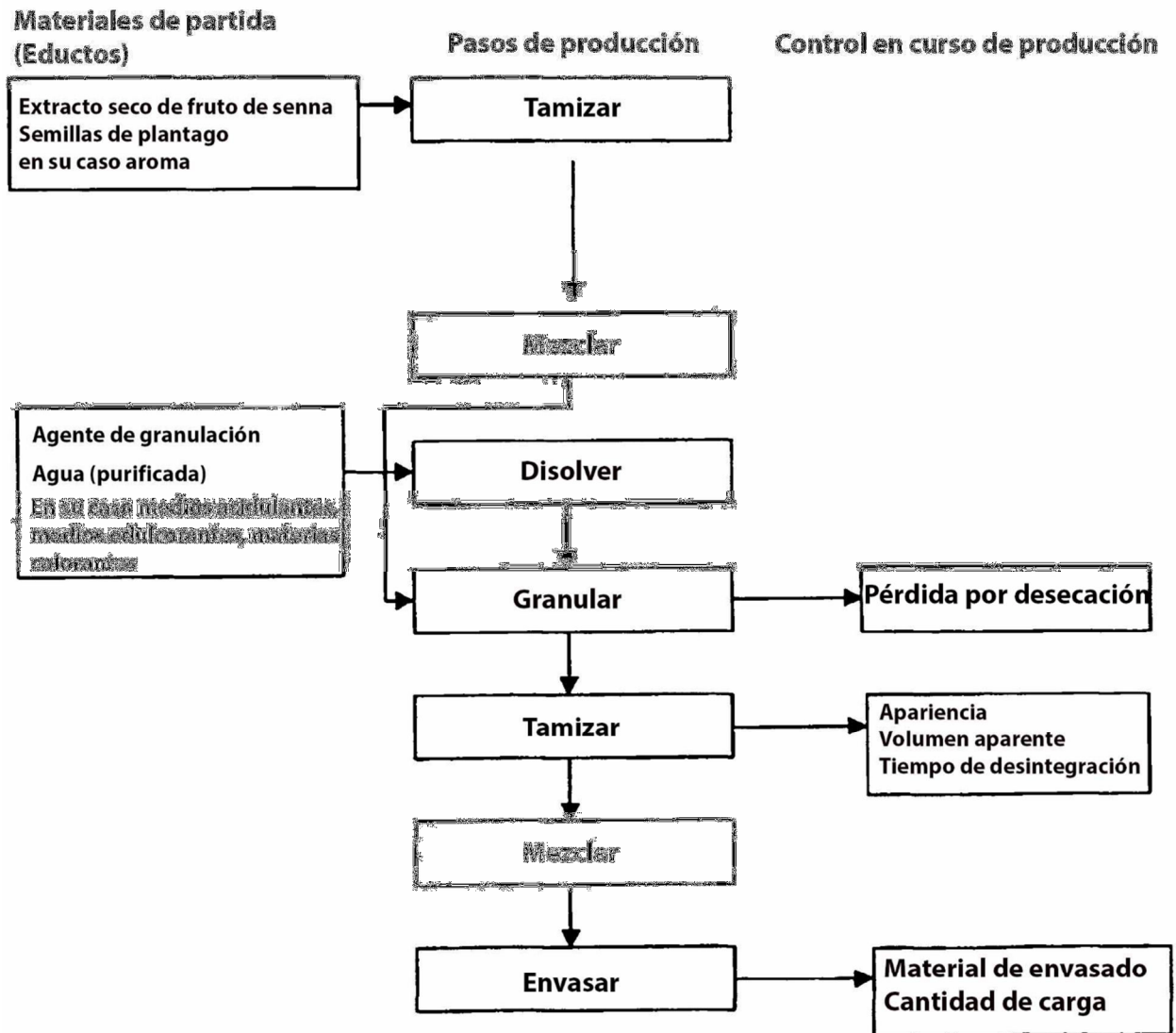


Fig. 6