



25 1239

25 1239

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a

la solicitud de

una PATENTE de INVENCION por VEINTE AÑOS en ESPAÑA, a favor de  
MUNDIPHARMA, A.G., Entidad suiza, residente en AARAU, Bahnhofs-  
trasse 41 (Suiza), por

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN COMPLEJO DE SENOSIDOS  
Y UN POLIMERO DE CARBOHIDRATOS"

INVENTOR: Alfred Halpern, de nacionalidad americana.

vvooOoo~2



25 1239

5.- El presente invento se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de un complejo novedoso capaz de producir una estimulación peristáltica y que es útil para el tratamiento de constipaciones. En particular, se refiere a un procedimiento para la preparación del complejo molecular que comprende la reacción mutua entre los principales glicósidos de sena y un polímero de carbohidratos formador de complejo (capaz de ligar el hidrógeno con dichos principales) tal como la goma de guar, el ácido poligalacturónico y el ácido algínico.

10.- Se considera en general que existen dos glicósidos principales en la casia acutifolia (Alexandria senna) y la casia angustifolia (Tinnevelly senna) que causan un efecto laxante. Estos glicósidos llamados Sennosido A y Sennosido B, tienen ambos la misma fórmula empírica  $C_{21}H_{20}O_{10}$ , pero difieren en la forma de la ligadura de la glucosa con la porción de aglicona de la molécula. Los sennosidos ejercen su efecto terapéutico en la directa estimulación del plexus de Auerbach en la pared del tejido colónico. Primero son absorbidos por la corriente de sangre desde el conducto gastrointestinal superior y luego son reexcretados en el colon donde tiene lugar el efecto.

15.-  
20.- Cuando los principales activos de sena (sennosidos A y B) son hechos reaccionar con la goma de guar (o el ácido algínico o el componente de poliglicosa) en un medio acuoso, alcohólico o hidroalcohólico, se forma un complejo molecular, por ligaduras de hidrógeno, que altera marcadamente la absorbibilidad de los sennosidos sin interferir su actividad farmacológica en el colon. La ventaja de esta falta de absorción en el torrente sanguíneo reside en el hecho de que toda la dosis que se administra, es utilizada para su principal propósito (estimulación peristáltica) y nada se elimina a través de los riñones. Por consiguiente, no hay necesidad de determinar la idiosincrasia del paciente relacionada con la excreción de los riñones. La utilización

25.-  
30.-



25 1239

de dosis totales significa que se necesita administrar menos material activo, debido a lo cual se suministra al médico clínico un medio mejor para adaptar el régimen terapéutico a las necesidades del paciente.

5.- Se ha encontrado que los complejos de glicósidos coloidales preparados de acuerdo con la presente invención, no se dializan a través de membranas como lo hace un senósido no complejo. El complejo es estable en relación al pH del estómago y del conducto intestinal. Una vez que llega a los intestinos delgados, las enzimas de la flora bacteriana descomponen e invierten al complejo, dejando libres así, a los principales activos para ejercer su efecto fisiológico y terapéutico. Véase la curva del gráfico adjunto que ilustra estos hechos cuantitativamente.

10.-  
15.- Cuando se desea administrar este compuesto a seres humanos y emplearlo en medicina veterinaria, se prefiere emplearlo en la forma de tabletas o de cápsulas. El siguiente ejemplo ilustrará el objeto del presente invento.

Ejemplo 1

20.- Una parte de goma de guar es mezclada con glicósidos purificados extraídos de la casia acutifolia o de la casia angustifolia (senósidos A y B) en cantidades que varían desde un 0,2 por ciento a un 1,0 por ciento, basadas en la cantidad de goma de guar utilizada. Todos los reactivos son combinados para formar una mezcla homogénea y a esta mezcla se agregan 500 partes del isopropanol al 50 por ciento.

25.- La mezcla es agitada a la temperatura ambiente durante diez minutos y concentrada a presión reducida hasta formar una pasta. La pasta es secada al aire y granulada hasta un tamaño de partícula de tamiz 20. El polvo seco es molido hasta un tamaño de partícula de tamiz 60 y secado luego al horno a 45°C.

30.- El complejo resultante de sanásido y goma de guar es pol-



25 1239

vo cremoso y homogéneo de color blanco que sometido a ensayo revela una buena concordancia con los valores teóricos de contenido de senósidos, lo que indica la estabilidad de dicho contenido. Sin embargo, la técnica extractiva corriente para los análisis de glicósidos no es aplicable debido al complejo molecular formado que interfiere la separación de los glicósidos normales solubles. Después del agregado de agua a este polvo, se obtiene una solución viscosa que no tiene el gusto nauseabundo y amargo de los senósidos.

5.- Cuando este complejo es dializado contra agua destilada, jugo gástrico artificial o jugo intestinal artificial, se discierne fácilmente una interferencia con el pasaje de los senósidos a través de la membrana. De esta manera, en la Fig. 1 se ilustran las curvas de diálisis del complejo de senósidos y goma de guar en jugos gastro-intestinales artificiales antes y después de la incubación con E. Coli y por consiguiente, de la digestión por parte del mismo. La curva A es una curva de control que ilustra la curva de diálisis de los senósidos no tratados (glucósidos de sena) en una solución acuosa de pH igual a 6. La curva B ilustra la curva de diálisis del complejo de senósidos y goma de guar después de dos horas de incubación con el E. Coli. La curva C ilustra la curva de diálisis de dicho complejo en jugo gástrico artificial (U.S.P.) mientras que la curva C ilustra a la misma curva para dicho complejo en jugo intestinal artificial (U.S.P.). El senósido particular utilizado era el correspondiente a un extracto sólido (concentrado) de casia acutifolis obtenido de acuerdo con los procedimientos descritos en la patente británica nº 683.990 (1956) y la patente canadiense nº 540.062 (1957). Las curvas establecen ampliamente que el comportamiento normal de diálisis de los senósidos ha sido alterado por la formación del complejo molecular de senósidos y goma de guar.

10.- Sin embargo, cuando este complejo es incubado con E. Coli;

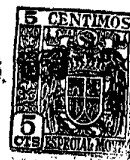
15.-

20.-

25.-

30.-

1 AGO.



25 12 39

el principal organismo microbiano que se encuentra en los intestinos delgados, se obtiene una inversión de este complejo y los senósidos se difunden rápidamente a través de la membrana.

Ejemplo 2.

- 5.- En lugar de la goma de guar, puede utilizarse total o parcialmente ácido poligalacturónico o ácido algínico en cuyo caso se obtienen respectivamente el complejo de senósidos y poligalacturonato y el complejo de senósidos y alginato. Cuando se utiliza ácido poligalacturónico, se prefiere emplear una relación de diez partes por cada parte de los senósidos A y B totales. El ácido algínico es usado en cantidades iguales a las descritas para la goma de guar.
- 10.-

Ejemplo 3.

- 15.- En lugar de los senósidos A y B utilizados en el ejemplo 1, puede emplearse el extracto sólido o líquido de casia acutifolia o casia angustifolia preparado por las técnicas corrientes empleadas para la manufactura de la clase general de los extractos llamados galénicos. Si se utiliza el extracto sólido concentrado, la cantidad que se emplea se basa en el contenido de senósidos, y se usan cantidades de glicósidos equivalentes a las descritas en el Ejemplo 1. Si se utiliza el extracto líquido, el mismo debe emplearse en cantidades equivalentes basadas en el contenido de senósidos, Sin embargo, cuando se utiliza el extracto líquido, puede omitirse el paso de la granulación desde que el contenido de alcohol de la extracción líquida es suficiente para permitir la reacción molecular con la resultante formación del complejo.
- 20.-
- 25.-

Ejemplo 4

- 30.- En lugar del isopropanol utilizado en el Ejemplo 1, éste puede substituirse por una mezcla de etanol y agua en una relación de 40 a 70 partes de etanol por cada 100 partes de la solución de alcohol y agua.



25 1239

Ejemplo 5.

En lugar del isopropanol utilizado en el Ejemplo 1, éste puede sustituirse por agua o cualquier otro alcohol alifático inferior (es decir, uno que tenga de 1 a 6 carbonos), o por una mezcla de tal alcohol inferior y agua.

5.-

Ejemplo 6.

Cuando se desea utilizar a estos complejos en medicina clínica, los mismos pueden ser administrados en la forma de tabletas, cápsulas o gránulos en forma oral, o combinados con vehículos adecuados y moldeados en la forma de supositorios para su administración rectal.

10.-

Cuando se desee preparar tabletas de los complejos, no se requiere ningún ligante y sólo se necesita agregar un agente dispersante para asegurar una tableta farmacéuticamente deseable. Pueden prepararse cápsulas llenando directamente una cápsula de gelatina del tamaño adecuado para la dosis necesaria. Cuando se desea formar gránulos los complejos son mezclados con diluyentes y agentes colorantes y saponificantes adecuados y hechos pasar a través de un tamiz de ocho a veinte mallas utilizando una solución granulante de alcohol y agua.

15.-

Se obtienen gránulos homogéneos que son adecuados para su dispersión en un fluido acuoso tal como el agua, un jugo de frutas o leche. Los supositorios son preparados incorporando la cantidad adecuada de un complejo (basada en su contenido de glicósidos) con suficiente manteca de cacao o cualquier base de supositorio adecuada. La masa es moldeada o comprimida en la forma de supositorios que pesan dos gramos cada uno.

20.-

25.-

El uso de los complejos en medicina clínica requiere la administración de cinco a veinte miligramos de los senósidos, dependiendo de la edad y de la necesidad del paciente. Se prefiere que el medicamento sea administrado antes de que el paciente se acueste con el fin de que todo el efecto farmacológico se manifieste a la mañana al levantarse. De esta manera, es importante que la unidad de administra-

30.-



25 12 29

1 AGO. 1939

5.- ción (tableta, cápsula, gránulo o supositorio) tenga su contenido de senósidos ajustado de modo que se logre convenientemente este desaje programado. Se prefiere que cada tableta contenga el equivalenté de 10 miligramos de senósidos, que cada cápsula contenga 5 ó 10 miligramos de senósidos, que cada cucharita de té de gránulos contenga 10 miligramos de senósidos y que cada supositorio contenga 10 miligramos de senósidos.

10.- No se desea limitar al invento excepto en lo que lo hagan las siguientes reivindicaciones, habiéndose dado la descripción anterior solamente a manera de ilustración del mismo.

NOTA

En resumen: la Patente de Invención cuyo registro se solicita recaerá sobre las siguientes reivindicaciones:

15.- 1. Un procedimiento para la preparación de un complejo de senósidos y un polímero de carbohidratos, caracterizado porque se hace reaccionar a una primera mitad elegida entre las sustancias del grupo representado por los senósidos A y B, un extracto sólido de sena y un extracto flúido de sena, con un polímero de carbohidratos capaz de ligarse por medio de hidrógenos con los senósidos de dicha primera  
20.- mitad, en un medio elegido entre los del grupo formado por el agua, un alcohol inferior y una mezcla de los mismos.

2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que dicho polímero de carbohidratos es la goma de guar.

25.- 3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que dicho polímero de carbohidratos es el ácido galacturónico.

30.- 4. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que dicho polímero de carbohidratos es el ácido algínico.



25 1239

5. Se reivindica por último, como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención cuyo registro se solicita: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN COMPUESTO DE SENCIDOS Y UN POLÍMERO DE CARBOHIDRATOS".

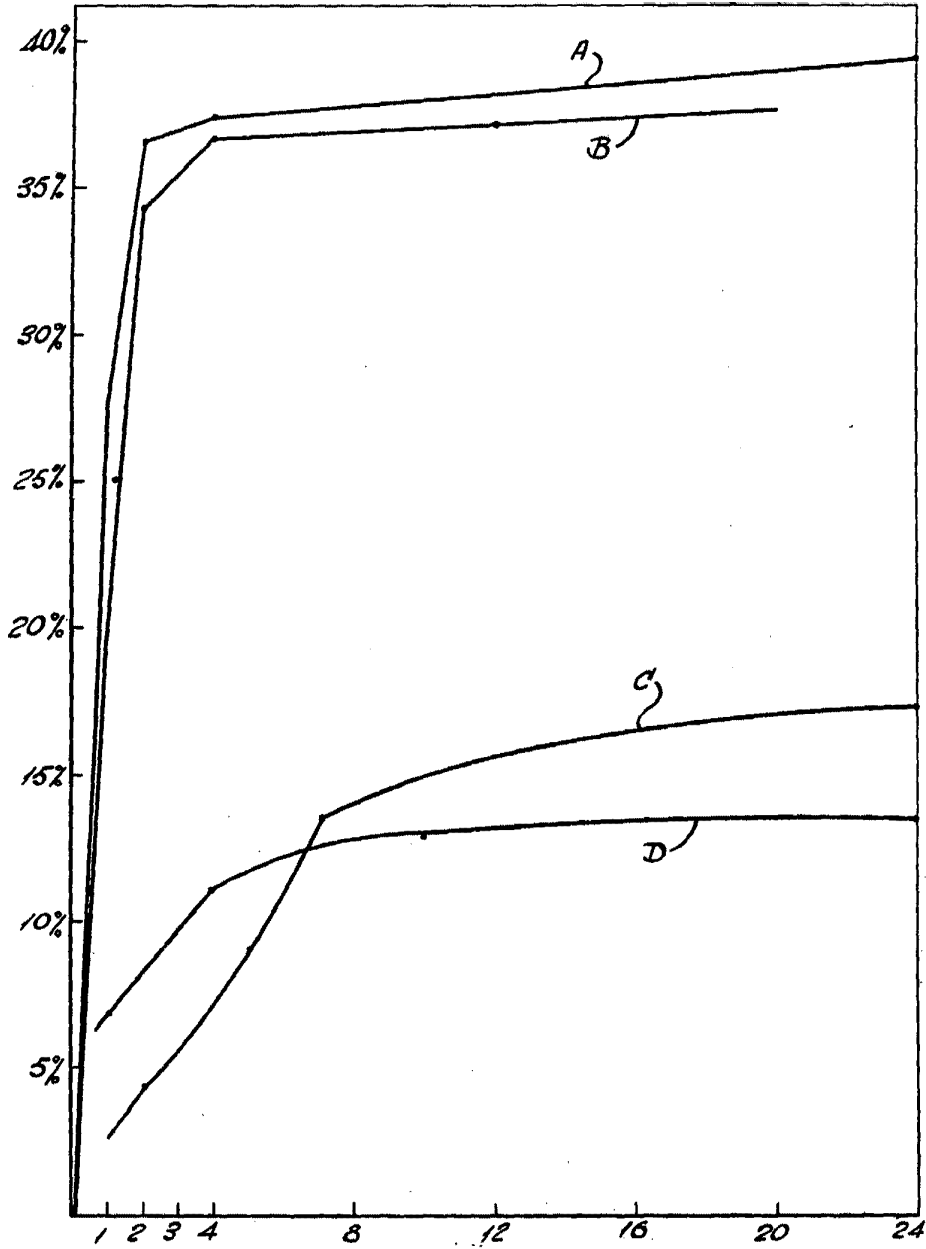
5.-

Todo conforme queda descrito en la presente memoria, que consta de ocho páginas escritas a máquina, por una sola cara y dibujos adjuntos.

Madrid, 1º de agosto de 1959

ALFONSO UNGRIA

251239



ESCALA VARIABLE  
MADRID, 12 DE agosto DE 19 50  
ALFONSO UNGRÍA

*Alfonso*