



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 10 2007 039 310 A1 2009.02.19

(12)

## Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: 10 2007 039 310.7

(22) Anmeldetag: 13.08.2007

(43) Offenlegungstag: 19.02.2009

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **A61K 36/48** (2006.01)  
A61P 19/10 (2006.01)

(71) Anmelder:  
**Eberhard-Karls-Universität Tübingen  
Universitätsklinikum, 72076 Tübingen, DE**

(74) Vertreter:  
**Witte, Weller & Partner, 70173 Stuttgart**

(72) Erfinder:  
**Lang, Florian, Prof., Dr., 72076 Tübingen, DE;  
Nasir, Omaima, 72074 Tübingen, DE**

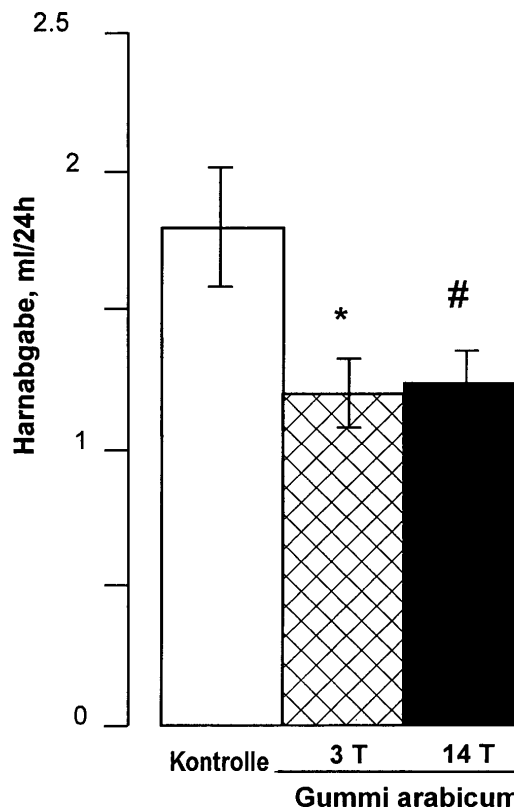
(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht  
gezogene Druckschriften:  
**HagerROM 2006, Springer Medizin Verlag  
Heidelberg:**  
**Acaciae gummi, ISBN: 3-540-28232-7; Dr. Duke's  
Ph  
ytochemical and Ethnobotanical Databases: Plant  
Se  
arches, List chemicals and activities for a plant.  
Acacia Senegal (online). (recherchiert am 27.02.2008).  
Im Internet:<URL: [http://sun.ars-grin.gov:8080/npgsub/xsql/duke/plan\\_tsisp.xsql?taxon=14](http://sun.ars-grin.gov:8080/npgsub/xsql/duke/plan_tsisp.xsql?taxon=14)  
and U  
SDA Germplasm database for his speciec  
[http://www.  
ars-grin.gov/cgi-bin/npgs/html/tax  
search.pl?Acac  
ia%20senegal;](http://www.ars-grin.gov/cgi-bin/npgs/html/taxsearch.pl?Acacia%20senegal)**

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gemäß § 44 PatG ist gestellt.

(54) Bezeichnung: **Zusammensetzung zur Prophylaxe und Behandlung von Osteoporose**

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft eine neue Zusammensetzung zur Prophylaxe und Behandlung von Osteoporose.



### Beschreibung

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft eine neue Zusammensetzung zur Prophylaxe und Behandlung von Osteoporose.

**[0002]** Osteoporose ist eine Krankheit, die durch einen übermäßigen Abbau der Knochensubstanz und -struktur mit erhöhter Frakturanfälligkeit gekennzeichnet ist, wovon das gesamte Skelett betroffen ist. Die Krankheit ist daher auch als Knochenschwund bekannt.

**[0003]** In Westeuropa sind ca. 15% der Frauen über 65 Jahre betroffen. Etwa 30 bis 35% der Bevölkerung erleiden bis zum 75. Lebensjahr osteoporosebedingte Frakturen.

**[0004]** Die Ursachen für die Entstehung von Osteoporose sind vielfältig und umfassen endogene und exogene Faktoren, wie eine familiäre Disposition, ein Mangel an Sexualhormonen, wobei es durch eine Störung des Gleichgewichts zwischen Knochenaufbau und Knochenabbau zu einem Verlust an Knochenmasse kommt – in diese Gruppe gehört auch die postmenopausale Osteoporose und ein Teil der Osteoporose beim Mann. Weitere Ursachen für die Entstehung der Osteoporose sind bösartige Erkrankungen des Knochenmarks, Plasmocytom, Morbus Kahler, die sich primär in einer schnellen Abnahme der Knochendichte niederschlagen, eine Schilddrüsenüberfunktion, die in einer übermäßigen Cortisonproduktion der Nebennierenrinde (Morbus Cushing) resultiert und Störungen der Nebenschilddrüse. Weiterhin wurden als Ursachen von Osteoporose Ernährungsfehler ausgemacht, die zu einem Mangel an Calcium und Vitamin D führen – Calcium gibt dem Knochen seine Festigkeit und Vitamin D regelt die Aufnahme von Calcium aus der Nahrung. Weitere Ursachen umfassen die perniziöse Anämie, Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel, Folsäuremangel, Untergewicht, Bewegungsmangel, Tabakrauch, übermäßiger Alkoholkonsum, hoch dosierter und regelmäßiger Gebrauch bestimmter Medikamente, wie z. B. Cortison oder Heparin, und hoher Konsum von Colagetränken, vor allem bei Frauen.

**[0005]** Als Behandlungsmöglichkeiten und Prävention von Osteoporose werden verschiedene Ansätze diskutiert. So schützt körperliche Aktivität vor Knochenschwund. Daneben fördert ausreichendes Sonnenlicht die Vitamin D-Produktion der Haut und somit die Einlagerung von Calcium in den Knochen. Zur Prävention trägt ferner eine vermehrte Calciumaufnahme von etwa 1 g pro Tag bei. Zusätzliche Calciumzufuhr hilft zur Osteoporoseprävention aber nur, wenn günstige Bedingungen die Calciumabsorption im Darm fördern, bspw. durch zusätzliche Zufuhr von Vitamin D, Magnesium, Milch usw., und wenn die Calciumausscheidung über den Urin nicht zu stark ist.

**[0006]** Als pharmakologische Behandlung wird gemäß den Leitlinien des Dachverbandes Osteologie (DVO) die Einnahme von Biphosphonaten, wie bspw. Alendronat, Ibandronat und Risedronat sowie von selektiven Östrogenrezeptormodulatoren (SERM) empfohlen, wie Raloxifen, empfohlen. Ferner wird die Applikation von Parathormon, das die Calciumresorption aus dem Darm fördert und die Calciumausscheidung aus der Niere reduziert, sowie von Strontium in Form von Strontiumranelat, empfohlen. Ebenfalls in Verwendung, jedoch nicht vom DVO empfohlen, sind Calcitonin, dessen Nutzen jedoch nicht belegt ist. Außerdem kommt es häufig zu schweren Allergiesymptomen bei der Behandlung. Ferner ist die Verabreichung von Somatotropin (STH) in der Diskussion, wobei dessen Nutzen gleichermaßen nicht belegt ist und sich ggf. problematische Nebenwirkungen zeigen können. Die Verabreichung von Fluoriden ist weitgehend eingestellt, da sich dadurch zwar harte, jedoch spröde Knochen entwickeln und die Stabilität nicht verbessert wird. Östrogene werden seit der Kritik an der Hormonersatztherapie nur noch eingeschränkt zur Behandlung von Osteoporose verwendet. Die Verabreichung von Vitamin D-Metaboliten wie 1- $\alpha$ - oder 1,25-Dihydroxy-Vitamin D führt lediglich bei bestimmten Formen der Osteoporose zu einem belegbaren Nutzen. Hinzu kommt, dass eine entsprechende Therapie teuer und mit problematischen Nebenwirkungen assoziiert ist.

**[0007]** Vor diesem Hintergrund liegt der vorliegenden Erfindung die Aufgabe zugrunde, eine neue Zusammensetzung bereitzustellen, mit der der Entstehung von Osteoporose entgegengewirkt bzw. letztere behandelt werden kann, die in ihrer Herstellung kostengünstig und in ihrer Anwendung mit möglichst wenigen Nebenwirkungen verbunden ist.

**[0008]** Diese Aufgabe wird durch die Verwendung von Gummi arabicum und/oder eines aus mit Acacia spec., insbesondere mit Acacia seyal, Acacia karroo, Acacia laeta, verwandten Pflanzen gewonnenen Exsudats und/oder von zumindest einem aktiven Bestandteil hiervon zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Osteoporose gelöst.

**[0009]** Die Erfinder haben völlig überraschend herausgefunden, dass die Aufnahme von Gummi arabicum in

einer gesteigerten Mineralisierung des Knochens resultiert und deshalb zur Behandlung bzw. Prophylaxe von Osteoporose besonders geeignet ist. So konnten die Erfinder erstmals feststellen, dass Gummi arabicum die intestinale Aufnahme von Calcium fördert, was für eine fasrige Zusammensetzung ungewöhnlich ist, da solche Zusammensetzungen nämlich tendenziell eine Calciumabsorption aus dem Darm eher hemmen. Parallel hierzu wurde beobachtet, dass die renale Phosphatausscheidung durch die Einnahme von Gummi arabicum abnimmt, d. h. sich eine positive Phosphatbilanz einstellt, ohne dass Phosphat zugeführt wird. Diese Beobachtungen führen zu der Schlussfolgerung, dass durch die Verabreichung von Gummi arabicum vermehrt Calciumphosphat in den Knochen aufgenommen und dieser in seiner Festigkeit erhöht wird.

**[0010]** Diese Wirkung war vor allem deshalb besonders überraschend, da Gummi arabicum im Stand der Technik bislang in völlig anderem Zusammenhang beschrieben wird.

**[0011]** Gummi arabicum wird als Exsudat aus dem Pflanzensaft der in der Sahara angesiedelten Akazie (*Acacia spec.*) gewonnen. Ferner sind weitere Akazienarten der tropischen und subtropischen Regionen von Afrika, Indien, Zentral- und Nordamerika bekannt, aus denen sich diese älteste bekannte Gummiart gewinnen lässt.

**[0012]** Chemisch gesehen handelt es sich bei Gummi arabicum um ein schwach saures Produkt, welches in natürlicher Form als neutrales oder schwach saures Kalium-, Calcium- oder Magnesiumsalz vorkommt. Gummi arabicum ist eine komplexe und variable Mischung aus Arabinogalactan-oligosacchariden, Polysacchariden und Glycoproteinen. Der Hauptbestandteil von Gummi arabicum ist Kohlenhydrat in Form von L-Arabinose, L-Rhamnose, D-Galactose und D-Glucuronsäure. Die molaren Verhältnisse dieser Zucker sind stark abhängig von der jeweiligen Akazienart, vgl. Tabelle 1.

Sorte	Glucuronsäure	Galactose	Rhamnose	Arabinose
Acacia senegal	1,6	2,9	1,1	3,5
Acacia seyal	0,91	2,8	0,24	4,1
Acacia karroo	0	4,6	0,2	4,0
Acacia laeta	0,91	0,72	0,73	-

Tab. 1: Molare Verhältnisse der Zucker verschiedener Sorten von Gummi arabicum

**[0013]** Da es sich bei Gummi arabicum um eine Mischung handelt, sind die genauen molekularen Strukturen relativ unklar. Gummi arabicum besteht aus einer Mischung von niedermolekularen Polysacchariden ( $MG \approx 0,25 \times 10^6$ ; Hauptkomponente) und höhermolekularen hydroxyprolinreichen Glycoproteinen ( $MG 2,5 \times 10^6$ ; Nebenkomponente). Das Glycoprotein ist ein hochmolekulares hydroxyprolinreiches Arabinogalactan ( $\approx 2\%$  Protein), das ein repetitives und nahezu symmetrisches 19 Reste langes Konsensusmotiv Ser-Hyp<sup>a</sup>-Hyp<sup>a</sup>-Thr-Leu-Ser-Hyp<sup>a</sup>-Ser-Hyp<sup>b</sup>-Ser-Hyp<sup>b</sup>-Thr-Hyp-Thr-Hyp<sup>a</sup>-Hyp<sup>a</sup>-Gly-Pro-His- mit aneinandergrenzenden Hydroxyprolinen (<sup>a</sup>), die mit Oligo- $\alpha$ -1,3-Arabinofuranen gekoppelt sind, und mit nicht-aneinandergrenzenden Hydroxyprolinen (<sup>b</sup>), die mit Oligo-Arabinogalactanen gekoppelt sind, enthält, welche einen  $\beta$ -1,3-Galactopyranosecore mit Rhamnoglucoronarabinogalactose-Pentasaccharid-Seitenketten verbinden.

**[0014]** Die nachfolgende Tabelle 2 enthält eine andere Darstellung der chemischen Eigenschaften von Gummi arabicum aus *Acacia senegal* und *Acacia seyal*.

	Acacia senegal	Acacia seyal
Gew.-% Galactose	44	38
Gew.-% Arabinose	27	46
Gew.-% Rhamnose	13	4
Gew.-% Glucuronsäure	14,5	6,5
Gew.-% 4-O-Methylglucuronsäure	1,5	5,5
Gew.-% Stickstoff	0,36	0,15
Spezifische Rotation/Grad	-30	+51
Durchschnittliches Molekulargewicht (MW)	380.000	850.000

Tab. 2: Chemische Eigenschaften von Gummi arabicum aus Acacia senegal und Acacia seyal

**[0015]** In der nachstehenden Tabelle 3 ist die Aminosäurezusammensetzung von Gummi arabicum aus Acacia senegal und Acacia seyal dargestellt.

	Acacia senegal	Acacia seyal
Hyp	256	240
Asp	91	65
Thr	72	62
Ser	144	170
Glu	36	38
Pro	64	73
Gly	53	51
Ala	28	38
Cys	3	-
Val	35	42
Met	2	-
Ile	11	16
Leu	70	85
Tyr	13	13
Phe	30	24
His	52	51
Lys	27	18
Arg	15	11

Tab. 3: Aminosäurezusammensetzung von Gummi arabicum aus Acacia senegal und Acacia seyal

**[0016]** Gummi arabicum ist sehr gut wasserlöslich, 1 bis 15%ige Lösungen besitzen nur geringe Viskosität. Bei hohen Konzentrationen entsteht eine zähe gelartige Masse. Gummi arabicum ist löslich in heißem Ethylenglykol, Glycerin und bis zu 60% wässrigem Ethanol, danach tritt Fällung ein. In anderen organischen Lösungsmitteln ist Gummi arabicum unlöslich. Gummi arabicum senkt die Oberflächenspannung von Wasser. Erhitzen über 90 bis 95°C bewirkt die Abspaltung von L-Rhamnose, L-Arabinose und D-galactosehaltigen Oligosacchariden. Gummi arabicum ist säureempfindlich. Schon im schwach sauren Bereich tritt ein Abbau ein.

**[0017]** Zur Gewinnung von natürlichem Gummi arabicum wird die Baumrinde in einem nach unten gerichteten Winkel eingeschnitten. Der austretende Milchsaft bildet einen Tropfen mit einem Durchmesser von 2 bis 7 cm. Der Saft wird aufgefangen und getrocknet. Das getrocknete Exsudat wird mehrere Wochen an der Luft gebleicht. Die typische Ausbeute beträgt 0,9 bis 2 kg Gummi pro Baum und Ernte.

**[0018]** Gummi arabicum wird bei Lebensmitteln als Verdickungsmittel, Emulgator und als Stabilisator (E 414) eingesetzt. Gummi arabicum wird vor allem in Getränkeemulsionen sowie als Gummiartikel und Überzug von Dragees im Süßwarenereich verwendet. Auch bei der Medikamentenherstellung wird Gummi arabicum für die Oberflächenstabilisierung von Dragees angewendet; Verbeken D. et al., Exsudate gums: occurrence, production, and applications. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2003; 63:10–21.

**[0019]** Gummi arabicum ist weitgehend sowohl für den Menschen als auch das Tier unverdaubar und wird nach dem Durchlaufen des Dünndarmes im Kolon unter dem Einfluss von Mikroorganismen zu kurzkettigen Fettsäuren fermentiert. Die US Food and Drug Administration sieht in Gummi arabicum eines der sichersten Ballaststoffe; vgl. Anderson D. M., Evidence for the safety of gum arabic (*Acacia senegal* (L.) Willd.) as a food additive – a brief review. *Food Addit. Contam.* 1986; 3:225–230.

**[0020]** Die bislang erkannten pharmakologischen Wirkungen von Gummi arabicum beschränken sich weitgehend auf die gastrointestinale Absorption von Nährstoffen. Gummi arabicum erhöht die Zinkabsorption nach oraler Verabreichung in isotonischen Lösungen bei Tieren; vgl. Ibrahim M. A. et al., Proabsorptive effect of gum arabic in isotonic solutions orally administered to rats: effect on zinc and other solutes. *J. Nutr. Biochem.* 2004; 15:185–189.

**[0021]** In einem Rattenmodell von chronisch osmotischem Diarrhö zeigt Gummi arabicum pro-absorptive Eigenschaften durch erhöhte Natrium- und Wasserabsorption; vgl. Teichberg S. et al., Effect of gum arabic in an oral rehydration solution on recovery from diarrhea in rats. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1999; 29:411–417; Wapnir R. A. et al., Gum arabic promotes rat jejunal sodium and water absorption from oral rehydration solutions in two models of diarrhea. *Gastroenterology* 1997; 112:1979–1985.

**[0022]** Gummi arabicum wurde in der traditionellen Behandlung von Patienten mit chronischer Nierenerkrankung und Nierenerkrankung im Endstadium (ESRD) in Ländern des Mittleren Ostens verwendet; vgl. Al Majed A. et al., Protective effects of oral arabic gum administration on gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *Pharmacol. Res.* 2002; 46:445–451. Allerdings sind die renalen Effekte von Gummi arabicum schlecht definiert. In einer Untersuchung mit Patienten, die an Nierenversagen litten, wurde herausgefunden, dass Gummi arabicum die fäkale Stickstoffausscheidung erhöht und somit einen Ansatz darstellt, um den Harnstoff-Stickstoff im Serum zu erniedrigen; vgl. Bliss D. Z., Dietary fiber in conservative management of chronic renal failure. *Pediatr. Nephrol.* 2004; 19:1069–1070; Stephen A. M. und Cummings J. H., Mechanism of action of dietary fibre in the human colon. *Nature* 1980; 284:283–284.

**[0023]** In Rattenmodellen zur akuten Gentamicin-Nephrotoxizität zeigt Gummi arabicum eine moderate Verbesserung von histologischen und biochemischen Parametern; vgl. Ali B. H. et al., The effect of treatment with gum Arabic on gentamicin nephrotoxicity in rats: a preliminary study. *Ren. Fail.* 2003; 25:15–20, was der erniedrigten Produktion von freien Sauerstoffradikalen zugeschrieben wird; vgl. Al Majed et al. (a.a.O.).

**[0024]** Die Eignung von Gummi arabicum zur Prophylaxe und Behandlung von Osteoporose ist im Stand der Technik bislang nicht beschrieben.

**[0025]** Natürliches Gummi arabicum lässt sich aus verschiedenen Akazienarten gewinnen, wie bspw. *Acacia senegal*, *Acacia seyal*, *Acacia karroo*, *Acacia laeta* (*Acacia spec.*). Als Angioinhibin sind aber auch Exsudate aus mit *Acacia spec.* verwandten Pflanzen geeignet. So wird bspw. Gummi tragacanth aus *Astragalus gummi-fer* gewonnen. Gummi karaya wird aus *Sterculia urens* gewonnen. Grammagras Gummi wird aus *Prosopis juliflora* gewonnen. Derartige aus mit *Acacia spec.* verwandten Pflanzen stammende Exsudate sind von der vorliegenden Erfindung umfasst.

**[0026]** Es versteht sich, dass zur Ausführung der Erfindung nicht nur Gummi arabicum natürlichen Ursprungs geeignet ist. Vielmehr zeigen auch synthetisch hergestelltes Gummi arabicum bzw. Gummi tragacanth, Gummi karaya oder Grammagras Gummi bzw. synthetische Derivate hiervon die gleichen positiven Wirkungen auf das Krankheitsbild der Osteoporose, wie solche natürlichen Ursprungs. Auch solche Gummis synthetischen Ursprungs sind von der vorliegenden Erfindung umfasst.

**[0027]** Erfindungsgemäß sind auch einzelne aktive Bestandteile von Gummi arabicum bzw. des Gummis aus den *Acacia spec.* verwandten Spezies geeignet, solange die positive Wirkung auf die gesteigerte Mineralisierung des Knochens erhalten bleibt. Eine gesteigerte Mineralisierung des Knochens lässt sich mittels dem Fachmann bekannten Maßnahmen ohne Weiteres ermitteln, bspw. durch Knochendichtemessungen.

**[0028]** Bei den aktiven Bestandteilen kann es sich vorzugsweise um die Kohlenhydratfraktion handeln, die die Zucker L-Arabinose, L-Rhamnose, D-Galactose und D-Glucuronsäure enthält. Auch derartige aktive Bestandteile von Gummi arabicum bzw. der Gummis aus den mit Acacia spec. verwandten Spezies, natürlichen oder synthetischen Ursprungs, sind von der vorliegenden Erfindung erfasst.

**[0029]** Gleichermaßen sind erfindungsgemäß auch chemische Modifikationen von Gummi arabicum bzw. des Gummis aus den mit Acacia spec. verwandten Spezies sowie chemische Modifikationen von den genannten aktiven Bestandteilen geeignet, solange die Fähigkeit zur Förderung der intestinalen Aufnahme von Calcium und der Mineralisierung des Knochens erhalten bleibt. Auch diese chemischen Modifikationen sind von der vorliegenden Erfindung umfasst.

**[0030]** Gummi arabicum, bzw. die Gummis aus den mit Acacia spec. verwandten Spezies, sowie die synthetischen Varianten, die genannten aktiven Bestandteile und chemischen Modifikationen hiervon können in jeder beliebigen Form vorliegen, als Feststoff, vorzugsweise in Pulverform, in löslicher, vorzugsweise in Wasser gelöster Form, sowie in weiteren Aggregatzuständen.

**[0031]** Vor diesem Hintergrund betrifft die vorliegende Erfindung auch ein Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Osteoporose, das die folgenden Schritte aufweist: (1) Bereitstellung von Gummi arabicum und/oder eines aus mit Acacia spec. verwandten Pflanzen stammenden Exsudats und/oder von zumindest einem aktiven Bestandteil hiervon, (2) Formulierung des Gummi arabicums und/oder des Exsudates und/oder des zumindest einen Bestandteils in einen pharmazeutisch akzeptablen Träger.

**[0032]** Pharmazeutisch akzeptable Träger sind im Stand der Technik allgemein bekannt. Sie umfassen bspw. Bindemittel, Sprengmittel, Füllmittel, Gleitmittel sowie Puffer, Salze und sonstige zur Formulierung von Arzneimitteln geeignete Substanzen; vgl. Row et al. (2006), Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5th Edition, Pharmaceutical Press; oder Bauer et al. (1999), Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie, 6. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart mbH. Der Inhalt der vorliegenden Publikationen ist durch Inbezugnahme Bestandteil der vorliegenden Anmeldung.

**[0033]** Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung betrifft ein Verfahren zur therapeutischen oder/und prophylaktischen Behandlung eines Lebewesens, das von Osteoporose betroffen ist oder/und bei dem die Gefahr von Osteoporose besteht, das folgende Schritte aufweist: (1) Bereitstellung von Gummi arabicum und/oder eines aus mit Acacia spec. verwandten Pflanzen stammenden Exsudats und/oder von zumindest einem aktiven Bestandteil hiervon, und (2) Einbringung der Substanz in das Lebewesen.

**[0034]** Es versteht sich, dass die vorstehend genannten und die nachstehend noch zu erläuternden Merkmale nicht nur in der jeweils angegebenen Kombination, sondern auch in anderen Kombinationen oder in Alleinstellung verwendbar sind, ohne den Rahmen der vorliegenden Erfindung zu verlassen.

**[0035]** Die Erfindung wird nun anhand von Ausführungsbeispielen näher erläutert, aus denen sich weitere Eigenschaften und Vorteile ergeben. Dabei wird Bezug genommen auf die beiliegenden Abbildungen. Darin ist Folgendes dargestellt:

**[0036]** [Fig. 1](#) Flüssigkeitsaufnahme und Urinabgabe vor und nach der Behandlung mit Gummi arabicum (GA). Arithmetische Mittel  $\pm$  SEM der Flüssigkeitsaufnahme (linke Teilabbildung) und der Urinabgabe (rechte Teilabbildung). \* zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen der Kontrolle (weiße Säule) und 3 Tage der Behandlung mit GA an (graue Säulen), # zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen der Kontrolle (weiße Säulen) und 14 Tage der Behandlung mit GA an (schwarze Säulen).

**[0037]** [Fig. 2](#) Harn- und fäkale Ausscheidung von Na<sup>+</sup> vor und nach der Behandlung mit GA. Arithmetische Mittel  $\pm$  SEM der Harn- (linke Teilabbildung) und fäkale Ausscheidung (rechte Teilabbildung) von Na<sup>+</sup>. \* zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen der Kontrolle (weiße Säule) und 3 Tage der Behandlung mit GA an (graue Säulen), # zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen der Kontrolle (weiße Säulen) und 14 Tage der Behandlung mit GA an (schwarze Säulen).

**[0038]** [Fig. 3](#) Harn- und fäkale Ausscheidung von Ca<sup>++</sup> vor und nach der Behandlung mit GA. Arithmetische Mittel  $\pm$  SEM der Harn- (linke Teilabbildung) und fäkalen Ausscheidung (rechte Teilabbildung) von Ca<sup>++</sup>. \* zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen der Kontrolle (weiße Säule) und 3 Tage der Behandlung mit GA an (graue Säulen), # zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen der Kontrolle (weiße Säulen) und 14 Tage

der Behandlung mit GA an (schwarze Säulen).

**[0039]** **Fig. 4** Harn- und fäkale Ausscheidung von  $P_i$  vor und nach der Behandlung mit GA. Arithmetische Mittel  $\pm$  SEM der Harn- (linke Teilabbildung) und fäkale Ausscheidung (rechte Teilabbildung) von  $P_i$ . \* zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen der Kontrolle (weiße Säule) und 3 Tage der Behandlung mit GA an (graue Säulen), # zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen der Kontrolle (weiße Säulen) und 14 Tage der Behandlung mit GA an (schwarze Säulen).

**[0040]** **Fig. 5** Harn- und fäkale Ausscheidung von  $Mg^{++}$  vor und nach der Behandlung mit GA. Arithmetische Mittel  $\pm$  SEM der Harn- (linke Teilabbildung) und fäkalen Exkretion (rechte Teilabbildung) von  $Mg^{++}$ . \* zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen der Kontrolle (weiße Säule) und 3 Tage der Behandlung mit GA an (graue Säulen), # zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen der Kontrolle (weiße Säulen) und 14 Tage der Behandlung mit GA an (schwarze Säulen).

## Ausführungsbeispiele 1. Methoden

### 1.1 Gummi arabicum

**[0041]** Gummi arabicum wurde in Pulverform bezogen von Dar Savannah Ltd., Khartoum, Sudan. Es lag als hundertprozentiges, natürliches Extraktpulver vor, das aus wild wachsenden Acacia senegal-Bäumen gewonnen wurde und eine Partikelgröße von  $< 210 \mu m$  aufwies. Die Qualität entsprach den Erfordernissen der Nahrungsmittel- und pharmazeutischen Industrie gemäß der Agriculture Organization of the United Nations (FAO), der British Pharmacopoeia (BP), der United States Pharmacopoeia (USP) und dem gemeinsamen Expertenkomitee der FAO/WHO für Nahrungsmittelzusätze (JECFA).

**[0042]** Die nachfolgende Tabelle zeigt das Ergebnis einer Lebensmittelanalyse des verwendeten Gummi arabicum:

Feuchtigkeit g/100g	8,4
Protein g/100g	1,7
Fett g/100g	0,1
Asche g/100g	3,5
Gesamtkohlenhydrate g/100g	86,6
Aufnehmbare Kohlenhydrate g/100g	$< 0,1$
Kalorien/100g	8
Ballaststofffasern g/100g	866
Ballaststofffasern g/100g (Trockenbasis)	94,5
Natrium mg/100g	14
Calcium mg/100g	1117
Kalium mg/100g	339
Magnesium mg/100g	292
Eisen mg/100g	2,0
Cholesterin mg/100g	$< 1$
Tannintragende Guns	feststellbar

Tab. 4: Analyse des verwendeten Gummi arabicum

### 1.2 Tiere

**[0043]** Die Experimente wurden an 5 bis 7 Monate alten Wildtyp-Mäusen 129/Sv beider Geschlechter (n = 18, 9 männliche Tiere, 9 weibliche Tiere) durchgeführt. Die Tiere wurden unter kontrollierten Umweltbedingungen gehalten (22 bis 24°C, 50 bis 70% Feuchtigkeit bei einem 12-stündigen Tag/Nacht-Zyklus). Während der Experimente hatten die Mäuse freien Zugang zu Standardfutter in pelletierter Form (C1310, Altromin, Heidenau, Deutschland) und Leitungswasser bzw. einer Nährlösung mit Gummi arabicum, wie jeweils angegeben. Sämt-

liche Tierexperimente erfolgten in Übereinstimmung mit den Richtlinien der American Physiological Society und dem deutschen Tierschutzgesetz und wurden von den deutschen Behörden genehmigt.

### 1.3 Behandlung mit Gummi arabicum

**[0044]** Den Tieren wurde 10%iges (w/w) GA, das in Leitungswasser gelöst war (100 g/l) bereitgestellt, die Präparationen wurden alle drei Tage während der Behandlung erneuert. Die Wirkungen der Behandlung mit GA wurden während der ersten drei Tage der Behandlung bzw. 14 Tage nach der Verabreichung untersucht. Die Aufnahme entsprach einer Dosis von ungefähr 20 g pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag.

### 1.4 Sammlung von Urin und Fäkalien

**[0045]** Zur Bestimmung der renalen und fäkalen Ausscheidungen als auch der täglichen Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme wurden die Mäuse einzeln in Stoffwechselkäfige (Tecniplast, Hohenpeissenberg, Deutschland) zur 24-stündigen Sammlung von Urin und Fäkalien mit freiem Zugang zu Flüssigkeit und einer Standarddiät (C1310, Altromin, Heidenau, Deutschland) platziert. Die Sammlungen erfolgten an der Basislinie mit Leitungswasser und mit Gummi arabicum enthaltendem Trinkwasser während der ersten drei Tage der Behandlung und nach 14 Tagen der Behandlung. Die innere Wand der Stoffwechselkäfige war silikonisiert und der Urin wurde unter wassergesättigtem Öl gesammelt.

### 1.5 Präparation der Fäkalien

**[0046]** Um die Fäkalien für die Analyse des Elektrolytgehaltes zu präparieren, wurden die Fäkalproben bei 80°C für etwa 3 Stunden getrocknet und gewogen. Nach der Hinzugabe von 5 ml von 0,75 M HNO<sub>3</sub> zu den Fäkalien wurden die Proben für 48 Stunden elektrisch geschüttelt, um eine homogene cremige Masse zu erhalten. Die Masse wurde bei 3.000 g für 10 Minuten zentrifugiert, 1 ml des Überstandes wurde ein zweites Mal bei 10.000 g für 5 Minuten zentrifugiert und der resultierende zweite Überstand wurde für die weitere Analyse verwendet. Die gemessenen Elektrolytkonzentrationen wurden mit 5 ml multipliziert, um die pro Tag ausgeschiedene Menge (in µmol/24h) zu erhalten.

### 1.6 Bestimmung der Plasma-, Harn- und Fäkalkonzentration

**[0047]** Um Blutproben zu erhalten, wurden die Tiere leicht mit Diethylether (Roth, Karlsruhe, Deutschland) anästhesiert und etwa 130 µl Blut wurde in heparinisierte Kapillaren durch Punktierung des retroorbitalen Plexus entnommen. Die Blutverluste wurden mit 400 µl von 0,9%iger NaCl subkutan ausgeglichen.

**[0048]** Die Plasma-, Harn- und Fäkalkonzentrationen von Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> und Ca<sup>++</sup> wurden durch Flammenemissions-spektralanalyse (AFM 5051, Eppendorf, Deutschland) gemessen. Die Plasma- und Harncreatininkonzentrationen wurden unter Verwendung einer enzymatische colorimetrischen Methode (Creatinin PAP, Labor+Technik, Berlin, Deutschland) bestimmt. Die Harn- und Fäkalkonzentrationen von Chlorid wurden durch elektrometrische Titration (Chloridometer 6610, Eppendorf, Deutschland) gemessen. Die Konzentrationen von Phosphat im Plasma, Harn und den Fäkalien sowie die Konzentrationen von Magnesium im Harn und in den Fäkalien wurden fotometrisch unter Verwendung von Kits von Roche Diagnostics (Mannheim, Deutschland) gemessen. Die Konzentrationen von intaktem Parathormon im Plasma wurden unter Verwendung eines ELISA-Kits (Immunotopics, Kalifornien, USA) gemessen. Sämtliche Messungen erfolgten gemäß den Anweisungen der Hersteller.

### 1.7 Analyse der Gase im venösen Blut

**[0049]** Um die Auswirkungen der GA-Behandlung auf die Säure-Basen-Balance im venösen Blut zu untersuchen, wurde eine Gasanalyse vor und nach der Behandlung mit GA durchgeführt. Die Mäuse wurden mit Diethylether (Roth, Karlsruhe, Deutschland) anästhesiert und 130 µl venöses Blut aus dem retroorbitalen Plexus wurde in eine heparinisierte Kapillare entnommen. Besonders wurde darauf geachtet, dass eine respiratorische Acidose aufgrund einer respiratorischen Depression vermieden wurde. Der pH-Wert, pO<sub>2</sub> und pCO<sub>2</sub> der Probe wurde unmittelbar unter Verwendung eines Blutgasanalysegerätes (Eschweiler System 2000, Kiel, Deutschland) gemessen. Aus dem pH-Wert und dem pCO<sub>2</sub> wurde der aktuelle und Standard-HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>-Wert berechnet.



## 1.8 Blutdruck

**[0050]** Der systolische arterielle Blutdruck wurde durch die "tail-cuff"-Methode (IITC, Model 179, Kalifornien, USA) an der Basislinie und zwei Wochen nach der Initiation der Behandlung mit GA bestimmt. Der "tail-cuff"-Ansatz, um den arteriellen Blutdruck zu bestimmen, erfordert bestimmte Vorsichtsmaßnahmen, um den Stress für die Tiere zu reduzieren, einschließlich ein angemessenes Training der Mäuse über mehrere Tage und eine passende Anwärmung, um die Schwanzarterie zu dilatieren. Die Tiere wurden in eine Wärmekammer bei einer Umgebungstemperatur von 28 bis 30°C für 15 Minuten platziert und von jedem Tier wurden in einer Runde 10 bis 20 Blutdruckaufzeichnungen aufgenommen. Die Messungen aus drei Tagen wurden gemittelt, um unter der jeweiligen Behandlung einen mittleren Blutdruck zu erhalten. Sämtliche Aufnahmen und Datenanalysen erfolgten unter Verwendung eines computerisierten Datenerhebungssystems und entsprechender Software (PowerLab 400 und Chart 4, beides AdInstruments, Colorado, USA). Sämtliche Messungen erfolgten durch eine Person (ON) während einer definierten Zeit (zwischen 2 bis 4 PM).

## 1.9 Statistische Analyse

**[0051]** Die Daten werden als Mittelwerte  $\pm$  SEM ausgedrückt, n steht für die Anzahl von unabhängigen Experimenten. Die Daten wurden auf Signifikanz unter Verwendung eines gepaarten Student's t-Test untersucht, sofern zwei Probenmittelwerte getestet wurden. Unterschiede wurden als statistisch signifikant angesehen, wenn der p-Wert  $< 0,05$  im zweiseitigen t-Test war. Um multiple t-Tests zu vermeiden, wurden die Auswirkungen der Behandlung mit GA nach 3 Tagen und 14 Tagen mit wiederholten ANOVA-Messungen analysiert. Ein Turkey-Kramer's Posttest wurde verwendet, wenn ein p-Wert als  $< 0,05$  berechnet wurde. Sämtliche statistischen Analysen erfolgten mit Graph Pad In-Stat Version 3.00 für Windows 95, Graph Pad Software, San Diego, Kalifornien, USA.

## 2. Ergebnisse

**[0052]** Die Elektrolytkonzentrationen in der GA-Lösung sind in Tabelle 5 angegeben.

	Leitungswasser	10% GA
pH	7,04 $\pm$ 0,02	5,02 $\pm$ 0,16
Na <sup>+</sup> , mM	0,6 $\pm$ 0,1	1,8 $\pm$ 0,6
K <sup>+</sup> , mM	0,02 $\pm$ 0,003	16,7 $\pm$ 1,2
Ca <sup>++</sup> , mM	2,3 $\pm$ 0,1	13,5 $\pm$ 1,0
Mg <sup>++</sup> , mM	0,2 $\pm$ 0,01	6,4 $\pm$ 0,2
P <sub>i</sub> , mM	$< 0,1^{\S}$	$< 0,1^{\S}$
Cl <sup>-</sup> , mM	$< 2,5^{\S}$	$< 2,5^{\S}$

Tabelle 5: Elektrolytkonzentration und pH-Wert des Leitungswassers und einer 10%igen GA-Lösung. Arithmetische Mittel  $\pm$  SEM von n = 3–4 Messungen (<sup>§</sup> unter der Nachweisgrenze).

**[0053]** Die 10%ige GA-Lösung enthielt hohe Konzentrationen von Ca<sup>++</sup>, die bei 13,5 mM im Vergleich zu 2,3 mM in Leitungswasser lagen (Tabelle 5). Die GA-Behandlung wurde von den untersuchten Mäusen gut vertragen, keine Abnahme des mittleren Körpergewichts oder der Nahrungsaufnahme konnte während der GA-Behandlung beobachtet werden; vgl. Tabelle 6.

	Kontrolle	3 Tage Behandlung	14 Tage Behandlung
Körpergewicht (g)	26,1 ± 1,0	25,9 ± 1,0	26,5 ± 1,0
Nahrungsaufnahme (g/24h)	3,70 ± 0,20	3,92 ± 0,16	3,82 ± 0,23
Flüssigkeitsaufnahme (ml/24h)	5,60 ± 0,42	5,98 ± 0,35	5,42 ± 0,34
Harnausscheidung (ml/24h)	1,79 ± 0,22	1,20 ± 0,12*	1,24 ± 0,12 <sup>#</sup>
Hämatokrit (%)	54,0 ± 0,4	53,4 ± 0,5	54,8 ± 0,9
[Na <sup>+</sup> ] <sub>Plasma</sub> (mM)	142,8 ± 1,5	144,9 ± 1,2	148,2 ± 1,2
[K <sup>+</sup> ] <sub>Plasma</sub> (mM)	4,0 ± 0,1	4,0 ± 0,2	4,1 ± 0,1
[Ca <sup>++</sup> ] <sub>Plasma</sub> (mM)	2,35 ± 0,06	2,34 ± 0,02	2,25 ± 0,03
[P <sub>i</sub> ] Plasma (mM)	1,71 ± 0,06	1,76 ± 0,08	1,56 ± 0,09
[Creatinin] <sub>Plasma</sub> (mg/dl)	0,26 ± 0,01	0,23 ± 0,01	0,23 ± 0,02
24h-Creatinin-Clearance (µl/min)	108 ± 7	117 ± 11	147 ± 14 <sup>#</sup>
Harn Na <sup>+</sup> (µmol/24h)	226 ± 22	192 ± 17	196 ± 19 <sup>#</sup>
Harn K <sup>+</sup> (µmol/24h)	760 ± 55	763 ± 48	799 ± 56
Harn Ca <sup>++</sup> (µmol/24h)	17,4 ± 2,6	24,0 ± 3,5*	23,4 ± 3,9 <sup>#</sup>
Harn P <sub>i</sub> (µmol/24h)	183 ± 38	120 ± 30*	129 ± 29 <sup>#</sup>
Harn Mg <sup>++</sup> (µmol/24h)	39 ± 4	50 ± 5*	51 ± 5 <sup>#</sup>
Harn Cl <sup>-</sup> (µmol/24h)	454 ± 36	433 ± 30*	376 ± 25 <sup>#</sup>

Tabelle 6: Auswirkung der GA-Behandlung auf das Körpergewicht, die Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme, Harnausscheidung, Plasmakonzentrationen und Harnausscheidungen von Elektrolyten.

Arithmetische Mittel ± SEM (n = jeweils 18), \* zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Kontrolle und der 3-tägigen GA-Behandlung an. # zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen der Kontrolle und einer 14-tägigen GA-Behandlung an.

**[0054]** Nach der GA-Behandlung war das Trockengewicht der Fäkalien signifikant ( $p < 0,05$ ) erhöht, und zwar von  $0,91 \pm 0,05$  auf  $1,34 \pm 0,9$  g/24h; vgl. Tabelle 7

	Kontrolle	3 Tage Behandlung	14 Tage Behandlung
Trockengewicht Fäkalien (g/24h)	0,91 ± 0,05	1,32 ± 0,07*	1,34 ± 0,09 <sup>#</sup>
Fäkalien-Na <sup>+</sup> (µmol/24h)	151 ± 18	171 ± 14*	174 ± 16 <sup>#</sup>
Fäkalien-K <sup>+</sup> (µmol/24h)	195 ± 13	213 ± 18	217 ± 21
Fäkalien-Ca <sup>++</sup> (µmol/24h)	630 ± 52	781 ± 33	866 ± 35 <sup>#</sup>
Fäkalien-Mg <sup>++</sup> (µmol/24h)	235 ± 16	266 ± 14*	276 ± 20 <sup>#</sup>
Fäkalien-P <sub>i</sub> (µmol/24h)	4277 ± 240	4080 ± 155	4331 ± 221
Fäkalien-Cl <sup>-</sup> (µmol/24h)	46 ± 5	47 ± 7	41 ± 5

Tabelle 7: Auswirkung der GA-Behandlung auf das Trockengewicht der Fäkalien und der Fäkalienexkretion von Elektrolyten

Arithmetische Mittel ± SEM des Trockengewichts der Fäkalien und der Fäkalienexkretion von Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup>, Mg<sup>++</sup> und Phosphat (n = jeweils 18). \* zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Kontrolle und der 3-tägigen GA-Behandlung an. # zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen der Kontrolle und einer 14-tägigen GA-Behandlung an.

**[0055]** Das Trockengewicht der Fäkalien verblieb 14 Tage nach der Behandlung erhöht und konnte nicht Veränderungen in der Nahrungsaufnahme zugeordnet werden (Tabelle 5).

**[0056]** Wie in [Fig. 1](#) gezeigt, resultierte die Behandlung mit GA für 3 Tage in einer signifikanten Reduzierung

des Harnvolumens von  $1,79 \pm 0,22$  auf  $1,20 \pm 0,12$  ml/Tag, was vermutlich das Ergebnis des erhöhten Flüssigkeitsverlustes über die Fäkalien war, wohingegen die Flüssigkeitsaufnahme während der Behandlung konstant blieb.

**[0057]** Die GA-Behandlung erhöhte signifikant die Fäkalausscheidung und erniedrigte die Harnausscheidung von  $\text{Na}^+$ ; vgl. [Fig. 2](#). Diese Feststellungen weisen auf eine erniedrigte intestinale  $\text{Na}^+$ -Reabsorption aufgrund der  $\text{Na}^+$ -bindenden Eigenschaften von GA. Die  $\text{Na}^+$ -Konzentrationen im Plasma erhöhten sich signifikant von  $142,8 \pm 1,5$  auf  $148,2 \pm 1,2$  mM nach 14 Tagen der Behandlung. Die  $\text{Cl}^-$ -Ausscheidung über den Harn verlief parallel zu der reduzierten  $\text{Na}^+$ -Ausscheidung über den Harn und war während der Behandlung signifikant erniedrigt; vgl. Tabelle 6. Die Exkretion von  $\text{K}^+$  über den Harn und die Fäkalien als auch die Werte von  $\text{K}^+$  im Plasma waren unverändert; vgl. Tabellen 6 und 7.

**[0058]** Theoretisch könnte eine reduzierte intestinale  $\text{Na}^+$ -Absorption den Blutdruck durch Abnahme des extrazellulären Volumens erniedrigen. Deshalb wurde der Blutdruck vor und zwei Wochen nach der GA-Behandlung gemessen. Dabei konnte keine signifikante Veränderung des systolischen Blutdrucks unter Anwendung der "tail-cuff"-Methode festgestellt werden ( $113 \pm 3$  vs  $116 \pm 1$  mmHg).

**[0059]** Die GA-Behandlung erhöhte sowohl die Harn- als auch die Fäkalausscheidung von  $\text{Ca}^{++}$ ; vgl. [Fig. 3](#). Die  $\text{Ca}^{++}$ -Konzentrationen im Plasma verblieben jedoch während der gesamten Studie unverändert. Die Veränderungen in der  $\text{Ca}^{++}$ -Balance wurden von einer signifikanten Reduzierung der Phosphatausscheidung über den Harn nach 3 und 14 Tagen der GA-Behandlung begleitet, trotz einer konstanten Fäkalausscheidung; [Fig. 4](#). Diese reduzierte Phosphaturie in Kombination mit einer erhöhten  $\text{Ca}^{++}$ -Aufnahme über den Darm reflektiert eine verstärkte Mineralisierung des Knochens.

**[0060]** Die Plasmakonzentration von intaktem Parathyroidhormon (iPTH) tendierte nach der GA-Behandlung abzunehmen, und zwar von  $32,2 \pm 8,2$  auf  $20,2 \pm 4,9$  pg/ml,  $n =$  jeweils 15, wobei die Veränderung jedoch keine statistische Signifikanz erreichte ( $p = 0,20$ ). Entsprechend der renalen  $\text{Ca}^{++}$ -Ausscheidung nahm die  $\text{Mg}^{++}$ -Ausscheidung über den Harn signifikant während der Behandlung zu, nämlich von  $39 \pm 4$  auf  $51 \pm 5$   $\mu\text{mol}/24\text{h}$  nach 14 Tagen, was von einer Zunahme der  $\text{Mg}^{++}$ -Ausscheidung über die Fäkalien begleitet wurde, nämlich von  $235$  pm 16 auf  $276 \pm 20$  nach 14 Tagen  $p < 0,05$ , vgl. [Fig. 5](#).

**[0061]** Interessanterweise zeigte die 24 Stunden-Creatinin-Clearance als Maß für die glomeruläre Filtrationsrate einen signifikanten Anstieg nach 14 Tagen der Behandlung, nämlich von  $108 \pm 7$   $\mu\text{l}/\text{min}$  auf  $147 \pm 14$   $\mu\text{l}/\text{min}$ . Trotz der Acidität von GA (Tabelle 5) wurde die Säure-Basen-Balance durch die GA-Behandlung nicht beeinflusst; Tabelle 8.

	Kontrolle	GA-Behandlung
pH	$7,33 \pm 0,01$	$7,30 \pm 0,02$
$\text{pCO}_2$ , mmHg	$47 \pm 1$	$52 \pm 1$
$\text{pO}_2$ , mmHg	$48 \pm 2$	$47 \pm 3$
aktueller $\text{HCO}_3^-$ , mM	$24,4 \pm 0,7$	$24,9 \pm 1,2$
Standard- $\text{HCO}_3^-$ , mM	$22,8 \pm 0,5$	$22,7 \pm 1,1$

Tabelle 8: Auswirkung der GA-Behandlung auf Säure-Basen-Balance.

**[0062]** Arithmetische Mittel  $\pm$  SEM von Parametern der Säure-Basen-Balance ( $n =$  jeweils 10) unter Kontrollbedingungen nach 2 Wochen der GA-Behandlung.

### 3. Fazit

**[0063]** Die vorliegend dargestellten Ausführungsbeispiele belegen, dass es sich bei Gummi arabicum sowie bei aus mit Acacia senegal, Acacia seyal, Acacia karroo, Acacia latea verwandten Pflanzen stammenden Exudaten um Zusammensetzungen handelt, die zur Prävention und/oder Behandlung von Osteoporose geeignet sind.

**ZITATE ENTHALTEN IN DER BESCHREIBUNG**

*Diese Liste der vom Anmelder aufgeführten Dokumente wurde automatisiert erzeugt und ist ausschließlich zur besseren Information des Lesers aufgenommen. Die Liste ist nicht Bestandteil der deutschen Patent- bzw. Gebrauchsmusteranmeldung. Das DPMA übernimmt keinerlei Haftung für etwaige Fehler oder Auslassungen.*

**Zitierte Nicht-Patentliteratur**

- Verbeke D. et al., Exsudate gums: occurrence, production, and applications. Appl. Microbiol. Biotechnol. 2003; 63:10–21 [\[0018\]](#)
- Anderson D. M., Evidence for the safety of gum arabic (Acacia senegal (L.) Willd.) as a food additive – a brief review. Food Addit. Contam. 1986; 3:225–230 [\[0019\]](#)
- Ibrahim M. A. et al., Proabsorptive effect of gum arabic in isotonic solutions orally administered to rats: effect on zinc and other solutes. J. Nutr. Biochem. 2004; 15:185–189 [\[0020\]](#)
- Teichberg S. et al., Effect of gum arabic in an oral rehydration solution on recovery from diarrhea in rats. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 1999; 29:411–417 [\[0021\]](#)
- Wapnir R. A. et al., Gum arabic promotes rat jejunal sodium and water absorption from oral rehydration solutions in two models of diarrhea. Gastroenterology 1997; 112:1979–1985 [\[0021\]](#)
- Al Majed A. et al., Protective effects of oral arabic gum administration on gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. Pharmacol. Res. 2002; 46:445–451 [\[0022\]](#)
- Bliss D. Z., Dietary fiber in conservative management of chronic renal failure. Pediatr. Nephrol. 2004; 19:1069–1070 [\[0022\]](#)
- Stephen A. M. und Cummings J. H., Mechanism of action of dietary fibre in the human colon. Nature 1980; 284:283–284 [\[0022\]](#)
- Ali B. H. et al., The effect of treatment with gum Arabic on gentamicin nephrotoxicity in rats: a preliminary study. Ren. Fail. 2003; 25:15–20 [\[0023\]](#)
- Al Majed et al. (a.a.O.) [\[0023\]](#)
- Row et al. (2006), Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5th Edition, Pharmaceutical Press [\[0032\]](#)
- Bauer et al. (1999), Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie, 6. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart mbH [\[0032\]](#)

### Patentansprüche

1. Verwendung von Gummi arabicum und/oder eines aus mit Acacia spec. verwandten Pflanzen stammenden Exsudats und/oder von zumindest einem aktiven Bestandteil hiervon zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Osteoporose.

2. Verwendung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass Acacia spec. folgende Akazienarten umfasst: Acacia senegal, Acacia seyal, Acacia karroo, Acacia latea.

3. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Osteoporose, das die folgenden Schritte aufweist:

- (1) Bereitstellung von Gummi arabicum und/oder eines aus mit Acacia spec. verwandten Pflanzen stammenden Exsudats und/oder von zumindest einem aktiven Bestandteil hiervon,
- (2) Formulierung des Gummi arabicums und/oder des Exsudates und/oder des zumindest einen Bestandteils in einen pharmazeutisch akzeptablen Träger.

4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass Acacia spec. folgende Akazienarten umfasst: Acacia senegal, Acacia seyal, Acacia karroo, Acacia latea.

5. Verfahren zur therapeutischen oder/und prophylaktischen Behandlung eines Lebewesens, das von Osteoporose betroffen ist oder/und bei dem die Gefahr von Osteoporose besteht, das folgende Schritte aufweist:

- (1) Bereitstellung von Gummi arabicum und/oder eines aus mit Acacia spec. verwandten Pflanzen stammenden Exsudats und/oder von zumindest einem aktiven Bestandteil hiervon, und
- (2) Einbringung der Substanz in das Lebewesen.

6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass Acacia spec. folgende Akazienarten umfasst: Acacia senegal, Acacia seyal, Acacia karroo, Acacia latea.

Es folgen 5 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

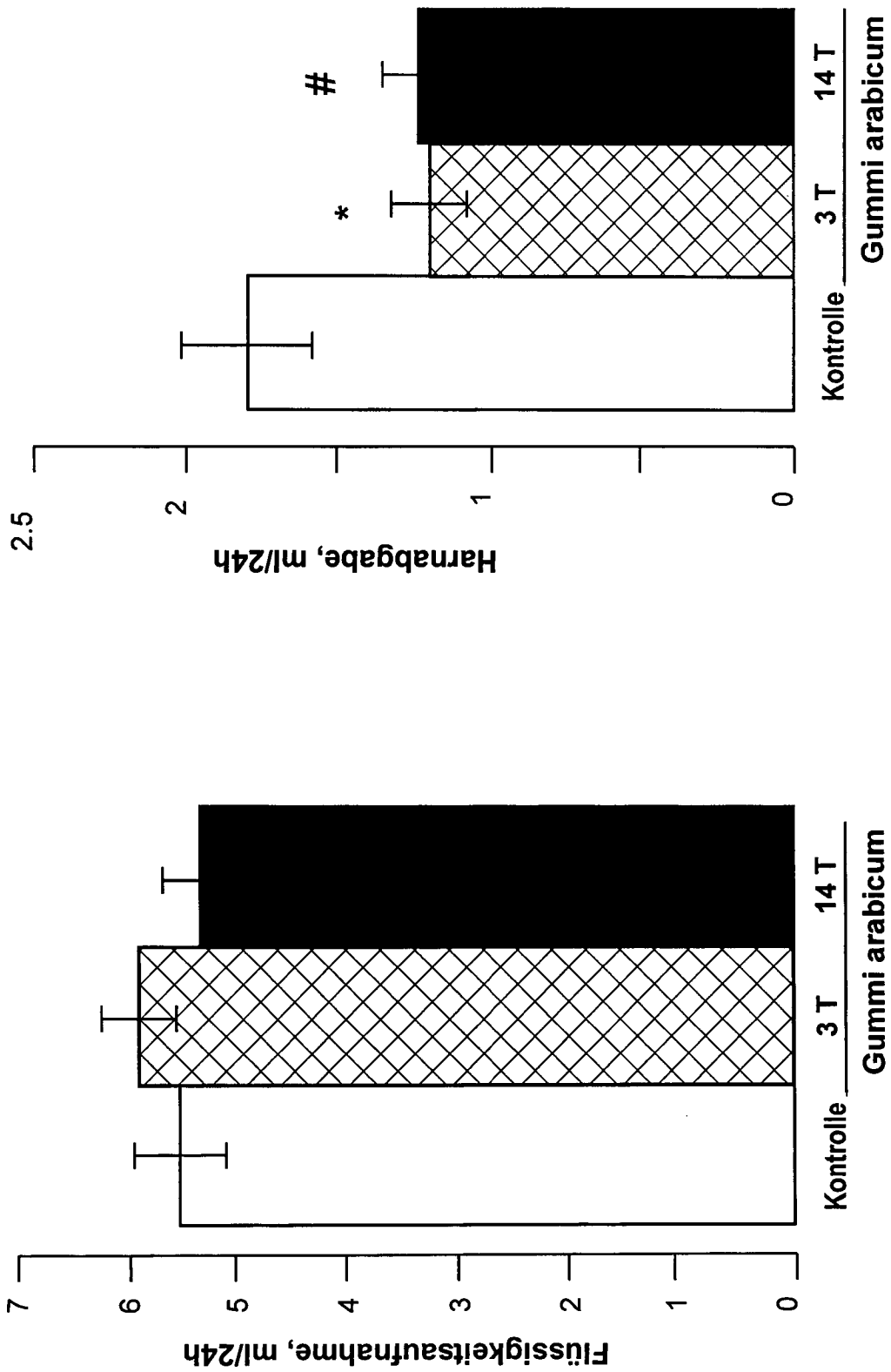


Fig. 1

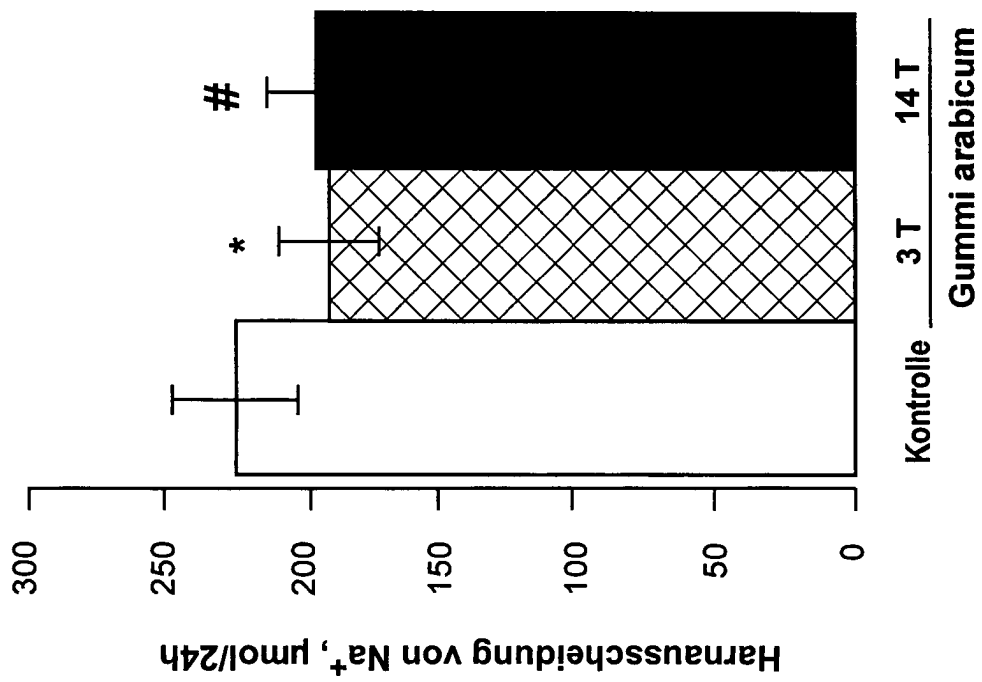
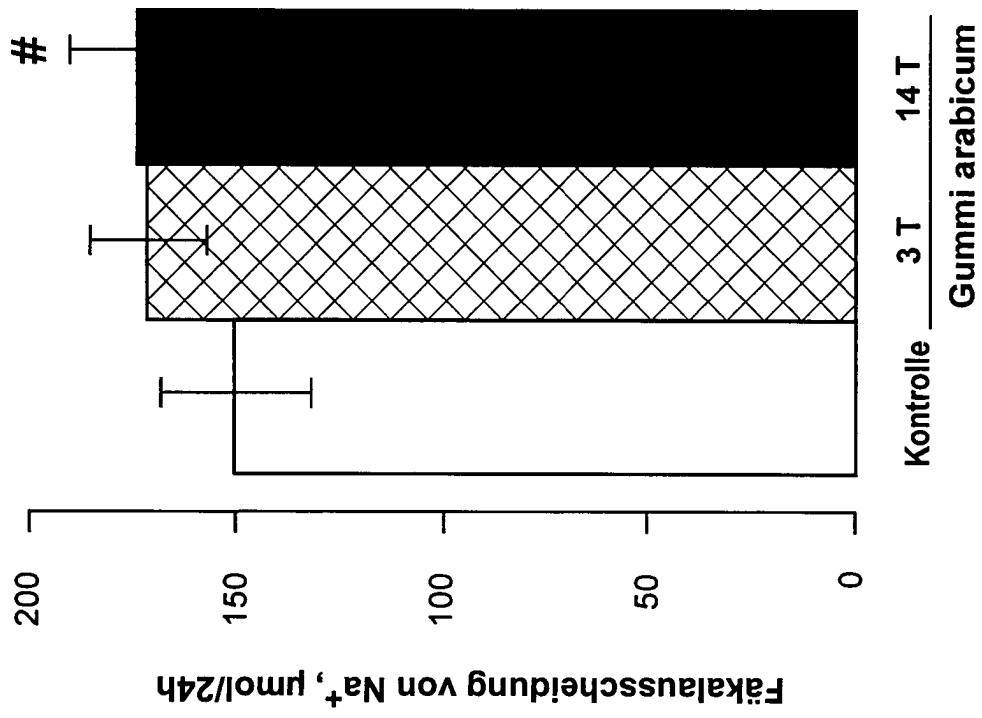


Fig. 2

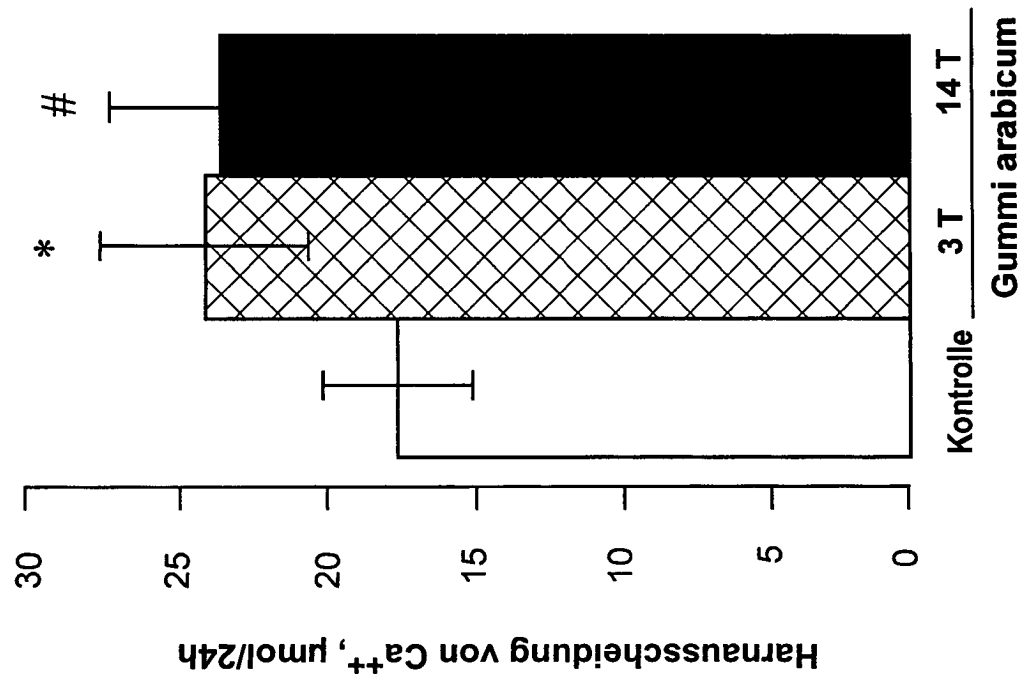
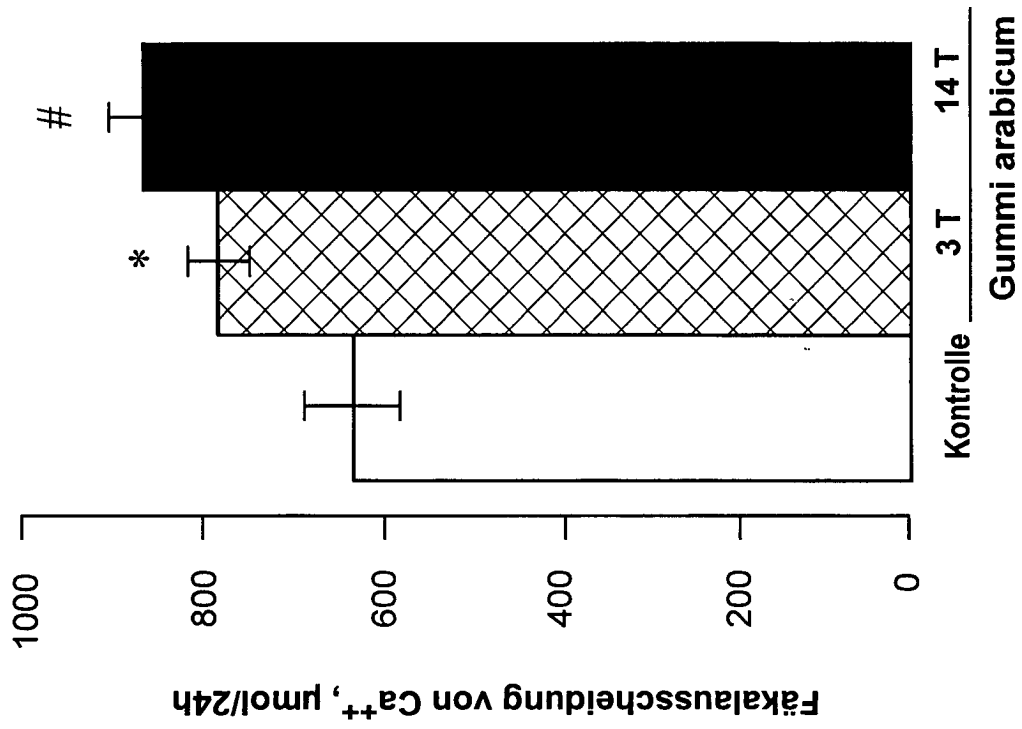


Fig. 3



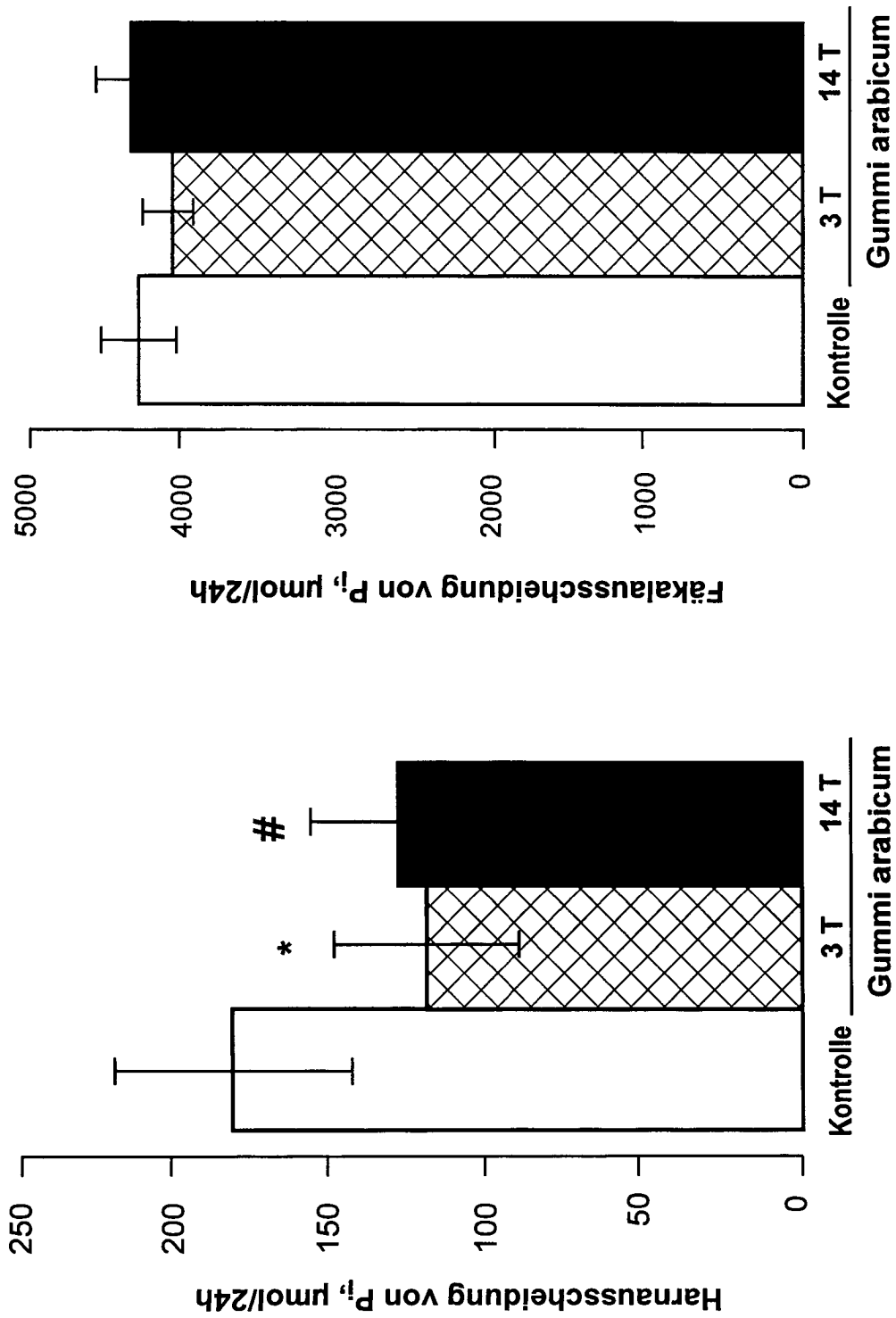


Fig. 4

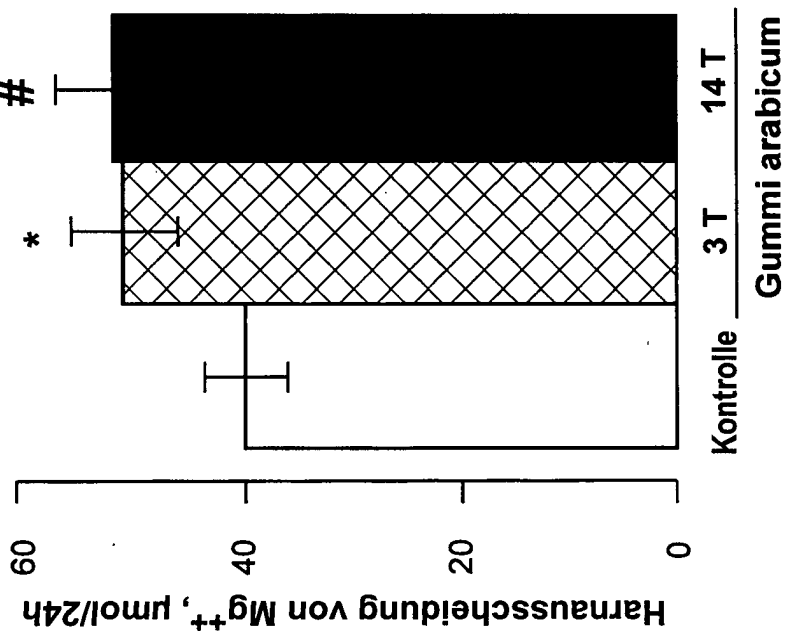
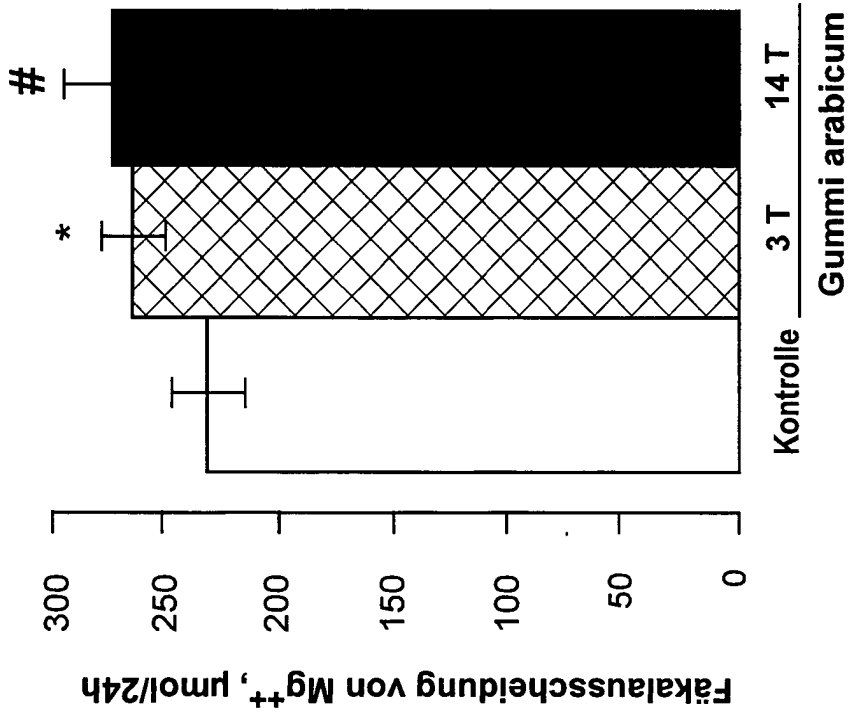


Fig. 5