



Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes
zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

1576 66

Int.Cl.³

3(51) A 61 K 35/78

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP A 61 K/ 2287 256

(22) 30.03.81

(44) 01.12.82

(71) siehe (73)

(72) MADAUS, ROLF, DR. MED.; GOERLER, KLAUS, DR. RER. NAT.; DE;

(73) DR. MADAUS U. CO, KOELN 91; DE;

(74) INTERNATIONALES PATENTBUERO BERLIN, 1020 BERLIN, WALLSTR. 23/24

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG EINES ABFUEHRMITTELS

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines Abfuhrmittels auf der Basis von Plantagosamen und Sennafruechten. Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung eines Praeparates, mit dem eine lang anhaltende milde Wirkung erzielt wird. Erfindungsgemäß wird ein Abfuhrmittel auf der Basis von Plantagosamen und Sennafruechten, bei dem die Sennafruechte von aufgetrockneten Plantagosamen-Mahlproduktschleim umschlossen sind, in der Weise hergestellt, daß man die gesondert vermahlenden Plantagosamen und Sennafruechte trocken vermischt, die Mischung mit moeglichst wenig Wasser rasch und gleichmaeßig anteigt, die angeteigte Mischung granuliert und auf einen Restfeuchtegehalt von maximal 3,5 Gew.-% Wasser trocknet und das getrocknete Granulat abschließend dragiert.

228725 6

21. 7. 1981

4

WP A61N/228 725/6

58 711/12

~~- 4 bis 4 -~~

Verfahren zur Herstellung eines Abführmittels

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung eines Abführmittels auf der Basis von Plantagosamen und Sennafrüchten.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Die Verwendung von Plantagosamen (*Plantaginis ovatae* Semen) für Arzneimittel zur Regulierung der Darmtätigkeit ist bekannt. Diese Samen besitzen eine beträchtliche Quellfähigkeit und üben einen physikalischen Dehnungsreiz auf die empfindlichen Rezeptoren der Darmwände aus. Nach einem bekannten Verfahren (DE-PS 1 103 520) werden die Samen fein vermahlen, mit Wasser zu einem viskosen Brei angeteigt und in Stangform getrocknet, zerkleinert und schließlich dragiert.

Die Wirkung der Früchte der *Senna angustifolia* als pflanzliches Abführmittel ist ebenfalls bekannt. Man kennt auch Laxativa, die beide Wirkungsprinzipien enthalten, bei denen somit die physikalische Wirkung der Plantagosamen durch das pharmakologisch anregende Wirkprinzip der Inhaltsstoffe der Sennesfrüchte unterstützt wird, um eine bessere Gesamtwirkung zu erreichen.

Bei Anwendung derartiger Kombinationspräparate werden jedoch oft unerwünschte Nebenwirkungen beobachtet, die auf einen zu starken Reiz der Schleimhäute bei massierter Einwirkung der alkali-empfindlichen und oxadationsanfälligen Inhaltsstoffe der Sennesfrüchte (Sennoside) und nachteilige Effekte von Abbauprodukten der Sennoside zurückgehen.

228725 6

2

58 711/12

- 5 -

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung von neuen Abführmitteln, mit denen eine länger anhaltende milde Wirkung erzielt wird und nachteilige Nebenwirkungen weitgehend ausgeschlossen werden.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine Präparatform zu entwickeln, bei der das Mahlprodukt von Fructus Sennae vor einem vorzeitigen Angriff geschützt und durch eine verzögerte Freigabe der Sennoside eine länger anhaltende mildere Wirkung erzielt wird.

Das demgemäß entwickelte erfindungsgemäße Abführmittel auf der Basis von vermahlenden Plantagosamen und Sennafrüchten ist im wesentlichen dadurch gekennzeichnet, daß die Sennafruchtteilchen weitgehend von aufgetrocknetem Plantagosamen-Mahlproduktschleim umschlossen sind.

Im erfindungsgemäßen Laxativum liegen also beide Arzneimittelkomponenten nicht mechanisch isoliert nebeneinander vor, sondern die Partikeln der vermahlenden Sennesfrüchte sind von einer "Schutzschicht" aus den Schleimstoffen der Plantagosamen-Mahlprodukte umgeben. Durch diese Umhüllung werden die Sennoside weitgehend vor unerwünschten Veränderungen geschützt und ihre Freigabe stark verzögert, so daß eine länger anhaltende retardierende mildere Wirkung erzielt wird.

Diese Schutzwirkung kann noch zusätzlich stabilisiert und verstärkt werden, wenn man dem Gemisch der beiden vermahlenden Komponenten, Plantaginis Semen ovatae und Fructus Sennae angustifoliae, im Verlaufe der Vermahlung von Plantagosamen verlorengegangene geringe Anteile an Samenschalen zwecks Restitution wieder zugibt. Diese Husks besitzen im Vergleich zum vermahlenden Plantagosamen als Mahlprodukt auf Grund der in ihnen in höherer Konzentration vorhandenen Schleimstoffe eine weit größere Quellfähigkeit: So ergaben Messungen der Quellungszahl nach DAB 8, Seite 24, an je 30 Proben einen Mittelwert von 57 ml je Gramm für gemahlene Plantagosamenschalen, während für die vermahlenden Plantagosamen ein Mittelwert von 15 ml je Gramm gefunden wurde.

228725 6

4

58 711/12

- K -

Entsprechend dieser großen Quellfähigkeit der vermahlenden Plantagosamenschalen erhöht sich bei ihrem Zusatz auch die Tendenz zur Bildung der gewünschten Umhüllung der dispersen Fructus Sennae Partikeln, was für die arzneiliche Verwendung als besonders vorteilhaft erscheint.

Das Gewichtsverhältnis des Plantagosamenanteils zum Sennafruchtanteil liegt beim erfindungsgemäßen Laxativum vorzugsweise bei etwa 4 bis 5 : 1, wobei insbesondere ein Gewichtsverhältnis der Plantagosamen-, Plantagosamenschalen- und Sennafrucht-Mahlproduktsanteile von etwa 52 : 2,2 : 12,4 gewählt wird.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Abführmittel erfolgt nach einem Verfahren, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man die gesondert vermahlenden Plantagosamen und Sennafrüchte trocken vermischt, die Mischung mit möglichst wenig Wasser rasch und gleichmäßig anteigt, die angeteigte Mischung granuliert und auf einen Restfeuchtegehalt von maximal 3,5 % trocknet und das getrocknete Granulat abschließend dragiert.

Vorzugsweise werden die vermahlenden Plantagosamen und Sennafrüchte im Gew.-Verhältnis 4 : 1 bis 5 : 1 unter ergänzendem Zusatz von etwa 3 bis 4 Gew.-% gemahlenden Plantagosamenschalen mit 30 bis 40 % Wasser durchgearbeitet, wobei nur eine begrenzte Quellung auftritt. In diesem angequollenen Zustand sind die Schleimstoffe der vermahlenden Plantago ovata Samenschalen (Husks) auf Grund der ausreichenden Immobilisierung des Wassers in den Quellschichten zur Spreitung befähigt, wobei jedoch eine angemessene Weiterverarbeitbarkeit der Masse gegeben ist. Größere Wassermengen führen dagegen zu Verarbeitungsproblemen, während die Lyosphären bei Zugabe unzureichender Wassermengen nur unterschwellig ausgeprägt sind, so daß die Spreitung nicht in gewünschtem Maße erreicht wird.

228725 6

5

58 711/12

- 8 -

Vor dem Vermahlen werden die Plantagosamen und Sennesfrüchte zweckmäßigerweise bei 80 °C auf einen Feuchtigkeitsgehalt von 3,5 % getrocknet und der Sennosidgehalt der Senna-komponente durch Mischen unterschiedlicher Partien auf etwa 2,0 bis 2,5 Gew.-%, vorzugsweise 2,2 % eingestellt. Während des Vermahlens soll die Temperatur des Mahlgutes nicht über 80 °C ansteigen.

Die trocken gemischten Mahlprodukte werden zur Erzielung einer einheitlichen Anfeuchtung und Anquellung fortlaufend in kleinen Anteilen mit Wasser zusammengebracht und in einer Reihe von Mischstufen einem intensiven Vermischen unterworfen. Vorzugsweise geschieht dies in einer Anzahl von hintereinander geschalteten Schneckenmischern. Auf diese Weise wird innerhalb weniger Minuten eine gleichmäßige Anteigung und Anquellung erreicht.

Zum Zwecke der Einstellung der erforderlichen inneren Gleichgewichte zwischen den polymolekularen Schutzschichten, die durch Mucilagoschichten von vermahlenden Plantago ovata Samen und Samenschalen gebildet werden und den in ihrer Nachbarschaft befindlichen dispergierten Sennesfruchtpartikeln ist es zweckmäßig, die Weiterverarbeitung der Mischung in der Strangpresse nicht sofort vorzunehmen, sondern vorzugsweise Wartezeiten von 1 bis 2 Stunden zwischenschalten.

Das der Strangpresse zugeleitete Material wird sodann mit einem Druck von etwa 50 atü extrudiert und am Ausgang der Presse mit einem rotierenden Messer in Granulae von 2,1 bis 2,2 mm Länge zerhackt. Auch in diesem Zustand soll das Produkt einen Feuchtigkeitsgehalt in der Gegend von 35 % besitzen.

Die anschließende Trocknung erfolgt in einem Wirbelschichttrockner mit Vibrationsvorschub innerhalb von etwa

228725 6

6
- 9 -

58 711/12

25 Minuten auf Restfeuchten von nicht mehr als 3,5 % besonders zweckmäßig, wobei mit einer Lufttemperatur von 125 °C und einer Luftmenge von ca. 8000 cbm pro Stunde gearbeitet wird. Die trockenen Granulae werden gesiebt, um Granulae zu entfernen, die kleiner als 1 mm oder größer als 3 mm sind. Ihr Schüttgewicht beträgt 510 bis 530 g/l. Schließlich wird dieses Granulat mit einer Dragiersuspension zusammengebracht und zu kleinen Zuckerschicht-Dragees verarbeitet, wobei der Dragiersuspension in der Dragiertechnik allgemein übliche Hilfsstoffe zugesetzt werden können.

Eine besonders bevorzugte Ausführungsform des oben beschriebenen Produktes besteht aus

Plantago Semen ovata	52,000 Gew.-Teile
Plantago Semen ovata (Schalen)	2,200 "
Sennae Fructus angustifoliae	12,400 "
Talcum	12,459 "
Gummi arabicum	1,400 "
Ferrum Oxydatum, E 172	0,697 "
Farbindex (1956) 77492	
77499	
77491	
Tragantgummi	0,750 "
Oleum Carvi	0,035 "
Oleum Salviae	0,035 "
Oleum Menthae Piperitae	0,070 "
Paraffinum Subliquidum	0,240 "
Paraffinum Durum	0,110 "
Saccharum	17,604 "

pro 100 Gew.-Teile dragierten Granulats.

228725 6

7 58.711/12
- 10 -

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform besteht aus

Plantago Semen ovata	54,200 Gew.-Teile
Sennae Fructus angustifoliae	12,400 "
Übrige Bestandteile wie zuvor angegeben.	

Die Bakterienzahl wird während des gesamten Herstellungsganges ständig überwacht.

Die Herstellungsweise sowie Art und Menge der Bestandteile verleihen dem erfindungsgemäßen Laxativum vorteilhafte Eigenschaften im Vergleich zu den bekannten Abführmitteln dieser Art. Diese Vorteile bestehen darin, daß durch die physiologisch adäquate Quellung des Produktes der Darm die für eine optimale natürliche Darmtätigkeit erforderliche Füllung erhält und unerwünschte Nebenwirkungen wie Reizung der Magen- und Darmschleimhäute weitgehend ausgeschaltet sind und eine vorsichtige, gedämpfte Freisetzung der intakten Sennoside gewährleistet ist. Diese pharmakologisch und klinisch beobachteten besonderen Vorteile werden an Hand von Modellversuchen zur Kinetik der Sennosidfreisetzung verständlich:

Zum Nachweis der abschirmenden Hüllwirkung der aufgetrockneten Schleimstoffe von Plantagosamen(schalen)-Mahlprodukten wurden Auslaugversuche in Wasser bei 23 °C sowie künstlichem Magen- und Darmsaft (jeweils bei 37 °C) an 12,4 kg gepulverter Sennesdroge, Sennae Fructus angustifoliae (I), an Mischungen von 12,4 g gepulverter Sennesdroge und 54,2 g gemahlenem Plantagosamen (II) sowie an erfindungsgemäßen Laxativum mit 12,4 g Sennesfrucht- und 54,2 g Plantagosamen-Mahlprodukten (III) durchgeführt.

228725 6

8

58 711/12

- 14 -

Dazu wurden die vorstehend genannten Pulver jeweils in 300 ml Auslaugflüssigkeit 10 Minuten bzw. 30 Minuten lang gerührt, die Flüssigkeit durch Zentrifugieren vom Unlöslichen getrennt und lyophilisiert. Nach Ermittlung der Auswaage wurde der Gehalt an Sennosiden nach der modifizierten Methode gemäß EuAB 2 bestimmt und in Relation zu der in der eingesetzten Drogenmenge vorhandenen Sennosidmenge gesetzt. Die nachfolgende Tabelle zeigt die bei diesen Versuchen ermittelten Werte.

unters. Material	Prozentsatz der ausgelaugten Sennoside					
	Wasser		künstl. Magens.		künstl. Darmsaft	
	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 %

Diese Werte zeigen deutlich die verzögerte Freisetzung der Sennoside aus dem erfindungsgemäßen Laxativum.

Diese retardierte Freigabe der Sennoside aus dem erfindungsgemäßen Abführmittel führt jedoch keineswegs zu einer völligen Blockierung der Wirkstoffe, die vielmehr über längere Zeiten hinweg praktisch vollständig freigesetzt werden, wie der folgende in vitro Versuch zeigt:

Erfindungsgemäßes Laxativum wurde über Nacht quellen gelassen. Anschließend wurde das gequollene Material mit Wasser versetzt und fünfmal extrahiert, wobei die Wasserphase nach jeder Stunde erneuert wurde. Nach fünfstündiger Extraktion konnten rund 84 % der zu erwartenden Sennoside aus den wäßrigen Phasen isoliert werden. Die einzelnen Werte sind in der nachfolgenden Tabelle wiedergegeben.

228725 6

9
- 12 -

58 711/12

Bestimmung der Sennosidfreisetzungsrates aus gequollenem
Laxativum

Ausrührung (Extraktion)	Feststoff (g)	Sennoside (g)	gelöster Sennosidanteil (%)
1.	20,73	0,126	46,67
2.	6,56	0,051	18,89
3.	2,98	0,026	9,63
4.	1,53	0,014	5,18
5.	1,15	0,009	3,33
Summe		0,226	83,7

Bei Verwendung von künstlichem Magensaft bzw. künstlichem Darmsaft erhält man annähernd gleiche Werte.

Diese der mittleren Aufenthaltsdauer der Drogen im Magen-Darmtrakt angenäherten Versuche zeigen deutlich, daß die Sennoside der Sennesfruchtkomponente des erfindungsgemäßen Laxativum - wenn auch in erwünschter Weise verzögert - praktisch vollständig zur Auswirkung kommen können.

Die vorstehend mitgeteilten und weitere Ergebnisse, die in den Beispielen weiter unten aufgeführt sind, lassen erkennen, daß sich die erfindungsgemäßen Laxativa infolge einer sanften und von unerfreulichen Nebeneffekten freien Wirkung durch eine besonders gute Verträglichkeit auszeichnen und so insbesondere als Unterstützung zur Eliminierung bei Hämorrhoid- oder Fissur-Patienten vor und nach chirurgischem Eingriff geeignet sind. Sie können zur klinischen

228725 6

10 58 711/12

- 18 -

Regulierung für Patienten, die ans Bett gefesselt sind, über längere Zeiten hinweg angewandt werden und sind ohne Bedenken auch während der Schwangerschaft verabreichbar.

Ausführungsbeispiel

Die Erfindung wird nachstehend an einigen Beispielen näher erläutert.

Herstellungsbeispiel

Die Samen von *Plantago ovata* wurden von Verunreinigungen und Fremdsamen befreit, bei etwa 80 °C auf einen Feuchtigkeitsgehalt von 3,5 % getrocknet und auf eine Korngrößenverteilung vermahlen, die in etwa der folgenden Siebanalyse entspricht:

- 99 % feiner als 500 µm
- 85 % feiner als 400 µm
- 50 % feiner als 200 µm.

Während der Vermahlung wurde das Material nicht über 80 °C erhitzt.

Separat wurden Sennesfrüchte (*Sennae Fructus angustifoliae*) erforderlichenfalls durch Mischen unterschiedlicher Partien auf einen Sennosidgehalt von 2,2 % eingestellt. Das Vermahlen auf die der obigen Siebanalyse entsprechende Korngröße erfolgte in zwei Stufen mit einer Vorvermahlung und einer Feinvermahlung.

Die beiden Mahlprodukte wurden unter Zusatz von vermahlenden *Plantago ovata* Samenschalen mit einem Traganthträgermedium in folgenden Mengenverhältnissen trocken gemischt:

228725 6

11

58 711/12

- 14 -

104,0 kg Plantagosamen (Mahlprodukt)

24,8 kg Sennesfrüchte "

4,4 kg Plantagosamenschalen "

1,5 kg Tragant

134,7 kg

Diese Pulvermischung wurde vom Mischbehälter in den Mischtrakt einer Stangpresse überführt und kontinuierlich mit 30 bis 40 % Wasser gemischt. In diesem durchfeuchteten Zustand wurde die Masse 1 bis 2 Stunden ruhen gelassen, um einer Spreitung der Mucilago-Schichten um die Sennesfruchtpartikeln Vorschub zu leisten.

Das Material wurde dann in einer Strangpresse mit großem D-Verhältnis mit einem Druck von ca. 50 atü gepreßt und am Ausgang der Presse mit einem gesondert steuerbaren rotierenden Messer in Granulae von 2,1 bis 2,2 mm Länge zerhackt. Das feuchte Granulat zeigte einen erwünschten Feuchtigkeitsgehalt von 35 %.

Die anschließende Trocknung erfolgte in einem Wirbelschicht-trockner mit Vibrationsvorschub bis auf einen Feuchtigkeitsgehalt von nicht mehr als 3,5 % innerhalb von etwa 25 Minuten bei einer Lufttemperatur von 125 °C und einem Luftdurchsatz von 8000 m³/h.

Die trockenen Granulate wurden schließlich unter Mitverwendung einer Dargiersuspension zu Zuckerschicht-Dragees verarbeitet, wobei die Dragiersuspension außer Saccharose in der pharmazeutischen Technologie übliche aromatische Essenzen wie Pfefferminzöl, Kümmelöl und Salbeiöl sowie Pigmente enthalten kann.

Das erhaltene Laxativum wird in Tagesdosen von 1 bis 5 g bei Patienten mit Obstipation und zur Stuhlregulierung an-

228725 6

12
- 15 -

58 711/12

gewandt. Eine besonders bevorzugte Ausführungsform der erfindungsgemäßen Laxativa hat folgende Zusammensetzung:

Plantaginis Semen ovatae Mahlprodukt	52,000 kg
Plantaginis Semen ovatae Schalen "	2,200 kg
Fructus Sennae angustifoliae "	12,400 kg
Saccharum	17,600 kg
Oleum Carvi	0,035 kg
Oleum Salviae	0,035 kg
Oleum Menthae piperitae	0,070 kg
Talcum	12,459 kg
Gummi arabicum	1,400 kg
Tragant	0,750 kg
Paraffinum subliquidum	0,240 kg
Paraffinum durum	0,110 kg
Ferrum oxadatum	0,697 kg

pro 100 kg dragierten Granulats.

Dieses Produkt hat eine Quellungszahl von ca. 7,50 (mindestens 6,0) (Bestimmung nach DAB 8), ein Schüttgewicht von 0,765 bis 0,905 g/ml (Bestimmung nach DIN 53 912), Granula-Durchmesser von 1 - 3 mm und einen Sennosidgehalt von 0,25 % bis 0,31 %, bevorzugt 0,27 %. Diese Parameter sichern eine besonders gute Gesamtwirkung.

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform besteht aus:

Plantaginis Semen ovatae Mahlprodukt	54,200 kg
Fructus Sennae angustifoliae	12,400 kg
Übrige Bestandteile wie zuvor angegeben.	

Die Parameter dieser weiteren bevorzugten Ausführungsform betreffen gleiche Bereiche.

228725 6

43

58 711/12

- 46 -

Zur Prüfung der pharmakologischen Eigenschaften des erfindungsgemäßen Abführmittels wurden folgende Untersuchungen durchgeführt.

Prüfung der Toxizität und Nebenwirkungen

Die akute Toxizität wurde bei Ratten und Mäusen beiderlei Geschlechts unter Einbeziehung von je 40 Tieren geprüft. Diesen wurde das pulverisierte Laxativum mit der vorstehend angegebenen speziellen Zusammensetzung in frisch mit Wasser suspendierter Form per os verabreicht. Anschließend wurden die Tiere 8 Tage lang beobachtet.

Eine genaue Bestimmung der DL_{50} erwies sich als unmöglich, da die Toxizität des Laxativum zu gering ist. Selbst das Hundertfache der für den Menschen empfohlenen Tagesdosis führte zu keiner schädlichen Wirkung bei den Tieren. Somit können lediglich folgende Minimalwerte angegeben werden:

DL_{50} (per os) bei der Ratte: > 5 g/kg
bei der Maus: > 10 g/kg.

Zusätzlich wurde die subakute Toxizität bei Ratten und Mäusen durch (tägliche) Verabreichung von 0,5; 1,0 und 2,0 g/kg (per os) während eines Zeitraumes von 15 Tagen untersucht. Es wurde keinerlei Mortalität beobachtet.

Zur Prüfung der chronischen Toxizität wurde das Laxativum an zwei Gruppen von Sprague-Dawley Ratten beiderlei Geschlechts mit 150 g Körpergewicht in einer Dosis von 0,5 g/kg und 1,0 g/kg verabreicht. Bei den Tieren wurden Gewichtszunahme, Erythrozytenzahl, Leukozytenzahl, Differential-Blutbild, Blutzucker, Prothrombinwert, Transaminasen und Reststickstoff vor und nach der Behandlung geprüft. Dabei wurden keine merklichen Veränderungen im Vergleich zu einer unbehandelten Kontrollgruppe von Tieren festgestellt.

228725 6

74

58 711/12

- 17 -

Nach Beendigung der Untersuchungen wurden alle Tiere getötet und einer vollständigen Autopsie unterzogen: Das Gewicht von Milz, Leber, Herz, Niere, Gehirn, Nebenniere, Schilddrüse, Testis und Hypophyse zeigte keinerlei merkbare Anomalien im Vergleich zu den Kontrolltieren. Histologisch wurden praktisch keine Abweichungen hinsichtlich der Zellinfiltration, Fettinfiltration und adenomatösen Hyperplasie der Leber, der Nephrose, der Sinusoidaldilatation der Nebennieren, der Zellinfiltration des Herzens, adenomatöser Hyperplasie der Schilddrüse und Zellinfiltration der Milz und Testis beobachtet.

In weiteren Toxizitätstestreihen wurde die subakute Toxizität der erfindungsgemäßen Zusammensetzung durch 30-tägige Verabreichung an 30 aufeinander folgenden Tagen an Ratten und Hunden geprüft. Die orale Verabreichung des 5- und 10-fachen der für den menschlichen Gebrauch empfohlenen Dosis wurde von Ratten und Hunden beiderlei Geschlechts gut vertragen.

Zur weiteren Absicherung wurde die chronische Toxizität bei oraler Verabreichung an Ratten und Hunden über einen Zeitraum von 180 Tagen bestimmt. Bei diesen Untersuchungen wurde eine 2 1/2- und 5-fach höhere Dosis als für den menschlichen Gebrauch empfohlen an Sprague-Dawley Ratten und Bastardhunden beiderlei Geschlechts verabreicht, die von den Tieren gut vertragen wurde. Während und nach der Behandlung wurden bei folgenden Parametern keine Veränderungen beobachtet: Entwicklung des Körpergewichts, hämatologische, blut-chemische und urinologische Parameter, makroskopische und mikroskopische Untersuchung der Hauptorgane. Besonders zu bemerken ist, daß keine Blutung oder Geschwürbildung im Magen-Darm-Trakt aufgetreten ist.

228725 6

15

58 711/12

- 18 -

Untersuchungen beim Kaninchen mit einer täglichen Verabreichung von 1,0 g/kg (per os) über 6 Wochen hinweg an männliche und weibliche Tiere zeigten keine schädlichen Wirkungen hinsichtlich des Körpergewichts, der Erythrozyten- und Leukozytenzahl, des Differential-Blutbildes, Reststickstoffs und Blutzuckers an.

Die teratogene Wirkung des erfindungsgemäßen Laxativum wurde bei Ratten und Kaninchen mit täglichen Dosierungen von 1 g/kg (per os) geprüft, die vom 7. bis zum 21. Tag der Gestatio bei der Ratte und vom 7. bis 15. Tag der Gestatio beim Kaninchen verabreicht wurden. Die Föten wurden den Tieren am 21. bzw. 27. Tag entnommen und untersucht. Eine spezifische teratogene Wirkung des erfindungsgemäßen Laxativum wurde nicht festgestellt, und offensichtlich hat das Laxativum keinen Einfluß auf die embryonale Entwicklung.

Prüfung der laxativen Wirkung

Zur Untersuchung der abführenden Wirkung wurden Einzeldosen von 2,5 bzw. 5 g/kg (per os) des erfindungsgemäßen Laxativum Mäusen bzw. Ratten verabreicht. 3 bis 4 Std. nach der Verabreichung wurde eine deutliche, dosisabhängige Wirkung mit Vermehrung und Erweichung der Faeces beobachtet.

Der Einfluß des Laxativum auf die intestinale Motilität und auf die Passagedauer des Darminhalts wurde an Sprague-Dawley Ratten beiderlei Geschlechts mit einem Gewicht von 240 g geprüft. An Gruppen von je 10 Tieren wurden nach einem 24-stündigen Nahrungsentzug 22 ml/kg einer wäßrigen Suspension mit 10 % Tierkohle und 0,5 % Carboxamethylcellulose sowie 2,5 bzw. 5 g/kg des zu prüfenden Laxativum verabreicht. 40 Minuten nach der Verabreichung wurden die Tiere getötet und die Gesamtlänge des Dünndarms sowie die mit

228725 6

16

58 711/12

- 79 -

Suspension gefüllte Länge hiervon gemessen. Folgende Ergebnisse wurden erhalten:

Behandlung	Dosis (g/kg)	Darmfülllänge (cm)
---	--	56 $\pm$ 4,4
Laxativum	2,5	79 $\pm$ 6,2
Laxativum	5	86 $\pm$ 6,8

In weiteren Versuchsreihen wurde die abführende Wirkung des erfindungsgemäßen Laxativum durch Verabreichung in unterschiedlichen Dosen an Mäuse bzw. Ratten untersucht. Folgendes Prüfverfahren wurde angewandt:

Für die Untersuchungen wurden gleich viel männliche und weibliche Mäuse (Stamm: Swiss) mit einem mittleren Körpergewicht von 24 g und gleich viel männliche und weibliche Sprague-Dawley Ratten mit einem mittleren Körpergewicht von 230 g verwendet.

Nach 3-stündigem Nahrungsentzug wurden die Tiere in einem Käfig mit Einzelabteilen untergebracht, dessen Boden mit Filterpapier ausgelegt war, um die Fäkalien der einzelnen Tiere sammeln zu können. Die Tiere, die weichen Stuhl ausscheiden, wurden aus dem Versuchsprogramm entfernt. Die verbleibenden Tiere wurden im Behandlungskäfig untergebracht. Ihnen wurden oral (mittels einer Oralspritze) 2,5 bzw. 5 g/kg des Laxativum verabreicht.

In regelmäßigen Zeitintervallen bis 8 Std. nach der Verabreichung wurden Zahl und Art der Faeces bzw. Fäkalienkügelchen notiert, die von den Tieren ausgeschieden wurden. Die Ergebnisse sind in den nachfolgenden Tabellen zusammengefaßt (in denen durch "Lax." die Verabreichung von erfindungsgemäßem Laxativum bezeichnet wird).

228725 6

17

58 711/12

- 20 -

Prüfung der abführenden Wirkung bei der Ratte

n Behandlg. g/kg	Beobachtungszeit (Std. n. Verabreichung)							
	2		4		6		8	
	H	W	H	W	H	W	H	W
10 Kontrolle -	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 = harte Faeces; angegeben sind die Anzahl der Fäkalien-
W = weiche Faeces; kügelchen / Ratte.

Prüfung der abführenden Wirkung bei der Maus

n Behandlg. g/kg	Beobachtungszeit (Std. n. Verabreichung)							
	2		4		6		8	
	H	W	H	W	H	W	H	W
20 Kontrolle -	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
20 Lax. 5	2,6	3,4	4,4	5,6	4,6	8,2	4,6	9,8

Ferner wurde das Verhältnis der Anzahl der Tiere mit weichen Faeces zur Gesamtzahl der behandelten Ratten bzw. Mäuse bestimmt.

n Behandlg. g/kg d. Ratten	Stunden nach Verabreichung			
	2	4	6	8
10 Kontrolle -	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

Bei diesen Tieren erreicht man offensichtlich bei einer Dosierung über 2,5 g/kg die obere Grenze bezüglich Wirkung.

228725 6

18

58 711/12

- 24 -

n	Behandlg. der Mäuse	g/kg	Stunden nach Verabreichung			
			2	4	6	8
20	Kontrolle	-	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

Die Ergebnisse zeigen die deutliche abführende Wirkung des erfindungsgemäßen Laxativum, die sich in einer Zunahme der Stuhlentleerung und einer beträchtlichen Erhöhung der Anzahl der weichen Fäkalienkügelchen im Vergleich zu den harten Fäkalienkügelchen äußert.

Schließlich wurde bei einer Überprüfung der choleretischen Wirkung des erfindungsgemäßen Laxativum praktisch keine bedeutsame Wirkung festgestellt, woraus geschlossen wird, daß das erfindungsgemäße Produkt keine choleretische Wirkung besitzt.

Die tägliche Nahrungsaufnahme wurde ebenfalls untersucht; es wurde dabei praktisch keine Veränderung festgestellt.

Bei einem Diuresetest wurde eine Verminderung der Nieren-Sekretion beobachtet, die mit der Erhöhung der enteralen Flüssigkeitsausscheidung zusammenzuhängen scheint.

Das in Dosen von 1,0 und 2,0 g/kg an männliche Ratten von 280 g Körpergewicht verabreichte Produkt ergab keine merklichen Veränderungen des arteriellen Blutdrucks und der Herztätigkeit. Auch wurden keine entzündlichen Veränderungen im Magen-Darm-Bereich festgestellt.

Zusammenfassend läßt sich an Hand der Untersuchungsergebnisse feststellen, daß die erfindungsgemäße Zusammensetzung eine außerordentlich niedrige Toxizität besitzt, die so

gering ist, daß eine in vivo Messung der DL_{50} -Werte scheitert, da selbst das Hundertfache der für den menschlichen Gebrauch empfohlenen Dosis von den Versuchstieren noch gut vertragen wird.

Toxische Wirkungen oder Unverträglichkeiten wurden nicht beobachtet, sondern lediglich die gewünschte abführende Wirkung, d. h., die pharmakologische Haupteigenschaft. Ferner wurden keine entzündlichen Veränderungen im Magen-Darm-Bereich der Tiere festgestellt, die mit einer hohen Dosis des Laxativum behandelt oder einer Langzeitbehandlung mit demselben unterworfen worden waren. Dies wird als überraschend betrachtet, da häufig entzündliche Veränderungen bei Tieren beobachtet werden, die Abführmittel erhalten haben.

Bei trächtigen Tieren führt die Verabreichung des erfindungsgemäßen Laxativum zu keinerlei Veränderungen in der normalen Entwicklung der Föten, deren Anzahl, Gewicht und Erscheinungsbild völlig mit den entsprechenden Daten und Befunden der Kontrolltiere übereinstimmen.

Die abführende Wirkung des Mittels zeigt sich 3 bis 4 Stunden nach der Verabreichung an die Versuchstiere. Sie ist direkt dosisabhängig und äußert sich in einer Beschleunigung der Durchgangszeit des Darminhalts sowie einer Vermehrung und Erweichung der Stühle.

Diuresetests bei behandelten Tieren ergaben eine Verminderung der Harnausscheidung, die mit der Zunahme der enteralen Flüssigkeitsausscheidung zusammenhängen kann. Es wurden keine Veränderungen der Gallenabsonderung, der Funktion der glatten Muskulatur, des arteriellen Blutdrucks, oder der Herztätigkeit festgestellt. Die tägliche Nahrungsaufnahme wurde ebenfalls nicht durch die Verabreichung des erfindungsgemäßen Laxativum beeinflusst.

228725 6

20
- 23 -

58 711/12

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung eines Abführmittels auf der Basis von Plantagosamen und Sennafrüchten, gekennzeichnet dadurch, daß man die gesondert vermahlenden Plantagosamen und Sennafrüchte trocken vermischt, die Mischung mit möglichst wenig Wasser rasch und gleichmäßig anteigt, die anteigte Mischung granuliert und auf einen Restfeuchtegehalt von maximal 3,5 Gew.-% Wasser trocknet und das getrocknete Granulat abschließend dragiert.
2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß der Wassergehalt der anteigten Masse 30 bis 40 Gew.-%, bezogen auf die feuchte Gesamtmasse, ausmacht.
3. Verfahren nach Punkt 1 oder 2, gekennzeichnet dadurch, daß das Anteigen unter stetigem Zusammenführen relativ kleiner Mengen an Mahlproduktmischung und Wasser in mehreren hintereinander geschalteten Mischstufen in mehreren Schneckenmischern erfolgt.
4. Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 3, gekennzeichnet dadurch, daß die Granulation in einer Strangpresse mit großem D-Verhältnis und einem separat steuerbaren Hackmesser am Ausgang der Presse erfolgt.
5. Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 4, gekennzeichnet dadurch, daß die Granulation bei etwa 50 atü und auf Teilchengrößen im Bereich von etwa 2 bis 2,5 mm erfolgt.
6. Verfahren nach einem der vorangehenden Punkte, gekennzeichnet dadurch, daß das Granulat etwa 0,5 Stunden in einer Wirbelschicht im Luftstrom getrocknet wird.

228725 6

21

58 711/12

- 24 -

7. Verfahren nach einem der vorangehenden Punkte, gekennzeichnet dadurch, daß die Plantagosamen und Sennafrüchte gesondert auf eine Korngrößenverteilung mit etwa
99 % feiner als 500 µm
85 % feiner als 400 µm
50 % feiner als 200 µm
vermahlen werden.
8. Verfahren nach einem der vorangehenden Punkte, gekennzeichnet dadurch, daß die vermahlenen Plantagosamen (I) und Sennafrüchte (II) im Mischungsverhältnis von etwa 4 bis 5 : 1 (I : II) vermischt werden.
9. Verfahren nach einem der vorangehenden Punkte, gekennzeichnet dadurch, daß der Sennosidgehalt der Sennafrüchte vor dem Vermahlen durch Mischen unterschiedlicher Partien auf einen Standardwert im Bereich von 2,0 - 2,5 Gew.-%, vorzugsweise von 2,2 Gew.-% eingestellt wird.
10. Verfahren nach einem der vorangehenden Punkte, gekennzeichnet dadurch, daß das Vermischen der Mahlprodukte unter Zusatz von vermahlenen Plantagosamenschalen insbesondere in Mengen von etwa 3 bis 4 Gew.-% der Mischung erfolgt.
11. Verfahren nach einem der vorangehenden Punkte, gekennzeichnet dadurch, daß die angeteigte Masse in der Strangpresse vor dem Extrudieren 1 bis 2 Stunden abgelagert wird.