

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
KØBENHAVN

(12) FREMLÆGGESESSKRIFT

(11) 153774 B



(21) Patentansøgning nr.: 0151/81

(51) Int.Cl.⁴ A 61 K 35/78

(22) Indleveringsdag: 14 jan 1981

(41) Alm. tilgængelig: 17 jul 1981

(44) Fremlagt: 05 sep 1988

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 16 jan 1980 DE 3001357

(71) Ansøger: DR. *MADAUS & CO.; Ostmerheimer Str. 198; 5 Koeln 91, DE

(72) Opfinder: Rolf *Madaus; DE, Klaus *Goerler; DE

(74) Fuldmægtig: Dansk Patent Kontor A/S

(54) **Fremgangsmåde til fremstilling af et afføringsmiddel med forsinket frigivelse af aktivt stof på basis af psylliumfrø og sennesfrugter**

(56) Fremdragne publikationer

DE off.g. skrift nr. 2629773

DE freml. skrift nr. 1003916

FI pat. nr. 120 M

Andre publikationer. Remington's Pharmaceutical Sciences,
15.ed. (1975), 744-746.
Lehrbuch der pharmazeutischen Technolo-
gie (1973), 158-163.

(57) Sammen drag:

151-81

Et afføringsmiddel på basis af psylliumfrø og sennesfrugter fremstilles ved, at man blander separat formalede psylliumfrø og sennesfrugter tørt, eventuelt under tilsætning af formalede psylliumfrøskaller, hurtigt forarbejder blandingen til en ensartet dej med mindst muligt vand, granulerer dejblandingen og tørrer den til et restfugtindhold på maksimalt 3,5 vægtprocent og derpå forarbejder det tørrede granulater til dragées.

I afføringsmidlet er sennesfrugtpartiklerne i vid udstrækning omhyllet af tørret slim fra formalede psylliumfrø, hvorved der opnås en langvarig og mild afførende virkning uden nogen form for uønskede bivirkninger.

DK 153774 B

Den foreliggende opfindelse angår en fremgangsmåde til fremstilling af et afføringsmiddel med forsinket frigivelse af aktivt stof på basis af psylliumfrø og sennesfrugter.

Det er kendt at anvende psylliumfrø (*Plantaginis ovatae* 5 *Semen*) til lægemidler til regulering af tarmaktiviteten. Disse frø har en betragtelig kvaldeevne, og på grund af den fysiske udvidelse påvirkes de følsomme receptorer i tarmvæggene. Ved den fra DE-patentskrift nr. 1.103.520 kendte fremgangsmåde finformales frøene, hvorpå de forarbejdes til en vis- 10 kos grød med vand, tørres i strengform, findeles og endelig forarbejdes til dragéer.

Virkningen af frugterne af *Senna angustifolia* som vegetabilsk afføringsmiddel er ligeledes kendt. Der kendes også afføringsmidler, der indeholder begge virkningsprincipper, 15 hvor den fysiske virkning af psylliumfrøene således understøttes af det farmakologisk stimulerende virkningsprincip af de i sennesfrugterne indeholdte stoffer til opnåelse af en bedre samlet virkning.

Ved anvendelse af sådanne kombinationspræparater iagttages 20 imidlertid ofte uønskede bivirkninger, der hidrører fra en for stærk irritation af slimhinden ved kraftig indvirkning af de alkali-følsomme og oxidationstilbøjelige stoffer i sennesfrugterne (*sennosiderne*) og skadelige virkninger af nedbrydningsprodukterne fra *sennosiderne*.

25 For at udelukke sådanne skadelige bivirkninger i videst muligt omfang er der nu udviklet en præparatform, ved hvilken formalingsproduktet af *Fructus Sennae* beskyttes mod et for tidligt angreb, og der opnås en længere varende, mildere virkning ved en forsinket frigivelse af *sennosiderne*.

30 Det her omhandlede afføringsmiddel på basis af formalede psylliumfrø og sennesfrugter, der er udviklet i overensstemmelse hermed, er i det væsentlige ejendommeligt ved, at

sennesfrugtpartiklerne vidtgående er omsluttet af tørret psylliumfrø-formalingsproduktslim.

I det her omhandlede afføringsmiddel foreligger de to lægemiddelkomponenter altså ikke mekanisk isoleret ved siden af hinanden, men partiklerne af de formalede sennesfrugter er omgivet af et "beskyttelseslag" af slimstofferne fra psylliumfrø-formalingsprodukterne. Ved denne omhylling beskyttes sennesiderne vidtgående mod uønskede ændringer, og deres frigivelse forsinkes stærkt, således at der opnås en længere varende, retarderende, mildere virkning.

Denne beskyttelsesvirkning kan desuden yderligere stabiliseres og forstærkes, når der til restitutionsformål igen sættes små andele frøskaller, der er gået tabt under formalingen af psylliumfrø, til blandingen af de to formalede komponenter, Plantaginis Semen ovatae og Fructus Sennae angustifoliae. I sammenligning med formalede psylliumfrø har disse skaller som formalingsprodukt en langt større kvældeevne på grund af de slimstoffer, der er til stede i dem i højere koncentration. Målinger af kvældetallet ifølge DAB 8, side 24, på 30 prøver af hvert produkt giver således en gennemsnitsværdi på 57 ml pr. gram for formalede psylliumfrøskaller, medens der konstateres en gennemsnitsværdi på 15 ml pr. gram for de formalede psylliumfrø.

Svarende til denne større kvældeevne af de formalede psylliumfrøskaller forøges også tendensen til dannelse af den ønskede omhylling af de dispergerede Fructus Sennae-partikler ved anvendelsen af disse skaller, hvilket synes særlig fordelagtigt for den medicinske anvendelse.

Vægtforholdet mellem psylliumfrøandelen og sennesfrugtandelen ligger ved det her omhandlede afføringsmiddel på 4 -5:1, idet der især vælges et vægtforhold mellem psylliumfrø-, psylliumfrøskal- og sennesfrugt-formalingsproduktandelene på ca. 52:2,2:12,4.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved, at man blander separat formalede psylliumfrø og sennesfrugter tørt i et vægtforhold på 4-5:1, omhyller sennesfrugtpartiklerne med slimstoffer fra psylliumfrøene ved hurtigt at forarbejde blandingen til en ensartet dej med 30-40 vægt-% vand, beregnet på den samlede, fugtige masse, lader den fugtige dej henstå i 1-2 timer, granulerer dejblandingen og tørrer den til et restfugtindhold på maksimalt 3,5 vægt-% vand og forsyner derpå det tørrede granulat med et let opløseligt overtræk.

De formalede psylliumfrø og sennesfrugter gennemarbejdes i vægtforholdet 4:1 - 5:1 med 30 - 40% vand og fortrinsvis under supplerende tilsætning af ca. 3 - ca. 4 vægt-% formalede psylliumfrøskaller, hvorved der kun forekommer en begrænset kvældning. I denne kvældede tilstand er slimstofferne i de formalede Plantago ovata-frøskaller i stand til at udsprede sig på grund af den tilstrækkelige immobilisering af vandet i kvældelagene, idet massen dog har en passende videreforarbejdelighed. Større vandmængder fører derimod til forarbejdningsproblemer, medens lyosfærerne kun er udpræget under tærskelværdien ved tilsætning af utilstrækkelige vandmængder, således at udspredningen ikke opnås i ønsket omfang.

Forud for formalingen tørres psylliumfrøene og sennesfrugterne hensigtsmæssigt ved 80°C til et fugtindhold på 3,5%, og sennosidindholdet i senneskomponenten indstilles fortrinsvis på 2,0 - 2,5 vægtprocent, fortrinsvis 2,2%, ved blanding af forskellige partier. Under formalingen bør formalingsgodsets temperatur ikke stige til over 80°C.

Til opnåelse af en ensartet befugtning og kvældning føres de tørt blandede formalingsprodukter i små andele fortløbende sammen med vand og underkastes en intensiv blanding i en række blandetrin. Dette gennemføres fortrinsvis i en række på hinanden følgende snekkeblandeapparater. På denne måde opnås en ensartet forarbejdning til dej og kvældning i løbet af få minutter.

Til indstilling af de nødvendige indre ligevægte mellem de polymolekylære beskyttelseslag, der dannes af planteslimlagene fra formalede *Plantago ovata*-frø og -frøskaller, og de dispergerede sennesfrugtpartikler, der befinder sig i deres umiddelbare nærhed, er det hensigtsmæssigt ikke straks at gennemføre videreforarbejdningen af blandingen i strengpressen, men at gennemføre denne fortrinsvis efter 1 - 2 timers forløb.

Det materiale, der føres til strengpressen, ekstruderes derefter ved et tryk på ca. 50 ato og hakkes til granuler med en længde på 2,1 - 2,2 mm ved hjælp af en roterende kniv ved udgangen fra pressen. Også i denne tilstand bør produktet have et fugtindhold på ca. 35%.

Den påfølgende tørring gennemføres særlig hensigtsmæssigt i et hvirvellagstørreapparat med vibratorer i løbet af 25 minutter til restfugtigheder på højst 3,5%, idet der arbejdes med en lufttemperatur på 125°C og en luftmængde på 8000 m³ pr. time. De tørre granuler sigtes til fjernelse af granuler, der er mindre end 1 mm eller større end 3 mm. Deres rumvægt er 510-530 g/liter. Endelig føres dette granulat sammen med en dragéeringssuspension og forarbejdes til små sukkerovertrukne dragéer, idet der til dragéeringssuspensionen kan sættes hjælpestoffer, der er gængse inden for dragéeringsteknikken.

En særlig foretrukket udførelsesform for ovennævnte produkt består af

	Plantago Semen ovata	52,000	vægtdele
	Plantago Semen ovata (skaller)	2,200	"
	Sennae Fructus angustifoliae	12,400	"
	og som overtræk enten		
30	Talkum	12,459	"
	Gummi arabicum	1,400	"
	Ferrum Oxydatum, E172	0,697	"

	Farbindex . (1956)	77492	
		77499	
		77941	
5	Gummi tragacanth	0,750	vægtdele .
	Oleum Carvi	0,035	"
	Oleum Salviae	0,035	"
	Oleum Menthae Piperitae	0,070	"
	Paraffinum Subliquidum	0,240	"
	Paraffinum Durum	0,110	"
10	Saccharum	17,604	"
	eller		
	Talkum	12,459	"
	Gummi arabicum	1,400	"
	Ferrum Oxydatum, El72	0,697	"
15	Farbindex (1956)	77492	
		77499	
		77941	
	Oleum Carvi	0,035	"
	Oleum Salviae	0,035	"
	Oleum Menthae Piperitae	0,070	"
	Paraffinum Subliquidum	0,240	"
20	Paraffinum Durum	0,110	"
	Saccharum	18,354	"

pr. 100 vægtdele dragéeret granulat.

En yderligere foretrukket udførelsesform består af

	Plantago Semen ovata	54,200	vægtdele
25	Sennae Fructus angustifoliae	12,400	"
	Øvrige bestanddele som angivet ovenfor.		

Bakterietallet overvåges konstant under den samlede fremstillingsproces.

- 30 Fremstillingsmetoden samt arten og mængden af bestanddelene giver det her omhandlede afføringsmiddel fordelagtige egenskaber i sammenligning med de kendte afføringsmidler af

denne art. Disse fordele består i, at tarmen opnår den fyldning, der er nødvendig for en optimal naturlig tarmaktivitet, på grund af den fysiologisk passende kvældning af produktet, og uønskede bivirkninger, såsom irritation af mave- og tarmslimhinden, er i stor udstrækning udelukket, og en forsigtig, dæmpet frigivelse af de intakte sennosider er sikret. Disse farmakologisk og klinisk observerede, særlige fordele anskueliggøres ved hjælp af modelforsøg med sennosidfrigørelsens kinetik:

- 10 Til påvisning af den beskyttende omhyllingsvirkning af de tørrede slimstoffer fra psylliumfrø(skål)-formalingsprodukter gennemføres udvaskningsforsøg i vand ved 23°C samt kunstig mave- og tarmsaft (i hvert tilfælde ved 37°C) med 12,4 g pulveriseret sennesdroge, Sennae Fructus angustifoliae (I), med blandinger af 12,4 g pulveriseret sennesdroge og 54,2 g formalede psylliumfrø (II) samt med et afføringsmiddel ifølge opfindelsen med 12,4 g sennesfrugt- og 54,2 g psylliumfrø-formalingsprodukter (III).

Til dette formål omrøres ovennævnte pulvere i hvert tilfælde i 300 ml udvaskevæske i henholdsvis 10 og 30 minutter, uopløseligt materiale skilles fra væsken ved centrifugering, og væsken lyofiliseres. Efter bestemmelse af indvejningsvægt bestemmes indholdet af sennosider ved den modificerede metode ifølge EuAB 2, og det sættes i relation til den sennosidmængde, der er til stede i den anvendte drogemængde. I nedenstående tabel er angivet de værdier, der bestemmes ved disse forsøg.

Under- søgt mate- riale	Procentvis indhold af udvaskede sennosider					
	Vand		Kunstig mavesaft		Kunstig tarmsaft	
	10 min	30 min	10 min	30 min	10 min	30 min
I	85,2%	88,9%	55,6%	59,3%	74,1%	74,1%
II	55,6%	59,3%	40,7%	44,4%	48,2%	59,3%
III	13,0%	8,9%	6,7%	2,2%	3,2%	5,6%

Disse værdier viser tydeligt den forsinkede frigørelse af sennosiderne fra det her omhandlede afføringsmiddel.

Denne retarderede frigørelse af sennosiderne fra det her omhandlede afføringsmiddel fører imidlertid på ingen måde
 5 til en fuldstændig blokering af de aktive stoffer, der tværtimod frigøres praktisk taget fuldstændigt over længere tidsrum, hvilket nedenstående in vitro-forsøg viser:

Et afføringsmiddel fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen får lov til at kvælde natten over. Der sættes derpå
 10 vand til det kvældede materiale, og der ekstraheres fem gange, idet vandfasen fornyes efter hver time. Efter 5 timers ekstraktion kan ca. 84% af de forventelige sennosider isoleres fra de vandige faser.

De enkelte værdier er gengivet i nedenstående tabel.

15 Bestemmelse af sennosidafrigivelsen fra kvældet afføringsmiddel

	Udrøring (Ekstraktion)	Faststof (g)	Sennosider (g)	Opløst sennosid- andel (g)
	1.	20,73	0,126	46,67
	2.	6,56	0,051	18,89
20	3.	2,98	0,026	9,63
	4.	1,53	0,014	5,18
	5.	1,15	0,009	3,33
	I alt		0,226	83,7

Ved anvendelse af kunstig mavesaft eller kunstig tarmsaft
 25 fås tilnærmelsesvis samme værdier.

Disse forsøg, der er tilnærmet den gennemsnitlige opholdstid for drogerne i mave-tarm-kanalen, viser tydeligt, at sennosiderne i sennesfrugtkomponenten i det her omhandlede afføringsmiddel kan komme til at virke praktisk taget fuldstændigt - selv om virkningen er forsinket på ønsket måde.
 30

De ovenfor angivne og yderligere resultater, der er anført
nedenfor i eksemplerne, viser, at de her omhandlede
afføringsmidler som følge af en blid virkning, der er fri
for ubehagelige bivirkninger, udmærker sig ved en særlig
5 god tålelighed og derfor er særlig egnet som understøttelse
af afføringen hos patienter med hæmoroider eller fissurer
før eller efter kirurgisk indgreb. De kan anvendes til kli-
nisk regulering igennem længere tidsrum ved patienter, der
er sengeliggende, og de kan også indtages uden betænke-
10 lighed under svangerskab.

Fremstillingseksempel

Frø af *Plantago ovata* befries for urenheder og fremmede
frø, tørres ved ca. 80°C til et fugtindhold på 3,5% og for-
males til en kornstørrelsesfordeling, der omtrentligt sva-
15 rer til nedenstående sigteanalyse:

99% finere end 500 µm

85% finere end 400 µm

50% finere end 200 µm.

Under formalingen opvarmes materialet ikke til over 80°C.

20 Separat indstilles sennesfrugter (*Sennae Fructus angusti-
foliae*) på et sennosidindhold på 2,2%, om nødvendigt ved
blanding af forskellige partier. Formalingen til den korn-
størrelse, der svarer til ovenstående sigteanalyse, gennem-
føres i to trin med en for-formaling og en finformaling.

25 De to formalingsprodukter blandes tørt med et tragacanth-
bæremedium under tilsætning af formalede *Plantago ovata*-
frøskaller i nedenstående mængdeforhold:

104,0 kg psylliumfrø (formalingsprodukt)

24,8 kg sennesfrugter (formalingsprodukt)

30 4,4 kg psylliumfrøskaller

1,5 kg tragacanth

134,7 kg

Denne pulverblanding overføres fra blandebeholderen til blandeområdet i en strengpresse og blandes kontinuerligt med 30 - 40% vand. Massen får lov til at henstå i denne gennemfugtede tilstand i 1 - 2 timer for at understøtte udbredelsen af planteslimlagene omkring sennesfrugtpartiklerne.

Materialet presses dernæst ved et tryk på ca. 50 at i en strengpresse med stort D-forhold og hakkes til granuler med en længde på 2,1 - 2,2 mm med en separat regulerbar, roterende kniv ved udgangen fra pressen. Det fugtige granulat har et ønsket fugtindhold på 35%.

Den påfølgende tørring gennemføres i et hvirvellagstørreapparat med vibratorer til et fugtindhold på højst 3,5% i løbet af ca. 25 minutter ved en lufttemperatur på 125°C og en luftgennemgang på 8000 m³/time.

De tørre granulater forarbejdes til slut til sukkerovertrukne dragéer under anvendelse af en dragéeringssuspension, idet dragéeringssuspensionen foruden saccharose kan indeholde aromatiske essenser, der er gængse inden for den farmaceutiske teknologi, såsom pebermynteolie, kommenolie og salvieolie, samt pigmenter.

Det fremstillede afføringsmiddel anvendes i dagsdoser på fra 1 til 5 g ved patienter med opstipation samt til regulering af afføringen. En særlig foretrukket udførelsesform for de her omhandlede afføringsmidler har nedenstående sammensætning:

Plantaginis Semen ovatae-formalingsprodukt	52,000 kg
Plantaginis Semen ovatae-skal-formalingsprodukt	2,200 kg
Fructus Sennae angustifoliae-formalingsprodukt	12,400 kg
og som overtræk:	
Saccharum	17,600 kg
Oleum Carvi	0,035 kg
Oleum Salviae	0,035 kg
Oleum Menthae piperitae	0,070 kg

	Talkum	12,459 kg
	Gummi arabicum	1,400 kg
	Tragacanth	0,750 kg
	Paraffinum subliquidum	0,240 kg
5	Paraffinum durum	0,110 kg
	Ferrum oxydatum	0,697 kg
	pr. 100 kg dragéeret granulat.	

- Dette produkt har et kvældetal på ca. 7,50 (mindst 6,0)
 (bestemt ifølge DAB 8), en rumvægt på 0,765 - 0,905 g
 10 pr. ml (bestemt ifølge DIN 53912), en granul-diameter på
 1 - 3 mm og et sennosidindhold på 0,25 - 0,31%, fortrinsvis
 0,27%. Denne parameter sikrer en særlig god total virkning.

En yderligere, foretrukket udførelsesform består af:

	Plantaginis Semen ovatae-formalingsprodukt	54,200 kg
15	Fructus Sennae angustifoliae	12,400 kg
	Øvrige bestanddele som angivet ovenfor.	

Parametrene for denne yderligere, foretrukne udførelses-
 form ligger inden for samme områder.

- Til afprøvning af de farmakologiske egenskaber af det her
 20 omhandlede afføringsmiddel gennemføres nedenstående under-
 søgelser.

Afprøvning af toksiciteten og bivirkningerne

- Den akutte toksicitet afprøves på rotter og mus af begge
 køn under anvendelse af 40 dyr af hver art. Til disse ind-
 25 gives det pulveriserede afføringsmiddel med ovennævnte spe-
 cielle sammensætning i frisk vand-suspenderet form peroralt.
 Dernæst observeres dyrene i 8 dage.

En nøjagtig bestemmelse af DL_{50} viser sig at være umulig,
 da afføringsmidlets toksicitet er for ringe. End ikke

hundrede gange den til mennesker anbefalede dagsdosis fører til skadelige virkninger ved dyrene. Der kan derfor udelukkende angives nedenstående minimumværdier:

DL₅₀ (peroralt) ved rotter: > 5 g/kg
ved mus: > 10 g/kg.

Desuden undersøges den subakutte toksicitet ved rotter og mus ved (daglig) indgift af 0,5, 1,0 og 2,0 g/kg (peroralt) i et tidsrum på 15 dage. Der observeres ingen form for dødelighed.

10 Til afprøvning af den kroniske toksicitet indgives affø-
ringsmidlet i en dosis på 0,5 g/kg og 1,0 g/kg til to grup-
per af Sprague-Dawley-rotter af begge køn med en legems-
vægt på 150 g. Ved disse dyr undersøges vægtforøgelse,
erythrocyttal, leucocyttal, differential-blodbilledet,
15 blodsukkeret, prothrombinværdien, transaminaser og rest-
nitrogen før og efter behandlingen. Der konstateres ingen
tydelige forandringer i sammenligning med en ubehandlet
kontrolgruppe af dyr.

Efter afslutning af undersøgelserne dræbes alle dyrene, og de underkastes en fuldstændig autopsi. Vægten af milt, lever, hjerte, nyrer, hjerne, binyrer, skjoldbruskkirtel, testikler og hypofyse viser ingen form for mærkbare anomalier i sammenligning med kontroldyrene. Histologisk observeres praktisk taget ingen afvigelser med hensyn til celleinfiltration, fedtinfiltration og adenomatoid hyperplasi af lever og nyrer, med hensyn til sinusoid dilatation af binyrerne, celleinfiltration af hjertet, adenomatoid hyperplasi af skjoldbruskkirtlen og celleinfiltration af milten og testiklerne.

30 Ved yderligere toksicitetsforsøgsrækker afprøves den subakutte toksicitet af den her omhandlede sammensætning ved 30 dages indgift på 30 på hinanden følgende dage til rotter og hunde. Den orale indgift af fem og ti gange den dosis,

der anbefales til human anvendelse, tåles godt af rotter og hunde af begge køn.

- Til yderligere sikring bestemmes den kroniske toksicitet ved oral indgift til rotter og hunde over et tidsrum på 180 dage. Ved disse undersøgelser indgives en 2 1/2 og 5 gange så stor dosis som den til human anvendelse anbefalede til Sprague-Dawley-rotter og bastardhunde af begge køn, og disse doser tåles godt af dyrene. Under og efter behandlingen observeres ingen ændringer ved følgende parametre: Udvikling af legemsvægten, hæmatologiske, blod-kemiske og urinologiske parametre, makroskopisk og mikroskopisk undersøgelse af hovedorganerne. Det skal især bemærkes, at der ikke er forekommet blødning eller bylde dannelse i mave-tarm-kanalen.
- 15 Undersøgelser med kaniner med en daglig indgift på 1,0 g/kg (peroralt) igennem 6 uger til hanner og hunner viser ingen skadelige virkninger med hensyn til legemsvægten, erythrocyt- og leucocyttallet, differential-blodbilledet, rest-nitrogenet og blodsukkeret.
- 20 Den teratogene virkning (frækost af misdannelser) af det her omhandlede afføringsmiddel afprøves på rotter og kaniner med daglige doseringer på 1 g/kg (peroralt, som indgives i tidsrummet fra 7. til 21. dag i drægtighedsperioden ved rotter og fra 7. til 15. dag i drægtighedsperioden ved kaniner. Fostrene fjernes fra dyrene den 21. henholdsvis 27. dag og undersøges. Der konstateres ingen specifik, teratogen virkning ved det her omhandlede afføringsmiddel, og afføringsmidlet har åbenbart ingen indflydelse på fosterets udvikling.

Afprøvning af den afførende virkning

- 30 Til undersøgelse af den afførende virkning indgives enkelt-doser på 2,5 henholdsvis 5 g/kg (peroralt) af det her omhandlede afføringsmiddel til henholdsvis mus og rotter. Fra 3 til 4 timer efter indgiften observeres en tydelig, dosis-afhængig virkning med forøgelse og blødgøring af fæces.

- Afføringsmidlets indflydelse på tarmmotiliteten og på tarmindholdets passagetid afprøves på Sprague-Dawley-rotter af begge køn med en vægt på 240 g. Til grupper med 10 dyr i hver, der har fastet i 24 timer, indgives 22 ml/kg af en vandig suspension med 10% benkul og 0,5% carboxymethylcellulose samt henholdsvis 2,5 og 5 g/kg af det afføringsmiddel, der skal afprøves. 40 minutter efter indgiften dræbes dyrene, og den totale længde af tyndtarmen samt den med suspension fyldte længde deraf måles. Der fås følgende resultater:

Behandling	Dosis (g/kg)	Fyldt tarmlængde (cm)
-	-	56 $\pm$ 4,4
Afføringsmiddel	2,5	79 $\pm$ 6,2
Afføringsmiddel	5	86 $\pm$ 6,8

- Ved yderligere forsøgsrækker undersøges den afførende virkning af det her omhandlede afføringsmiddel ved indgift i forskellige doser til henholdsvis mus og rotter. Der anvendes nedenstående forsøgsfremgangsmåde:

- Til undersøgelserne anvendes lige mange han- og hunmus (af stammen Swiss) med en gennemsnitlig legemsvægt på 24 g og lige mange han- og hunrotter af stammen Sprague-Dawley med en gennemsnitlig legemsvægt på 230 g.

- Efter 3 timers faste anbringes dyrene i et bur med rum til hvert enkelt, hvor bunden er dækket med filterpapir til opsamling af de enkelte dyrs fækaler. De dyr, der udskiller blød afføring, fjernes fra forsøgsprogrammet. De tilbageblevne dyr anbringes i behandlingsburet. Til disse indgives oralt (ved hjælp af en oralsprøjte) henholdsvis 2,5 og 5 g/kg af afføringsmidlet.

- Med regelmæssige tidsintervaller indtil 8 timer efter indgiften noteres antallet og arten af den fæces og de fækalkugler, der er udskilt af dyrene. Resultaterne er sammenstillet i nedenstående tabel (hvor indgiften af det her omhandlede afføringsmiddel er betegnet med "Lax.").

Afprøvning af afførende virkning ved rotter

	An- tal	Behandling g/kg	Observationstid (timer efter indgift)								
			2		4		6		8		
			H	B	H	B	H	B	H	B	
5	10	Kontrol	-	2,4	0,1	3,8	0,1	4,5	0,1	4,5	0,1
	10	Lax.	2,5	3,1	0,2	3,8	2,2	4,2	6,2	5,4	6,8
	10	Lax.	5	3,3	4,1	3,9	6,1	4,4	7,2	4,9	9,1

H = hård fæces,

B = blød fæces,

Antallet af fækaliøkugler pr. rotte er angivet.

10 Afprøvning af afførende virkning ved mus

	An- tal	Behandling g/kg	Observationstid (timer efter indgift)								
			2		4		6		8		
			H	B	H	B	H	B	H	B	
	20	Kontrol	-	3,1	0,1	4,2	0,1	4,4	0,2	4,5	0,2
	20	Lax.	2,5	2,4	0,2	4,2	2,1	5,1	3,3	5,3	3,8
15	20	Lax.	5	2,6	3,4	4,4	5,6	4,6	8,2	4,6	9,8

Endvidere bestemmes forholdet mellem antallet af dyr med blød fæces og det totale antal behandlede henholdsvis rotter og mus:

	An- tal	Behandling af rotterne	g/kg	Timer efter indgift			
				2	4	6	8
20	10	Kontrol	-	0/10	0/10	2/10	2/10
	10	Lax.	2,5	3/10	5/10	5/10	6/10
	10	Lax.	5	3/10	7/10	10/10	10/10

Ved disse dyr når man åbenbart den øvre grænse med hensyn til virkning ved en dosering på over 2,5 g/kg.

An- tal	Behandling af musene	g/kg	Timer efter indgift			
			2	4	6	8
20	Kontrol	-	0/20	1/20	4/20	4/20
20	Lax.	2,5	4/20	8/20	10/20	17/20
20	Lax.	5	8/20	17/20	20/20	20/20

- 5 Resultaterne viser den tydelige, afførende virkning af det her omhandlede afføringsmiddel, der ytrer sig i en stigning i afføringen og en betragtelig forøgelse af antallet af bløde fækaliøkugler i sammenligning med de hårde fækaliøkugler.
- 10 Ved afprøvning af den cholerethiske virkning (fremme af leverens galdeproduktion) af det her omhandlede afføringsmiddel konstateres endelig praktisk taget ingen betydningsfuld virkning, hvoraf det sluttes, at det her omhandlede produkt ikke har nogen cholerethisk virkning.

- Den daglige næringsoptagelse undersøges ligeledes. Her konstateres praktisk taget ingen ændring.
- 15

Ved et diureseforsøg iagttages en formindskelse i nyresekretionen, der synes at hænge sammen med forøgelsen af den enterale væskeudskillelse.

- Indgivet i doser på 1,0 og 2,0 g/kg til hanrotter med en legemsvægt på 280 g giver produktet ingen mærkbare ændringer i arterie-blodtrykket og hjerteaktiviteten. Der konstateres heller ingen betændelsesagtige ændringer i mave-tarm-området.
- 20

- Sammenfattende kan det ved hjælp af undersøgelsesresultaterne konstateres, at den her omhandlede sammensætning har en overordentlig lav toksicitet, der er så ringe, at en in vivo-måling af DL_{50} -værdien mislykkes, fordi selv en hundrede gange så stor dosis som den til human anvendelse anbefalede stadig tåles godt af forsøgsdyrene.
- 25

- Toksiske virkninger eller intolerans iagt-
tages ikke, men udelukkende den ønskede afførende virkning,
dvs. den farmakologiske hovedegenskab. Endvidere konstate-
res ingen betændelsesagtige ændringer i mave-tarm-området
5 hos de dyr, der er behandlet med en høj dosis af afførings-
midlet eller har været udsat for en langtidsbehandling med
samme. Dette betragtes som overraskende, fordi der hyppigt
iagttages betændelsesagtige ændringer hos dyr, der har fået
afføringsmidler.
- 10 Ved drægtige dyr fører indgiften af det her omhandlede af-
føringsmiddel ikke til nogen form for ændringer i den nor-
male udvikling af fostrene, hvis antal, vægt og udseende
fuldstændig stemmer overens med de tilsvarende data og
undersøgelsesresultater for forsøgsdyrene.
- 15 Den afførende virkning af midlet viser sig 3 - 4 timer ef-
ter indgiften til forsøgsdyrene. Den er direkte dosisaf-
hængig og ytrer sig i en fremskyndelse af tarmindeholdets
passagetid samt en forøgelse og blødgørelse af afføringen.
- 20 Diureseforsøg med behandlede dyr giver en formindskelse af
urinudskillelsen, der kan hænge sammen med stigninger i
den enterale væskeudskillelse. Der konstateres ingen ændrin-
ger i galdesekretionen, den glatte muskulaturs funktion,
arterie-blodtrykket eller hjerteaktiviteten. Den daglige
næringsoptagelse påvirkes heller ikke af indgiften af det
25 her omhandlede afføringsmiddel.

P A T E N T K R A V

1. Fremgangsmåde til fremstilling af et afførings-
middel med forsinket frigivelse af aktivt stof på basis
af psylliumfrø og sennesfrugter, k e n d e t e g n e t
5 ved, at man blander separat formalede psylliumfrø og
sennesfrugter tørt i et vægtforhold på 4-5:1, omhyller
sennesfrugt-partiklerne med slimstoffer fra psyllium-
frøene ved hurtigt at forarbejde blandingen til en ens-
artet dej med 30-40 vægt-% vand, beregnet på den samlede,
10 fugtige masse, lader den fugtige dej henstå i 1-2 timer,
granulerer dejblanding og tørrer den til et restfugtind-
hold på maksimalt 3,5 vægt-% vand og forsyner derpå det
tørrede granulat med et let opløseligt overtræk.
2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g -
15 n e t ved, at forarbejdningen til dej gennemføres i flere
på hinanden følgende blandetrin i flere snekkeblandeapparater
under stadig sammenføring af relativt små mængder formalings-
produktblanding og vand.
3. Fremgangsmåde ifølge krav 1 eller 2, k e n d e t e g n e t
20 ved, at granuleringen gennemføres i en strengpresse, og
at en separat regulerbar hakkekniv er anbragt ved udgangen
fra pressen.
4. Fremgangsmåde ifølge krav 1 - 3, k e n d e t e g n e t
ved, at granuleringen gennemføres ved ca. 50 ato og til en
25 partikelstørrelse i området fra ca. 2 til ca. 2,5 mm.
5. Fremgangsmåde ifølge krav 1 - 4, k e n d e t e g n e t
ved, at granulatet tørres i hvirvellag i en luftstrøm i
ca. 0,5 time.

5

50% finere end 200 μm .

10

8. Fremgangsmåde ifølge krav 1-7, k e n d e t e g n e t ved, at blandingen af formalingsprodukterne gennemføres under tilsætning af formalede psylliumfrøskaller, især i mængder på fra ca. 3 til ca. 4 vægt-% af blandingen.