



PATENTSCHRIFT 146 893

Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

			Int. Cl. ³		
(11)	146 893	(44)	11.03.81	3 (51)	A 61 K 35/78
(21)	WP A 61 K / 216 972	(22)	19.11.79		
(31)	CI-1867	(32)	20.11.78	(33)	HU

(71) siehe (73)

(72) Szejtli, József, Dr.; Szente, Lajos; Körmöczy, György, Dr.;
Tétényi, Péter, Dr.; Dávid, Ágoston, Dr.; Zilahy, Tibor;
Kelemen, András, Dr.; Hárshegyi, János, HU

(73) Chinoin Gyogyszer- és Vegyészeti Termékek Gyára RT.,
Budapest, HU

(74) Patentanwaltsbüro Berlin, 1130 Berlin, Frankfurter Allee 286

(54) Verfahren zur Herstellung von Cyclodextrin-Kamillen-
Inklusionskomplexen

(57) Mit Hilfe der Erfindung können der Wirkstoff, die Aromen und die Duftstoffe der Kamille stabilisiert werden. Durch die Inklusionskomplexe wird die Behandlung vereinfacht, außerdem kann die Dosierung genauer als bisher erfolgen. Gemäß der Erfindung wird

a) ein α , β - oder γ -Cyclodextrin-Komplex oder eine Mischung dieser Komplexe in Form einer Lösung mit einem aus Kamillendroge hergestellten Extrakt umgesetzt oder

b) eine bei der Herstellung von Cyclodextrin erhaltene rohe Fermentbrühe mit einem Kamillenextrakt umgesetzt oder

c) eine partiell vorhydrolysierte Stärke-Lösung mit einem Kamillenextrakt umgesetzt,
woraufhin man den gebildeten Inklusionskomplex aus dem Reaktionsgemisch isoliert.

216972 -1-

Verfahren zur Herstellung von Cyclodextrin-Kamillen-Inklusionskomplexen

Anwendungsgebiet der Erfindung:

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Cyclodextrin-Kamillen-Inklusionskomplexen bzw. diese Komplexe enthaltenden Präparaten.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen:

Die Kamille (Flores chamomillae), die in der Therapie in großem Umfang verwendete Schafgarbe (Achillea collina) und die römische Kamille (Anthemis nobilis) sind wegen ihres Wirkstoffes schon seit langem bekannt und werden in der Therapie entsprechend lang angewendet.

Die Blüte der Pflanzen wird verwendet, deren Dekokt im Falle von Darmentzündung, Magenentzündung und Blasenkatarrh innerlich und im Falle von Conjunktivitis, Kieferhöhlenentzündung und Gehörgangentzündung als äußerlicher Umschlag wirksam ist. Das in dem ätherischen Öl der Kamille enthaltene Kamazulen setzt Histamin frei, aktiviert das reticulo-endotheliale System und fördert den Heilungsprozeß der torpidartigen hartnäckigen Entzündungsprozesse.

Die Anwendung der Kamillendroge kann nach zwei Methoden erfolgen:

- 1) man bereitet aus der Kamille ein wäßriges Dekokt (=Kamillentee), das die Flavonoide, Kumarine und für die Kamille charakteristischen Duft- und Aromastoffe enthält, jedoch nur einen kleinen Teil der pharmakologisch wirksamen ätherischen Öl-Terpen-Komponenten enthält,
- 2) man stellt Kamillenöl her. Das Öl wird nicht unmittelbar verwendet, es wird zu Salben, Krems, Puder also im allgemeinen zu antiphlogistischen Präparaten gegeben. Das Öl enthaltenden Präparate verlieren schnell ihre Stabilität. Das Öl besitzt auch nicht das charakteristische Kamillenaroma.

Die wichtigen Wirkstoffe des Kamillenöls sind:

- 1- Bizabolol
- Kamazulen
- Bizabolol-oxyd I
- Bizabolol-oxyd II
- Pharnezen
- Herniarin

Ein weiterer Nachteil bei der Verwendung der Blüten besteht darin, daß sich der Wirkstoffgehalt während der Lagerung verringert und die Anwendung der Drogen ist mit mikrobiologischen und parasitären Infektionen begleitet ist. Das aus der Blüte extrahierte Blauöl ist zwar frei von mikrobiologischen Verunreinigungen, seine Stabilität ist aber noch geringer. Der Wirkstoffgehalt in den Blauöl enthaltenden Präparaten kann nur für eine kurze Zeit garantiert werden. Die Stabilisierung des Wirkstoffes ist bei keinem handelsüblichen Präparat gelöst.

Die handelsüblichen Kamillenpräparate (in flüssiger oder tablettierter Form) haben eine ganz andere Zusammensetzung als die natürliche Kamille, die nur einen kleinen Teil der ursprünglichen Wirkstoffe und überwiegend Zersetzprodukte enthalten. Nur eine kurze Zeit nach der Herstellung erinnern die Produkte an die Kamille, und durch eine chemische Analyse können schon wesentliche Unterschiede festgestellt werden.

Ein handelsübliches flüssiges Produkt wurde chromatographisch analysiert und sechs Monate nach der Herstellung konnten in dem Präparat nur noch zwei unzersetzte Kamillenöl-Komponenten nachgewiesen werden. Eine Komponente war Kamazulen, jedoch nur 15-20 % des Kamazulengehaltes des Kamillenöls. Es ist aber auch wahrscheinlich, daß der für Kamazulen gehaltene Stoff nur Azulen ist (künstlich hergestelltes Azulen). In den Kamillentropfen konnten noch Spuren von 1-Bizabolol und zwei weitere vermutlich Zersetzungsprodukte nachgewiesen werden. Das Produkt riecht schwach brenzlich und ist eine braune alkoholische Flüssigkeit.

Eine einzige Flavon-Verbindung konnte nachgewiesen werden, die aber mit keinem Flavon der Kamille identifiziert werden konnte.

Sprühgetrockneter (Instant) Kamillentee wurde ebenfalls analysiert. Nach chromatographischer Analyse enthielt der Tee keine der oben aufgezählten flüchtigen Ölkomponenten. Mit dem spezifischen Reagenz für Terpene konnte ein unidentifizierbares Zersetzungsprodukt nachgewiesen werden. Das Produkt enthält eine große Anzahl von Flavonen, die vermutlich verschiedene Glycoside des Apigenin-Flavons sind.

Ziel der Erfindung:

Mit Hilfe des erfindungsgemäßen Verfahrens können der Wirkstoff; die Aromen und Duftstoffe der Kamille stabilisiert werden. Gemäß der Erfindung werden Inklusionskomplexe hergestellt, die flüssige Wirkstoffe und Aromen bzw. Duftstoffe in einem festen Trägerstoff (Cyclodextrin) eingeschlossen enthalten. Die Inklusionskomplexe ermöglichen eine einfachere Behandlung, und die Dosierung kann wesentlich präzisiert werden.

Darlegung des Wesens der Erfindung:

Die Cyclodextrine sind aus Glycopiranosen bestehende geschlossene Ringe, deren sterische Konfiguration durch eine hydrophile Oberfläche und einen hydrophoben geschlossenen inneren Raum charakterisiert werden kann. Wenn diese Cyclodextrine in einer wässrigen Lösung mit hydrophoben Molekülen umgesetzt werden, werden sogenannte Inklusionskomplexe gebildet. Die Moleküle des Arzneimittels oder Aromastoffes die in den Inklusionskomplexen eingeschlossen sind, sind vor äußeren Einwirkungen (wie z.B. Sauerstoff, Wärme, Licht usw.) in einem großen Maße geschützt. Die Wirkstoffe sind durch Komplexbildung stabilisierbar und können durch pharmazeutisch-technologische Methoden unmittelbar formuliert werden.

Die vorliegende Erfindung betrifft Cyclodextrin-Kamillen-Inklusionskomplexe, die aus Cyclodextrin als Gastmolekül und aus einem Kamillenextrakt als eingeschlossene Moleküle bestehen.

Der Inklusionskomplex enthält einen aus Flores chamomillae und/oder Anthemis nobilis und/oder Achilles collina Pflanzen hergestellten Extrakt, und erwünschtenfalls aus Kamillendroge extrahierte Aromen und Duftstoffe.

Es wurde nun gefunden, daß die neuen Inklusionskomplexe gemäß der Erfindung hergestellt werden können, indem man

- a) α -, β - oder γ -Cyclodextrin oder eine beliebige Mischung derselben mit einem aus Kamillendroge bekannterweise hergestellten Extrakt in Form einer Lösung umsetzt, oder
- b) eine rohe Fermentbrühe, die bei der Herstellung von Cyclodextrin gewonnen wird, mit einem aus Kamillendroge bekannterweise hergestellten Extrakt umsetzt, oder
- c) eine partiell vorhydrolysierte Stärkelösung mit einem aus Kamillendroge bekannterweise hergestellten Extrakt umsetzt und den gebildeten Inklusionskomplex aus dem Reaktionsgemisch isoliert.

Bei der Ausführung des erfindungsgemäßen Verfahrens wird ein aus Flores chamomilleae, Achillea collina und Anthemis nobilis Pflanzen hergestellter Extrakt verwendet. Der Extrakt - das sogenannte Blauöl- und/oder Aromen und Duftstoffe werden aus Pflanzendrogen bekannterweise hergestellt. Die Komplexbildung wird bei 15-80°C, vorzugsweise bei 50°C durchgeführt, wonach das Reaktionsgemisch unter intensivem Rühren abgekühlt wird.

Die erfindungsgemäßen Cyclodextrin-Kamillen-Inklusionskomplexe sind stabile, pulverförmige Produkte, die im Wasser dissoziieren und so eine Kamillenaktivität aufweisen.

Die Inklusionskomplexe können ohne Gefahr der Zersetzung des Wirkstoffes in pharmazeutische Präparate oder kosmetische Mittel eingearbeitet werden. Bei der Herstellung der Präparate können die üblichen Trägerstoffe, Bindemittel, Gleitmittel, geschmackverbessernde Stoffe, und gegebenenfalls auch andere pharmazeutisch wirksame Mittel verwendet werden.

Auch kombinierte Präparate können hergestellt werden, die den Komplex des Cyclodextrins mit dem Kamillen-Blauöl und den Komplex des Cyclodextrins mit den Aromen und/oder Duftstoffen in einem beliebigen Verhältnis enthalten.

Die Verwendung des Blauöl-Inklusionskomplexes als pharmazeutisches Präparat und pharmazeutisches Zwischenprodukt z.B. in Pudern und Salben ist besonders vorteilhaft, da bisher nur die pharmakologisch wenig wirksamen Duftstoffe und Aromen in wäßrigen Extrakten diesem Zweck dienen.

Die Verwendung der Inklusionskomplexe gemäß der Erfindung zeigt die folgenden Vorteile:

1. Die Komplexe werden aus natürlichen Wirkstoffen hergestellt.
2. Alle pharmakologisch wichtigen Komponenten des Wirkstoffes sind im Komplex enthalten.
3. Das Produkt zeigt Stabilität gegenüber Wärme, Licht, Sauerstoff und Metallionen.
4. Das Produkt ist ein kristallines tablettierbares Pulver.
5. Es können leicht dosierbare, pharmazeutische Präparate mit gleichbleibenden Wirkstoffgehalt hergestellt werden.

Ausführungsbeispiele:

Die Einzelheiten der Erfindung werden durch die folgenden Beispiele illustriert ohne den Umfang der Erfindung auf die Beispiele einzuschränken.

Beispiel 1

10,0 g β -Cyclodextrin (Feuchtigkeitsgehalt: 14,46 % werden in 180 ml 30 Vol.% Äthanol bei 50°C unter ständigem Rühren gelöst. Man tropft eine Lösung von 1 g Kamillenöl in zehnfach verdünntem Äthanol zur β -Cyclodextrin-Lösung. 3-4 Minuten nach der Zugabe trübt sich das System und das kristalline Addukt fängt an sich auszuscheiden. Das System wird dann nach 4,5-5 Stunden langsam auf Raumtemperatur gekühlt. Mit dem Rühren hört man auf und der Komplex wird 16 Stunden lang im Kühlschrank gehalten. Das Gemisch wird durch Glasfilter filtriert und über Phosphorpentoxid bei Raumtemperatur getrocknet. Man erhält 10,06 g eines kristallinen Kamillenöl- β -Cyclodextrin Komplexes.

Der Wirkstoffgehalt der Komplexe beträgt: 8,12 % und die Ausbeute auf Kamillenöl bezogen ist 75,04 %. Die Effektivität der Komplexbildung kann durch die Verwendung eines Rührers mit einer größeren Drehzahl erhöht werden.

Empirische Formel und Molekulargewicht können nur auf β -Cyclodextrin bezogen angegeben werden ($C_6H_{10}O_5$)₇, M_{BCD} : 1135 O. Das durchschnittliche Molekulargewicht der Sesquiterpen-Derivate des Kamillenöles ist ca. 230, das Durchschnittmolekulargewicht des Komplexes ist mit etwa 7 % Wassergehalt ungefähr 1460.

Eine Strukturformel des Produktes kann nur für das Cyclodextrin angegeben werden, die anderen Wirkstoffkomponenten des Kamillenwirkstoffes sind noch nicht alle bekannt.

Das nach Beispiel 1 hergestellte Produkt ist ein hellblaues, mikrokristallines Pulver das wenig nach Kamille riecht. Das Produkt hat keinen Schmelzpunkt, es fängt bei ungefähr 200°C an sich zu zersetzen, diese Temperatur ist für die Zersetzung des β -Cyclodextrins charakteristisch.

Löslichkeit: in destilliertem Wasser: 0,030-0,035 g/100 ml
 in 96 %igem Äthanol: 0,030 g/100 ml
 im Benzol und im Chloroform löst sich nur das Öl, β -Cyclodextrin ist in diesen Lösungsmitteln praktisch unlöslich. (Die aufgezählten Angaben beziehen sich auf 25 °C.)

Die wässrigen Lösungen der Komplexe sind immer etwas opal.

Der Komplex ist bei Raumtemperatur stabil und kann wenigstens fünf Jahre ohne Zersetzung gelagert werden.

Die Stabilität des Produktes nach Beispiel 1 gegenüber Oxydation zeigt die Tabelle I.

Tabelle I

Zeit (Stunden)	Sauerstoffverbrauch μ l/mg	
	Kamillenöl	β -CD-Kamillenkomples
70	6	2
80	14	4
120	18	5
160	23	7
200	30	7
240	58	7
280	80	7
320	100	7

Der Sauerstoffverbrauch des Komplexes kann, verglichen mit dem Sauerstoffverbrauch des reinen Kamillenöls, vernachlässigt werden.

Per os verabreicht sind weder Kamillenöl noch Cyclodextrin toxisch. Die zwei Komponenten bilden keine kovalente Bindung und der Komplex dissoziiert unter physiologischen Bedingungen.

Nachweisung der Aktivität durch Untersuchung der Wirkung
des reticulo-endothelialen Systems

Die Phagozyten-Funktionierung des reticulo-endothelialen Systems wird durch Histamin als chemischen Aktivator hervorgerufen. Histamin bewirkt, daß die endothelien Zellen der peripherischen kapillaren Adern binnen kurzer Zeit in Phagozyten übergehen die in ihrem Körper ähnlich wie die RES Zellen der Leber, der Milz oder des Knochenmarks die injizierte Tusche akkumulieren.

Da auch die Kamille Histamin freisetzt und RES aktiviert, kann die Effektivität des reinen Kamillenöls und Inklusionskomplexes durch die Verfolgung der Elimination der in die Blutbahn injizierten Tusche verglichen werden.

Als Versuchstiere wurden CFLP männliche Mäuse von einem Körpergewicht von 25 (± 2) g verwendet (CFLP bedeutet einen internationalen, angegebene genetische Information besitzenden Stamm). Die Methodik entspricht praktisch der Methodik von Jancsó, M.: Orvosok Lapja, 1947, III, 28, 1025). In die Schwanzvene wurde 0,5 ml 10 %ige Tusche (25 g Körpergewicht) in einer physiologischen Salzlösung injiziert. Zu dieser Lösung wurde zur Stabilisierung des kolloidalen Systems 1 % Gelatine gegeben. Es wurde eine Suspension verwendet die Kohlenstoffteilchen mit einem Durchmesser von nur 0,2-1 μ enthält, da eine Lösung mit größeren Teilchen die Lungenadern verstopft und die Tiere sterben an Embolie. Vor der Injektion der Tusche wurde unter die Haut der Mäuse zweimal 0,5 ml physiologische Salzlösung injiziert. Die Tiere wurden mit 5 mg Kamillenöl und mit 5 ml kamillenöhlhaltigen Produkt des Beispiels 1 eine Stunde vor der Injektion der Tusche per os behandelt. Die Eliminierung der Tusche wurde photometrisch verfolgt.

Nach dem intravenösen Verabreichen der Tusche wurden alle 5 Minuten 10 ml Blut in die Meßpipette aufgesogen, das Blut wurde in schwach alkalisiertem Wasser homogenisiert, wonach die Lichtabsorption der Lösung photometrisch bestimmt wurde.

Die Eliminierung der Tusche aus dem Blut bei den Kontrolltieren und bei den behandelten Tieren wurde in Tabelle II zusammengefaßt.

Die Toxizitäts-Untersuchungen des Kamillen- β -Cyclodextrin Inklusionskomplexes zeigen, daß der Komplex nicht toxisch ist.

10 weibliche Mäuse (Körpergewicht 20-25 g) erhielten in Form einer Suspension Kamillenkompex per os bis zu 3000 mg/kg Körpergewicht (= entspricht 234 mg Wirkstoff/kg Körpergewicht), bzw. 10 männliche Mäuse (Körpergewicht 20-25 g) erhielten unter ähnlichen Umständen den Komplex bis 3000 mg/kg Körpergewicht (= entspricht 264 mg/kg Körpergewicht), wobei keine Toxizität beobachtet werden konnte. 10 weibliche und 10 männliche Ratten (Körpergewicht: 150:200 g) erhielten 5000 mg/kg Körpergewicht Kamillenkompex (= 430 mg Wirkstoff/kg Körpergewicht) auch in diesem Fall konnte keine Toxizität beobachtet werden.

Tabelle II

Eliminierung der Tusche aus dem Blut (Das Verabreichen der Tusche erhöhte die Extinktion des Blutes durchschnittlich um 25 %, die Angaben der Tabelle zeigen die Verkleinerung derselben in Gruppen von 8 Tieren (durchschnittlich

Zeitdauer nach dem Verabreichen der Tusche	E_{t_1}	-	E_{t_2}	• 100
	E_o			

	Kontrolle	Kamillenöl	Produkt nach Beispiel 1
zwischen 10-20 Minuten ^x	2,63	7,78	6,75
zwischen 20-30 Minuten	3,43	3,30	5,60
zwischen 30-40 Minuten	1,69	5,47	4,67
zwischen 10-40 Minuten insgesamt	8,15	16,55	17,12

- x = Der exakte Wert der Extinktion betreffend Zeitpunkt 0 kann nicht bestimmt werden
- E_t = Die nach der Injizierung der Tusche im Zeitpunkt t gemessene Extinktion
- E_0 = Die von der Injizierung der Tusche gemessene Extinktion.

Beispiel 2

Herstellung des Kamillenaroma- β -Cyclodextrin Inklusionskomplexes:

10 g β -Cyclodextrin wurden bei 50 °C in 30 Vol.-%igem Äthanol gelöst wonach 2,5 g Kamillenaroma, das aus 30 g Kamillenblüte erhalten wurde, in 10 ml Äthanol gelöst zugegeben wurde. 10-12. Minute nach der Zugabe wird das System trüb, wonach die Heizung abgestellt wird und das Reaktionsgemisch 4 Stunden unter ständigem Rühren auf Raumtemperatur gekühlt wird. Das Gemisch wird 16 Stunden im Kühlschrank gehalten, durch Glasfilter filtriert und über Phosphorpentoxid getrocknet. Man erhält 10,8 g gelb-weißes kristallines Produkt, welches etwa 12 % Wirkstoff enthält. (Gew. %).

Zur Herstellung des Aroma- und Duftstoffe der Kamillenblüte enthaltenden Komplexes verwendet man bevorzugt den Extrakt der römischen Kamille (*Anthemis nobilis*) da diese Droge die für das Blauöl charakteristische Komponenten nur in kleinem Maße enthält, und überwiegend die Quelle von Aroma- und Duftstoffen ist.

Beispiel 3

Sensorische Qualifizierung des Komplex"Kamillentees"

Das Produkt nach Beispiel 1 enthält alle pharmakologisch wichtigen Komponenten der Kamille, aber nicht die den charakteristischen Duft der Kamille verursachenden Komponenten. In den meisten Fällen ist es auch nicht nötig, aber in einigen Fällen kann auch der Duft erwünscht sein. Das Produkt nach Beispiel 2 enthält diese Duftstoffe, also der Komplex "Kamillentees" kann durch die Kombination der beiden Produkte hergestellt werden.

Entsprechend werden die folgenden Proben miteinander verglichen: 4,5 g des Produktes nach Beispiel 2 (Kamillenaroma-Komplex) + 0,5 g des Produktes nach Beispiel 1 (Kamillenöl-Komplex) in einem Liter Wasser und 2,2 g Kamillenblüte aufgekocht in einem Liter Wasser.

Die Untersuchung wurde mit einer Vergleichsprobe durchgeführt. Unter den Proben waren Kamillentees und Tee aus Cycloestrin Inklusionskomplexen. Die Proben wurden auf 20 °C bzw. auf 40 °C temperiert, und wegen der Eliminierung des subjektiven Effekts der verschiedenen Farbe der Proben wurden diese in mit Papier bedeckten Gefäßen vorgelegt.

Die sensorische Untersuchung wurde durch 11 Beobachter bei 20 und 40 °C durchgeführt.

Die Identität wurde durch 10 Personen richtig festgestellt, daraus haben den Tee der Kamillenblüte 3 Personen als besser beurteilt und das Cyclodextrin-Inklusionskomplex Gemisch wurde durch 7 Personen als besser befunden.

Dementsprechend ist

die Signifikanz der Differenzprobe	99,9 %
die Signifikanz der Qualitätsprobe	99,0 %.

Die richtige Antwort gegebenen Beobachter beurteilten den aus Cyclodextrin Inklusionskomplex durch Lösung erhaltenen Tee mit einer Signifikanz von 99,9 % für besser.

Beispiel 4

1 g des Produktes nach Beispiel 1 entspricht 8,40 g luft-trockener Droge. Das Produkt kann auf dem Gebiet der Tiermedizin - in verschiedenen Fällen von Darmentzündungen bei Schwein, Rind, Pferd, Hund und Katze - folgenderweise verwendet werden.

- a) In jedem Fall, in welchem die Entzündung des Magens oder des Darmes diätetische Fehler verursachen. Nach vorherigem hungern gibt man dem Tier 50-150 mg Komplex/kg Körpergewicht oder eine Tablette entsprechender Dosis 3-5 mal am Tag 2-3 Tage lang, bis zum Aufhören des Durchfalles. Das Produkt kann vorzugsweise mit einer in der Therapie gewöhnlich angewandten Menge von Aktivkohle kombiniert werden. Bis zur vollkommenen Genesung gibt man dem Tier statt Trinkwasser eine wässrige Lösung von Körpertemperatur, die aus dem Kamillenkomplex nach Beispiel 1 hergestellt wird.
- b) In solchen Fällen in welchen die verschiedenen ernsten Magen- und Darmentzündungen von Pathogenen hervorgerufen sind (coli usw.) kann der Kamillenkomplex nach

einer Behandlung mit einem Laxativ mit anderen antibakteriellen Pharmaka z.B. Oxolinsäure kombiniert werden. Diese Kombination kann entweder im Trinkwasser, oder im Futter vermischt bis zur Genesung des Tieres verabreicht werden. Statt Trinkwasser gibt man auch in diesen Fällen eine aus Kamillen-Cyclodextrin Komplex hergestellte wässrige Lösung den Tieren bis zur Genesung derselben.

- c) Bei äußerlichen Entzündungen der verschiedenen Haustiere gibt man einen Kamille-Cyclodextrin enthaltenden Puder bzw. Granulat zwischen Mullbinden auf die entzündete Haut, die Mullbinde wird vor der Applizierung für kurze Zeit in Wasser getaucht.
- d) Eine aus dem Produkt nach Beispiel 1 hergestellte Lösung bzw. Suspension wird im Falle von Bindehautentzündung oder Mundhöhlenentzündung, Afteröffnungsentzündung oder für die Irrigation der Gebärmutter verwendet.
- e) In einigen Tagen tritt nach dem Absatz bei Ferkeln ein un-spezifisches also nicht infektiöses Enteritis mit einer Wahrscheinlichkeit von 30-90 % auf. Die Häufigkeit und Intensität des Enteritis kann reduziert werden, beziehungsweise die Zahl der zur Heilung des Enteritis nötigen Tage kann vermindert werden, wenn im Futter ein nach Beispiel 1 hergestellter Kamillenöl- β -Cyclodextrin Komplex verwendet wird. Gleichzeitig kann eine erhöhte Futteraufnahme bzw. eine bessere Futterverwertung beobachtet werden.

3.42 kg nach Beispiel 1 hergestellter Kamillenöl- β -cyclodextrin Komplex wurden mit Mehl auf 50 kg ergänzt und homogenisiert. Diese Mischung wurde mit Futter auf das 200-fache Volumen verdünnt, es wurden also 10 000 kg Absatzferkelfutter hergestellt, das in 0,5 kg (durchschnittliche tägliche Futteraufnahme eines Absatzferkels) 15 mg Kamillenöl ent-

hielt. Die Versuche wurden in 2 verschiedenen Schweinefarmen durchgeführt. In Farm I wurden tetrahybrid Schweine in einem Alter von 28 Tagen abespänt und die Tiere wurden nach der Rezeptur der ungarischen Fabrik Phylaxis mit der selbst-fütterer Methode mit Trockenfutter gefüttert. In Farm II wurden ähnliche Schweine in dem selben Alter aus einem Trog nach Central Soya Rezeptur mit Trockenfutter gefüttert. Die Zahl der Tiere und die Versuchsergebnisse sind aus den folgenden Tabellen zu entnehmen.

Aus den Tabellen geht hervor, daß die durchschnittliche Gewichtszunahme pro Tag in der mit Kamillenkomplex behandelten Gruppe wesentlich höher war als die in der Kontrollgruppe, die zu 1 kg Gewichtszunahme nötige Futtermenge ist gleichzeitig kleiner.

Die Tiere zeigten eine um 25-30 g höhere tägliche Gewichtszunahme, und für die Gewichtszunahme von 1 kg wurde gleichzeitig 100-125 g weniger Futter benötigt.

Farm I

Verendung, Gewichtszunahme und Futtermittelnverwertungs-Parameter

	mit Kamille behandelte Gruppe	Kontrollgruppen
Lebensalter (Tage)		
am Anfang des Versuches	29,56 ± 4,60	25,50 ± 2,14
am Ende des Versuches	49,56 ± 4,60	45,50 ± 2,14
Zahl der Tiere (Stück)		
am Anfang des Versuches	309	306
am Ende des Versuches	299	293
Verendung (Stück)		
Enteritis	10 (3,24 %)	13 (4,25 %)
Anderes	8 (2,59 %)	12 (3,92 %)
	2 (0,65 %)	1 (0,33 %)
Durchschnittsgewicht (kg)		
am Anfang des Versuches	6,29 ± 1,12	5,58 ± 0,71
am Ende des Versuches	12,88 ± 2,12	11,47 ± 1,17
Durchschnittliche Gewichtszunahme (kg)		
	6,59	5,89
Durchschnittliche Gewichtszunahme pro Tag (g)		
	330	295
Insgesamt verbrauchtes Futter (kg)		
	4350	4050
Durchschnittlicher Futtermittelnverbrauch pro Tag (g)		
	715	676
zu 1 kg Gewichtszunahme nötige Futtermenge (kg)		
	2,171	2,296

Farm II

Verendung, Gewichtszunahme und Futtermittelnverwertungs-Parameter

	mit Kamille behandelte Gruppe	Kontrollgruppe
Lebensalter (Tage)		
beim Anfang des Versuches	33,17 ± 3,54	29,68 ± 2,84
am Ende des Versuches	60,17 ± 3,54	56,68 ± 2,84
Zahl der Tiere (Stück)		
am Anfang des Versuches	234	211
am Ende des Versuches	225	206
Verendung (Stück)		
Enteritis	9(3,85 %)	5 (2,37 %)
Anderes	6(2,56 %)	3 (1,42 %)
	3(1,28 %)	2 (0,95 %)
Durchschnittsgewicht (kg)		
am Anfang des Versuches	8,93 ± 1,35	7,95 ± 1,14
am Ende des Versuches	17,20 ± 2,23	15,54 ± 2,10
Durchschnittliche Gewichtszunahme (kg)		
	8,27	7,59
Durchschnittliche Gewichtszunahme pro Tag (g)		
	306	281
Insgesamt verbrauchtes Futter (kg)		
	4850	4206
Durchschnittlicher Futterverbrauch pro Tag (g)		
	783	747
Zu 1 kg Gewichtszunahme nötige Futtermenge (kg)		
	2,556	2,658

Beispiel 5

Kinder-Puder

Zusammensetzung: Kamillenextrakt β -CD	5,0 g
Azulenol 100 %iges β -CD	5,0 g
Basisches Magnesiumcarbonat	70,0 g
Talcum	<u>920,0 g</u>
	1000,0 g

Kamillen und Azulenol- β -CD Inklusionskomplexe werden gemahlen, so daß das Gemisch durch ein Sieb von 0,16 mm Maschenweite ohne Rückstand gesiebt werden kann (Ph. Hg. VI. Siebklassifikation). Das Gemisch wird dann mit dem basischen Magnesiumcarbonat und Talcum vermischt. Der fertige Puder wird noch einmal gesiebt und in geeignete Streubüchsen gefüllt.

Beispiel 6

Trockener Rasierpuder

Zusammensetzung: Kamillenextrakt- β -CD	5,0 g
Azulenol-100 %iges β -CD	5,0 g
Kaolin	130,0 g
Magnesiumcarbonat	130,0 g
Stärke (ANN)	116,0 g
Cetylalkohol	20,0 g
Magnesiumstearat	30,0 g
Zinkoxyd	50,0 g
Talcum	<u>514,0 g</u>
	1000,0 g

Die Kamillen- und Azulenol- β -CD Inklusionskomplexe werden gemahlen, so daß das Gemisch durch ein Sieb mit einer Maschenweite von 0,16 mm ohne Rückstand gesiebt werden kann. Der so vorbereitete Wirkstoff wird mit der Stärke vermischt

(ANN-Amylum non mucilaginosum spezielle Puderstärke) und auch die übrigen Puderstoffe werden in größeren Mengen zugemischt. Das Gemisch wird nach erneutem Absieben in Streubüchsen gefüllt und eventuell in Zylinder-Form gepreßt.

Beispiel 7

Teetablette

Zusammensetzung: Kamillenextrakt- β -CD	20,0 g
Azulenon 100 %iges β -CD	20,0 g
Ascorbinsäure	44,0 g
Natriumcarbonat	15,0 g
Glycerinmonostearat	1,0 g

Aus Ascorbinsäure und Natriumcarbonat werden mit Glycerinmonostearat nach den allgemeinen Regeln der Arzneimitteltechnologie Granalien hergestellt. Die Kamillen und Azulenol- β -CD Inklusionskomplexe werden gemahlen, so daß man das Gemisch durch ein Sieb mit einer Maschenweite von 0,16 mm ohne Rückstand sieben kann (Ph. Hg. VI Siebklassifikation). Die Kamillen und Azulenol- β -CD Inklusionskomplexe werden mit den Ascorbinsäure- und Natriumbicarbonat Granalien vermischt, wonach man 0,5 g Tabletten preßt.

Beispiel 8

Tee

Komponenten-Verhältnis bei der Teeherstellung:

1,8 g Kamillendroge Extrakt- β -CD Komplex und 0,2 g Kamillenöl- β -CD Komplex werden in 100 ml heißem Wasser gelöst.

Erfindungsanspruch:

1. Verfahren zur Herstellung von Cyclodextrin-Kamille Inklusionskomplexen und diese Komplexe enthaltenden Präparaten gekennzeichnet dadurch, daß man
 - a) einen der α -, β - oder γ -Cyclodextrin Komplex oder eine beliebige Mischung derselben in Form einer Lösung mit einem aus Kamillendroge bekannterweise hergestellten Extrakt umsetzt oder
 - b) eine bei der Herstellung von Cyclodextrin erhaltene rohe Fermentbrühe mit einem aus Kamillendroge bekannterweise hergestellten Extrakt umsetzt oder
 - c) eine partiell vorhydrolysierte Stärke-Lösung mit einem aus Kamillendroge bekannterweise hergestellten Extrakt umsetzt,
den gebildeten Inklusionskomplex aus dem Reaktionsgemisch isoliert und gegebenenfalls zu Präparaten verarbeitet.
2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man einen aus Flores chamomillae und/oder Anthemis nobilis und/oder Achillea collina Pflanzen hergestellten Extrakt verwendet.
3. Verfahren nach den Punkten 1 und 2, gekennzeichnet dadurch, daß man aus Kamillendroge hergestelltes Blauöl einsetzt.
4. Verfahren nach den Punkten 1 und 2, gekennzeichnet dadurch, daß man aus Kamillendroge extrahierte Duft- und/oder Aromastoffe verwendet.
5. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man die Komplexbildung bei 15-80 °C, vorzugsweise 50 °C durchführt und das Reaktionsgemisch unter intensivem Rühren langsam abkühlt.

6. Verfahren nach Punkt 1 bis 5, zur Herstellung von Cyclodextrin-Inklusionskomplex-Präparaten, gekennzeichnet dadurch, daß man Cyclodextrin-Kamillen-Inklusionskomplexe, die nach den Punkten 1 bis 4 hergestellt wurden, in beliebigem Verhältnis - gewünschtenfalls mit Trägerstoffen, Verdünnungsmitteln, Bindemitteln, Gleitmitteln, und geschmacksverbessernden Stoffen - vermischt.