II. Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Heidelberg.

(Director: Prof. Dr. v. Schröder.)

Ueber ein neues Tanninpräparat zur Adstringirung des Darmes.

Von Privatdocent Dr. R. Gottlieb.

Wie von allen Arzneimitteln, welche im Darm zur Wirkung gelangen sollen, muss auch von einem Adstringens für die Darmschleimhaut verlangt werden, dass das Mittel im Magen unwirksam und unresorbirt bleibe und im Darm nur einer allmählichen Resorption unterliege, damit die Wirkung auch die unteren Darmabschnitte erreicht. Diesen Anforderungen entspricht bekanntlich das Tannin bei seiner Anwendung als Darmadstringens keineswegs. Denn die leicht lösliche Gerbsäure wird schon im Magen wirksam und muss daselbst infolge ihrer Verwandtschaft zu Eiweiss die oberflächlichen Schichten der Schleimhaut adstringiren und bei fortgesetztem Gebrauche Störungen der Magenfunction bedingen. Andererseits wird infolge der Leichtlöslichkeit der Gerbsäure und der aus ihr entstandenen Tanninalbuminate ein unberechenbar grosser Antheil der Gabe schon im Magen oder den obersten Darmabschnitten resorbirt und gelangt wohl öfters gar nicht an den Ort, wo das Mittel seine adstringirende Wirkung entfalten sollte. Hierin liegt ohne Zweifel der Grund, weshalb bei innerlicher Anwendung der Gerbsäure der gewünschte Erfolg so häufig ausbleibt, während sich die adstringirenden Eigenschaften des Mittels an den zugänglichen Theilen der Darmschleimhaut, z. B. bei der Anwendung per clysmata, wie an anderen Schleimhäuten bewähren. Wo es sich um Adstringirung des Darmes durch interne Tanninmedication handelt, muss demnach eine im Magen möglichst unlösliche Form gesucht werden. Deshalb empfiehlt Schmiedeberg¹⁾ nicht die Gerbsäure selbst, sondern gerbsäurereiche Pflanzenextracte anzuwenden, aus denen die wirksame Verbindung nur allmählich ausgelaugt wird und durch die gleichzeitige Gegenwart von gummi- und schleimartigen Pflanzenbestandtheilen vor der Resorption im Magen eher bewahrt bleibt. Aber auch die Anwendung solcher Pflanzenextracte (Catechu, Kino, Extr. Rad. Ratanhiae) verbietet sich in den chronischen Fällen, z. B. bei den Diarrhöen der Phthisiker, in denen eine lange fortgesetzte Adstringirung der Darmschleimhaut indicirt wäre, aber auch die Magenfunction der grössten Schonung bedarf; denn auch mit der Einnahme solcher gerbsäurereichen Pflanzenextracte ist stets ein gewisser Grad von Adstringirung der Magenschleimhaut verbunden, so dass bei fortgesetzter Anwendung der Appetit zu leiden pflegt.

Es erscheint demnach wünschenswerth, eine Form für die Darreichung des Tannins zu finden, in welcher das Mittel im Magen unlöslich bleibt und somit auch die Magenfunctionen nicht beeinträchtigen kann. Zugleich soll eine solche Verbindung auch im Darm nicht zu leicht löslich sein, damit bei allmählicher Lösung die Wirkung auch die unteren Partien des Dünndarms und den Dickdarm erreicht.

Die Lösung der gezeichneten Aufgabe kann auf verschiedene Weise versucht werden. Man kann einerseits einen geeigneten Ersatz des Tannins in solchen Tanninderivaten suchen, die zwar die specifisch adstringirende Eigenschaft mit der Muttersubstanz gemeinsam haben, aber in saurem Magensaft unlöslich sind. Diesen Weg hat vor kurzem H. Meyer²⁾ eingeschlagen und in dem Acetyltannin oder „Tannigen“ eine Verbindung der Gerbsäure dargestellt, die erst im Darm zur Wirkung gelangt und infolge ihrer Schwerlöslichkeit auch die unteren Darmabschnitte beeinflussen kann. Dass diesem Derivat des Tannins auch die adstringirenden Eigenschaften der Gerbsäure in genügendem Maasse zukommen, dafür sprechen eine Reihe günstiger Beobachtungen, welche bereits über Tannigen vorliegen.

Es kann aber auch versucht werden, solche Verbindungen des Tannins darzustellen, die im Magen ungelöst und unverändert bleiben, aber im Darm allmählich so gespalten werden, dass das Tannin selbst als wirksame Componente nach und nach in Freiheit gesetzt wird und im alkalischen Darminhalt als Alkalitannat zur Wirkung gelangt. Man kann sich leicht davon überzeugen, dass eine solche durch Alkali neutralisirte Tanninlösung auch bei Gegenwart überschüssiger Sodälösung noch Leim und Eiweiss fällt, adstringirend schmeckt³⁾ und auch sonst alle Eigenschaften eines Adstringens entfaltet, wie schon aus den Untersuchungen von Lewin¹⁾ und aus den Versuchen von Heinz²⁾ hervorgeht, der nach Natriumtannicum am Mesenterium des Frosches eine ganz analoge Verengung der Gefässe und an Kaninchenblut ebenso Eiweissfällung beobachten konnte wie nach Tannin selbst. Eine Verbindung, aus welcher das Tannin erst bei alkalischer Reaction abgespalten werden könnte, würde somit den Anforderungen genügen.

Es gelingt nun, die Eiweissverbindung der Gerbsäure in der Weise zu verändern, dass sie diesen Anforderungen völlig entspricht, während gewöhnliches Tanninalbuminat sich im sauren Magensaft ungemein leicht löst. Ich machte mir dabei eine alte Erfahrung der Eiweisschemiker zu Nutze, nach der Eiweisskörper durch lang andauerndes Erhitzen auf höhere Temperatur für die Magenverdauung schwer zugänglich, respective unzugänglich werden. Auch das Tanninalbuminat verhält sich in dieser Beziehung nicht anders. Das Tanninalbuminat löst sich frisch gefällt ungemein leicht im Magensaft; ein an der Luft bei 30° C getrocknetes Präparat ist der Magenverdauung schon etwas schwerer zugänglich. Durch stundenlanges trockenes Erhitzen auf hohe Temperatur aber kann das Tanninalbuminat gegen die Pepsinverdauung so resistent gemacht werden, dass es auch nach tagelanger Einwirkung eines gut wirksamen künstlichen Magensaftes ungelöst bleibt. Durch allzulange Erhitzung wird die Eiweissverbindung allerdings auch in Alkalien und für die Pankreasverdauung sehr schwer löslich; bei einem bestimmten Grade der Erhitzung aber tritt eine für die Anwendung völlig genügende Resistenz gegen die Magenverdauung ein, während die Löslichkeit in 1%iger Sodälösung und bei der Pankreasverdauung so weit erhalten bleibt, als dies für eine allmähliche Zersetzung des Präparats im Darm wünschenswerth scheint. Durch Versuche konnte festgestellt werden, dass eine Erhitzung durch 5–6 Stunden auf 110–120° C für den dargelegten Zweck ausreicht. Bringt man gleiche Mengen eines so vorbehandelten und eines bis 30° C getrockneten Tanninalbuminats in Pepsin-Salzsäure, so wird das nicht veränderte Präparat nach 2–3 Stunden vollständig gelöst, während sich auch nach 24stündiger Einwirkung der grösste Theil der durch Erhitzung veränderten Probe noch ungelöst findet.

Das in dargelegter Weise veränderte Tanninalbuminat stellt ein schwach-gelbliches Pulver dar, das völlig geschmacklos ist und etwa 50 % Gerbsäure enthält. Vor dem Tannin selbst kommt ihm unstreitig der Vorzug zu, in Mund und Magen völlig unwirksam zu bleiben; auch im Darm wird es nur allmählich unter Abspaltung der unwirksamen Eiweisscomponente zersetzt. Dadurch gelangt das ganze in der Gabe enthaltene Tannin bis in den Darm und dürfte bei der Schwerlöslichkeit des Präparats wohl auch die untersten Darmabschnitte erreichen. In wie weit es gelingt, durch eine solche auf den ganzen Darm vertheilte Tanninwirkung therapeutische Erfolge zu erzielen, das mussten klinische Versuche entscheiden. Herr Primararzt Dr. v. Engel war so freundlich dieselben auf meine Bitte anzustellen und wird über die erzielten Resultate im folgenden berichten.

Die chemische Fabrik Knoll & Co. in Ludwigshafen a. Rh. bringt das in der beschriebenen Weise für die Magenverdauung unzugänglich gemachte Tanninalbuminat unter dem Namen „Tannalbin“ in den Handel.

¹⁾ Grundriss der Arzneimittellehre, 3. Aufl., Leipzig 1895, S. 238.

²⁾ Deutsche med. Wochenschr. 1894, No. 31.

³⁾ Fügt man zu einer 10%igen Lösung von Alkalitannat allmählich Normalsodälösung hinzu, so bleibt der adstringirende Geschmack und die Fähigkeit der Eiweissfällung erhalten, auch wenn bis 20 ccm Normalsodälösung auf 100 ccm Tanninlösung zugesetzt werden.