

UNIVERSITÄT LEIPZIG

Veterinärmedizinische Fakultät

Institut für Pharmakologie, Pharmazie und Toxikologie

Zwickauer Str. 55, 04103 Leipzig Tel. 8827252 Fax. 8827260

Pharmakologisch-toxikologisches Gutachten

für die Nachzulassung von

"Humocarb, formuliert"

Pharmawerk Weinböhla GmbH

Wissenschaftliche Leitung und Bearbeitung:
Prof.Dr.med.vet.habil.et Dipl.-Chem. M. Kühnert

Wissenschaftliche Mitarbeit:
Dr.med.vet. N. Lange

Das Gutachten umfaßt 14 Blatt mit einem Literaturverzeichnis von 3 Blatt.

Leipzig , am 01. 11. 1993

Gliederung des Gutachtens

0. Kurzcharakteristik des Präparates
1. Zusammensetzung
2. Chemische Charakterisierung
 - 2.1. Humocarb
 - 2.2. Carboxymethylcellulose-Natrium
3. Toxizitäten
 - 3.1. Akute Toxizität
 - 3.2. Subakute Toxizität
 - 3.3. Chronische Toxizität
 - 3.4. Weitere Toxizitätseigenschaften
4. Pharmakodynamik
 - 4.1. Schleimhautabdeckende Wirkung
 - 4.2. Antiphlogistische Wirkung
 - 4.3. Adsorptive und toxisch depressive Wirkung
 - 4.4. Antibakterielle Wirkung
5. Pharmakokinetik
6. Nebenwirkungen
7. Wechselwirkungen
8. Wartezeiten
9. Indikation, Dosierung, Applikationsart
10. Gutachterliche Stellungnahme

Pharmakologisch-toxikologisches Gutachten für die Nachzulassung von "Humocarb, formuliert"

0. Kurzcharakteristik des Präparates

"Humocarb, formuliert" wird nach patentrechtlich geschützten Verfahren hergestellt (Kühnert, 1975) und entsteht als erste Anreicherungsstufe bei der Herstellung von medizinisch verwendbaren nativen Huminsäuren aus Braunkohle spezifischer Lagerstätten. Veterinärmedizinisch wird "formuliertes Humocarb" als spezifisches Antidiarrhoikum und als Arzneimittel-Vormischung für Fütterungsarzneimittel besonders zur Therapie nicht infektiös, aber auch mikrobiell bedingter Magen-Darm-Erkrankungen und als Diätetikum eingesetzt.

1. Zusammensetzung

100 g "Humocarb, formuliert" enthalten:

99,4 g Humocarb (Huminsäuregehalt 55 ± 10 %)

0,6 g Carboxymethylcellulose-Natrium

2. Chemische Charakterisierung

2.1. Humocarb

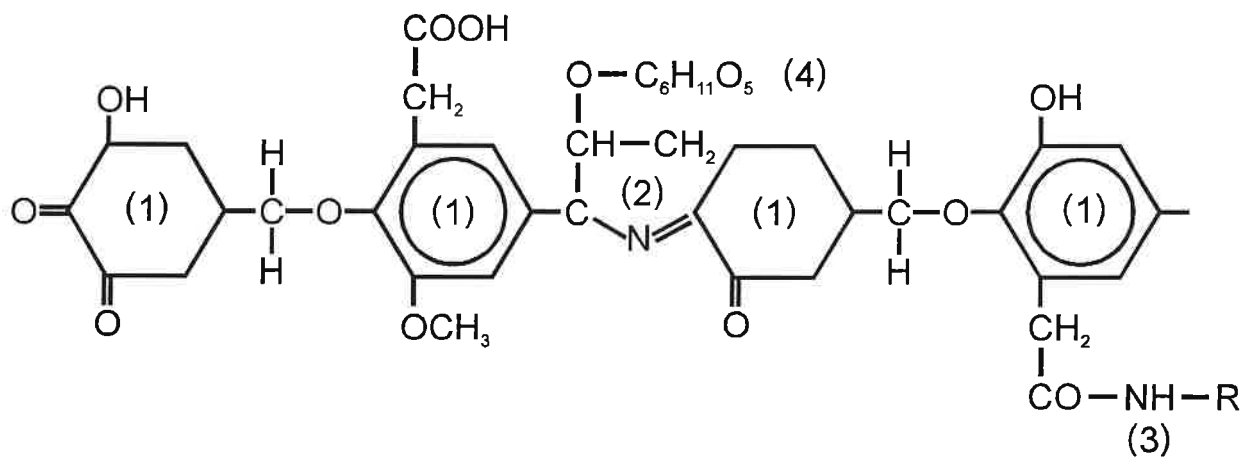
Humocarb ist ein braun-schwarzes amorphes Pulver, welches ein Gemisch aus Huminsäuren und Natriumhumaten darstellt und auf einen Huminsäuregehalt von 55 ± 10 % (bezogen auf die wasserfreie Substanz) standardisiert ist. Die entsprechenden Gehalte an Wasser sind mit maximal 30 % bzw. der Aschegehalt mit maximal 20 % bezogen auf die wasserfreie Substanz festgelegt.

Die pH-Werte schwanken zwischen 5,5 und 7,8.

Humocarb ist unlöslich in Wasser und zeigt stark hydrophobes Verhalten. Zur Verbesserung der pharmakologischen Wirksamkeit und spezieller Unzulänglichkeiten (z.B. Hydrophobie) können im

Rahmen des Herstellungsprozesses von Humocarb in wäßriger Lösung in bestimmten Stufen polyvalente Muzine, wie beispielsweise Traganth, Ultraquellcellulose, Dextrane, Polyvinylacetat oder Polyvinylpyrrolidon zugesetzt werden (Kühnert u. Lange, 1990).

Weitere chemische Eigenschaften des Humocarb sind weitgehend mit denen der Naturstoffklasse der Huminsäuren identisch. Dazu gehören u. a. der dreidimensionale Aufbau der Moleküle mit zwei typischen Strukturbezirken (ein zentraler Kern mit hohem Aromatizitätsgrad vorwiegend aus iso- und heterocyclischen 5- und 6- Ringstrukturen und eine Peripherie aus nicht oder nur wenig umgeformten Metaboliten, hauptsächlich Aminosäuren, Peptide und Kohlenhydrate) und das Vorhandensein zahlreicher funktioneller Gruppen (Carboxyl-, Amino-, Sulfhydryl-, Carbonyl- und Hydroxygruppierungen). Huminsäuren haben schwache polyfunktionelle Säureeigenschaften mit pH-Werten zwischen 4 und 5,5. Für die chemische Struktur werden Näherungsmodelle angegeben (z. B. Kickuth, 1972, und Dragunowa, 1982, s. Abb. 1).



- 1 - aromatische Kette mit phenolischer Struktur
- 2 - N-haltige heterozyklische Anteile
- 3 - N-haltige Seitenkette
- 4 - Kohlehydratanteil

Abb. 1: Strukturvorschlag für Huminsäuren (Dragunowa, 1982)

Weitere Angaben zu spezifischen chemischen Huminsäureeigenschaften sind u. a. bei Ziechmann (1961 und 1980), Wildenhain (1969) und Kühnert (1979) zu finden.

2.2. Carboxymethylcellulose-Natrium

Carboxymethylcellulose-Natrium wird im Präparat "Humocarb formuliert" als Formulierungshilfsstoff eingesetzt und hat keinen negativen Einfluß auf die pharmakologisch-toxikologischen Eigenschaften von Humocarb.

Carboxymethylcellulose-Natrium (Carboxymethylcellulosum natricum; DAB 10, 1991) ist das Natriumsalz einer partiell O-carboxymethylierten Cellulose. Berechnet auf die Trockensubstanz sind Natriumkonzentrationen von 6,5 bis 10,8 % enthalten. Die weiße bis fast weiße, körnige Substanz ist nach dem Trocknungsprozeß hygroskopisch und geruchlos. In Aceton, wasserfreiem Ethanol, Ether und Toluol ist Carboxymethylcellulose-Natrium praktisch unlöslich. Das körnige Pulver läßt sich aber in Wasser leicht dispergieren und gibt kolloidale Lösungen. Im "formulierten Humocarb" wirkt es bindend und hydrophilisierend.

3. Toxizitäten

3.1. Akute Toxizität

Für definiert hergestellte Huminsäureverbindungen, wie z. B. "formuliertes Humocarb", sind bei oraler Anwendung keine toxischen Eigenschaften gegenüber Warmblütern nachgewiesen worden. Die orale akute LD₅₀ liegt geschlechts- und altersunabhängig z. B. bei Laboratoriumsratten über 11500 mg/kg KM (Kühnert, 1979; Kühnert u. Mitarb., 1989). Im Gegensatz zur enteralen Unbedenklichkeit müssen Huminsäuren bei parenteraler Applikation jedoch als toxisch eingestuft werden.

So konnten für die Ratte nach intravenöser (i.v.) Verabreichung akute LD₅₀- Werte zwischen 54,8 und 58,5 mg/kg KM, für die Maus von 77,9 bis 90,8 mg/kg KM ermittelt werden (Hajo, 1978). Nach intraperitonealer Applikation von Huminsäuren an Ratten wurde eine akute Toxizität (LD₅₀) im Bereich von 163,5 - 205,8 mg/kg KM festgestellt.

Signifikante Geschlechtsunterschiede bestehen nicht. In Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren (z. B. Mikroklima, Inzuchtgeneration) erweisen sich Huminsäuren z. T. sogar als noch höher toxisch. Scheinert (1984) gibt z. B. eine akute LD₅₀ nach i.p.-Verabreichung an Ratten von 117,75 - 136,78 mg/kg KM und nach i.v.-Gabe von 35,37 - 44,39 mg/kg KM an.

Für den intramuskulären (i.m.) Applikationsweg liegen bisher keine Werte zur akuten Toxizität vor. Es konnte jedoch nachgewiesen werden, daß die Verabreichung von 1 mg/kg KM an Kaninchen ohne signifikante Veränderungen hämatologischer, klinisch-chemischer und von Verhaltensparametern toleriert wird (Hensel u. Amaruju, 1986).

3.2. Subakute Toxizität

Die Unbedenklichkeit der Huminsäuren bei oralem Einsatz kann auch bei Verabreichung über Zeiträume zwischen 30 und 90 Tagen bestätigt werden. Männliche und weibliche Laboratoriumsratten zeigten z. B. nach täglicher Verabreichung von 100 - 1000 mg/kg KM Huminsäurekonzentrat (HSK)

bzw. seines Natriumsalzes (Na-HSK) (wasserlösliches Produkt) keine klinischen Störungen oder Änderungen im Verhalten. Diese Befunde konnten unabhängig vom Lebensalter der Tiere erhoben werden (Kühnert, 1979).

Die toxikologische Unbedenklichkeit konnte auch in Untersuchungen an Hunden (Beagle) nach täglicher Verabreichung im Futter (300 mg/kg KM HSK bzw. Na-HSK über 90 d) bestätigt werden. Da von einer generellen Übereinstimmung der toxikologisch relevanten Eigenschaften nativer Huminsäuren ausgegangen werden kann, sind diese Ergebnisse auch auf das Produkt "Humocarb formuliert" übertragbar.

Es liegen darüber hinaus auch Resultate aus Untersuchungen mit Humocarb enthaltenden Tierarzneimitteln (Dysticum bzw. Kalumat) vor, die die o. g. Aussagen bestätigen.

So blieb die Verabreichung von 100 bzw. 300 - 500 mg/kg KM Dysticum täglich über 28 bzw. 30 Tage an Kälber und Jungrinder genauso ohne negative Auswirkungen auf die Tiere (Voigt, 1982), wie die tägliche Zufuhr von 100 bzw. 500 mg/kg KM an Mastläufer über 90 Tage (Golbs, 1983).

3.3. Chronische Toxizität

Da oral verabreichte Huminsäuren keiner bzw. nur einer sehr geringen enteralen Resorption unterliegen, sind auch nach Langzeitapplikation (30 bis max. 120 d) im Futter keine Nebenwirkungen oder Intoxikationserscheinungen zu beobachten. Dies ist in Untersuchungen an Labortieren, Hunden und Kälbern sowie Jungrindern beschrieben worden (Kühnert, 1979; Voigt, 1982). Beispielsweise wurden Dosierungen von 5000 mg/kg KM Kalumat täglich bis zum 28. Lebenstag mit anschließender Verdopplung der Dosis bis zum 120. Lebenstag von Kälbern symptomlos toleriert. Jungrindern (Alter: 13 Wochen) konnten 1000 mg/kg KM über 30 Tage und anschließend 2500 bis 10000 mg/kg KM bis zum 100. Versuchstag ins Futter eingemischt werden, ohne Veränderungen klinisch-chemischer oder klinischer Parameter hervorzurufen (Voigt, 1982).

3.4. Weitere Toxizitätseigenschaften

Huminsäuren (spez. Humocarb) beeinflussen nach oraler Gabe weder das allgemeine Fortpflanzungsgeschehen der Muttertiere noch die Embryonalentwicklung von Ratten negativ. Dies konnte nach oraler (500 - 1000 mg/kg KM) bzw. i.p.-Applikation (50 bzw. 25 mg/kg KM) von Natriumhumat (wichtiger Bestandteil des Humocarb) anhand einer ungestörten Verhaltens- und Trächtigkeitsentwicklung sowie fehlender klinischer Symptome festgestellt werden.

Signifikante Differenzen zwischen huminsäurebehandelten Tieren und unbeeinflussten Kontrollgruppen waren auch bezüglich solcher Parameter wie Anzahl der Resorptionen, Masse der Feten,

Scheitel-Steiß-Länge der Feten u. a. nicht zu ermitteln, (Polo, 1980; Kühnert u. Mitarb., 1981; Golbs u. Mitarb., 1982), so daß embryotoxische Eigenschaften von Huminsäuren ausgeschlossen werden können.

Das Fehlen mutagener Eigenschaften von Huminsäuren konnte mit Hilfe verschiedener in vitro-Systeme nachgewiesen werden. Bis zu einer Konzentration von 15000 µg/ml erwies sich Na-Humat z. B. weder in den permanenten Zelllinien RK (rabbit kidney) und BHK (baby hamster kidney) noch in der diploiden humanen Fibroblastenzelllinie als mutagen. Es trat keine Erhöhung der Spontanabberationsrate auf. Auch im Zellkulturtest mit einer FAF-Zelllinie des Chinesischen Hamsters konnte durch Einwirkung verschiedener Na-Humat-Konzentrationen kein genotoxischer Effekt in Form von erhöhten SCE's (sister chromatide exchanges) oder Chromosomenabberationen induziert werden (Wildführ, 1986). Na-Humat induziert darüber hinaus auch im AMES-Test und im Platteninkorporationstest unter Verwendung der Salmonella typhimurium-Teststämme TA 98 und TA 100 keine genotoxische Aktivität (Grummt, 1987).

Teratogene, karzinogene oder spermatotoxische Eigenschaften können ebenfalls mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden (Kühnert u. Lange, 1990).

Huminsäuren sind letztendlich auch hinsichtlich ihrer Haut- und Schleimhauttoxizität als unbedenklich einzustufen. Konzentrationen bis zu 10 % wurden nach täglichen Einträufeln in das untere Augenlid vom Kaninchen (0,1 ml über 8 Tage) ohne Entzündungserscheinungen der Konjunktiven, der C.ornea oder der Iris vertragen. Die Schleimhautverträglichkeit des "Humocarb formuliert" wird zudem durch die Formulierung mit Carboxymethylcellulose-Natrium noch verbessert.

4. Pharmakodynamik

Die pharmakologischen Wirkungsrichtungen des "formulierten Humocarb" lassen sich wie folgt charakterisieren:

- schleimhautabdeckend
- antiphlogistisch
- adsorptiv und toxisch depressiv
- antibakteriell

4.1. Schleimhautabdeckende Wirkung

Huminsäuren führen im gesamten Magen-Darm-Kanal zu einer guten filmartigen Abdeckung von Mukosazellen und peripheren Kapillaren. Grundlage für diese Eigenschaft bildet die makrokolloidale Struktur der Huminsäuren (Golbs, 1983; Götze, 1986). Zwischen den einzelnen Abschnitten des

Verdauungskanals (Magen, Duodenum, Jejunum, Ileum, Caecum, Colon, Rectum) bestehen nur vernachlässigbare Unterschiede. Der homogene Huminsäurefilm verhindert oder vermindert vor allem eine Resorption toxischer Substanzen (Bakterientoxine, Schadstoffrückstände aus dem Futter, schädigende Mikroorganismen u. a.).

Letztendlich trägt auch die Ruhigstellung peripherer Nervenendigungen durch Huminsäuren zur schnellen Wiederherstellung des physiologischen Darmtonus bei.

4.2. Antiphlogistische Wirkung

Huminsäureformulierungen weisen bei oraler, dermaler und subkutaner Applikation wirksame antiphlogistische Eigenschaften auf. Im Rattenpfotenödemtest bewirkt z. B. "Humocarb formuliert" im Vergleich zu unbehandelten Tieren bzw. gegenüber mit dem bekannten sehr effektiven Antiphlogistikum DMSO behandelten Ratten eine deutlich bessere zeitabhängige Verzögerung der Ödementwicklung bzw. eine beschleunigte Rückbildung ödematöser Veränderungen (Klößing u. Mitarb., 1968; Kühnert u. Mitarb., 1989).

Die Ursache für diese Huminsäureeffekte ist noch nicht vollständig geklärt, sie wird z. Zt. den flavonoiden Strukturelementen in den Huminsäuren zugeschrieben.

4.3. Adsorptive und toxisch depressive Wirkung

Huminsäuren entfalten in Abhängigkeit von der jeweiligen Konzentration und Formulierung unterschiedlich starke detoxifizierende Effekte gegenüber einer Vielzahl von Noxen. Diese toxisch depressiven Effekte sind im wesentlichen auf die hohen Adsorptionseigenschaften, auf komplexbildende und/oder Ionenaustauscheigenschaften der Huminsäuren zurückzuführen. Kennzeichnend für die Bindungsprozesse verschiedener Noxen an Huminsäuren ist ihre relativ hohe Intensität und Dynamik (Chemisorption), da neben den rein physikalischen Adsorptionsreaktionen auch chemische Prozesse ablaufen.

Adsorptive Effekte sind u. a. gegenüber Organophosphaten (z. B. Parathionmethyl Nitrat/Nitrit, Fluoriden, DDT und seinen Metaboliten, Lindan, Carbaryl, Warfarin und verschiedenen Schwermetallen nachgewiesen worden (Kühnert, 1979; Fuchs u. Mitarb., 1982; Fuchs u. Mitarb., 1986; Gaede, 1986). Humocarb erwies sich in diesem Zusammenhang z. B. besonders aktiv gegenüber Parathionmethyl und Lindan, während die Toxizität von DDT und Carbaryl weniger stark beeinflusst wurde.

4.4. Antibakterielle Wirkung

Huminsäuren weisen in vivo und in vitro antibakterielle Effekte auf. Der Wirkungsgrad ist dabei vor allem vom jeweiligen Huminsäureprodukt, von der Art der Formulierung, der Konzentration und der Art des Testkeimes abhängig. So war es bei der bakteriellen Untersuchung von Darminhaltsproben von Ratten nach oraler Humocarb-Applikation nur in der Tendenz möglich, eine Verminderung der aeroben Gesamtkeimzahl und der Streptokokkenzahl festzustellen (Bergmann u. Voigt, 1979).

Bezüglich coliformer Keime war die keimreduzierende Wirkung in vitro schwach vorhanden. Gleiches traf für die in vitro-Bewertung gegenüber aeroben Keimen zu. Andererseits konnten im vivo-Versuch in verschiedenen bakteriellen (*E. coli*, *Salm. typh.*, *Salm. cholerae suis*, *Staph. aureus* SG 511 u. a.) sowie auch viralen Testsystemen (Herpes simplex-Virus Typ 1, Adeno-virus 2, ECHO-Viren, Rota-Virus) bis zu 100 % Wachstumshemmung beobachtet werden (Klöcking u. Sprössig, 1972; Thiel u. Mitarb., 1977; Ansorg u. Rochus, 1978; Sprössig u. Klöcking, 1982 und 1984), wenn verschiedene Huminsäureformulierungen eingesetzt wurden (Humocarb und Na-Humate).

Für Humocarb betrug diese Konzentration in den bakteriellen Testsystemen 6 %. Konzentrationen von 50 µg/1 Na-Humat z. B. führten zur vollständigen Hemmung von Herpes simplex-Virus Typ 1.

Offensichtlich beeinflussen Huminsäuren auf katalytischem Wege vor allem den Kohlenhydrat- und Proteinstoffwechsel der Mikrobenzellen und bewirken damit eine direkte Schädigung, wobei für die Diffusion ins Zellinnere wahrscheinlich ein Transmitter notwendig ist. Eine interionische Bindung hochmolekularer Eiweißfraktionen wird als ein zweiter antimikrobieller Wirkungsmechanismus diskutiert.

5. Pharmakokinetik

Wie für alle oral verabreichten nativen Huminsäureprodukte ist auch die Pharmakokinetik von Humocarb auf dessen Eigenschaften und Wirksamwerden im Magen-Darm-Kanal beschränkt. Es erfolgt zunächst eine filmartige Verteilung auf der Intestinalschleimhaut mit Ablagerungen auf den Zottenspitzen. Letztendlich dringen Huminsäuren bis in die Tiefe der Darmkrypten vor (Golbs, 1983; Götze, 1986).

Obwohl graduelle Unterschiede zwischen den verschiedenen Huminsäureprodukten bestehen, kann davon ausgegangen werden, daß maximal 6 h nach oraler Applikation nur noch geringe Konzentrationen bzw. Spuren von Huminsäuren im Magen nachweisbar sind. Im Darmkanal selbst ist die Wanderungsgeschwindigkeit der Huminsäuren relativ gering. Dies beruht u. a. auf der hohen Affinität zu Eiweißstrukturen. Im Durchschnitt sind Huminsäuren 48 h, z. T. länger, im Darm zu finden. Für die konkrete Verteilung im Darm kann generell als gesichert gelten, daß feine Partikel (geringe Korngröße) tiefer in den Schleim bzw. die Darmkrypten einwandern und sich gleichmäßiger verteilen als gröbere.

Mit hoher Sicherheit kann eine Metabolisierung von Huminsäuren außerhalb des Darmlumens auf Grund der nahezu fehlenden Resorption ($< 1\%$ der applizierten Mengen; Kühnert, 1979 u. a.) vernachlässigt werden. Durch die Formulierung des Humocarb mit Natrium-Carboxymethylcellulose (Na-CMC) wird erreicht, daß die Huminsäuresubstanz für die Wirkung an der Schleimhaut des Verdauungskanals besser verfügbar ist. Grundlage dafür sind die durch Na-CMC verbesserten Quell- bzw. Emulsionseigenschaften und die vergleichsweise zum nichtformulierten Humocarb längere Verweilzeit im Darmkanal.

In vitro-Untersuchungen am isolierten Magen-Darm-Kanal der Ratte ergaben geringfügige Unterschiede im Resorptionsverhalten in Abhängigkeit von der jeweiligen Huminsäureformulierung und vom spezifischen Abschnitt des Verdauungskanals. Während Huminsäurekonzentrat im gesamten Digestionstrakt nahezu gleiche Resorptionseigenschaften zeigt (Resorptionsrate $< 0,05\%$), wurde z. B. Na-Humat im Dünndarm mit $0,06\%$ und im Dickdarm mit $0,07\%$ geringfügig besser resorbiert. Dies hat jedoch keine wesentlichen Änderungen der Pharmakokinetik zur Folge.

6. Nebenwirkungen

Aufgrund der nahezu ausschließlichen Wirkung von "Humocarb formuliert" nach oraler Applikation im Magen-Darm-Kanal und seiner toxikologischen Unbedenklichkeit sind Nebenwirkungen bisher nicht bekannt geworden.

7. Wechselwirkungen

Insbesondere aufgrund ihrer adsorptiven und Ionenaustauscheffekte können Huminsäuren, einschließlich "Humocarb formuliert", Interaktionen mit anderen Stoffen eingehen. Bisher liegen Untersuchungsergebnisse zu Wechselwirkungen von "Humocarb formuliert" mit Arzneiwirkstoffen, verschiedenen Spurenelementen (Schwermetalle) und ausgewählten biologisch aktiven Substanzen vor. Aus diesen Ergebnissen ist z.B. abzuleiten, daß bei gleichzeitiger Medikation von Humocarb und Sulfacloimid bzw. Furazolidon nur eine geringe oder keine gegenseitige Wirkungsbeeinflussung auftritt. Humocarb bewirkte z. B. bei Ratten nach 5-tägiger synchroner Verabreichung mit Sulfacloimid lediglich eine verzögerte Einstellung des Sulfacloimid-Blutspiegelmaximums, wobei jedoch die therapeutisch wirksame Dosis stets erreicht werden konnte (Walter, 1980). Gegenüber Furazolidon waren bei gleicher Versuchsanstellung keine Einflüsse auf die Einstellung des Blutspiegelmaximums feststellbar (Röchert u. Schmidt, 1980).

Huminsäuren besitzen allgemein eine ausgeprägte Fähigkeit zur Komplexbildung mit di- und trivalenten Metallionen. Sie sind somit potentiell in der Lage, differenziert, in Abhängigkeit von der

Huminsäureformulierung, Einfluß auf den Spurenelementhaushalt im tierischen Organismus zu nehmen.

Aus Untersuchungen mit "Humocarb formuliert" geht hervor, daß insbesondere der Kupfer- und Zinkgehalt im Blutplasma beeinflußt wird, während die Plasma-Eisenkonzentration kaum Veränderungen unterliegt. Nach 20- und 50-tägiger Humocarb-Aufnahme im Futter durch Ratten ist beispielsweise ein leichter Anstieg des Kupfergehaltes im Plasma sowie eine geringfügige Verminderung des Zinkgehaltes feststellbar, wobei sich die Konzentrationen nach 70 Tagen Huminsäureaufnahme wieder dem Niveau der unbehandelten Kontrollgruppen angleichen (Gaede, 1986).

Aus den Untersuchungsergebnissen kann geschlußfolgert werden, daß bei längeranhaltenden Huminsäureeinsatz zwar Veränderungen im Spurenelementhaushalt des Organismus möglich sind und beachtet werden müssen, daß sich diese aber offensichtlich nicht in negativen Auswirkungen auf das Tier manifestieren.

Das gute Adsorptionsvermögen von Huminsäuren als Ursache für potentielle Interaktionen mit anderen Verbindungen ist auch im Rahmen von in vitro-Versuchen bestätigt worden.

Ein wesentlicher Unterschied zu den Adsorptionsleistungen von Carbo medicinalis besteht für Huminsäuren darin, daß das Adsorptionsvermögen pH-Wert-abhängig ist. "Humocarb formuliert" zeigt im pH-Wert-Bereich von 8,0 z. B. eine höhere Adsorptionspotenz als bei pH 6,0.

"Humocarb formuliert" zeigt außerdem deutliche Wechselwirkungen mit den biologisch aktiven Substanzen Ascorbinsäure, Glucose und Arginin bei der in vitro-Ermittlung von Adsorptionsisothermen. Cholesterin wird dagegen nicht von Humocarb adsorbiert (Kühnert, 1979).

Von Bedeutung für die Wechselwirkungen zwischen Huminsäuren und Fremd-Wirkstoffen ist allgemein die Tatsache, daß die Bindung verschiedener Substanzen an Huminsäuren offensichtlich über kombinierte Adsorptions/Ionenaustauscheigenschaften chemisch gesteuert werden kann. Somit ist beispielsweise eine stufenweise Freisetzung adsorbierter Wirkstoffe möglich. Zusammenfassend sollte generell aufgrund der hohen adsorptiven Effekte von Huminsäuren eine gleichzeitige bzw. kurze Zeit nachfolgende orale Verabreichung kationisch wirksamer Arzneimittelkomponenten (z. B. Chemotherapeutika bis mindestens 6 Stunden) sowie eine orale Immunisierung mit Lebendimpfstoffen im Interesse einer sicheren Wirkung unterbleiben.

8. Wartezeiten

Aufgrund der spezifischen Resorptionseigenschaften von Huminsäuren allgemein und von "Humocarb formuliert" im speziellen entfalten diese Stoffe ihre Hauptwirkung lokal begrenzt im Magen-Darm-Kanal. Eine Metabolisierung kann mit hoher Sicherheit ebenfalls vernachlässigt werden. Huminsäuren (einschließlich "Humocarb formuliert") sind deshalb rückstandstoxikologisch und lebensmittelhygienisch unbedenklich (Kühnert u. Mitarb., 1984; Fehlhaber, 1987; Rénatus, 1987).

Die fehlende Rückstandsbildung in Organen und Geweben des tierischen Organismus nach oraler Applikation macht deshalb die Festlegung von Wartezeiten für "Humocarb formuliert" nicht erforderlich.

9. Indikation, Dosierung, Applikationsart

"Humocarb, formuliert" kann sowohl als Arzneimittel als auch als Arzneimittel-Vormischung angewendet werden. Generell ist für "Humocarb formuliert" der orale Applikationsweg vorgesehen. Dies trifft auch für die mögliche Anwendung des "Humocarb formuliert" als Tierarzneimittel zu, da einerseits die relativ hohe parenterale Toxizität die Applikationsmöglichkeiten einschränkt und andererseits die pharmakologisch-toxikologischen und pharmakokinetischen Eigenschaften der Huminsäuren eine maximale Wirksamkeit im Magen-Darm-Kanal (lokal) nach oraler Verabreichung gewährleisten.

"Humocarb formuliert" ist deshalb auch therapeutisch bei unspezifischer Diarrhoe, besonders auf nichtinfektiöser Basis bei Kälbern, Jungrindern, Pferden, kleinen Wiederkäuern, Schweinen und Geflügel sowie auch bei Hunden und Katzen einsetzbar.

Eine zweite Indikation stellen Dyspepsien und Stoffwechselstörungen dar, die als Folge von Streß-situationen (Umstellungen), Futterwechsel, Fehlfütterung oder verminderter Futterraufnahme bei den genannten Tierarten auftreten können.

Weitere Indikationen für den therapeutischen Einsatz von "Humocarb formuliert" sind darüber hinaus auch mit der Notwendigkeit der Normalisierung der obligaten bakteriellen Magen-Darm-Flora und der damit verbundenen Stoffwechselregenerationen und vor allem der Nutzung der entgiftenden Wirkung von Huminsäuren gegen exogene sowie erst im Verdauungstrakt gebildete toxische Verbindungen und deren Metabolite gegeben.

Als nachfolgend genannte Dosierungen und Behandlungszeiten werden empfohlen:

1. für die Einzeltierbehandlung

<u>Therapie</u>	<u>Tagesdosis</u>	<u>Behandlungsdauer</u>
Kalb, Rind, Schwein, Schaf, Ziege, Pferd	300 - 500 mg/kg KM	7 - 15 Tage
Hund, Katze	500 - 1000 mg/kg KM	5 - 10 Tage
kleine Heimtiere	1000 - 1500 mg/kg KM	5 - 10 Tage

<u>Prophylaxe</u>	<u>Tagesdosis</u>	<u>Behandlungsdauer</u>
Kalb, Rind, Schwein, Schaf, Ziege, Pferd	200 - 300 mg/kg KM	10 - 20 Tage
Hund, Katze	250 - 500 mg/kg KM	10 - 20 Tage
kleine Heimtiere	500 - 750 mg/kg KM	10 - 20 Tage
Geflügel	1000 -1500 mg/kg KM	10 - 20 Tage
Ziervögel	1 g in 10 ml Wasser suspendieren	5 Tage, mehrmals täglich

Die prophylaktische Anwendung ist mindestens über einen Zeitraum von 10 Tagen bei täglicher Applikation über das Futter oder die Tränke auszudehnen, sollte aber eine Gesamtdauer von 30 Tagen nicht überschreiten (Kühnert u. Mitarb., 1991 u. Kühnert u. Lange 1992).

Die Verabreichung des "Humocarb formuliert" erfolgt günstigerweise nach Einmischen ins Futter oder nach Herstellung einer Aufschwemmung mit der Tränke. Bei Hunden und Katzen ist die direkte orale Gabe über eine Sonde möglich.

2. für Bestandsbehandlung über das Mischfutter als Arzneimittel-Vormischung

Kälber, Rinder, Schweine:

Therapie: 7,5 - 10 kg/t über 7 - 15 Tage

Prophylaxe: 3 - 5 kg/t über 10 - 20 Tage

Geflügel: 1 g/kg KM täglich über 7 - 10 Tage

Einzusetzen in Allein- oder Ergänzungsfutter in der Menge von mindestens 50 % der Tagesration.

10. Gutachterliche Stellungnahme

"Humocarb, formuliert" kann sowohl direkt therapeutisch bzw. prophylaktisch zur Einzeltierbehandlung als auch als Arzneimittel-Vormischung für Fütterungsarzneimittel eingesetzt werden. Dabei werden insbesondere die schleimhautabdeckenden, adsorptiven, antiphlogistischen sowie die antimikrobiellen Eigenschaften ausgenutzt. Aufgrund seiner Toxizitätsuntersuchungen (akut, subakut,

antimikrobiellen Eigenschaften ausgenutzt. Aufgrund seiner Toxizitätsuntersuchungen (akut, subakut, chronisch, Reproduktions-, Haut- und Schleimhauttoxizität) kann der Wirkstoff Humocarb bei oraler Applikation als nicht toxisch und hinsichtlich seiner Einflüsse auf reproduktive Leistungen von Säugetieren bzw. auf Haut- und Schleimhaut als unbedenklich eingeschätzt werden.

Aus sicherheitspharmakologischer und toxikologischer Sicht muß auch das Fehlen jeglicher teratogener, kanzerogener und mutagener Eigenschaften von definierten Huminsäureprodukten hervorgehoben werden.

Die nahezu völlig fehlende systemische Wirkung von "Humocarb formuliert" - es findet nur eine sehr geringe Resorption und wahrscheinlich kaum eine Metabolisierung statt - erlaubt den sicheren Einsatz als oral zu applizierendes Therapeutikum bei alimentär bedingten, aber auch bei mikrobiell verursachten Diarrhoen als unspezifisches Diätetikum.

Da darüber hinaus bei oraler Verabreichung auch nicht mit Nebenwirkungen zu rechnen ist, kann "Humocarb formuliert" für die angegebene Indikationspalette als unbedenklich eingestuft und für den Einsatz empfohlen werden.

Interaktionen sind aufgrund der guten adsorptiven Eigenschaften von Huminsäuren zu beachten, verändern die Wirkungsweise des "Humocarb formuliert" jedoch nicht. Bei gleichzeitiger Medikation mit kationisch wirkenden Arzneimitteln oder Lebendimpfstoffen können diese Adsorptionseffekte jedoch wirkungsbeeinflussend im Sinne einer zeitlich verzögerten Resorption an der Magen-Darmschleimhaut auftreten.

Eine gleichzeitige oder auch kurz aufeinanderfolgende Applikation solcher Kombinationen sollte deshalb vermieden werden. Letztendlich zeigen rückstandstoxikologische Untersuchungen, daß weder im tierischen Gewebe (Leber, Niere, Muskulatur) noch in anderen Lebensmitteln tierischer Herkunft (Milch) mit Rückständen von "Humocarb formuliert" zu rechnen ist.

Dadurch sind keine Wartezeiten nach Beendigung der Behandlung notwendig und die Tiere stehen zur unmittelbaren Lebensmittelgewinnung zur Verfügung.

Eine Nachzulassung von "Humocarb formuliert" für die angegebenen Indikationen und Dosierungsgrenzen wird empfohlen.



Prof. Dr. habil. M. Kühnert

FTA Pharmakologie u. Toxikologie

Literaturverzeichnis

Ansorg, R.; Rochus, W.: Untersuchungen zur antimikrobiellen Wirksamkeit von natürlichen und künstlichen Huminsäuren. *Arzneim.forsch.* 28 (1978), 2195 - 2198.

Bergmann, A.; Voigt, A.: Gutachterliche Stellungnahme über die Untersuchung der Magen-Darm-Flora bei Ratten nach oraler Applikation verschiedener Huminsäurezubereitungen. Univ. Leipzig, 1979 (unveröff.).

DAB 10. Deutsches Arzneibuch. Amtliche Ausgabe. 10. Ausg. Stuttgart: Deutscher-Apotheker-Verlag; Frankfurt/M.: Govi-Verlag GmbH, 1991.

Dragunowa, A F.: Proceedings of the International Symposium of The IPS, Commiss. IV and II, IMTG; Minsk 1982.

Fehlhaber, K.: Sachverständigenutachten zu.m Rückstandsverhalten von Huminsäureprodukten im Tierarzneimittel Kalumat (Dysticum). Univ. Leipzig, 1987,(unveröff.).

Fuchs, V.; Golbs, S.; Kühnert, M.; Schopeck, W.; Stier, B.. Untersuchungen zum Einfluß von Huminsäuren auf ausgewählte Spurenelemente bei Laboratoriumsratten. *Arch. exper. Vet. med.* 36 (1982) 187 - 191.

Fuchs, V.; Kühnert, M.; Golbs, S.: Detoxifizierende Wirkung von Huminsäuren gegenüber ausgewählten Schadstoffen. *Mh. Vet. Med.* 41 (1986), 712 - 713.

Gaede, W.: Untersuchungen zu Interaktionen von Schwermetallen und Arzneimittelwirkstoffen an der Laboratoriumsratte. Univ. Leipzig. Diss. A, 1986.

Golbs, S.; Fuchs, V.; Kühnert, M.; Polo, C.: Pränataltoxikologische Testung von Huminsäuren an Laboratoriumsratten. *Arch. exper. Vet.-Med.* 36 (1982), 179 - 185.

Golbs, S.-. Experimentelle Untersuchungen zur pharmakologischen Wirksamkeit und zur Pharmakodynamik von Huminsäuren unter besonderer Berücksichtigung koergistischer Effekte und ihrer therapeutischen sowie prophylaktischen Nutzung beim Schwein. Univ. Leipzig, Diss. B, 1983.

Götze, T.: Untersuchungen zur Verteilung von Huminsäuren (Natriumhumat, Huminsäurekonzentrat und Sulumin) sowie Carbo medicinalis und Adsorgan im Rattendarm. Univ. Leipzig. Vet.-med. Dipl. Arb., 1986.

Grummt, Tamara: Untersuchungsbericht zur mutagenen Aktivität von Huminsäurepräparaten. Zentralinst. f. Hyg. u. Mikrobiologie. Bad Elster, 1987, (unveröff.).

Hajo, M.: Beitrag zur Bestimmung der akuten Toxizität von Humaten bei Laboratoriumsratten nach unterschiedlichen Applikationsmethoden. Univ. Leipzig, Vet.-med. Dipl. Arb., 1978.

Hensel, A.; Amaraju T.: Orientierende Untersuchungen zum parenteralen Einsatz von Huminsäuren am Kaninchen. Univ. Leipzig, Vet.med. Dipl.-Arb., 1986.

Kickuth, R.: Huminstoffe, ihre Chemie und Ökochemie (I. Mitt.) *Chemie, Labor, Betrieb* 23 (1972), 481 - 486.

Klöcking, Renate; Hoffmann, R.; Mücke, D.: Tierexperimentelle Untersuchungen zur entzündungshemmenden Wirkung von Humaten. *Arzneim.forsch.* 18 (1968), 941 - 942.

Klöcking, Renate; Sprössig, M.: Antiviral properties of humic acids. *Experientia* 28 (1972), 607 - 608.

Kühnert, M. et.al.: GPCO7G/185555 (DDR-Pat.) v. 13.02.1975

- Kühnert, M.: Untersuchungen über chemische Eigenschaften sowie chemisch-toxikologische und pharmakologisch-toxikologische Wirkungen von Huminsäuren mit der Zielstellung ihrer Anwendung in der Medizin (speziell Veterinärmedizin). Univ. Leipzig, Diss. B, 1979.
- Kühnert, M.; Golbs, S.; Fuchs, V.; Polo, C.: Investigations concerning the prenatal-toxicological effects of humic acids on rats. 27nd Congress of the European Society of Toxicology, Dublin, 1981.
- Kühnert, M.; Renatus, K.; Kröll, H.: Experimentalgutachten über das Rückstandsverhalten von Huminsäureprodukten im Warmblüterorganismus sowie im Schlachtkörper. 1984 (unveröff.).
- Kühnert, M.; Fuchs, V.; Golbs, S.: Pharmakologisch-toxikologische Eigenschaften von Huminsäuren und ihre Wirkungsprofile für eine veterinärmedizinische Therapie. Dtsch. tierärztl. Wschr. 96 (1989), 3 - 10.
- Kühnert, M.; Lange, N.: Gutachten zur Cancerogenität über das huminsäurehaltige Tierarzneimittel Dysticum (Eingrenzungsgutachten) Univ. Leipzig, 1990, (unveröff.).
- Kühnert, M.; Bartels, P.; Kröll, Sigrun, Lange, N.: Huminsäurehaltige Tierarzneimittel in Therapie und Prophylaxe bei gastrointestinalen Erkrankungen von Hund und Katze. Mh. Vet.-Med. 46 (1991), 4 - 8.
- Kühnert, M.; Lange, N.: Dysticum. Ein huminsäurehaltiges Tierarzneimittel zur Anwendung bei Magen-Darm-Erkrankungen von Kalb und Jungrind. VET 7 (1992), 29 - 33.
- Polo, C. A.: Pränatal-toxikologische Untersuchungen mit definierten Huminsäuren an der Ratte. Univ. Leipzig, Diss. A, 1980.
- Renatus, K.: Experimentalgutachten über das Rückstandsverhalten von Kalumat (Dysticum) beim Wiederkäuer (Schaf). 1987 (unveröff.).
- Rüchert, D.; Schmidt, L.: Pharmakologische Untersuchungen an der Ratte mit der Kombination Huminsäuren - Furazolidon und Bestimmung von Furazolidon im Magen-Darm-Inhalt der Ratte sowie in Futtermitteln. Univ. Leipzig, Vet.-med. Dipl. Arb., 1980
- Scheinert, B.: Tierexperimentell-toxikologische Untersuchungen bei parenteraler Anwendung von Huminsäuren an der Ratte. Univ. Leipzig, Diss. A, 1984.
- Sprössig, M.; Klöcking, Renate: Gutachten über die Testung der antibakteriellen Wirkung von Huminsäuren des VEB Tierarznei Weinböhla. 1982 (unveröff.).
- Sprössig, M.; Klöcking, Renate; Eichhorn, U.: Experimentalgutachten über die Testung von Huminsäuren des VEB Tierarznei Weinböhla auf antivirale Aktivität im Chrom-51-Freisetzungstest. 1984, (unveröff.).
- Thiel, K. D.; Klöcking, Renate; Schweizer, H.; Sprössig, M.: Untersuchungen in vitro zur antiviralen Aktivität von Ammoniumhumat gegenüber Herpes simplex-Virus Typ 1 und Typ 2. Zbl. Bakt. Hyg. I, Abt. Orig. A 239 (1977), 304 - 321.
- Voigt, R.: Untersuchungen zur enzootischen Diarrhoe des Kalbes und Prüfung der Wirksamkeit ihrer Bekämpfung mit dem Huminsäurepräparat Kalumin R bei oraler Dauerapplikation in prophylaktischer und therapeutischer Dosierung unter den Bedingungen der industriemäßigen Kälbermast. Univ. Leipzig, Diss. A, 1982.
- Walther, H.: Pharmakologisch-toxikologische Untersuchungen an der Ratte zur Anwendung von Huminsäureverbindungen und Sulfacloimid. Univ. Leipzig, Vet.-med. Dipl. Arb., 1980.
- Wildenhain, W.: Chemie der Fulvo- und Huminsäuren. Freiburger Forschungshefte A 447, 1969.

Wildführ, W.: Gutachten über die Prüfung von Huminsäurekonzentrat und Na-Humat des VEB Tierarznei Weinböhla auf mutagene Wirkungen an Zellkulturen anhand des Chromosomenabberationstests. Univ. Leipzig, Bereich Medizin, 1986 (unveröff.).

Ziechmann, W.: Huminstoffe. Weinheim: Verlag Chemie, 1980.

Ziechmann, W.: Gewinnung, Auftrennung und Charakterisierung von Huminsäuren. Z. analyt. Chemie 181 (1961), 503 - 513.

Begründung des Antrages für die Zulassung von "Humocarb formuliert" als Arzneimittelvormischung für Fütterungsarzneimittel

0. Allgemeines

"Humocarb formuliert" ist in der antidiarrhoischen Metaphylaxe, allgemeinen Therapie und Prophylaxe auch als Arzneimittelvormischung für Fütterungsarzneimittel in der Massentierhaltung gut einsetzbar. Bei Bestandshaltungen, vor allem von Jungtieren, treten Magen-Darm-Erkrankungen sowohl auf nichtbakterieller als auch infektiöser Grundlage gehäuft auf mit z. T. hohen Zahlen erkrankter Tiere.

Eine sofortige orale Applikation von "Humocarb formuliert" über das Futter nach erstem Auftreten der klinischen Symptome dieser Erkrankungen bedeutet nicht nur eine einfache, aufwandarme Form der Therapie, sondern auch eine gleichzeitige wirksame Prophylaxe nicht erkrankter Tiere mit dem Effekt einer Immunstimulation und Körpermassenstabilisierung. Es sind grundsätzlich alle Tiere eines Bestandes mit gleichem Krankheitsrisiko in die Behandlung einzuschließen.

1. Eignungskriterien von "Humocarb formuliert" für eine Arzneimittel-Vormischung

Für die Eignung von "Humocarb formuliert" zum Einsatz als Arzneimittel-Vormischung für Fütterungsarzneimittel werden nicht nur eine geeignete pharmazeutische Formulierung, sondern auch das pharmakologische Datenprofil, gute Aufnahmebereitschaft der Tiere aufgrund der Geruch- und nahezu Geschmacklosigkeit der Formulierung sowie gute Verträglichkeit aufgeführt.

Auf Grund extrem niedriger Resorptionsraten aus dem Darm nach der oralen Applikation ist "Humocarb formuliert" als untoxisch einzuschätzen; es bildet keine Rückstände im Gewebe der Tiere; eine Ausweisung von Wartezeiten entfällt. Bisher sind Nebenwirkungen und Gegenanzeigen beim therapeutischen Einsatz von "Humocarb formuliert" nicht bekannt geworden.

1.1. Pharmazeutische Formulierung

"Humocarb formuliert" ist ein Pulver, das sich mit dem je nach Tierart und Körpermasse bzw. Lebensalter unterschiedlich ausgewiesenen Alleinfuttermittel (s. Anhang) homogen vermischen läßt.

Der in der Spezifikation "Humocarb formuliert" des Pharmawerkes Weinböhla GmbH ausgewiesene Zerkleinerungsgrad (maximaler Rückstand auf 3,15 mm Prüfsieb 0,5 %, 2,50 mm Prüfsieb 3 % und 0,50 mm Prüfsieb 35 %) garantiert eine konstante optimale Korngröße und somit gute Voraussetzung für die vollständige homogene Einmischung des Arzneimittelanteiles in das Alleinfuttermittel.

Auf Grund der braunschwarzen Farbe von "Humocarb formuliert" ist die Homogenität der Mischung auch optisch gut zu beurteilen .

Durch die Formulierung von Humocarb mit Carboxymethylcellulose-Natrium werden Quell- bzw. Emulsionseigenschaften der Huminsäuren im Magen-Darm-Kanal optimiert mit der Folge der längeren Verweildauer des Wirkstoffes im Magen-Darm-Kanal. Die Verweildauer eines antidiarrhoischen Arzneimittels im Magen-Darm-Kanal ("Humocarb formuliert" ist bis zu 6 h im Magen und 48 h im Darm nachweisbar) ist ein wichtiges Kriterium zur Bewertung der Eignung für den Einsatz in einem Fütterungsarzneimittel.

1.2. Pharmakologisch-toxikologisches Datenprofil

Ausführliche Angaben zum pharmakologischen Datenprofil, zur Verträglichkeit, Toxizität sowie Rückstandsproblematik sind dem pharmakologisch-toxikologischen Sachverständigengutachten zu entnehmen (Kühnert, 1993).

2. Indikation

"Humocarb formuliert" ist als Arzneimittel-Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für die Tierarten Kalb, Junggrind, Schwein, Schaf und Geflügel bei folgenden Indikationen vorgesehen:

2.1. Metaphylaxe und Therapie

- unspezifische Diarrhoe sowohl auf nichtbakterieller als auch infektiöser Grundlage bei Kälbern, Rindern, Schafen, Schweinen und Geflügel
- Dyspepsie (Gärungs- und Fäulnisdyspepsie) und Stoffwechselfdysregulationen, die durch

Umstellung, Futterwechsel, Fehlfütterung oder verminderte Futteraufnahme bedingt sind und in deren Folge Wachstumsstörungen auftreten

2.2. Prophylaxe

- Normalisierung der obligaten bakteriellen Magen-Darm-Flora und der davon abhängigen Regenerierung des Stoffwechsels
- Entgiftung exogener und auch erst im Magen-Darm-Bereich gebildeter toxischer Verbindungen und deren Metabolite

3. Applikation/Dosierung

Metaphylaxe und Therapie von Tierbeständen mit Fütterungs-Arzneimitteln bedingen genau wie eine Einzeltierbehandlung eine möglichst exakte Dosierung, um ausreichende Wirkspiegel zu erreichen.

Grundlage für die Berechnung der einzumischenden Arzneimittel-Vormischungsmassenanteile in die für die entsprechende Tierart und das Alter bzw. Körpermasse in Frage kommenden Alleinfuttermittel sind einmal die Dosierungen für die Einzeltierbehandlung und zum anderen der Futterbedarf der einzelnen Nutztierarten.

Folgende Einzeldosierungen müssen zugrunde gelegt werden:

Therapie	Tagesdosis	Behandlungsdauer
Kalb, Rind, Schwein, Schaf	300 - 500 mg/kg KM	7 - 15 Tage (mind. 7 Tage)
Geflügel (Tage)	1000 - 1500 mg/kg KM	10 - 20 Tage (mind. 10 Tage)
Prophylaxe		
Kalb, Rind, Schwein, Schaf	200 - 300 mg/kg KM	10 - 20 Tage

Es muß beachtet werden, daß die Arzneimitteldosis in eine Menge Mischfutter eingemischt

Tab. 1:

Durchschnittlicher Futterbedarf einiger Nutztierarten (Angaben je Tier und Tag) (Lutz, 1991)

Tierart	Zeitabschnitt	Futterart/-bedarf		
Kälber	Alter(Wo)	Milchaustauscher (1;12%ig)	Aufzuchtfutter (kg)	
		5		
	2	8		
	5	6	0,7	
	12		1,5	
		Starter (kg)	Aufzuchtfutter (kg)	Milchaustauscher (1)
	2	0,1		6
	5	0,5		
	8	1,0		
	12		1,5	
		Futterart	Futtermenge (kg)	
Schweine				
Anfütterung im Maststall				
	Einkaufstag	Kein Futter		
	2. Tag	Ferkel(aufzucht)futter	0,1-0,2	
	3.-5. Tag	Ferkel(aufzucht)futter	0,2-0,35	
	ab 6. Tag	Beliebig		
Ferkel	20 kg KM	Alleinfuttermittel I	1	
Läuferschweine	40 kg KM	Alleinfuttermittel I	1,6"-1,8""	
Mastschweine	60 kg KM	Alleinfuttermittel II	2,0"-2,5*	
	90 kg KM	Alleinfuttermittel II	2,5"-2,9*	
Die Zahlenspanne betrifft Zucht"- und Mastschweine*				
Hühner				
Broiler	1 Wo (150 g KM)	Broiler I	0,02	
	2 Wo	Broiler I	0,04	
	4 Wo (950 g KM)	Broiler II	0,09	
	6 Wo	Broiler II	0,13	
(ohne Coccidiostatika)				
Legetiere	1 Mo (300 g KM)	Hühnerküken	0,007-0,03	
	2 Mo	Hühnerküken	0,04 -0,05	
	4 Mo	Junghennen	0,07 -0,08	
	(1-1,4 kg KM)			
	6 Mo	Junghennen	0,09 -0,12	
	Legehühner	Legehennen	0,12 -0,15	
Puten				
Mastputen	1-2 Wo	Putenküken, granuliert	0,05 ⁺ -0,06*	
	4 Wo	Putenküken	0,28 ⁺ -0,3*	
	8 Wo			
	(3,3-4 kg KM)	Putenmast I	0,8 ⁺ -0,9*	
	16 Wo	Putenmast III	1,5 ⁺ -1,8*	
	(8,7-12 kg KM)			
Die Zahlenspanne betrifft weibliche ⁺ u. männliche* Tiere.				

wird, welche die tägliche Futtermittelration der Tiere (bei Rind und Schaf die Ration an Ergänzungsfutter ohne Mineralstoffmischung) mindestens zur Hälfte deckt.

In Tabelle 1 ist der durchschnittliche Futterbedarf der in Frage kommenden Nutztierarten aufgeführt.

Um einen effektiven Wirkstoffspiegel zu erzielen, kann bei ausreichendem Tränkwasserangebot die Mahlzeit eines Bestandes vor Beginn der medikamentösen Behandlung gekürzt werden .

Nicht fressende Tiere sind auszusondern, es sei denn, daß sie durch zusätzliche Maßnahmen zu einer normalen Futteraufnahme gebracht werden können. Eine Verabreichung des Arzneimittels als "Frühstücksfutter" bewirkt in der Regel zu stark schwankende Wirkstoffkonzentrationen.

Nur ein exakter Behandlungsplan mit konkreten Anweisungen für Tierart, Zeitpunkt und Dauer der Anwendung und auch deren Einhaltung (mit Kontrolle) sichern das angestrebte Behandlungsziel.

4. Wechselwirkungen

4.1. Wechselwirkungen Arzneimittel-Vormischung/Mischfuttermittel

Die Mischfuttermittel, die je nach Tierart und Körpermasse unterschiedlich ausgewiesen werden, enthalten als Zusätze u. a. essentielle Spurenelemente, wie Kupfer, Eisen, Zink oder auch Mangan.

Huminsäuren können aufgrund ihrer adsorptiven Eigenschaften und Ionenaustauscheffekte Interaktionen mit kationisch wirkenden Stoffen (vor allen N^+ - kationide organische Verbindungen) eingehen (s. dazu Pkt. 7 Wechselwirkungen im pharmakologisch-toxikologischen Sachverständigengutachten).

Es wird eingeschätzt, daß nach Einmischen von "Humocarb formuliert" in das Mischfuttermittel es zu einer teilweisen Bindung der Spurenelemente der Mischfuttermittel durch "Humocarb formuliert" kommen kann; eine negative Beeinflussung des Spurenelementhaushaltes der Tiere aber ausgeschlossen wird, da maximale Behandlungszeiten mit 20 Tagen ausgewiesen sind.

Die durch Beimischung der Spurenelemente zum Mischfuttermittel gewünschte Anhebung des Spurenelementhaushaltes wird höchstens gering vermindert, da Humocarb selbst

Spurenelemente enthält. Bestimmungen des Makro- und Spurenelementgehaltes von Humocarb ergaben z. B. für Kupfer $1,2 \pm 1,2$ ppm, Mangan $0,2 \pm 4,5$ ppm, Zink $8 \pm 3,0$ ppm, Eisen 2400 ± 400 ppm und Kobalt $2,0 \pm 1,0$ ppm.

Kupfer, Mangan und Kobalt bilden mit Huminsäuren stabile Komplexe, die unter den gewählten Herstellungsbedingungen nicht zerstört werden bzw. im Anreicherungsverfahren in Form chemischer Verbindungen anfallen und dann auch chemisch Anwendung finden, wobei die ursprünglichen Metallgehalte erhalten bleiben.

4.2. Wechselwirkungen des Fütterungsarzneimittels in vivo

Ergänzend zum pharmakologisch-toxikologischen Sachverständigengutachten werden zu Wechselwirkungen von "Humocarb formuliert" mit Spurenelementen in vivo Untersuchungsergebnisse dargelegt.

Aufgrund der biochemischen Eigenschaften der Huminsäuren, die z. B. Wechselwirkungen mit Spurenelementen in vivo grundsätzlich nicht ausschließen, wurden Verträglichkeitsuntersuchungen mit Huminsäuren an Schwein sowie an Ratten und Kaninchen von Golbs, 1983; Golbs u. Mitarb., 1985; Gaede, 1986 durchgeführt, die Rückschlüsse auf eventuelle Störungen in den verschiedenen Organen bzw. Organsystemen zulassen. Von Elze (1993) wurden diese Untersuchungen zusammenfassend klinisch bewertet.

Diese Versuche umfaßten Untersuchungen zur Beeinflussung der Hämatopoese (Erythrozyten, Leukozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, Differentialblutbild), ausgewählter klinisch-chemischer Parameter (AP, GOT, GPT, CHE, LDH, γ -GT, LAP, Kreatinon, Cholesterin, Triglyceride, Albumine, Globuline, Glukose), der Spurenelemente (Zn, Fe, Cu, Cr, Ca, Phosphor) und des pH-Wertes im Magen-Darm-Trakt.

Aus den Untersuchungsergebnissen kann geschlußfolgert werden, daß bei längeranhaltendem Huminsäureneinsatz zwar Veränderungen im Spurenelementhaushalt des Organismus möglich sind (leichter Anstieg des Kupfergehaltes, leichter Abfall des Zinkgehaltes im Plasma) und beachtet werden müssen, daß sich diese aber nicht in negativen Auswirkungen auf das Tier manifestieren.

Diesbezügliche klinische Untersuchungen an Ratten ergaben, daß sich die anfänglichen leichten Verschiebungen im Spurenelementhaushalt nach längerer oraler Huminsäurenapplikationsdauer (bis zu 70 Tagen) wieder normalisieren (Gaede, 1986). Eine Adaptionsfähigkeit der Tiere kann angenommen werden. Eine negative Beeinflussung aller anderen aufgeführten Parameter wird bei enteraler Applikation ausgeschlossen.

Die im pharmakologisch-toxikologischen Sachverständigengutachten für "Humocarb formuliert" ausgewiesenen weiteren Wechselwirkungen (Chemotherapeutika, Glucose, Ascorbinsäure, Arginin, Lebendimpfstoffe) gelten gleichermaßen für das Fütterungs-

arzneimittel.

5. Rückstandsproblematik

Enteral verabreichte Huminsäuren verbleiben nahezu vollständig im Verdauungskanal und werden nur in geringsten Mengen (unter 0,1 %) resorbiert. Unter Berücksichtigung der äußerst niedrigen Resorptionsrate (hier vorzugsweise Einlagerung in die äußeren Epithelien) ergeben sich mit hoher Wahrscheinlichkeit auch keine Probleme hinsichtlich einer Rückstandsbildung im tierischen Organismus (Kühnert u. Mitarb., 1984; Renatus u. Mitarb., 1987). Die Ausweisung einer Wartezeit entfällt.

6. Haltbarkeit

Das Fütterungsarzneimittel sollte immer nur in einer der Therapie angepaßten Menge hergestellt werden und ist unbedingt trocken zu lagern.

"Humocarb formuliert" enthält Carboxymethylcellulose-Natrium (CMC-Na).

Durch die Eigenschaft des CMC-Na, sich an kleinste Teilchen anzulagern und diese zu umhüllen, besitzt CMC-Na ein gutes Dispergiervermögen. Die relativ großen Hydrathüllen in dispergierten Teilchen bewirken eine Hydrophilisierung der Partikel. Bei feuchter Lagerung der Arzneimittel-Vormischung bzw. des Fütterungsarzneimittels sind aufgrund der großen Hydrophilie, des Quell- und Wasserretentionsvermögens Verklumpungen der einzelnen Partikel in der sonst homogenen Mischung nicht auszuschließen.

7. Gutachterliche Stellungnahme

"Humocarb formuliert" ist als Arzneimittel-Vormischung für Fütterungsarzneimittel zum prophylaktischen und therapeutischen antidiarrhoischen Einsatz in der Massentierhaltung für die Tierarten Kalb, Jungrind, Schwein, Schaf und Geflügel gut geeignet.

Zur Herstellung des Fütterungsarzneimittels wird "Humocarb formuliert" mit dem je nach Tierart und Alter bzw. Körpermasse unterschiedlich ausgewiesenen Alleinfuttermittel homogen gemischt.

Bewertungskriterien für die Eignung von "Humocarb formuliert" als Arzneimittel-Vormischung, wie z. B. pharmazeutische Formulierung, pharmakologisch-toxikologisches Datenprofil, Rückstandsbildung, Nebenwirkungen und Gegenanzeigen, werden optimal

eingeschätzt.

Klinisch-pharmakologische Untersuchungen, im Sachverständigengutachten ausgewiesen, bestätigen die pharmakologisch-experimentell ermittelte hohe Effizienz von "Humocarb formuliert".

Die vorliegende Anlage 1 ist nur in Verbindung mit dem pharmakologisch-toxikologischen Sachverständigengutachten voll aussagekräftig.

Es wird vom Gutachter die Zulassung für "Humocarb formuliert" als Arzneimittel-Vormischung für Fütterungsarzneimittel empfohlen.



Prof. Dr. med. vet. habil. Dipl.-Chem. M Kühnert
FTA Pharmakologie und Toxikologie

Leipzig, am 8. 12. 1993

Anlage: - Literatur

Literatur

Elze, K.: Zusammenfassende klinische Bewertung und Begutachtung von Verträglichkeit und Wirkung des Tierarzneimittels "Humocarb formuliert" (HCF). (unveröff.), 1993

Gaede, W.: Untersuchungen zu Interaktionen von Schwermetallen und Arzneimittelwirkstoffen an der Laboratoriumsratte. Leipzig, Univ., Diss. A, 1986

Golbs, S.: Experimentelle Untersuchungen zur pharmakologischen Wirksamkeit und zur Pharmakodynamik von Huminsäuren unter besonderer Berücksichtigung koergistischer Effekte und ihrer therapeutischen sowie prophylaktischen Nutzung beim Schwein. Leipzig, Univ., Diss. B, 1983

Golbs, S., Kühnert, M., Fuchs, V.: The effects of veterinary drugs based on humic acids in the treatment of enteritis in young animals. In: Comparative Veterinary Pharmacology, Toxicology and Therapy. MTP Press Ltd., Lancaster, Boston, The Hague, Dordrecht, 1985, 365-370

Kühnert, M., Renatus, K., Kröll, H.: Experimentalgutachten über das Rückstandsverhalten von Huminsäurenprodukten im Warmblüterorganismus sowie im Schlachtkörper. (unveröff.), 1984

Kühnert, M., Lange, N.: Pharmakologisch-toxikologisches Gutachten für die Nachzulassung von "Humocarb formuliert". (unveröff.), 1993

Lutz, F.: Tierärztliche Arzneimittelverordnung
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1991

Renatus, K.: Experimentalgutachten über das Rückstandsverhalten von Kalumat (Dysticum) beim Wiederkäuer (Schaf). (unveröff.), 1987

Löscher, W., Ungemach, F., Kroker, R.: Grundlagen der Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren. Anl. 6, Fütterungsarzneimittel, S. 413 ff. Verlag P. Parey, Berlin und Hamburg, 2. Aufl. 1994

Kurzbiographie

Kühnert, Manfred Prof.Dr.med.vet.habil.et Dipl.-Chem.

geb. 31.01.1934 in Chemnitz

Studium der Veterinärmedizin an der Universität Leipzig von 1952 - 1957; Approbation als Tierarzt 1958

Promotion zum Dr.med.vet. 1958 an der Universität Leipzig

Abschluß des Hochschul-Chemiestudiums an Technischer Universität Dresden als Diplomchemiker 1966

Habilitation für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie zum Dr.sc.med.vet. an Universität Leipzig 1978 (Wandlung zum Dr.med.vet.habil. 1991)

Fachtierarzt für Pharmakologie und Toxikologie 1991 mit Weiterbildungsberechtigung

Ernennung zum Dozenten und Erteilung der Venia legendi für Angewandte Toxikologie an der Universität Leipzig 1966; Außerordentliche Professur 1970 und Berufung zum ordentlichen Professor für Toxikologie 1981

Nach wissenschaftlicher Assistenz und Oberassistentz von 1966 - 1972 Leiter der Abteilung für Angewandte Toxikologie am Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Universität Leipzig, hier stellv. Institutsdirektor von 1973 - 1983; danach Ordinarius und Institutsleiter bis 1992

Autor bzw. Mitautor von über 250 wissenschaftlichen Arbeiten (Zeitschriftenartikel, Buchbeiträge, Gutachten und Patente)

Herausgeber des Lehr- und Handbuches Veterinärmedizinische Toxikologie (1991)

Über 30jährige Forschungstätigkeit auf dem Gebiet der pharmakologisch-toxikologischen Wirkstoff-Forschung (bes. Naturstoffklasse Huminsäuren), von rückstands- und umwelttoxikologischer Forschung