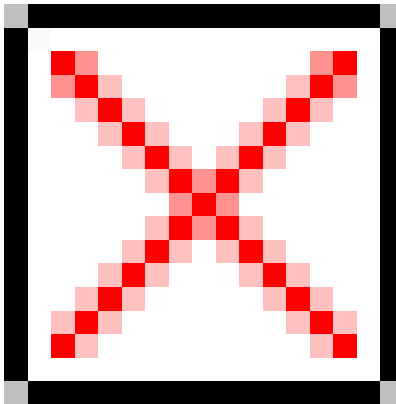


DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT



1	Título de la Invención (200 caracteres o espacios máximos)		
PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCIÓN DE EXTRACTOS SECOS			
2	Datos del Solicitante / Titular		
Nombre:	BIONORICA SE	Dirección Electrónica:	notificaciones.patentes@roclaw.co
Dirección:	KERSCHENSTEINERSTRASSE 11-15, 92318 NEUMARKT	Domicilio/País de constitución:	ALEMANIA - BAYERN - NEUMARKT
Identificación: ☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☒ EMPRESA EXTRANJERA ☐ PASAPORTE Número: 2213525998-			
3	Solicitantes		

Apellidos - Nombres o Razón Social		Tipo	Identificación
1.	BIONORICA SE	EE	2213525998
4	Datos del Inventor		
Nombre:		Michael POPP	Dirección Electrónica: notificaciones.patentes@roclaw.co
Dirección:		Weinbergstr. 3, 91207 Lauf-Heuchling, Alemania	Domicilio/País de constitución: ALEMANIA - BADEN-WURTTENBERG - WEINSBERG
Identificación:			
☐ CEDULA DE CIUDADANIA		☐ CEDULA DE EXTRANJERIA	
☐ EMPRESA EXTRANJERA		☐ NIT	
☐ PASAPORTE		☒ No Aplica	
Número:		-	
5	Inventor(es)		
Apellidos - Nombres		Domicilio	
1.	POPP Michael	ALEMANIA	
6	Datos Inventor(es)		
País de Residencia		Departamento/Estado	Ciudad
Dirección			
1.	ALEMANIA	BADEN-WURTTENBERG	WEINSBERG
		Weinbergstr. 3, 91207 Lauf-Heuchling, Alemania	
7	Datos del Representante Legal / Apoderado		
Nombre:		J. IAN RAISBECK	Dirección Electrónica: notificaciones.patentes@roclaw.co

Dirección:		CALLE 90 NO. 19-41, OFC. 602	Domicilio/País de constitución:	COLOMBIA - BOGOTA D.C. - BOGOTA D.C.
Identificación: ☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ PASAPORTE ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ NIT Número: 79376996-				
Presentación de Poder				
Año de Radicación				
Número de Radicación				
8	Datos Solicitud: PCT / WO			
Número Solicitud:		PCT/EP2012/066212	Fecha Solicitud:	20/08/2012
Número Publicacion:		WO 2013/026830	Fecha Publicacion:	28/02/2013
9	Declaraciones de prioridad		☒ SI ☐ NO	
1.	(33) País de origen EUROP PATENT ORGANIZATION(EPO)	Codigo del país EP	(31) No. Solicitud 11 178 206.6	(32) Fecha 19/08/2011
2.	EUROP PATENT ORGANIZATION(EPO)	EP	11 193 734.8	15/12/2011
3.	EUROP PATENT ORGANIZATION(EPO)	EP	12 170 125.4	30/05/2012
10	Reivindicaciones			
Número reivindicaciones:		16	Pago Reivindicaciones:	No
11	Reducción de tasas.			
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente. ☐ SI ☒ NO Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento. ☐ Micro, pequeñas y medianas empresas				

☐ Universidades públicas o privadas

☐ Entidades sin ánimo de lucro

Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

12	Documentos Anexos
-----------	--------------------------

☒ Reivindicaciones

☒ Descripción

☒ Dibujos y/o Figuras

☒ Resumen

☐ Certificado Depósito Material Biológico

☐ Uso de Conocimiento tradicional

☐ Listado de secuencias

☒ Artes finales 12 x 12 cm

☐ Poderes, si fuere el caso

☐ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad

☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad

☒ Otros Anexos

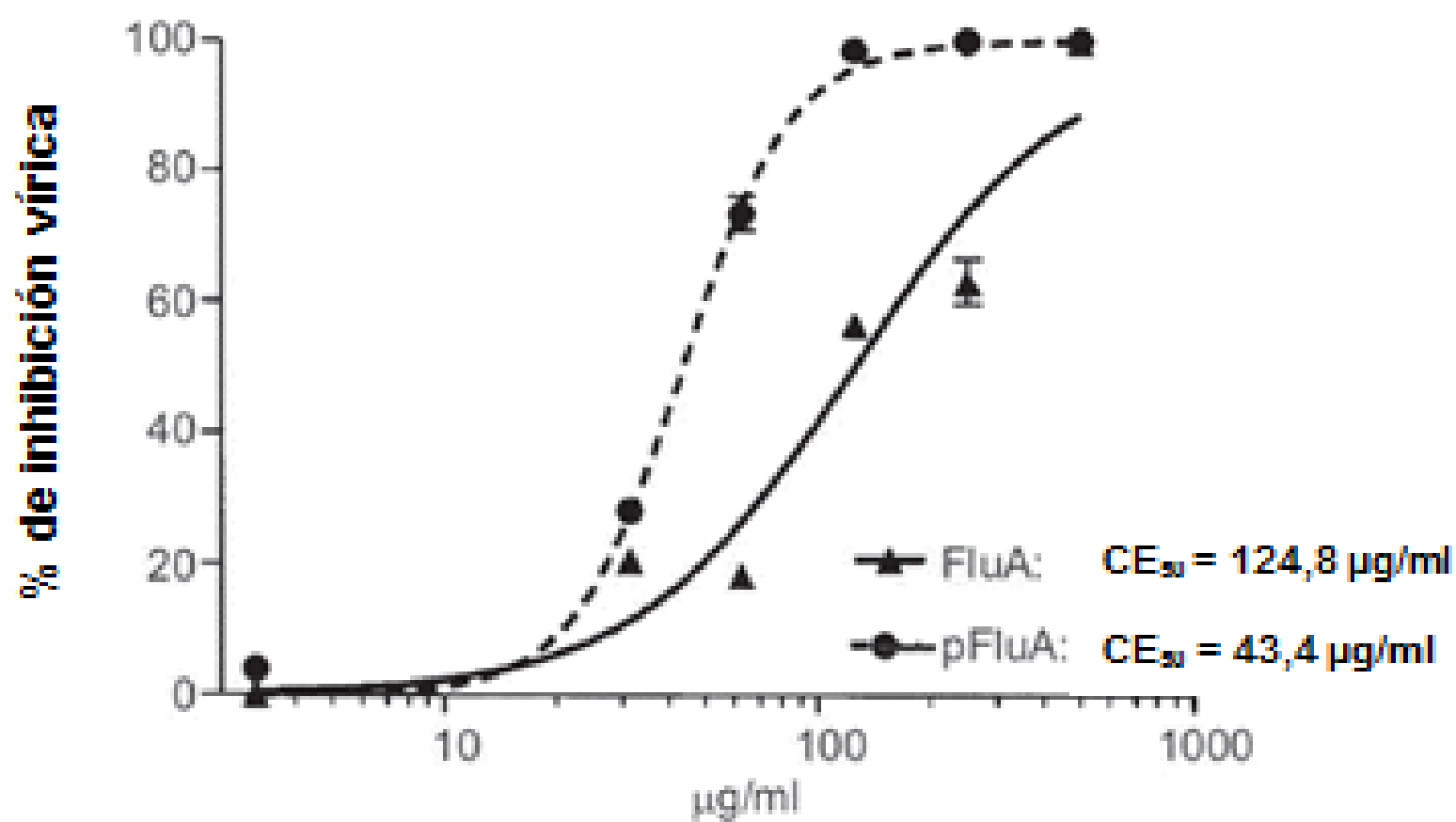


Fig. 1

PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCIÓN DE EXTRACTOS SECOS

Descripción

La invención se refiere a un procedimiento para la producción de extractos vegetales secos y a preparaciones farmacéuticas que los contienen, en particular, a productos fitofarmacéuticos que contienen al menos un extracto etanólico/acuoso de una planta (fármaco), en que las plantas se seleccionan del grupo formado por: *Rumex acetosa* L., *Rumex acetosella* L., *Rumex obtusifolius* L., *Rumex patientia* L. y *Rumex crispus* L., (denominadas en adelante con el término colectivo «*Rumicis herba*»), *Verbena officinalis*, *Sambucus nigra*, *Primula veris* y *Gentiana lutea*, así como mezclas de las mismas. La invención también se refiere a un producto farmacéutico para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y/o infecciosas de la región de la nariz y la garganta y/o de los senos nasales y a un complemento nutricional, así como al uso de los mismos.

Las plantas medicinales anteriores son conocidas como agentes secretolíticos en el caso de infecciones de las vías respiratorias superiores, en particular, en el caso de sinusitis. Aquí, cada fármaco individual contribuye a la eficacia única de la composición:

De *Gentiana lutea* se usa generalmente la raíz (raíz de genciana) con fines medicinales. Entre sus ingredientes se encuentran, entre otros, diversos glucósidos secoiridoides con efecto expectorante.

De los tipos de *Rumex* mencionados anteriormente, denominados en adelante «*Rumicis herba*» (hierba acedera), se usan generalmente las hojas y el tallo con fines medicinales. En estos se encuentran como ingredientes flavonoides y diversos agentes curtientes con efecto antiinflamatorio que refuerzan adicionalmente las defensas propias del cuerpo.

Se entiende que el término colectivo «*Rumicis herba* (hierba acedera)» indica una mezcla de las especies siguientes:

Rumex acetosa L., sinónimo de *Lapathum acetosa* Scop., sinónimo de *Lapathum pratense* Lam., sinónimo de *Acetosa pratensis* Miller; *Rumex acetosella* L., sinónimo de *Rumex infestus* Salisb.; *Rumex obtusifolius* L., sinónimo de *Lapathum obtusifolium* Moench, sinónimo de *Lapathum obtusantum* Montad., sinónimo de *Rumex actus* Wallr., sinónimo de *Rumex silvestris* Wallr.; *Rumex patientia* L., sinónimo de *Rumex olympicus* Boiss., sinónimo de *Lapathum hortense* Moench; *Rumex crispus* L.; *Rumex thyrsiflorus* Fingerh., sinónimo de *Acetosa thyrsiflora* Fingerh., sinónimo de *Rumex acetosa* subsp. *auriculatus* Wallr.

Preferentemente, de *Verbena officinalis* (hierba verbena) se usan con fines medicinales las hojas y el tallo, que contienen glucósidos iridoides, glucósidos feniletanoides y flavonoides como ingredientes principales, con los que se consiguen efectos expectorantes y antivíricos.

Típicamente, de *Sambucus nigra* se usan las hojas (flor de saúco, hojas de *Sambucus nigra*) con fines medicinales, las cuales contienen diversos glucósidos flavonoides y, como ingrediente principal, sambunigrina, un glucósido cianogénico con efecto expectorante y antivírico (Grabovac, A. y Ullmer, A., Österreichische Apotheker-Verlagsgesellschaft m.b.H (Editorial Farmacéutica Austríaca), 2003).

De *Primula veris* se usan con fines medicinales las flores y los sépalos (flor de primula, hojas de *Primula veris*). Sus ingredientes comprenden saponinas triterpenoides y también glucósidos fenólicos como primulaverina. Tienen efecto expectorante y combaten los virus. Sus ingredientes actúan como agentes secretolíticos suaves y expectorantes en el tratamiento de enfermedades respiratorias.

La combinación de las plantas medicinales mencionadas anteriormente se conoce como agente secretolítico con el nombre comercial de Sinupret®, registrado por la solicitante y disponible en el mercado desde hace aproximadamente 75 años. Las plantas medicinales usadas en Sinupret® se seleccionan, prueban y procesan adicionalmente de manera específica. La empresa fabricante, BIONORICA, consigue de este modo un producto farmacéutico de calidad uniforme mediante estrategias optimizadas de propagación y cosecha, así como con un estricto control de calidad.

La composición que forma la base de Sinupret® es eficaz preferentemente en el caso de inflamación y también de infecciones en la zona de la garganta, nariz y oídos y es especialmente adecuada para el tratamiento de la sinusitis aguda y crónica y/o de la rinosinusitis.

Tanto la sinusitis aguda como la crónica son comunes. En tres de cada cuatro casos, la sinusitis se presenta como consecuencia de un resfriado que se propaga a los senos nasales y viene acompañada de una inflamación de la membrana mucosa. Las vías respiratorias alcanzan desde la cavidad nasal principal con los diversos senos hasta llegar a los alvéolos pulmonares. Los senos nasales incluyen los senos frontales, los senos etmoidales, los senos esfenoidales y los senos maxilares. Todas las cavidades óseas mencionadas anteriormente están revestidas de una membrana mucosa y se comunican a través de estrechas aberturas con la cavidad nasal principal.

La superficie de las vías respiratorias está recubierta de un moco protector al que quedan adheridas partículas de suciedad y patógenos, como virus, bacterias y hongos, que se infiltran conjuntamente con el aire inhalado. El moco contiene anticuerpos que atacan a las sustancias infiltradas y las hacen inofensivas. Para que las sustancias extrañas puedan evacuarse del cuerpo, el moco se expulsa generalmente con ayuda de los cilios del epitelio ciliado en dirección a la garganta, donde puede tragarse. Con el fin de evitar enfermedades respiratorias

inducidas por infecciones, los mecanismos protectores y de limpieza de la membrana mucosa deben estar intactos. Para expulsar el moco cargado con los patógenos, es indispensable una funcionalidad intacta de los cilios, los cuales transportan el moco como resultado de movimientos ondulatorios. En caso de procesos de infección e inflamación de las vías respiratorias superiores, la funcionalidad de los mecanismos de protección y limpieza de la membrana mucosa queda limitada.

Por ejemplo, los virus como rinovirus, adenovirus o coronavirus provocan reacciones inflamatorias de las membranas mucosas, a consecuencia de las cuales dichas membranas mucosas se hinchan y aumentan la producción de moco. Inicialmente, esto resulta en un flujo de moco acuoso que después se vuelve viscoso. Durante el desarrollo de la inflamación de la membrana mucosa nasal, las aberturas de los senos pueden hincharse y dificultar o incluso impedir la descarga del moco. Esto conduce a un bloqueo de los senos asociado con un moco viscoso, lo que lleva al deterioro o pérdida de la funcionalidad de los cilios. En último término, esto causa el deterioro del mecanismo de limpieza de la membrana mucosa.

Un microentorno semejante estimula el crecimiento rápido de los microorganismos ubicuos. El mantenimiento durante un periodo de tiempo relativamente prolongado de estas condiciones desfavorables, como una membrana mucosa hinchada y cilios conglutinados por moco viscoso, puede

conducir a una sinusitis crónica, lo que resulta en un daño permanente de la membrana mucosa y del epitelio ciliado. Los patógenos relevantes para las vías respiratorias, entre los que se pretende incluir, en particular, los microorganismos relevantes para el oído, la nariz y la garganta (ONG), que colonizan el moco, incluyen, por ejemplo, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus mutans* o *Haemophilus influenzae*.

En el caso de que las vías respiratorias superiores se conglutinen como resultado de un moco viscoso, los ingredientes de la composición usada (*Gentiana lutea* : *Rumicis herba* : *Verbena officinalis* : *Sambucus nigra* : *Primula veris* = 1:3:3:3:3) inducen la formación de un moco fresco y poco denso, con lo que se consigue el proceso de expectoración y expulsión descrito anteriormente, así como también una reducción de los síntomas inflamatorios y se inicia el proceso de sanación de la membrana mucosa nasal. Sinupret® restablece suavemente la capacidad de autolimpieza de las vías respiratorias, a la vez que presenta un potente efecto antimicrobiano. Sinupret® se caracteriza por su buena compatibilidad, su composición establecida por BIONORICA y su dosificación, que raramente causan efectos secundarios en los pacientes y, además, no se conocen interacciones con otros productos farmacéuticos.

Los extractos vegetales secos están descritos en general y los extractos vegetales secos obtenidos a partir de extractos acuosos/etanólicos son conocidos.

Por ejemplo, pueden producirse extractos vegetales secos en grandes cantidades de acuerdo con la exposición técnica del documento EP0753306.

Sin embargo, existe una necesidad considerable de proporcionar un nuevo extracto vegetal seco de Sinupret® que presente un efecto mejorado ventajosamente de la combinación de plantas.

La Farmacopea Alemana (Deutsche Arzneimittelbuch, DAB) de 2010 establece el contenido mínimo de los ingredientes que determina la calidad de un fármaco, de modo que han de aumentarse los esfuerzos para conseguir una calidad constante y mejorada. Los procedimientos de extracción y secado constituyen específicamente el cuello de botella a la hora de obtener productos fitofarmacéuticos de calidad suficiente.

Por consiguiente, sobre la base de este estado de la técnica, el objetivo de la presente invención es proporcionar un procedimiento mejorado para la producción de un extracto vegetal seco, y también un extracto vegetal seco como tal mejorado, que contenga al menos una etapa de extracción etanólica/acuosa, en que las plantas se seleccionan del grupo formado por: *Rumex acetosa* L., *Rumex acetosella* L., *Rumex obtusifolius* L., *Rumex patientia* L. y *Rumex crispus* L., (denominadas en adelante con el término

colectivo «*Rumicis herba*»), *Verbena officinalis*, *Sambucus nigra*, *Primula veris* y/o *Gentiana lutea*, así como mezclas de las mismas.

Sorprendentemente, pudo obtenerse un extracto vegetal seco mejorado mediante un proceso de extracción doble en el que, en una primera etapa, se llevó a cabo una extracción acuosa/etanólica y, en una segunda etapa, se llevó a cabo una extracción acuosa.

Sorprendentemente, el contenido de los principios activos ventajosos en la mezcla de principios activos existente en el respectivo extracto total puede enriquecerse después del secado mediante este procedimiento de acuerdo con la invención, de modo que se consigue una eficacia farmacológica mejorada del extracto vegetal seco obtenido.

Por consiguiente, la invención se refiere a un procedimiento para la producción de extractos vegetales secos, en que dicho procedimiento comprende las etapas siguientes:

- a) extracción alcohólica/acuosa de *Rumicis herba*, *Verbena officinalis*, *Sambucus nigra*, *Primula veris* y *Gentiana lutea*,
- b) separación del sobrenadante,
- c) segunda extracción acuosa del residuo de la etapa a),
- d) separación del sobrenadante,

e) combinación de los sobrenadantes obtenidos de las etapas b) y d),

f) secado de los sobrenadantes y obtención del extracto vegetal seco.

La mejora de acuerdo con el procedimiento consiste en que se obtiene una eficacia más rápida en comparación con un único extracto acuoso/etanólico convencional (véanse los ejemplos). Esto es sorprendente, ya que como máximo, se habría esperado una extrapolación lineal como resultado de un cambio del disolvente de extracción (por ejemplo, si se lleva a cabo exclusivamente una extracción acuosa/etanólica o si se lleva a cabo exclusivamente una extracción acuosa).

En particular, el procedimiento de acuerdo con la invención permite una dosificación mejorada, de modo que, con la misma dosis, puede conseguirse un mayor efecto curativo.

Por lo tanto, la invención se refiere igualmente a un extracto vegetal seco que se obtiene o puede obtenerse de acuerdo con un procedimiento de acuerdo con la invención (en adelante, extracto (vegetal) seco de acuerdo con la invención o extracto seco de Sinupret (TE)).

En otra realización preferida del procedimiento de acuerdo con la invención, la relación entre *Gentiana lutea*, *Rumicis herba*, *Verbena officinalis*, *Sambucus nigra* y *Primula veris* es de 1:3:3:3:3, en cada caso +/- 0,3 a 0,5 (por ejemplo, 1:3,2:2,9:2,5:3,2:3).

Además, es preferible proporcionar una agrupación de todas las plantas (fármacos) en un lote en el que la relación entre la plantas (fármacos) sea la mencionada anteriormente. Además, es preferible que las plantas (fármacos) presentadas estén limpias y cortadas.

En otra realización preferida del procedimiento de acuerdo con la invención, el agente de extracción acuoso/alcohólico en la etapa a) tiene un contenido de 40:60 (v/v) a 60:40 (v/v), en particular de 41:59 (v/v) o 50:50 (v/v) de agua/alcohol. Se prefiere el etanol, aunque también se incluyen metanol y propanol o mezclas de los mismos. Además, se prefiere el uso del 96 % de etanol.

De acuerdo con la invención, la extracción en las etapas a) y c) se lleva a cabo además a temperaturas de 20 a 40 °C, en que dicha extracción en las etapas a) y c) se lleva a cabo en 2 a 8 h.

En esta invención, una «separación del sobrenadante» puede llevarse a cabo de manera continua o discontinua después de la extracción de acuerdo con la invención mediante un procedimiento de vaciado, decantación, filtración, tamizado o separación conocido por el experto en la técnica.

Además, es preferible llevar a cabo el secado de acuerdo con la etapa f) en vacío a temperaturas de 30 a 60 °C, en particular de 40 a 50 °C, preferentemente en un secador de vacío con agitación. El extracto seco de acuerdo

con la invención tiene un contenido de etanol residual del 0,5 % como máximo.

A continuación se explican otros procedimientos de secado adecuados de acuerdo con la invención:

Los extractos vegetales secos se producen de manera convencional mediante la extracción de un material vegetal con la ayuda de un disolvente o una mezcla de disolventes, por ejemplo, mediante maceración o percolación y, después de la separación del residuo de la extracción, la compresión hasta sequedad del extracto líquido o la tintura obtenidos.

Los procedimientos convencionales de secado están comprendidos de acuerdo con la invención e incluyen el secado en lecho fluido o la compresión hasta la obtención de un extracto denso o espeso y el posterior secado al vacío en banda o secado en bandeja de dicho extracto espeso.

Igualmente pueden considerarse procedimientos convencionales para la producción de extractos vegetales secos de acuerdo con la invención a partir de un extracto líquido (o extracto vegetal líquido) o una tintura; en los que, después de la destilación subsiguiente de los disolventes, se obtiene lo que se conoce como extracto espeso (extracto viscoso), al que a menudo se añaden adyuvantes y/o aditivos como lactosa, polivinilpirrolidona, sacarosa, dióxido de silicio, etc. Esta masa viscosa

húmeda se introduce entonces en armarios de bandejas o secadores para la preparación del extracto seco deseado.

Un procedimiento utilizado con gran frecuencia para la producción de extractos secos es el que se conoce como procedimiento de secado al vacío en banda. En este caso, el extracto espeso se transforma en una preparación de extracto seco después de un secado preliminar por medio de un evaporador de flujo descendente.

Un procedimiento de secado por medio de un secador de lecho fluido requiere temperaturas de entre aproximadamente 47 °C y 117 °C. En este procedimiento, el proceso de secado se lleva a cabo en condiciones de presión normal.

Un procedimiento de secado suave para la obtención de extractos vegetales secos de acuerdo con la invención se describe en el documento EP0753306. De acuerdo con el procedimiento descrito, el extracto líquido de los materiales vegetales obtenido en la extracción se introduce de acuerdo con el procedimiento de acuerdo con la invención en un sistema de secado al vacío, preferentemente un secador de vacío agitado mediante un agitador de paletas múltiples que se extiende a través de una cámara cilíndrica de mezcla y secado y que cuenta con su propio sistema de accionamiento y, en caso necesario, provisto de un filtro de vapor, un dispositivo de retrolavado, un condensador para el disolvente con un postrefrigerador y un recipiente de recogida, un condensador de retorno y una unidad de proceso, control y regulación y, opcionalmente, con

boquillas de granulación, y se seca en el secador equipado con un desmenuzador que se extiende en toda la profundidad de la cámara de mezcla y secado, que tiene cuchillas que giran a través de un estátor en forma de peine, a una temperatura de suministro y de retorno de entre 120 °C y 5 °C, una temperatura de la cámara interna de entre 10 °C y 80 °C, una temperatura del filtro de 15 °C a 55 °C y una presión de entre 0,5 y 1,0 hPa (mbar), así como una velocidad de rotación del agitador de 0 a 10 rpm y una velocidad de rotación del desmenuzador de entre 200 y 800 rpm. Los sistemas de secado al vacío usados de acuerdo con el documento EP0753306 eran comercializados, por ejemplo, por las antiguas empresas Inox Glatt AG o Inox-Maurer AG con los nombres «IUT» o «INOX». Los fabricantes y distribuidores actuales incluyen, por ejemplo, De Dietrich Process Systems GmbH, Maguncia, Alemania (Rosemund®).

Con este sistema de secado al vacío, el extracto líquido que ha de secarse se bombea desde la parte superior a la cámara de mezcla y secado en un procedimiento por lotes y después se somete al vacío.

Un sistema de secado al vacío preferido comprende los elementos siguientes, según se implementan, por ejemplo, en un sistema IUT/INOX conocido (véase anteriormente):

a) Un agitador de paletas múltiples que se extiende a través de una cámara cilíndrica de mezcla y secado y que cuenta con su propio sistema de accionamiento y, según se requiera, un filtro de vapor, un dispositivo de

retrolavado, un condensador para el disolvente con un postrefrigerador y un recipiente de recogida, un condensador de retorno, una unidad de proceso, control y regulación y, opcionalmente, boquillas de granulación.

b) Además, puede proporcionarse un desmenuzador que se extienda en toda la profundidad de la cámara de mezcla y secado, con un sistema de accionamiento independiente del agitador, así como, opcionalmente, un estátor en forma de peine para aumentar el efecto desmenuzador.

c) Además, pueden proporcionarse opcionalmente una o más boquillas para introducir el extracto vegetal líquido en la cámara de secado desde un depósito, por ejemplo, según se describe en el documento WO2002073108.

Los extractos vegetales secos obtenidos de este modo se procesan posteriormente para obtener preparaciones farmacéuticas.

El agente con efecto antimicrobiano que contiene el extracto vegetal seco de acuerdo con la invención puede usarse así ventajosamente en el tratamiento de infecciones provocadas por patógenos relevantes para las vías respiratorias. Los efectos expectorante y antiinflamatorio se complementan con el efecto antimicrobiano adicional. De este modo, además de la disolución del moco viscoso cargado de patógenos, una infección de las vías respiratorias superiores, debilitada por la destrucción y/o la reducción de la proliferación de los patógenos bacterianos, queda confinada o se detiene totalmente.

Gracias a la invención descrita anteriormente, un paciente que padece sinusitis y/o rinosinusitis y/o inflamación de los senos nasales, por ejemplo, en particular en la forma aguda en cada caso, recibe un tratamiento suave sin el uso de componentes químicos sintéticos.

La composición (farmacéutica) de la presente invención con efecto antimicrobiano es especialmente eficaz contra patógenos relevantes para las vías respiratorias, en lo que se ha demostrado eficacia antimicrobiana específicamente contra cocos grampositivos como *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus mutans*, contra bacilos gramnegativos, como *Haemophilus influenzae* y contra *Enterobacteriaceae faecalis*. También se ha conseguido eficacia contra virus.

La forma galénica del agente antimicrobiano puede seleccionarse del grupo formado por: gotas, zumo, jarabe, comprimidos, grageas, cápsulas, formulaciones de liberación retardada, supositorios rectales o vaginales, infusiones, en particular pulverizadores y soluciones desinfectantes para la garganta, pomadas, emulsiones, gránulos, polvos, pulverizadores nasales, preparaciones líquidas o sólidas para inhalación, compresas, emplastos, en particular apósitos para heridas y encías, taponamientos, incluidos los dentales, soluciones de lavado, en particular en combinación con concentraciones fisiológicas e

hiperosmolares de sales o de mezclas de sales, preferentemente de sal de mesa, en particular de sal marina. Por supuesto, la formulación puede contener adyuvantes farmacéuticos convencionales.

Por consiguiente, la presente invención también se refiere al uso o aplicación del agente antimicrobiano de acuerdo con la invención que contiene un extracto vegetal seco de acuerdo con la invención para el tratamiento de infecciones provocadas por patógenos relevantes para las vías respiratorias y a su uso para la producción de un producto farmacéutico, así como a un producto farmacéutico como tal.

En otra realización, la invención se refiere a un producto farmacéutico para uso o aplicación en el caso de sinusitis y/o rinosinusitis y/o inflamación de los senos nasales, en particular en la forma aguda en cada caso, en particular para el tratamiento y profilaxis de la sinusitis y/o rinosinusitis y/o la inflamación de los senos nasales, en particular de la forma aguda en cada caso.

Debido a la relevancia para el oído, nariz y garganta de los patógenos examinados, el agente de acuerdo con la invención es asimismo excelentemente adecuado en cualquier caso en el que puedan combatirse las bacterias directa e inmediatamente de manera local o tópica.

Por lo tanto, el agente de acuerdo con la invención puede usarse preferentemente (además de su administración por vía sistémica) directamente en el lugar contaminado,

por ejemplo, en forma de una solución desinfectante biodegradable al 100 % o también, por supuesto, para administración por vía tópica directamente sobre la piel y las membranas mucosas, tanto en humanos como en animales. Para este fin se consideran diferentes formas de administración. Las formulaciones en forma de soluciones, cremas, pomadas y emulsiones son especialmente adecuadas en el campo dermatológico de la medicina humana y también la veterinaria. En este caso, el agente de acuerdo con la invención puede administrarse directamente en la parte afectada de la piel y/o puede usarse en forma de compresas, emplastos o taponamientos saturados.

Por supuesto, es de especial interés la administración del agente de acuerdo con la invención en el campo general de las enfermedades de todo el aparato respiratorio, en particular de las vías respiratorias superiores y aquí preferentemente en la región de las membranas mucosas de la garganta, la nariz y los senos nasales. El lavado nasal tiene una importancia especial, en particular junto con sales, por ejemplo, en combinación con una solución salina fisiológica o hiperosmolar. De acuerdo con la invención, también se incluye un pulverizador nasal que contiene el agente de acuerdo con la invención.

La amplia gama de nuevas posibilidades de aplicación abarca desde soluciones para pincelado de las amígdalas y soluciones para gargarismos en el caso de infecciones

faríngeas hasta preparaciones para inhalación de polvos o preparaciones para inhalación por nebulización.

Otros campos de aplicación e indicación comprenden los apósitos para heridas y encías, por ejemplo, en forma de emplastos de algodón o de hilos de algodón que se saturan con el agente de acuerdo con la invención.

También son imaginables lavados para los oídos con soluciones que contienen el agente de acuerdo con la invención en el caso de infecciones del conducto auditivo externo.

Por consiguiente, la invención se refiere asimismo a un producto farmacéutico para uso y aplicación en caso de enfermedades de todo el aparato respiratorio, en particular de las vías respiratorias superiores, en particular de la región de las membranas mucosas de la garganta, la nariz y los senos nasales, enfermedades respiratorias, en particular mucoviscidosis (fibrosis quística), en particular para el tratamiento y profilaxis de las mismas. La mucoviscidosis puede tratarse de manera especialmente ventajosa, como se observa en las figuras 7A y 7B.

Otra realización preferida se refiere a un complemento nutricional que contiene el agente de acuerdo con la invención, en particular en forma de una composición nutricional. Los alimentos o productos alimenticios, incluida el agua, adecuados de acuerdo con la invención son, por ejemplo, aquellos definidos (aunque no de manera concluyente) en la regulación de la CE n.º 178/2002 del 28

de enero de 2002, como productos de panadería y bebidas y preparados para alimentación infantil. El complemento nutricional de acuerdo con la invención puede mezclarse con un vehículo fisiológicamente compatible adecuado.

Las preparaciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden producirse en forma de unidades de dosificación. Esto significa que las preparaciones pueden estar presentes en forma de partes individuales, por ejemplo, cápsulas y ampollas, cuyo contenido de principios activos como extractos vegetales secos corresponde a una fracción o a un múltiplo de una dosis individual. Las unidades de dosificación pueden contener, por ejemplo, una, dos, tres o cuatro dosis individuales o la mitad, un tercio o un cuarto de una dosis individual. Preferentemente, una dosis individual contiene la cantidad de extracto vegetal seco (principio activo) de acuerdo con la invención que se administra en una aplicación y que normalmente corresponde a la dosis diaria total o a la mitad, un tercio o un cuarto de la dosis diaria. Se prefiere una dosificación en tres veces al día, preferentemente en forma de comprimido, en particular, por la mañana, a mediodía y por la noche, a ser posible, con las comidas.

En otra realización preferida, puede seleccionarse la forma galénica de un comprimido recubierto de calcio, según se desvela en el documento EP1392337.

Se entiende que las sustancias no tóxicas e inertes farmacéuticamente adecuadas como vehículo incluyen

diluyentes sólidos, semisólidos o líquidos, cargas y adyuvantes de formulación de cualquier tipo como a) cargas y diluyentes, por ejemplo almidones, lactosa, azúcar de caña, glucosa, manita, dextrinas, maltodextrina y ácido silícico y dióxido de silicio de alta dispersión, b) aglutinantes, por ejemplo carmelosa, polvo de celulosa, celulosa microcristalina, alginatos, gelatinas, polivinilpirrolidona, c) humectantes, por ejemplo glicerina, d) desintegrantes, por ejemplo agar-agar, carbonato de calcio y carbonato de sodio, e) retardantes de disolución, por ejemplo parafina y f) acelerantes de absorción, por ejemplo compuestos de amonio cuaternario, g) tensioactivos, por ejemplo alcohol cetílico, monoestearato de glicerina, h) adsorbentes, por ejemplo caolín y bentonita e i) lubricantes, por ejemplo talco, estearato de calcio y estearato de magnesio y polietilenglicoles sólidos o mezclas de las sustancias mencionadas en los apartados a) a i).

Los comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden estar provistos de los recubrimientos y cubiertas convencionales y contener opcionalmente agentes promotores de opacidad como, por ejemplo, aunque no de manera concluyente, hipromelosa, celulosa microcristalina, ácido esteárico, dióxido de titanio y además pueden estar compuestos de manera que liberen el/los principio/s activo/s solo o preferentemente en cierta parte del tracto intestinal, en caso necesario de manera retardada, pudiendo

usarse, por ejemplo, sustancias poliméricas y ceras como material de incorporación.

Ejemplos:

Con estos ejemplos solamente se pretende explicar la invención, sin limitar dicha invención a los mismos.

En adelante, «extracto seco (TE)» se refiere al extracto vegetal seco producido de acuerdo con la invención.

Ejemplo 1:

La actividad antivírica del extracto seco de acuerdo con la invención se confirmó en una serie de pruebas *in vitro*.

En estas pruebas, se examinó inicialmente el efecto de daño celular (citotóxico) general del extracto seco de acuerdo con la invención en comparación con el producto Sinupret® (alcohólico/acuoso) conocido. Después de la incubación de líneas celulares adecuadas (por ejemplo HeLa, HEp-2) con diferentes virus durante un periodo de una hora, las líneas celulares infectadas se trataron con diferentes concentraciones y entonces se midió el efecto sobre la proliferación de los virus.

La actividad antivírica se determinó cuantitativamente *in vitro* mediante la detección de un efecto citopatógeno (virus adeno5), en un ensayo de reducción de placas (FluA, HRV14, RSV) y en enzimoimmunoensayos específicos para los virus (ELISA; Adeno5, RSV).

En el caso de la detección de un efecto citopatógeno, las células sensibles al virus cultivadas hasta confluencia se infectaron con una solución vírica definida (MDI, multiplicidad de infección). Después de una incubación de una hora, se retiró el inóculo vírico y las capas de células infectadas se lavaron. A continuación se añadieron las concentraciones fisiológicas de las sustancias. Los lotes de prueba respectivos se cultivaron hasta un efecto citopatógeno (ECP) del 70-90 %, que se presentó como una región de células destruidas, observada con el microscopio en los controles con virus sin tratar. El área de la región de células destruidas se definió como el 100 % de infección. Comparativamente, las áreas celulares de los lotes de prueba respectivos se evaluaron de modo que los efectos inhibidores de las sustancias analizadas pudieran mostrarse como un porcentaje de inhibición (% de inhibición).

En el caso del ensayo de reducción de placas, las células sensibles al virus cultivadas hasta confluencia se infectaron con una solución vírica definida (MDI, multiplicidad de infección). Después de una incubación de una hora, se retiró el inóculo vírico y las capas de células infectadas se lavaron. A continuación se añadieron las concentraciones fisiológicas de las sustancias, así como un componente de medio sólido (agarosa o metilcelulosa), y se continuó la incubación. El área de infección quedó delimitada por el componente sólido en el

medio superpuesto, de modo que se produjeron focos de células infectadas («placas»). Los lotes de prueba respectivos se cultivaron hasta observar el número de placas fijado (MDI) con el microscopio en los controles con virus sin tratar. Mediante fijación y tinción de la capa de células, las placas víricas pueden hacerse visibles como círculos claros en las capas celulares de color oscuro. El número de placas se determinó por medio de sistemas de procesamiento de imágenes. El número de placas del control sin tratar se definió como el 100 % de infección. En contraste, se evaluó el número de placas de los lotes de prueba respectivos de modo que los efectos inhibidores de la sustancia de prueba pudieran presentarse como porcentaje de inhibición (% de inhibición).

La producción de virus se analizó mediante ELISA. Unas tiras de prueba con anticuerpos dirigidos contra los virus específicos fijan los virus que se encuentran en el sobrenadante del cultivo de células de las líneas celulares infectadas. Con el fin de hacer visible la reacción, se introdujo un anticuerpo para la detección específica del patógeno, marcado con peroxidasa. Después de la adición de un sustrato/cromógeno, así como de peróxido de hidrógeno y tetrametilbencidina, se produce una reacción de coloración. La intensidad de la coloración, proporcional al contenido del antígeno vírico, se determinó fotométricamente. La producción de virus en el caso de células infectadas y tratadas se analizó después de la infección de células

sensibles al virus cultivadas hasta confluencia con una solución vírica definida (MDI, multiplicidad de infección). Después de una incubación de una hora, se retiró el inóculo vírico y las capas de células infectadas se lavaron. A continuación se añadieron las concentraciones fisiológicas de las sustancias. Los lotes de prueba respectivos se cultivaron hasta observar un efecto citopatógeno (ECP) del 70-90 % con el microscopio en los controles con virus sin tratar. Los virus nuevamente sintetizados se localizan en este estadio en el sobrenadante del cultivo celular. Los valores de extinción de los controles sin tratar, determinados fotométricamente, se definieron como el 100 % de infección. Como comparación, se determinaron los valores de extinción de los lotes de prueba respectivos, de modo que los efectos inhibidores de las sustancias de prueba pudieran presentarse como porcentaje de inhibición (% de inhibición).

En todas estas pruebas se demostró una inhibición significativa de la proliferación vírica, es decir, una reducción de la carga vírica (véase la figura 1).

El extracto seco de acuerdo con la invención inhibe la proliferación de los virus de la influenza humana (FluA) y porcina (pFluA) (virus de la gripe). Unas concentraciones de Sinupret de 124,8 µg/ml (FluA) y de 43,4 µg/ml (pFluA) son suficientes para inhibir (reducir) el virus (la carga vírica) en el 50 %. El extracto seco de Sinupret de acuerdo con la invención mostró una menor CE50 contra las cepas de

los virus HRV14, Adeno5 y RSV y, por consiguiente, una mayor eficacia en comparación con Sinupret® alcohólico/acuoso (véanse las figuras 1 y 2).

Tabla 0: efecto antivírico

Cepa vírica	Sinupret alcohólico/acuoso CE50 [µg/ml]	Extracto seco de Sinupret CE50 [µg/ml]
HRV14	73,1	50,5
Adeno5	66,4	13,8
RSV	20,7	10,4

Ejemplo 2:

La actividad antiinflamatoria de Sinupret pudo confirmarse en el modelo animal. Como modelo de prueba se eligió, por ejemplo, un edema de pata inducido por carragenina en ratas (ratas macho Wistar Han, de 220-230 g). En este modelo, fue posible examinar el efecto antiinflamatorio de las sustancias de prueba mediante la medida de su efecto inhibidor en un edema de pata o una pleuritis causados por carragenina. Como sustancias de referencia se usaron las siguientes: ácido (RS)-2-[4-(2-metilpropil)fenil]propanoico (ibuprofeno) y ácido 2-[1-(4-

clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético (indometacina, «indo»). En las presentes pruebas se trataron grupos de 10 ratas en cada caso con ibuprofeno, indometacina, el extracto seco de Sinupret® (SIN TR) o la mezcla de fármacos Sinupret® (SIN, según está disponible comercialmente), a las que una hora después se les inyectó carragenina. La inhibición de la formación del edema por las sustancias de prueba y de referencia se determinó en varios momentos después de la inyección de carragenina, en lo que como control se usó el volumen de la pata de los animales tratados solamente con carragenina (vehículo = control blanco). Los resultados de estas pruebas se presentan en las tablas 1 y 2 y en las figuras 3 a 6 y se explicarán a continuación.

Figura 3: en el modelo de la carragenina, se encontró que el extracto seco de acuerdo con la invención inhibía el edema de pata inducido por carragenina solo 30 minutos después de la inyección de carragenina y, más específicamente, inhibía dicho edema de pata en mayor medida que la mezcla de fármacos Sinupret, mientras que el ibuprofeno no mostró todavía ningún efecto antiinflamatorio en este momento temprano. Incluso una y dos horas después de la inducción del edema, el efecto antiinflamatorio del extracto seco de acuerdo con la invención siguió siendo más potente que el del ibuprofeno y la mezcla de fármacos Sinupret® (SIN).

La tabla 1 muestra el efecto de Sinupret® (SIN) en el caso de una pleuritis inducida por carragenina sobre la base de los marcadores de inflamación (PGE₂, LTB₄, TNF-α, IL1-β), medidos después de cuatro horas.

Las ratas (10 por grupo) se trataron en cada caso con 100 mg/kg o 500 mg/kg de SIN y, con fines de comparación, con 5 mg/kg de indometacina y del blanco, y una hora después se les inyectó carragenina.

Las «células inflamatorias» se correlacionan con la acumulación/infiltración de PMN (neutrófilos polimorfonucleares).

Datos estadísticos: media +/- EEM, n=10, **p<0,01; ***p<0,001 frente al vehículo (blanco) (prueba de Tukey), p<0,05 es estadísticamente significativo.

En la figura 4 se proporciona una ilustración comparativa mediante gráficos.

tratamiento	volumen de exudado (ml)	células inflamatorias x 10 ⁶	PGE ₂ ng/rata	LTB ₄ ng/rata	TNFα ng/rata	IL1β ng/rata
vehículo	0,196±0,012	38,6±2,54	0,861±0,061	0,50±0,07	4,94±0,33	3,37±0,25
Sinupret®	0,125±0,018	27,7±2,64	0,973±0,066	0,61±0,06	5,94±0,30	2,45±0,23
100 mg/kg	** (36 %)	** (28 %)				(27 %)
Sinupret®	0034±0,010	23,5±1,34	0,865±0,065	0,67±0,06	5,48±0,19	2,03±0,30
500 mg/kg	*** (83 %)	*** (39 %)				** (40 %)

indometacina	0,009±0,003	11,4±0,93	<0,125	0,43±0,02	5,48±0,28	3,17±0,18
5 mg/kg	***	***	***			
	(96 %)	(70 %)				

La tabla 2 muestra el efecto del extracto seco de Sinupret® (SIN TR) en el caso de una pleuritis inducida por carragenina sobre la base de los marcadores de inflamación (PGE₂, LTB₄, TNF-α, IL1-β), medidos después de cuatro horas.

Las ratas (10 por grupo) se trataron en cada caso con 100 mg/kg o 500 mg/kg de SIN TR y, con fines de comparación, con 5 mg/kg de indometacina y del blanco, y una hora después se les inyectó carragenina.

Las «células inflamatorias» se correlacionan con la acumulación/infiltración de PMN (neutrófilos polimorfonucleares).

Datos estadísticos: media +/- EEM, n=10, **p<0,01; ***p<0,001 frente al vehículo (blanco) (prueba de Tukey), p<0,05 es estadísticamente significativo.

tratamiento	volumen de exudado (ml)	células inflamatorias x 10 ⁶	PGE ₂ ng/rata	LTB ₄ ng/rata	TNFα ng/rata	IL1β ng/rata
vehículo	0,196±0,012	38,6±2,54	0,861±0,061	0,50±0,07	4,94±0,33	3,37±0,21
extracto seco	0,112±0,009	22,8±2,19	0,775±0,050	0,41±0,05	5,36±0,44	3,00±0,21
100 mg/kg	(43 %)	(41 %)	(10 %)			(11 %)

extracto	0072±0,013	18,8±0,92	0,603±0,039	0,64±0,05	4,66±0,30	2,74±0,09
seco	***	***	**			
500 mg/kg	(63 %)	(51 %)	(30 %)			(19 %)
indometacina	0,009±0,003	11,4±0,93	<0,125	0,43±0,02	5,48±0,28	3,17±0,18
5 mg/kg	***	***	***			
	(96 %)	(70 %)				

En la figura 4 se proporciona una ilustración comparativa mediante gráficos.

La figura 5 muestra el efecto de la mezcla de fármacos Sinupret® (SIN) y del extracto seco de Sinupret (SIN TR) sobre la expresión de la proteína COX-2 en el pulmón de rata.

Las ratas (10 por grupo) se trataron en cada caso con 100 mg/kg o 500 mg/kg de SIN o SIN TR y, con fines de comparación, con 5 mg/kg de indometacina y del blanco, y una hora después se les inyectó carragenina. En cada caso, se llevó a cabo una inmunotransferencia con 30 µg de proteína de pulmón de rata (homogeneizado) en un gel de poliacrilamida-SDS al 10% y se analizó la proteína COX-2.

La figura 6 muestra el efecto de la mezcla de fármacos Sinupret® (SIN) y del extracto seco de Sinupret (SIN TR) sobre citocinas.

Las ratas (10 por grupo) se trataron en cada caso con 100 mg/kg o 500 mg/kg de SIN o SIN TR y, con fines de comparación, con 5 mg/kg de indometacina y del blanco, y una hora después se les inyectó carragenina. Los marcadores

inflamatorios IL1- β y TNF- α se determinaron cuatro horas después de la inyección de carragenina.

Datos estadísticos: media $\pm$ EEM, n=10, **p<0,01; ***p<0,001 frente al vehículo (blanco) (prueba de Tukey), p<0,05 es estadísticamente significativo.

Conclusión:

El extracto seco de Sinupret (SIN TR) de acuerdo con la invención mostró, al menos para PGE2, una inhibición significativa especialmente ventajosa de la formación de PGE2 (30 %; p<0,01; figura 4C, tabla 2) en comparación con la mezcla de fármacos Sinupret® (SIN). Además, el extracto seco de Sinupret (SIN TR) de acuerdo con la invención es más eficaz a dosis bajas en comparación con la mezcla de fármacos Sinupret® conocida (SIN).

Ejemplo 3:

El ejemplo siguiente muestra que el extracto seco de acuerdo con la invención, en uso tópico, activa la secreción de cloruro, probablemente a través de la activación del regulador CFTR. Además, el extracto seco de acuerdo con la invención estimula la frecuencia de batido ciliar.

Material: cultivo celular: se adquirieron células epiteliales bronquiales humanas (HBE) de Lonza (Walkersville, MD, EE. UU.) y se cultivaron en medio de crecimiento para células epiteliales bronquiales (BEGM) de Lonza (Walkersville, MD, EE. UU.). Una cantidad de 250 mg

del extracto seco de acuerdo con la invención se disolvió en 1 ml de etanol al 50 % y se trató con ultrasonidos a 35 kHz durante 30 minutos con posterior centrifugación a 3.000 g durante 10 minutos a temperatura ambiente. El sobrenadante se eliminó por aspiración. Se disolvió amilorida (Sigma, San Luis, MO, EE. UU.) en agua desionizada y destilada y se diluyó mil veces. Se disolvió forskolina (Kaliokemm, EMD, San Diego, CA, EE. UU.) en DMSO y se diluyó mil veces.

Se usó una cámara Ussing (Physiology Instruments San Diego, CA, EE. UU.) que contenía insertos Transwell (Corning Life Sciences), con implementación a 37 °C y una monocapa, con un pinzamiento de tensión de 0 V (VCC 600) (Physiology Cal Instruments San Diego, CA, EE. UU.) después de fijar la resistencia al avance. Los filtros Transwell se colocaron en la solución a 37 °C y dicha solución se infiltró continuamente con el 95 % de oxígeno y el 5 % de CO₂. La resistencia transepitelial (RT) se midió de acuerdo con la ley de Ohm mediante un programa de ordenador (Physiology Instruments San Diego, CA, EE. UU.) ajustado a un potencial bipolar de 10 mV y a 640 ms a través de la monocapa. Por definición, un resultado positivo es la secreción de un anión o la absorción de un catión. Los experimentos se repitieron al menos tres veces en cultivos de células HBE.

Solución de electrolitos usada: NaCl 120 mM, NaHCO₃ 25 mM, KH₂PO₄ 3,3 mM, K₂HPO₄ 0,8 mM, MgCl₂ 1,2, CaCl₂ 1,2 y glucosa 10 mM.

Las medidas de la frecuencia de batido ciliar (FBC) se llevaron a cabo mediante un procedimiento de acuerdo con Woodworth y col. (Woodworth, B.A., Zhang S., Tamashiro E., Zinc increases ciliary beat frequency in a calcium dependent manner, Am. J. Rhinol. Allergy 24: 6-10, 2010). Las imágenes fueron creadas por Leica Microsystems, Inc., Bannockburn, IL, EE. UU., con un objetivo de 63x (modelo A 602f-2, videocámara digital monocromática de alta velocidad, Basler AG, Ahrensburg, Alemania). El extracto seco de acuerdo con la invención se examinó en cuanto al transporte transepitelial de electrolitos. El extracto seco se administró en concentraciones crecientes a la superficie basolateral de células HBE en la cámara Ussing antes de la adición de amilorida y forskolina a las mismas.

En las figuras 7A y 7B, el extracto seco de acuerdo con la invención muestra un cambio de la corriente de cortocircuito transepitelial (I_{sc}) (7A) después de la adición de amilorida y forskolina, de modo que puede observarse un aumento en las medidas de la frecuencia de batido ciliar (FBC) dependiente de la dosis (7B) que está acompañado de la secreción de iones de cloruro.

Estos resultados demuestran el uso ventajoso del extracto seco de acuerdo con la invención, por ejemplo,

mediante un pulverizador nasal, ya que puede conseguirse una mejora del aclaramiento mucociliar (AMc).

Conclusión: El extracto seco de acuerdo con la invención es adecuado para el tratamiento de enfermedades respiratorias, en particular para el tratamiento de la mucoviscidosis (fibrosis quística).

Ejemplo 4:

El efecto antiinflamatorio del extrato seco de Sinupret de acuerdo con la invención y de las gotas de Sinupret (alcohólico/acuoso («Sinupret OD»)) se examinó de la manera siguiente.

Edema de pata inducido por carragenina (véase anteriormente): los animales de prueba (n=8/grupo) se pesaron en estado de ayuno y se midió el volumen basal de la pata trasera. Las sustancias de prueba se suministraron a los animales (10 ml/kg de peso corporal) (extracto seco de Sinupret (TE): 5 mg/kg, equivalente a la cantidad de la mezcla de fármacos en 1 ml de gotas/kg; 50 mg de TE/kg, correspondiente a una vez la dosis equivalente en humanos (1 x DEH); gotas de Sinupret (Sinupret OD): 1 ml de OD/kg, correspondiente a una vez la dosis equivalente en humanos (1 x DEH); 2,5 ml de OD/kg, equivalente a la cantidad de la mezcla de fármacos en 50 mg de TE/kg; indometacina: 20 mg/kg como control positivo; 10 % v/v de etanol como control vehículo). A los 60 minutos, los animales se indujeron con una inyección subcutánea de carragenina (0,1

ml de una solución al 1% p/v en una solución salina fisiológica) en la pata trasera izquierda (en la planta). Los volúmenes de la pata se determinaron en todos los animales mediante pletismografía antes (-1 h) y después de la inyección de carragenina (estudio 1: +1 h (figura 8), estudio 2: +15 min, +30 min, +1 h (figura 9)). El porcentaje de inhibición del hinchamiento de la pata frente al control vehículo se calculó individualmente para cada animal de prueba.

Los resultados se muestran a modo de comparación en la figura 8 (inhibición de la inflamación después de una hora).

Figura 8: A: se administraron Sinupret TE y Sinupret OD, respectivamente, en una dosis equivalente a una vez la dosis equivalente en humanos. Sinupret TE tiene un efecto antiinflamatorio más rápido y potente que Sinupret OD. La inhibición de la inflamación por Sinupret TE, pero no por Sinupret OD, es comparable después de una hora al efecto inhibidor de la conocida sustancia antiflogística indometacina.

B, C: la dosis administrada en este caso de Sinupret TE y Sinupret OD es comparable, en cuanto a la cantidad respectiva de la mezcla de fármacos (MF) usada para su producción (B: 23,6 mg/kg; C: 223 mg/kg). Sinupret TE tiene un efecto antiinflamatorio más rápido y potente en comparación con Sinupret OD. La inhibición de la

inflamación producida por Sinupret TE, pero no por Sinupret OD, es comparable después de una hora al efecto inhibidor de la conocida sustancia antiflogística indometacina.

Los resultados se muestran a modo de comparación en la figura 9 (inhibición de la inflamación después de 15 min, 30 min, 1 h).

Figura 9: la dosis administrada de Sinupret TE y Sinupret OD es comparable, en cuanto a la cantidad respectiva de la mezcla de fármacos usada para su producción (B: 23,6 mg de la mezcla de fármacos/kg). Sinupret TE se caracteriza por un inicio del efecto más temprano y potente en comparación con Sinupret OD. Sinupret OD solo inhibe la inflamación a partir de 30 min. Sinupret TE inhibe la inflamación de manera comparativamente más potente y rápida durante la totalidad del periodo de prueba, de manera comparable a la conocida sustancia antiflogística indometacina.

Ejemplo 5:

El ejemplo siguiente describe compuestos marcadores específicos de la mezcla compuesta por múltiples sustancias.

Ejecución:

Todas las muestras se extrajeron inmediatamente después de las etapas de extracción individual, se filtraron y se analizaron por espectrometría de masas en una concentración de 600 mg/l (en MeOH al 30 % en volumen). Como estándar

interno se usó metilparabeno. Las muestras se procesaron y se analizaron por duplicado. Se usaron los siguientes parámetros y dispositivos:

MS: 5600 Triple ToF (ABSciex); HPLC: Agilent 1290

Software: Analyst TF 1.5.1, MultiQuant 2.1.1, MarkerView 1.2.1

Fase estacionaria: Zorbax RRHD Eclipse Plus C18, 2,1 x 50 mm, 1,8 µm

Método LC:

Etapa	Tiempo (min)	Tasa de flujo (µl/min)	Eluyente	
			A	B
0	0,00	600	95,0	5,0
1	1,00	600	95,0	5,0
2	6,00	600	69,0	31,0
3	10,00	600	0,0	100,0
4	11,00	600	0,0	100,0

5	11,10	600	95,0	5,0
6	13,00	600	95,0	5,0

A = ácido fórmico al 0,1 % en H₂O; B = acetonitrilo

Método MS:

Tipo de barrido	MS TOF
	negativa
Duración	10,997 min
Tiempo de ciclo	0,2750 s
GS1	(gas 70,00
pulverizado):	
GS2 (gas turbo):	55,00
CUR (cortina de gas):	25,00
TEM (GS 2):	500,0
ISVF (tensión flotante	4.500,0
de pulverización	

iónica):	
CAD (gas de colisión): 6	
Masas TOF (Da): 130-2.000	
Tiempo de acumulación 0,25 (s):	
Periodos que se suman: 4	
DP: -100,0	
CE: -10,0	

Tabla 3: enriquecimiento y disminución selectivos de los ingredientes característicos

		m/z = 399,2 RT = 0,5 min	m/z = 540,3 RT = 8,4 min	m/z = 279,2 RT = 9,6 min
análisis de laboratorio	1.ª extracción (EtOH al 59 % en volumen)	8 %	2.879 %	737,2 g (±11,7 g)
	2.ª extracción (agua)	224 %	61 %	0,0 g
	extracto total	100 %	100 %	622,3 g (±6,0 g)
Lote	1.ª extracción (EtOH al 59 % en volumen)	16,5 %	896 %	745,5 g (±19,6 g)
	2.ª extracción (agua)	67 %	104 %	0,0 g

extracto total	100 %	100 %	119,9 g (±12,2 g)
----------------	-------	-------	-------------------

Siempre que se cuantifiquen mediante los estándares de referencia, las cantidades de los ingredientes se especifican como contenido absoluto en [g]. De lo contrario, el contenido de los ingredientes se especifica en relación [%] al extracto total respectivo (después de la etapa f). Los datos proceden de un lote a escala de laboratorio A1 y de un lote de producción P1. Las señales se detectaron con ionización negativa.

Tabla 4: ingredientes con típico enriquecimiento en la primera etapa de extracción que aumentan en la subsiguiente extracción acuosa.

		m/z = 401,1	m/z = 463,1	m/z = 623,2	
		RT = 2,6 min	RT = 3,7 min	RT = 3,9 min	
análisis	Laboratorio	1.ª extracción (EtOH al 59 % en volumen)	500,7 g (±6,4 g)	122,0 g (±2,3 g)	575,6 g (±6,4 g)
		2.ª extracción (agua)	152,3 g (±3,6 g)	11,9 g (±0,4 g)	91,2 g (±0,1 g)
		extracto total	655,4 g (±3,3 g)	134,2 g (±0,8 g)	657,6 g (±17,4 g)
Lote de producción		1.ª extracción (EtOH al 59 % en volumen)	704,5 g (±6,1 g)	127,6 (±3,0 g)	527,0 g (±12,5 g)
		2.ª extracción (agua)	70,0 g (±0,03 g)	9,0 g (±0,02 g)	42,3 g (±1,7 g)
		extracto total	788,2 g (±11,8 g)	138,1 g (±0,7 g)	571,1 g (±20,2 g)

Siempre que se cuantifiquen mediante los estándares de referencia, las cantidades de los ingredientes se

especifican como contenido absoluto en [g]. De lo contrario, el contenido de los ingredientes se especifica en relación [%] al extracto total respectivo (después de la etapa f). Los datos proceden del lote a escala de laboratorio A1 y del lote de producción P1. Las señales se detectaron con ionización negativa.

Reivindicaciones

1. Un procedimiento para la producción de extractos vegetales secos, en que dicho procedimiento comprende las etapas siguientes:
 - a) extracción alcohólica/acuosa de *Rumicis herba*, *Verbena officinalis*, *Sambucus nigra*, *Primula veris* y *Gentiana lutea*,
 - b) separación del sobrenadante,
 - c) extracción acuosa del residuo,
 - d) separación del sobrenadante,
 - e) combinación de los sobrenadantes obtenidos de las etapas b) y d),
 - f) secado de los sobrenadantes y obtención del extracto vegetal seco.
2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que, en la etapa a), la relación entre *Gentiana lutea*, *Rumicis herba*, *Verbena officinalis*, *Sambucus nigra* y *Primula veris* es de 1:3:3:3:3, en cada caso +/- 0,3 a 0,5.
3. El procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que, en la etapa a), las proporciones del agente de extracción acuoso/alcohólico son de 40:60 (v/v) a 60:40 (v/v), en particular 41:59 (v/v) o 50:50 (v/v).
4. El procedimiento de extracción de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que

como alcohol se usa etanol, en particular etanol al 96 %.

5. El procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque en la etapa a) las plantas se proporcionan conjuntamente en un lote.
6. El procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la extracción en las etapas a) y c) se lleva a cabo a temperaturas de 20 a 40 °C.
7. El procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la extracción en las etapas a) y c) se lleva a cabo en dos a ocho horas.
8. El procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el proceso de secado de acuerdo con la etapa f) se lleva a cabo en vacío a temperaturas de 30 a 60 °C, en particular de 40 a 50 °C.
9. El procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el proceso de secado de acuerdo con la etapa f) se lleva a cabo en un secador de vacío con agitación.
10. Extractos vegetales secos que pueden obtenerse de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9.
11. Preparaciones farmacéuticas que contienen extractos vegetales secos de acuerdo con la reivindicación 10 y,

dado el caso, incluyen sustancias vehículo adecuadas, en particular en forma de grageas, comprimidos, comprimidos recubiertos de película, polvo, cápsulas o diluciones líquidas, en particular gotas, zumos o jarabes, pomadas, emulsiones, gránulos, polvos, pulverizadores nasales, preparaciones sólidas o líquidas para inhalación, compresas, apósitos para heridas y encías, taponamientos, soluciones para pincelado de las amígdalas, soluciones para gargarismos o soluciones de lavado.

12. Un producto farmacéutico que contiene un extracto vegetal seco de acuerdo con la reivindicación 10 o una preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11.
13. Un producto farmacéutico que contiene un extracto vegetal seco de acuerdo con una de las reivindicaciones 10 a 12 para uso o aplicación como agente antibacteriano, antivírico o antiinflamatorio.
14. Un producto farmacéutico que contiene un extracto vegetal seco de acuerdo con una de las reivindicaciones 10 a 12 para uso o aplicación en el caso de sinusitis y/o rinosinusitis y/o inflamación de los senos nasales, en particular en la forma aguda en cada caso, en particular para el tratamiento y profilaxis de la sinusitis y/o rinosinusitis y/o la inflamación de los senos nasales, en particular de la forma aguda en cada caso.

15. Un producto farmacéutico que contiene un extracto vegetal seco de acuerdo con una de las reivindicaciones 10 a 12 para uso o aplicación en caso de enfermedades de todo el aparato respiratorio, en particular de las vías respiratorias superiores, en particular en la región de las membranas mucosas de la garganta, la nariz y los senos nasales y enfermedades respiratorias, en particular mucoviscidosis (fibrosis quística), en particular para el tratamiento y profilaxis de enfermedades de todo el aparato respiratorio, en particular de las vías respiratorias superiores, en particular en la región de las membranas mucosas de la garganta, la nariz y los senos nasales y enfermedades respiratorias, en particular mucoviscidosis (fibrosis quística).
16. Un complemento nutricional que contiene un extracto vegetal seco de acuerdo con la reivindicación 10.

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE

An:

siehe Formular PCT/ISA/220

PCT

SCHRIFTLICHER BESCHIED DER INTERNATIONALEN RECHERCHENBEHÖRDE (Regel 43bis.1 PCT)

Absendedatum
(Tag/Monat/Jahr)
210 (Blatt 2)

siehe Formular PCT/ISA/

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts
siehe Formular PCT/ISA/220

WEITERES VORGEHEN
siehe Punkt 2 unten

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2012/066212

Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)
20.08.2012

Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)
19.08.2011

Internationale Patentklassifikation (IPC) oder nationale Klassifikation und IPC
INV. A61K36/185 A61K36/515 A61K36/70 A61K36/85 A61P11/12 A61P31/00

Anmelder
BIONORICA SE

1. Dieser Bescheid enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- ☒ Feld Nr. I Grundlage des Bescheids
- ☐ Feld Nr. II Priorität
- ☐ Feld Nr. III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- ☐ Feld Nr. IV Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- ☒ Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Regel 43bis.1 a) i) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- ☐ Feld Nr. VI Bestimmte angeführte Unterlagen
- ☐ Feld Nr. VII Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- ☐ Feld Nr. VIII Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

2. WEITERES VORGEHEN

Wird ein Antrag auf internationale vorläufige Prüfung gestellt, so gilt dieser Bescheid als schriftlicher Bescheid der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde ("IPEA"); dies trifft nicht zu, wenn der Anmelder eine andere Behörde als diese als IPEA wählt und die gewählte IPEA dem Internationalen Büro nach Regel 66.1bis b) mitgeteilt hat, dass schriftliche Bescheide dieser Internationalen Recherchenbehörde nicht anerkannt werden.

Wenn dieser Bescheid wie oben vorgesehen als schriftlicher Bescheid der IPEA gilt, so ist der Anmelder aufgefordert, bei der IPEA vor Ablauf von 3 Monaten ab dem Tag, an dem das Formblatt PCT/ISA/220 abgesandt wurde oder vor Ablauf von 22 Monaten ab dem Prioritätsdatum, je nachdem, welche Frist später abläuft, eine schriftliche Stellungnahme und, wo dies angebracht ist, Änderungen einzureichen.

Weitere Optionen siehe Formblatt PCT/ISA/220.

Name und Postanschrift der
Internationalen Recherchenbehörde



Europäisches Patentamt
D-80298 München
Tel. +49 89 2399 - 0
Fax: +49 89 2399 - 4465

Datum der Fertigstellung
dieses Bescheids

siehe Formular
PCT/ISA/210

Bevollmächtigter Bediensteter

Friederich, Martin

Tel. +49 89 2399-7860



Feld Nr. I Grundlage des Bescheids

1. Hinsichtlich der **Sprache** beruht der Bescheid auf
 - ☒ der internationalen Anmeldung in der Sprache, in der sie eingereicht wurde
 - ☐ einer Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache , bei der es sich um die Sprache der Übersetzung handelt, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (Regeln 12.3 a) und 23.1 b)).
2. ☐ Dieser Bescheid wurde erstellt unter Berücksichtigung der **Berichtigung eines offensichtlichen Fehlers**, die nach Regel 91 von dieser Behörde genehmigt wurde bzw. dieser Behörde mitgeteilt wurde (Regel 43bis.1 a)).
3. Hinsichtlich der **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz**, die in der internationalen Anmeldung offenbart wurde, ist der Bescheid auf der Grundlage eines Sequenzprotokolls erstellt worden, das
 - a. (Form)
 - ☐ in Papierform
 - ☐ in elektronischer Form
 - b. (Zeitpunkt)
 - ☐ in der eingereichten internationalen Anmeldung
 - ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in elektronischer Form
 - ☐ bei der Behörde nachträglich für die Zwecke der Recherche
4. ☐ Wurden mehr als eine Version oder Kopie eines Sequenzprotokolls eingereicht, so sind zusätzlich die erforderlichen Erklärungen, dass die Information in den nachgereichten oder zusätzlichen Kopien mit der Information in der Anmeldung in der eingereichten Fassung übereinstimmt bzw. nicht über sie hinausgeht, vorgelegt worden.
5. Zusätzliche Bemerkungen:

**Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Regel 43*bis*.1 a) i) hinsichtlich der Neuheit, der
erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur
Stützung dieser Feststellung**

1. Feststellung

Neuheit	Ja: Ansprüche <u>1-16</u>
	Nein: Ansprüche

Erfinderische Tätigkeit	Ja: Ansprüche <u>1-16</u>
	Nein: Ansprüche

Gewerbliche Anwendbarkeit	Ja: Ansprüche: <u>1-16</u>
	Nein: Ansprüche:

2. Unterlagen und Erklärungen:

siehe Beiblatt

Zu Punkt V

Begründete Feststellung nach Regel 66.2(a)(ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

Es wird auf das folgende Dokument verwiesen:

D1 DE 10 2005 053926 B3 (BIONORICA AG [DE]) 28. Juni 2007
(2007-06-28)

Sofern nicht anders angegeben, sind die im internationalen Recherchenbericht zitierten Passagen relevant.

Ansprüche 13-15 beziehen sich auf einen Gegenstand, der nach Auffassung dieser Behörde unter die Regel 39.1 iv)/67.1 iv) PCT fällt. Die Patentierbarkeit kann von der Formulierung des Anspruchs abhängen. Das EPA beispielsweise erkennt Ansprüche, die auf die Verwendung einer Verbindung zur medizinischen Behandlung gerichtet sind, nicht als patentierbar an; es können Ansprüche zugelassen werden, die auf ein Erzeugnis, insbesondere einen Stoff oder ein Stoffgemisch, zur Verwendung bei einer ersten oder weiteren medizinischen Behandlung gerichtet sind.

Art. 33(2)

Der Gegenstand der **Ansprüche 1-16** kann als neu im Sinne von Artikel 33(2) PCT angesehen werden.

D1 offenbart ein Verfahren zur Herstellung eines alkoholisch/wässrigen Extrakts aus einer Mischung von *Rumex spec.*, *Verbena officinalis*, *Sambucus nigra*, *Primula veris* und *Gentiana lutea*. Das Trocknen des erhaltenen Flüssigextrakts ist ausdrücklich erwähnt (vgl. D1, Anspruch 11).

Die zweite Extraktion des Rückstands (Schritte c)-e) im unabhängigen Anspruch 1 der vorliegenden Anmeldung) wird im Stand der Technik allerdings nicht beschrieben.

Der Gegenstand der **Ansprüche 1-16** ist daher neu.

Art. 33(3)

Der Gegenstand der **Ansprüche 1-16** kann als erfinderisch im Sinne von Artikel 33(3) PCT angesehen werden.

Die bekannte Kombination von *Rumex spec.*, *Verbena officinalis*, *Sambucus nigra*, *Primula veris* und *Gentiana lutea*, sowie alkoholisch/wässrigen Extrakte davon incl. deren Lyophilisate wird als nächster Stand der Technik angesehen (Sinupret, D1).

Der Beitrag der vorliegenden Anmeldung zum Stand der Technik liegt in der wässrigen Nachextraktion des nach alkoholischer Extraktion erhaltenen Rückstands (siehe auch die Beschreibung auf Seite 6, Absatz 3, bzw. die Schritte c)-e) im unabhängigen Anspruch 1 der vorliegenden Anmeldung).

Da in der vorliegenden Anmeldung in einer vergleichenden Untersuchung (vgl. Figs. 1 und 2) zum nächsten Stand der Technik gezeigt wurde, dass die Nachextraktion des im ersten Schritt erhaltenen Rückstands eine Verbesserung der antiviralen Wirkung nach sich zieht, wird eine erfinderische Tätigkeit anerkannt.

In weiteren experimentellen Daten wurde die Wirksamkeit des beanspruchten Extrakts bei Atemwegserkrankungen und Mukoviszidose gezeigt.

Die in den **Ansprüchen 1-16** der vorliegenden Anmeldung vorgeschlagene Lösung erscheint daher erfinderisch im Sinne von Artikel 33(3) PCT.

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF RECEIPT OF
RECORD COPY

(PCT Rule 24.2(a))

To:

SIMANDI, Claus
Höhenstrasse 26
53773 Hennef
ALLEMAGNE

Date of mailing (<i>day/month/year</i>) 27 September 2012 (27.09.2012)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference BNC158WO	International application No. PCT/EP2012/066212

The applicant is hereby **notified** that the International Bureau has received the record copy of the international application as detailed below.

Name(s) of the applicant(s) and State(s) for which they are applicants:

BIONORICA SE (for all designated States except US)
POPP, Michael (for US)

International filing date:

20 August 2012 (20.08.2012)

Priority date(s) claimed:

19 August 2011 (19.08.2011)

15 December 2011 (15.12.2011)

30 May 2012 (30.05.2012)

Date of receipt of the record copy by the International Bureau:

03 September 2012 (03.09.2012)

List of designated Offices:

AP: BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW

EA: AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM

EP: AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR

OA: BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG

National: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

The receiving Office was closed for business from 18 August 2012 (18.08.2012) to 19 August 2012 (19.08.2012).

ATTENTION: The applicant should carefully check the data appearing in this Notification. In case of any discrepancy between these data and the indications in the international application, the applicant should immediately inform the International Bureau. **In addition, the applicant's attention is drawn to:**

- time limits for entry into the national phase (see www.wipo.int/pct/en/texts/time_limits.html and *PCT Applicant's Guide*, National Phase, especially Chapters 3 and 4)
- requirements regarding priority documents (if applicable) (see *PCT Applicant's Guide*, International Phase, paragraph 5.070)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Aumaitre Chantal e-mail pt05.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 05
Facsimile No. +41 22 338 89 75	

NOTIFICATION OF RECEIPT OF RECORD COPY

Date of mailing (*day/month/year*)

27 September 2012 (27.09.2012)

A copy of this notification is being sent to the receiving Office and to the International Searching Authority.

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION CONCERNING SUBMISSION,
OBTENTION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

SIMANDI, Claus
Höhenstrasse 26
53773 Hennef
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 24 October 2012 (24.10.2012)	
Applicant's or agent's file reference BNC158WO	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP2012/066212	International filing date (day/month/year) 20 August 2012 (20.08.2012)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 19 August 2011 (19.08.2011)
Applicant BIONORICA SE et al	

The applicant is hereby notified of the date of receipt (or of obtaining by the International Bureau) of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to the date of receipt, **the priority document concerned was submitted or transmitted to or obtained by the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a), (b) or (b-bis)**. This Form replaces any previously issued notification concerning submission, transmittal or obtaining of priority documents.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
19 August 2011 (19.08.2011)	11178206.6	EP	18 October 2012 (18.10.2012)
15 December 2011 (15.12.2011)	11193734.8	EP	18 October 2012 (18.10.2012)
30 May 2012 (30.05.2012)	12170125.4	EP	18 October 2012 (18.10.2012)

The letters "NR" denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received or obtained by the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a), (b) or (b-bis). Where the applicant has failed to either submit, request to prepare and transmit, or to request the International Bureau to obtain the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

An asterisk "*" next to a date of receipt, denotes a priority document submitted or transmitted to or obtained by the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a), (b) or (b-bis) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a); the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b) or the request to the International Bureau to obtain the priority document was made after the applicable time limit under Rule 17.1(b-bis)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a), (b) or (b-bis), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Yolaine Cussac e-mail pt05.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 05
Facsimile No. +41 22 338 89 75	

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges
Eigentum

Internationales Büro

(43) Internationales
Veröffentlichungsdatum
28. Februar 2013 (28.02.2013)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2013/026830 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61K 36/185 (2006.01) A61K 36/85 (2006.01)
A61K 36/515 (2006.01) A61P 11/12 (2006.01)
A61K 36/70 (2006.01) A61P 31/00 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2012/066212

(22) Internationales Anmeldedatum:
20. August 2012 (20.08.2012)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

11178206.6 19. August 2011 (19.08.2011) EP
11193734.8 15. Dezember 2011 (15.12.2011) EP
12170125.4 30. Mai 2012 (30.05.2012) EP

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): **BIONORICA SE** [DE/DE];
Kerschensteinerstrasse 11-15, 92318 Neumarkt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **POPP, Michael**
[DE/DE]; Weinbergstr. 3, 91207 Lauf-Heuchling (DE).

(74) Anwalt: **SIMANDI, Claus**; Höhenstrasse 26, 53773
Hennef (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW,
BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN,
KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM,
ZW.

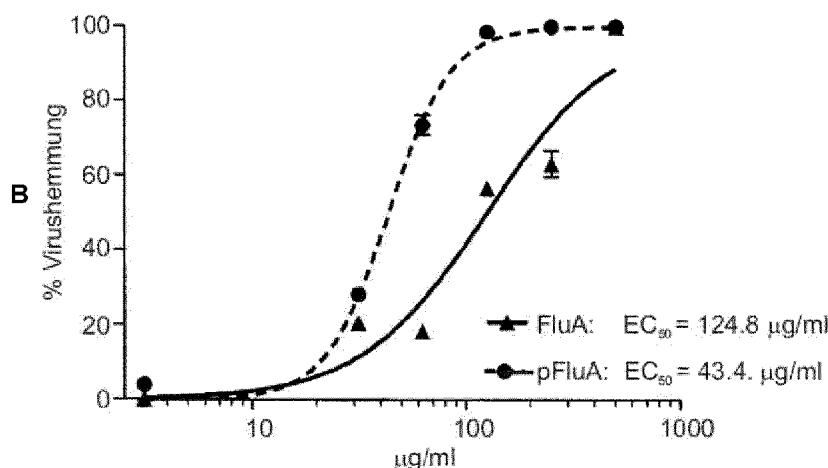
(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ,
TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ,
RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY,
CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT,
LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING DRY EXTRACTS

(54) Bezeichnung : VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON TROCKENEXTRAKTEN

A Hemmung der Virenvermehrung (Humane und Schweinegrippeviren)



A Inhibition of virus reproduction (human and swine flu viruses) **Fig. 1**
B % Virus reproduction

(57) **Abstract:** The invention relates to a method for producing dry extracts of plants and to pharmaceutical preparations containing the same, more particularly phytopharmaceuticals, which contain at least one ethanolic/aqueous extract of a plant (drug), the plants being selected from the group consisting of: *Rumicis herba*; *Verbena officinalis*; *Sambucus nigra*; *Primula veris*; and *Gentiana lutea* and mixtures thereof. The invention further relates to a pharmaceutical for treating inflammatory and/or infectious diseases of the nose and throat area and/or the nasal sinuses, as well as the use thereof.

(57) **Zusammenfassung:**

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 2013/026830 A1



SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). **Veröffentlicht:**

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Pflanzentrockenextrakten und diese enthaltenden pharmazeutischen Zubereitungen, insbesondere Phytopharmaka, welche wenigstens einen ethanolischen/wässrigen Extrakt aus einer Pflanzen (droge) enthält, wobei die Pflanzen ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus: *Rumicis herba*; *Verbena officinalis*; *Sambucus nigra*; *Primula veris*; und *Gentiana lutea* sowie deren Mischungen. Die Erfindung betrifft ferner ein Arzneimittel zur Behandlung von entzündlichen und/oder infektiösen Erkrankungen des Nasen-Rachen-Raums und/oder der Nasen-Nebenhöhlen sowie deren Verwendung.

VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON TROCKENEXTRAKTEN**Beschreibung**

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Pflanzentrockenextrakten und diese enthaltenden

5 pharmazeutischen Zubereitungen, insbesondere Phytopharmaka, welche wenigstens einen ethanolischen/wässrigen Extrakt aus einer Pflanze(n) (droge) enthält, wobei die Pflanze(n) ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus: *Rumex acetosa* L., *Rumex acetosella* L., *Rumex obtusifolius* L., *Rumex patientia* L., und
10 *Rumex crispus* L., (im Folgenden mit dem Sammelbegriff "*Rumicis herba*" bezeichnet); *Verbena officinalis*; *Sambucus nigra*; *Primula veris*; und *Gentiana lutea* sowie deren Mischungen. Die Erfindung betrifft ferner ein Arzneimittel zur Behandlung von entzündlichen und/oder infektiösen Erkrankungen des Nasen-
15 Rachen-Raums und/oder der Nasen-Nebenhöhlen als auch ein Nahrungsergänzungsmittel sowie deren Verwendung.

Die obigen Arzneipflanzen sind als Sekretolytika bei Infekten der oberen Atemwege, insbesondere bei Sinusitiden bekannt. Jede Einzeldroge trägt dabei einen Anteil zur einzigartigen
20 Wirksamkeit der Zusammensetzung bei:

Von *Gentiana lutea* (Gelber Enzian, Gentian root, Enzianwurzel) wird in der Regel die Wurzel arzneilich verwendet. Unter den Inhaltsstoffen befinden sich unter anderem verschiedene Secoiridoidglykoside mit schleimlösender Wirkung.

25 Von den genannten *Rumex*-Arten, im Folgenden "*Rumicis herba*" ((Sauer)Ampferkraut, Sorrel herb) genannt, werden in der Regel Blätter und Stengel arzneilich verwendet. Hierin finden sich Flavonoide und verschiedene Gerbstoffe als Inhaltsstoffe mit entzündungshemmender Wirkung, welche zudem die körpereigenen
30 Abwehrkräfte positiv unterstützen.

Unter dem Sammelbegriff "Rumicis herba (Sorrel herb)" wird eine Mischung folgender Spezies verstanden:

Rumex acetosa L., Synonym: Lapathum acetosa SCOP, Synonym: Lapathum pratense LAM, Synonym: Acetosa pratensis MILLER;

5 Rumex acetosella L, Synonym: Rumex infestus SALISB;

Rumex obtusifolius L., Synonym Lapathum obtusifolium MOENCH, Synonym Lapathum obtusantum MONTAD, Synonym Rumex actus WALLR. Synonym Rumex silvestris WALLR;

10 Rumex patientia L., Synonym Rumex olympicus BOISS., Synonym Lapathum hortense MOENCH;

Rumex crispus L.;

Rumex thyrsiflorus FINGERH., Synonym Acetosa thyrsiflora FINGERH, Synonym Rumex acetosa subsp. auriculatus WALLR.

15 Von *Verbena officinalis* (Eisenkraut, Verbena herb) werden vorzugsweise Blätter und Stengel arzneilich verwendet, die als Hauptinhaltsstoffe Iridoidglykoside, Phenylethanoidglykoside und Flavonoide enthalten, wodurch schleimlösende und antivirale Wirkungen erzielt werden.

20 Von *Sambucus nigra* (Schwarzer Holunder, Elder flower, Holunderblüten) werden typischerweise die Blüten arzneilich verwendet, deren Inhaltsstoffe verschiedene Flavonolglykoside enthalten und als Hauptwirkstoff Sambunigrin, ein cyanogenes Glykosid enthält, welche schleimlösend und antiviral wirken (Grabovac, A. und Ullmer, A., Österreichische Apotheker-
25 Verlagsgesellschaft m.b.H., 2003).

Von *Primula veris* (Schlüsselblume, Primula flower, Schlüsselblumenblüten) werden Blüten und Kelch arzneilich verwendet. Die Inhaltsstoffe umfassen Triterpensaponine sowie Phenolglykoside, wie Primulaverin. Sie wirken schleimlösend
30 und bekämpfen Viren. Die Inhaltsstoffe wirken als mildes

Sekretolytikum und Expektorans bei der Behandlung von Atemwegserkrankungen.

Die Kombination der genannten Heilpflanzen ist als Sekretolytikum unter der für die Anmelderin eingetragenen Marke Sinupret® bekannt und seit etwa 75 Jahren auf dem Markt. Die in Sinupret® verwendeten Heilpflanzen werden gezielt ausgewählt, untersucht und weiterverarbeitet. Die hierdurch erzielte gleich bleibende Qualität des Arzneimittels erreicht der Hersteller, die Firma BIONORICA, durch optimierte Anzucht- und Erntestrategien sowie einer strengen Qualitätskontrolle.

Die dem Sinupret® zugrunde liegende Zusammensetzung ist vorzugsweise bei Entzündungen sowie Infektionen des Hals-Nasen- und Ohrenbereiches wirksam und eignet sich insbesondere für die Behandlung der akuten und chronischen Sinusitis und / oder Rhinosinusitis.

Sowohl akute als auch chronische Sinusitiden treten häufig auf. In drei von vier Fällen entwickelt sich die Sinusitis als Folge eines Schnupfens mit einer Ausweitung auf die Nasennebenhöhlen, die von einer Schleimhautentzündung begleitet ist. Die Atemwege reichen von der Nasen-Haupthöhle mit den verschiedenen Nebenhöhlen bis zu den Lungenbläschen. Zu den Nasen-Nebenhöhlen zählen die Stirnhöhlen, die Siebbeinzellen, die Keilbeinhöhle und die Kieferhöhlen. Sämtliche genannten Knochenhöhlen sind innen mit Schleimhaut ausgekleidet und münden über enge Öffnungen, den Ostien, in die Nasenhaupthöhle.

Die Oberfläche der Atemwege ist mit einem schützenden Schleim überzogen, an dem Schmutzpartikel und Krankheitserreger wie z.B. Viren, Bakterien oder Pilze, die mit der Atemluft eindringen, haften bleiben. Der Schleim enthält Abwehrstoffe,

die die eindringenden Stoffe angreifen und unschädlich machen. Damit die Fremdstoffe aus dem Körper ausgeschwemmt werden können, wird der Schleim in der Regel mit Hilfe der Flimmerhärchen des Flimmerepithels in Richtung Rachen

5 abtransportiert, wo er verschluckt werden kann.

Um infektbedingte Atemwegserkrankungen abwehren zu können, muss die Schleimhaut ungehindert über Schutz- und

Reinigungsmechanismen verfügen. Für den Abtransport des mit Erregern beladenen Schleims ist die ungehinderte Funktion der

10 Flimmerhärchen unabdingbar, die durch wellenförmige Bewegungen den Schleim weitertransportieren. Bei einem Infekt sowie bei Entzündungsprozessen der oberen Atemwege sind die Schutz- und Reinigungsmechanismen der Schleimhaut eingeschränkt funktionsfähig.

15 Beispielsweise lösen Viren wie Rhinoviren, Adenoviren oder Coronaviren Entzündungsreaktionen der Schleimhäute aus, wodurch die Schleimhaut anschwillt und verstärkt Schleim

produziert. Dabei kommt es zunächst zu wässrigem, anschließend zu zähflüssigem Schleimfluss. Im Laufe der Entzündung der

20 Nasenschleimhaut können die Ostien der Nebenhöhlen anschwellen und den Abfluss des Schleims behindern oder sogar verhindern. Dies führt zu einem Stau in den Nebenhöhlen verbunden mit zähem Schleim, welches zu einer Funktionseinbuße bzw.

Funktionsverlust der Flimmerhärchen führt. Dies bewirkt

25 schließlich eine Einbuße des Reinigungsmechanismus der Schleimhaut.

Ein solches Mikroenvironment begünstigt die schnelle Vermehrung der ubiquitär vorhandenen Mikroorganismen.

Bei längerer Dauer dieser ungünstigen Bedingungen, wie z.B.

30 eine geschwollene Schleimhaut und durch zähflüssigen Schleim verklebte Flimmerhärchen, kann es zu einer chronischen Sinusitis kommen, mit der Folge einer dauerhaften Schädigung

der Schleimhaut und des Flimmerepithels. Atemwegsrelevante Erreger, worunter auch insbesondere HNO-relevante Keime verstanden werden, die sich im Schleim einnisten, sind beispielsweise *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus mutans* oder *Haemophilus influenzae*.

Im Falle einer Verklebung der oberen Atemwege durch dickflüssigen Schleim induzieren die Inhaltsstoffe der verwendeten Zusammensetzung (*Gentiana lutea* : *Rumicis herba* : *Verbena officinalis* : *Sambucus nigra* : *Primula veris* = 1:3:3:3:3) die Bildung von frischem, dünnflüssigen Schleim, wodurch der oben beschriebene Prozess der Schleimlösung und des Abtransportes sowie Verminderung der Entzündungssymptome erzielt und Heilungsprozess der Nasenschleimhaut eingeleitet wird. Sinupret® bewirkt auf schonende Art und Weise die Wiederherstellung der Selbstreinigungskraft der Atemwege und entfaltet gleichzeitig eine starke antimikrobielle Wirkung. Ein Kennzeichen von Sinupret® ist seine gute Verträglichkeit, der von BIONORICA ermittelten Zusammensetzung und Dosierung, welche selten Nebenwirkungen beim Patienten hervorrufen und zudem sind keine Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln bekannt.

Pflanzentrockenextrakte sind allgemein beschrieben und Pflanzentrockenextrakte sind aus wässrig/ethanolischen Auszügen bekannt.

Pflanzentrockenextrakte können beispielsweise gemäß der technischen Lehre von EP0753306 in großen Mengen hergestellt werden.

Es besteht jedoch ein großes Bedürfnis einen neuen Sinupret®-Pflanzentrockenextrakt bereitzustellen, der eine vorteilhafte verbesserte Wirkung der Pflanzenkombination aufweist.

Das Deutsche Arzneimittelbuch (DAB) 2010 setzt Mindestgehalte von Inhaltsstoffen für die Drogenqualität fest, so dass für eine konstante und verbesserte Qualität vermehrte Anstrengungen getroffen werden müssen. Gerade Extraktions- und Trockenverfahren stellen ein Bottleneck für eine ausreichende Qualität von Phytopharmaka dar.

Ausgehend vom diesem Stand der Technik ist es daher Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein verbessertes Verfahren zur Herstellung eines Pflanzentrockenextraktes bereitzustellen als auch einen verbesserten Pflanzentrockenextrakt als solchen der wenigstens einen ethanolischen/wässrigen Extraktionsschritt enthält, wobei die Pflanzen ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus: *Rumex acetosa* L., *Rumex acetosella* L., *Rumex obtusifolius* L., *Rumex patientia* L., und *Rumex crispus* L., (im Folgenden und in den Ansprüchen mit dem Sammelbegriff "*Rumicis herba*" bezeichnet); *Verbena officinalis*; *Sambucus nigra*; *Primula veris*; und/oder *Gentiana lutea* sowie deren Mischungen.

Überraschender Weise konnte mittels einer zweifachen Extraktion, wobei in einem ersten Schritt eine wässrige/ethanolische Extraktion und in einem zweiten Schritt eine wässrige Extraktion erfolgt, ein verbesserter Pflanzentrockenextrakt erhalten werden.

Überraschender Weise kann mittels diesem erfindungsgemäßen Verfahren der Gehalt an vorteilhaften Wirkstoffen im bestehenden Wirkstoffgemisch im jeweiligen Gesamtextrakt nach Trocknung angereichert werden, so dass eine verbesserte

pharmakologische Wirksamkeit des erhaltenen
Pflanzentrockenextraktes erreicht wird.

Daher betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von
Pflanzentrockenextrakten, mit den Schritten:

- 5 a.) alkoholische/wässrige Extraktion von Rumicis herba,
 Verbena officinalis, Sambucus nigra, Primula veris und
 Gentiana lutea,
- b.) Abtrennen des Überstandes,
- c.) zweite wässrige Extraktion des Rückstandes aus a.),
- 10 d.) Abtrennen des Überstandes,
- e.) Vereinen der erhaltenen Überstände aus b.) und d.),
- f.) Trocknen der Überstände und Erhalten des
 Pflanzentrockenextraktes.

- 15 Die verfahrensgemäße Verbesserung besteht darin, dass
gegenüber einem üblichen einfachen wässrig-ethanolischen
Extrakt eine schnellere Wirksamkeit erreicht wird, siehe
Beispiele. Dies ist überraschend, da ein Wechsel des
Lösungsmittels zur Extraktion allenfalls eine lineare
20 Extrapolation hätte erwartet werden können (z.B. falls
ausschließlich wässrig/ethanolisch oder ausschließlich wässrig
extrahiert wird).

- Insbesondere erlaubt das erfindungsgemäße Verfahren eine
verbesserte Dosierung, so dass bei gleicher Dosis ein erhöhter
25 curativer Effekt erreicht werden kann.

- Daher betrifft die Erfindung ebenfalls einen
Pflanzentrockenextrakt, der nach einem erfindungsgemäßen
Verfahren erhalten wird oder erhältlich ist (nachstehend
erfindungsgemäßer (Pflanzen)Trockenextrakt, Sinupret
30 Trockenextrakt (TE)).

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens ist das Verhältnis von Gentiana lutea : Rumicis herba : Verbena officinalis : Sambucus nigra : Primula veris 1:3:3:3:3, jeweils +/- 0,3 bis 0,5 beträgt (wie
5 z.B. 1 : 3,2 : 2,9 : 2,5 : 3,2 : 3).

Weiterhin ist bevorzugt, dass eine Pflanzengesamtheit aller Pflanzen(drogen) in einem Batch vorgelegt ist, wobei das Verhältnis der Pflanzen(drogen) wie vorstehend genannt ist. Weiterhin ist bevorzugt, dass die vorgelegten Pflanzen(drogen)
10 gereinigt und geschnitten sind.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens, weist in Schritt a.) das wässrige/alkoholische Extraktionsmittel einen Gehalt 40 : 60
15 (v/v) bis 60 : 40 (v/v), insbesondere 41 : 59 (v/v) oder 50 : 50 (v/v) Wasser/Alkohol auf. Ethanol ist bevorzugt, ebenfalls umfasst sind jedoch Methanol und Propanol oder Mischungen davon. Weiterhin ist die Verwendung von 96 %-igen Ethanol bevorzugt.

20 Ebenfalls ist erfindungsgemäß vorgesehen, dass die Extraktion in den Schritten a.) und c.) bei 20 bis 40 DEG C durchgeführt wird, wobei die Extraktion in den Schritten a.) und c.) in 2 bis 8h durchgeführt wird.

25 Im Sinne dieser Erfindung kann ein „Abtrennen des Überstandes“ nach erfindungsgemäßer Extraktion mittels Ablaufen, Dekantieren, Filtration, Sieben oder eines dem Fachmann bekannten Trennverfahren kontinuierlich oder diskontinuierlich
30 erfolgen.

Weiterhin ist bevorzugt, dass das Trocknen gemäß Schritt f.) im Vakuum bei 30 bis 60 DEG C, insbesondere bei 40 bis 50 DEG C, vorzugsweise in einem Vakuumrührwerktrockner erfolgt.

Der erfindungsgemäße Trockenextrakt weist einen Restethanol-

5 Gehalt von max. 0,5 % auf.

Weitere geeignete erfindungsgemäße Trockenverfahren werden erläutert:

Pflanzentrockenextrakte werden üblicherweise hergestellt,

10 wobei ein Pflanzenmaterial mit Hilfe eines Lösungsmittels oder Lösungsmittelgemisches extrahiert, beispielsweise mittels Mazeration oder Perkolation und nach Abtrennung des Extraktionsrückstandes, den erhaltenen Fluidextrakt bzw. die erhaltene Tinktur zur Trockne einengt.

15 Herkömmliche Trocknungsverfahren sind erfindungsgemäß umfasst und schließen die Wirbelschichttrocknung oder die Einengung zu einem Dick- oder Spissumextrakt und anschließende Vakuumbandtrocknung oder Hordentrocknung dieses Spissumextraktes ein.

20 Ebenfalls können klassische Verfahren zur Herstellung von erfindungsgemäßen Pflanzentrockenextrakten über einen Fluidextrakt (bzw. flüssigen Pflanzenextrakt) oder eine Tinktur berücksichtigt werden; wobei nach anschließender Abdestillation der Lösungsmittel ein so genannter

25 Spissumextrakt (zähflüssiger Extrakt) erhalten wird, dem häufig Hilfsstoffe und/oder Zusatzstoffe wie z.B. Lactose, Polyvinylpyrrolidon, Saccharose, Siliciumdioxid usw. zugesetzt werden. Diese feuchte, zähe Masse wird dann in Hordenschränken oder Trocknern zur gewünschten Trockenextraktzubereitung
30 gebracht.

Ein Verfahren, das sehr häufig in der Trockenextrakterstellung benutzt wird, ist das sog. Vakuumbandtrocknungsverfahren. Hierbei wird der Spissumextrakt nach einer Vortrocknung über Fallstromverdampfer zur

5 Trockenextraktzubereitung gebracht.

Ein Trocknungsverfahren mittels eines Wirbelschichttrockners benötigt Temperaturen zwischen ca. 47 DEG C und 117 DEG C. Die Trocknung in diesem Verfahren wird unter normalen Druckbedingungen durchgeführt.

10 Ein schonendes Trocknungsverfahren zur Gewinnung von erfindungsgemäßen Pflanzentrockenextrakten ist in der EP 0 753 306 beschrieben. Gemäß dem beschriebenen Verfahren wird der in der Extraktion gewonnene Fluidextrakt aus den Pflanzenmaterialien gemäß dem erfindungsgemäßen Verfahren in
15 einem Vakuumtrocknungssystem, vorzugsweise Vakuumrührwerkttrockner mit einem sich durch eine zylindrische Misch-und Trockenkammer erstreckenden mehrschenkligen Rührwerk mit eigenem Antrieb, sowie erforderlichenfalls versehen mit Brüdenfilter, Rückspülungseinrichtung,
20 Lösungsmittelkondensator mit Nachkühler und Auffanggefäß, Rückkondensator und einer Prozess-, Steuer-und Regeleinheit, sowie gegebenenfalls mit Granulierdüsen, eingebracht und in der mit einem sich über die Gesamttiefe der Misch-und Trockenkammer erstreckenden Zerhacker mit durch einem
25 kammförmigen Stator hindurch rotierenden Messern ausgestatteten Trockner bei einer Vor-und Rücklauftemperatur zwischen 120 DEG C und 5 DEG C, einer Innenraumtemperatur zwischen 10 DEG C und 80 DEG C, einer Brüdentemperatur von 15 DEG C bis 55 DEG C sowie einem Druck zwischen 0,5 und 1.000
30 mbar sowie einer Rührerumdrehungsgeschwindigkeit von 0 und 10 Upm und einer Zerhackerumdrehungsgeschwindigkeit zwischen 200 und 800 Upm getrocknet. Die gemäß der EP 0 753 306

eingesetzten Vakuumtrocknungssysteme werden beispielsweise von den früheren Firmen Inox Glatt AG oder Inox-Maurer AG im Handel unter den Bezeichnungen „IUT“ oder „INOX“ vertrieben. Heutige Hersteller und Vertreiber sind z.B. De Dietrich

5 Process Systems GmbH, Mainz, Deutschland (Rosemund ®).

Bei diesem Vakuumtrocknungssystem wird im Batchverfahren der zu trocknende Fluidextrakt von oben in die Misch- und Trockenkammer eingepumpt und anschließend ein Vakuum angelegt.

Ein bevorzugtes Vakuumtrocknungssystem weist die folgenden
10 Merkmale auf, wie z.B. in einer bekannten IUT/INOX Anlage (supra) verwirklicht:

a.) Ein sich durch eine zylindrische Misch- und Trocknerkammer erstreckendes mehrschenkliges Rührwerk mit eigenem Antrieb und
15 je nach Erfordernissen Brüdenfilter, Rückspülungseinrichtung, Lösungsmittelkondensator mit Nachkühler und Auffanggefäß, Rückkondensator, eine Prozess-, Steuer- und Regeleinheit, sowie ggf. Granulierdüsen.

b.) Weiterhin kann ein sich über die Gesamttiefe der Trockner-
20 und Mischkammer erstreckender Zerhacker mit rührwerksunabhängigem Antrieb vorgesehen sein sowie optional ein kammartiger Stator zur Erhöhung der Zerhackerwirkung.

c.) Des Weiteren kann optional zum Einbringen des flüssigen Pflanzenextraktes aus einem Reservoir in die Trocknerkammer
25 eine oder mehrere Düsen vorgesehen sein, wie z.B. in WO2002073108 beschrieben.

Die derart erhaltenen Pflanzentrockenextrakte werden zu pharmazeutischen Zubereitungen weiter verarbeitet.

Das antimikrobiell wirkende Mittel, enthaltend den erfindungsgemäßen Pflanzentrockenextrakt, kann somit vorteilhaft bei der Behandlung von durch atemwegsrelevanten Erregern ausgelösten Infektionen eingesetzt werden. Die
5 schleimlösende und entzündungshemmende Wirkung wird durch die zusätzliche antimikrobielle Wirkung ergänzt. Hierdurch wird eine Infektion der oberen Atemwege neben dem Lösen des zähflüssigen- mit Erregern beladenen Schleims abgeschwächt durch Abtöten und/oder Reduktion der Proliferation der
10 bakteriellen Erreger eingedämmt oder sogar vollständig zum Erliegen gebracht.

Durch die oben beschriebene Erfindung wird ein z.B. an Sinusitis und / oder Rhinosinusitis und / oder Entzündungen der Nasennebenhöhlen, insbesondere in der jeweils akuten Form
15 erkrankter Patient auf schonende Art und Weise ohne den Einsatz von synthetisch-chemischen Komponenten behandelt.

Die antimikrobiell wirkende (pharmazeutische) Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung ist besonders gegen atemwegsrelevante Erreger wirksam, wobei sie speziell gegen
20 grampositive Kokken wie Staphylococcus aureus, Staphylococcus aureus (MRSA), Staphylococcus epidermidis, Streptococcus pyogenes, Streptococcus pneumoniae und Streptococcus mutans, gegen gramnegative Stäbchenbakterien wie Haemophilus influenzae, sowie gegen Enterobacteriaceae faecalis
25 antimikrobielle Wirksamkeit zeigt. Ferner wird gegen Viren eine Wirksamkeit erzielt.

Die galenische Formulierung des antimikrobiellen Mittels kann ausgewählt sein aus der Gruppe bestehend aus: Tropfen, Saft, Sirup, Tabletten, Dragees, Kapseln, Retard-Formulierungen,
30 Rektal- oder Vaginalsuppositorien, Aufguss, insbesondere Rachenspray sowie Desinfektionslösungen; Salben, Emulsionen, Puder, Pulver, Nasenspray, flüssige oder feste Präparate für

die Inhalation, Kompressen, Einlagen, insbesondere Wund- und Zahnfleischeinlagen, Tamponaden, auch für Zähne, Spüllösungen, insbesondere in Kombination mit physiologischen und hyperosmolaren Konzentrationen von Salzen oder Salzgemischen, bevorzugt Kochsalz, insbesondere Meersalz. Selbstverständlich kann die Formulierung pharmazeutisch übliche Hilfsstoffe enthalten.

Somit betrifft die vorliegende Erfindung auch die Verwendung oder Anwendung des erfindungsgemäßen antimikrobiellen Mittels enthaltend einen erfindungsgemäßen Pflanzentrockenextrakt zur Behandlung von durch atemwegsrelevanten Erregern ausgelösten Infektionen sowie die Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels als auch ein Arzneimittel als solches.

In einer weiteren Ausführungsform betrifft die Erfindung ein Arzneimittel zur Verwendung oder Anwendung bei Sinusitis und / oder Rhinosinusitis und / oder Entzündungen der Nasennebenhöhlen, insbesondere in der jeweils akuten Form, insbesondere zur Behandlung und Prophylaxe von Sinusitis und / oder Rhinosinusitis und / oder Entzündungen der Nasennebenhöhlen, insbesondere in der jeweils akuten Form.

Aufgrund der HNO-Relevanz der getesteten Erreger ist das erfindungsgemäße Mittel ebenfalls hervorragend überall dort geeignet, wo Bakterien direkt und unmittelbar lokal bzw. topisch bekämpft werden können.

Das erfindungsgemäße Mittel kann somit bevorzugt - neben der systemischen Applikation - unmittelbar am kontaminierten Ort, z.B. in Form eines biologisch zu 100% abbaubaren Desinfektionslösung oder natürlich auch zur direkten topischen Anwendung auf Haut und Schleimhäuten sowohl am Menschen als auch am Tier eingesetzt werden. Hierzu kommen unterschiedliche

Formen der Anwendung in Betracht. Besonders geeignet sind die Formulierungen als Lösung, Cremes, Salben und Emulsionen im dermatologischen Bereich der Human- wie auch der Veterinärmedizin. Hier kann das erfindungsgemäße Mittel direkt
5 auf die erkrankte Hautpartie appliziert werden und/oder in Form von getränkten Kompressen, Einlagen oder Tamponaden verwendet werden.

Ganz besonders interessant ist die Anwendung des erfindungsgemäßen Mittels natürlich im gesamten Bereich der
10 Erkrankungen des gesamten Respirationstraktes, insbesondere der oberen Luftwege, hier vorzugsweise im Bereich der Rachen-, Nasen- und Nasennebenhöhlenschleimhäute. Besondere Bedeutung kommt der Nasenspülung, insbesondere in Verbindung mit Salzen, wie beispielsweise in Kombination mit einer physiologischen
15 oder hyperosmolaren Salz-Lösung. Erfindungsgemäß umfasst ist ebenfalls ein Nasenspray enthaltend das erfindungsgemäße Mittel.

Von Tonsillenpinsellösungen, Gurgellösungen bei pharyngealen Infektionen bis hin zu Pulverinhalationspräparaten oder
20 Verneblerinhalationspräparaten reicht die breite Palette der neuen Anwendungsmöglichkeiten.

Weitere Anwendungs- und Indikationsbereiche umfassen Wund- und Zahnfleischelinlagen, z.B. in Form von Baumwolleinlagen oder Baumwollfadeneinlagen, welche mit dem erfindungsgemäßen Mittel
25 getränkt sind.

Ebenso denkbar sind Ohrspülungen mit Lösungen, die das erfindungsgemäße Mittel enthalten, bei Gehörganginfektionen.

Daher betrifft die Erfindung ebenfalls ein Arzneimittel zur Verwendung und Anwendung von Erkrankungen des gesamten
30 Respirationstraktes, insbesondere der oberen Luftwege,

insbesondere im Bereich der Rachen-, Nasen- und Nasennebenhöhlenschleimhäute, Atemwegserkrankungen, insbesondere Mucovizidose (zystische Fibrose), insbesondere deren Behandlung und Prophylaxe. Besonders vorteilhaft kann
5 eine Mucovizidose behandelt werden, vergleiche Figuren 7A und 7B.

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform betrifft ein Nahrungsergänzungsmittel enthaltend das erfindungsgemäße Mittel, insbesondere in Form einer diätetischen
10 Zusammensetzung. Geeignete erfindungsgemäße Nahrungs- oder Lebensmittel, einschließlich Wasser, sind solche wie z.B. in der Verordnung (EG) Nr. 178/2002 vom 28. Januar 2002 nicht abschließend definiert, solche wie Backwaren und Getränken und Kindernahrungszubereitungen. Das erfindungsgemäße
15 Nahrungsergänzungsmittel kann mit einem geeigneten physiologisch verträglichen Träger versetzt werden.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitungen können in Form von Dosierungseinheiten hergestellt werden. Dies bedeutet, dass die Zubereitungen in Form einzelner Teile,
20 vorzugsweise Kapseln und Ampullen vorliegen, deren Wirkstoffgehalt an Pflanzentrockenextrakten einem Bruchteil oder einem Vielfachen einer Einzeldosis entsprechen. Die Dosierungseinheiten können z.B. 1, 2, 3 oder 4 Einzeldosen oder 1/2, 1/3 oder 1/4 einer Einzeldosis enthalten. Eine
25 Einzeldosis enthält vorzugsweise die Menge des erfindungsgemäßen Pflanzentrockenextrakts (Wirkstoff), die bei einer Applikation verabreicht wird und die gewöhnlich einer ganzen, einer halben, einem Drittel oder einem Viertel einer Tagesdosis entspricht. Bevorzugt ist eine Dosierung von 3 -
30 mal täglich, vorzugsweise in Form einer Tablette, insbesondere morgens, mittags und abends, ggfs. zu den Mahlzeiten.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform kann die galenische Formulierung einer Calciummanteltablette gewählt werden, wie in EP EP1392337 offenbart.

Unter nicht-toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten

- 5 Trägerstoffen sind feste, halbfeste oder flüssige Verdünnungsmittel, Füllstoffe und Formulierungshilfsmittel jeder Art zu verstehen, wie a) Füll- und Streckmittel, z.B. Stärken, Milchzucker, Rohrzucker, Glukose, Mannit, Dextrine, Maltodextrin und Kieselsäure, hochdisperses Siliciumdioxid, b)
- 10 Bindemittel, z.B. Carboxymethylcellulose, Cellulosepulver, mikrokristalline Cellulose, Alginate, Gelatine, Polyvinylpyrrolidon, c) Feuchthaltemittel, z.B. Glycerin, d) Sprengmittel, z.B. Agar-Agar, Calciumcarbonat und Natriumcarbonat, e) Lösungsverzögerer, z.B. Paraffin und f)
- 15 Resorptionsbeschleuniger, z.B. quartäre Ammoniumverbindungen, g) Netzmittel, z.B. Cetylalkohol, Glycerinmonostearat, h) Adsorptionsmittel, z.B. Kaolin und Bentonit und i) Gleitmittel, z.B. Talkum, Calcium- und Magnesiumstearat und feste Polyethylenglykole oder Gemische der unter a) bis i)
- 20 aufgeführten Stoffe.

Die Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulate können mit den üblichen, gegebenenfalls Opakisierungsmittel enthaltenden Überzügen und Hüllen versehen sein, z.B. solche wie nicht abschließend Hypromellose, mikrokristalline

- 25 Cellulose, Stearinsäure, Titandioxid, und ebenfalls so zusammengesetzt sein, daß sie den oder die Wirkstoffe nur oder bevorzugt in einem bestimmten Teil des Intestinaltraktes gegebenenfalls verzögert abgeben, wobei als Einbettungsmassen z.B. Polymersubstanzen und Wachse verwendet werden können.

- 30 Beispiele:

Diese Beispiele dienen ausschließlich zur Erläuterung der Erfindung, ohne die Erfindung auf diese Beispiele zu beschränken.

Nachstehend bedeutet „Trockenextrakt (TE)“ der
5 erfindungsgemäße hergestellte Pflanzentrockenextrakt.

Beispiel 1:

Die anti-virale Aktivität des erfindungsgemäßen Trockenextrakts wurde in einer Vielzahl von in vitro - Versuchen bestätigt.

10 In diesen Versuchen wurde zunächst die allgemeine zellschädigende (zytotoxische) Wirkung des erfindungsgemäßen Trockenextrakts zum bekannten Sinupret® (alkoholisch/wässrig) untersucht. Nach Inkubation geeigneter Zelllinien (z.B. HeLa, HEP-2) mit unterschiedlichen Viren für die Dauer von einer
15 Stunde, wurden die infizierten Zelllinien mit verschiedenen Konzentrationen behandelt, und anschließend die Wirkung auf die Virusvermehrung gemessen.

Die quantitative Bestimmung der antiviralen Aktivität in vitro erfolgte entweder über den Nachweis eines zytopathogenen
20 Effekts (Adeno5 Virus), im Plaquereduktionsassay (FluA, HRV14, RSV) und in virusspezifischen Enzymimmunoassays (ELISA; Adeno5, RSV).

Beim Nachweis eines zytopathogenen Effekts werden die konfluent gewachsenen virussensitiven Zellen mit einer
25 definierten Viruslösung (M.O.I., multiplicity of infection) infiziert. Nach einer einstündigen Inkubation wird das Virusinokkulum abgezogen und der infizierte Zellrasen gewaschen. Im Anschluss erfolgt die Zugabe der physiologischen Substanzkonzentrationen. Die jeweiligen Testansätze werden

solange kultiviert bis in den unbehandelten Virus-Kontrollen mikroskopisch ein 70-90% -iger zytopathogener Effekt (CPE) zu beobachten ist, der sich als zerstörte Zellareale zeigt. Die Fläche der zerstörten Zellareale wird als 100% -ige Infektion definiert. Vergleichend werden die Zellflächen der jeweiligen Testansätze ausgewertet, so dass hemmende Effekte der zu analysierenden Substanzen als prozentuale Hemmung (% Hemmung) gezeigt werden können.

Beim Plaquereduktionsassay werden die konfluent gewachsenen virussensitiven Zellen mit einer definierten Viruslösung (M.O.I., multiplicity of infection) infiziert. Nach einer einstündigen Inkubation wird das Virusinokkulum abgezogen und der infizierte Zellrasen gewaschen. Im Anschluss erfolgt die Zugabe der physiologischen Substanzkonzentrationen sowie einer festen Mediumkomponente (Agarose oder Methylzellulose) und weitere Inkubation. Durch die feste Komponente im überlagerten Medium wird die Infektionsfläche begrenzt, so dass ein Herd von infizierten Zellen („Plaque“) entsteht. Die jeweiligen Testansätze werden solange kultiviert bis in den unbehandelten Virus-Kontrollen mikroskopisch die eingestellte Plaquezahl (M.O.I.) zu beobachten ist. Durch Fixierung und Färbung des Zellrasens können die Virusplaques als helle Höfe im dunkelgefärbten Zellrasen sichtbar gemacht werden. Die Bestimmung der Plaquezahl erfolgt mit Hilfe von Bildverarbeitungssystemen. Die Plaquezahl der unbehandelten Kontrolle wird als 100%ige Infektion definiert. Demgegenüber wird die Plaquezahl der jeweiligen Testansätze ausgewertet, so dass hemmende Effekte der Testsubstanz als prozentuale Hemmung (% Hemmung) gezeigt werden können.

Im ELISA wird die Virusproduktion analysiert. Teststreifen mit Antikörpern gegen die spezifischen Viren binden die im Zellkulturüberstand der infizierten Zelllinien befindlichen

Viren. Um die Reaktion sichtbar zu machen, setzt man einen mit Peroxidase markierten erregerspezifischen Nachweisantikörper ein. Nach Zugabe eines Substrats/Chromogens sowie von Wasserstoffperoxid und Tetramethylbenzidin erfolgt eine Farbreaktion. Die Intensität der Färbung wird photometrisch bestimmt und ist dem Gehalt an Virusantigen proportional. Die Analyse der Virusproduktion bei infizierten und behandelten Zellen erfolgt nach Infektion konfluent gewachsener virussensitiver Zellen mit einer definierten Virusbildung (M.O.I., multiplicity of infection). Nach einer einstündigen Inkubation wird das Virusinokkulum abgezogen und der infizierte Zellrasen gewaschen. Im Anschluss erfolgt die Zugabe der physiologischen Substanzkonzentrationen. Die jeweiligen Testansätze werden solange kultiviert bis in den unbehandelten Virus-Kontrollen mikroskopisch ein 70-90% -iger zytopathogener Effekt (CPE) zu beobachten ist. Die neu synthetisierten Viren befinden sich in diesem Stadium im Zellkulturüberstand. Die photometrisch bestimmten Extinktionswerte der unbehandelten Kontrollen werden als 100%ige Infektion definiert. Vergleichend werden die Extinktionswerte der jeweiligen Testansätze ausgewertet, so dass hemmende Effekte der Testsubstanzen als prozentuale Hemmung (% Hemmung) dargestellt werden können.

In allen Versuchen zeigte sich eine deutliche Hemmung der Virenvermehrung, d.h. eine Reduktion der Virenlast, siehe Figur 1.

Der erfindungsgemäße Trockenextrakt inhibiert die Vermehrung von Humanen- (FluA) und Schweine- (pFluA) Influenzaviren (Grippeviren). Konzentrationen von 124.8 µg Sinupret/ml (FluA) bzw. 43.4 µg Sinupret/ml (pFluA) sind ausreichend um 50% der Viren(last) zu inhibieren (reduzieren). Der erfindungsgemäße Sinupret Trockenextrakt zeigt gegen die Virenstämme HRV 14,

Adeno5 und RSV eine niedrigere EC50 und daher entsprechend eine höhere Wirksamkeit als Sinupret® alkoholisch/wässrig (siehe Figuren 1 und 2).

Tabelle 0: Antivirale Wirkung

Virenstamm	Sinupret alkoholisch/wässrig EC50 [µg/ml]	Sinupret Trockenextrakt EC50 [µg/ml]
HRV 14	73,1	50,5
Adeno 5	66,4	13,8
RSV	20,7	10,4

5

Beispiel 2:

Die anti-entzündliche Aktivität von Sinupret konnte im Tiermodell bestätigt werden. Als Testmodell wurde z.B. das Carrageen-induzierte Pfotenödem bei der Ratte (Male Wistar Han rats, 220-230g) gewählt. In diesem Modell können Tests Substanzen auf ihre anti-entzündliche Wirkung untersucht werden, indem ihre hemmende Wirkung auf das durch Carrageen verursachte Pfotenödem oder Pleuritis gemessen wird. Als Referenzsubstanzen dienen (RS)-2-[4-(2-Methylpropyl) phenyl]propansäure (Ibuprofen®) und 2-[1-(4-Chlorbenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1H-indol-3-yl] essigsäure (Indomethazin, „indo“). In den vorliegenden Versuchen wurden Gruppen von jeweils 10 Ratten entweder mit Ibuprofen®, Indomethazin, Sinupret® Trockenextrakt (SIN TR) oder Sinupret® Drogenmischung (SIN, wie käuflich erhältlich) behandelt und 1 Stunde später Carrageen injiziert. Die Hemmung der Ödembildung durch die Test- und Referenzsubstanzen wurde zu verschiedenen

10

15

20

Zeitpunkten nach Carrageen-Injektion bestimmt, wobei die Pfoten volumina von nur mit Carrageen behandelten Tieren als Kontrolle dienten (Vehicel = Blindkontrolle). Die Ergebnisse dieser Versuche sind in den Tabellen 1 und 2 und Figuren 3 bis 5 6 dargestellt und nachstehend erläutert.

Figur 3: Im Carrageen-Modell zeigte sich, dass der erfindungsgemäße Trockenextrakt das durch Carrageen induzierte Pfotenödem bereits 30 Minuten nach Carrageen-Injektion hemmt, und zwar stärker als die Sinupret Drogenmischung, während 10 Ibuprofen® zu diesem frühen Zeitpunkt noch keine entzündungshemmende Wirkung zeigte. Auch ein und zwei Stunden nach Ödem-Induktion ist die anti-entzündliche Wirkung des erfindungsgemäßen Trockenextrakts noch stärker als diejenige von Ibuprofen® und Sinupret® Drogenmischung (SIN).

15 Tabelle 1 zeigt die Wirkung von Sinupret® (SIN) bei Carrageen induzierter Pleuritis anhand der Entzündungsmarker (PGE_2 , LTB_4 , TNF-alpha, IL1-beta) mit Messung nach 4h.

Ratten (jeweils 10 pro Gruppe) wurden mit jeweils 100 mg/kg oder 500 mg/kg SIN und vergleichend mit 5 mg/kg Indomethazin 20 und Blindprobe behandelt und 1 Stunde später Carrageen injiziert.

„Inflammatory cells“ korreliert mit PMN (polymorphonuclear neutrophils) Akkumulation / Infiltration.

Statistik: Mittel +/- SEM, n = 10, ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ vs 25 vehicle (Blindprobe) (Tukey Test), $p < 0,05$ ist statistisch signifikant.

Eine vergleichende graphische Darstellung ist in Figur 4 gegeben.

treatment	exudate volume(ml)	inflammatory cells $\times 10^6$	PGE ₂ ng/rat	LTB ₄ ng/rat	TNF α ng/rat	IL1 β ng/rat
vehicle	0.196 $\pm$ 0.012	38.6 $\pm$ 2.54	0.861 $\pm$ 0.061	0.50 $\pm$ 0.07	4.94 $\pm$ 0.33	3.37 $\pm$ 0.25
Sinupret® 100 mg/kg	0.125 $\pm$ 0.018 ** (36%)	27.7 $\pm$ 2.64 ** (28%)	0.973 $\pm$ 0.066	0.61 $\pm$ 0.06	5.94 $\pm$ 0.30	2.45 $\pm$ 0.23 (27%)
Sinupret® 500 mg/kg	0.034 $\pm$ 0.010 *** (83%)	23.5 $\pm$ 1.34 *** (39%)	0.865 $\pm$ 0.065	0.67 $\pm$ 0.06	5.48 $\pm$ 0.19	2.03 $\pm$ 0.30 ** (40%)
indomethacin 5 mg/kg	0.009 $\pm$ 0.003 *** (96%)	11.4 $\pm$ 0.93 *** (70%)	<0.125 ***	0.43 $\pm$ 0.02	5.48 $\pm$ 0.28	3.17 $\pm$ 0.18

Tabelle 2 zeigt die Wirkung von Sinupret® Trockenextrakt (SIN TR) bei Carrageen induzierter Pleuritis anhand der Entzündungsmarker (PGE₂, LTB₄, TNF-alpha, IL1-beta) mit Messung nach 4h.

Ratten (jeweils 10 pro Gruppe) wurden mit jeweils 100 mg/kg oder 500 mg/kg SIN TR und vergleichend mit 5 mg/kg Indomethazin und Blindprobe behandelt und 1 Stunde später Carrageen injiziert.

„Inflammatory cells“ korreliert mit PMN (polymorphonuclear neutrophils) Akkumulation / Infiltration.

Statistik: Mittel +/- SEM, n = 10, ** p< 0,01; ***p<0,001 vs vehicle (Blindprobe) (Tukey Test), p< 0,05 ist statistisch signifikant.

treatment	exudate volume	inflammatory cells	PGE ₂	LTB ₄	TNF α	IL1 β
	ml	$\times 10^6$	ng/rat	ng/rat	ng/rat	ng/rat
vehicle	0.196 $\pm$ 0.012	38.6 $\pm$ 2.54	0.861 $\pm$ 0.061	0.50 $\pm$ 0.07	4.94 $\pm$ 0.33	3.37 $\pm$ 0.21
dry extract	0.112 $\pm$ 0.009 ***	22.8 $\pm$ 2.19 ***	0.775 $\pm$ 0.050	0.41 $\pm$ 0.05	5.36 $\pm$ 0.44	3.00 $\pm$ 0.21
100 mg/kg	(43%)	(41%)	(10%)			(11%)
dry extract	0.072 $\pm$ 0.013 ***	18.8 $\pm$ 0.92 ***	0.603 $\pm$ 0.039 **	0.64 $\pm$ 0.05	4.66 $\pm$ 0.30	2.74 $\pm$ 0.09
500 mg/kg	(63%)	(51%)	(30%)			(19%)
indomethacin	0.009 $\pm$ 0.003 ***	11.4 $\pm$ 0.93 ***	<0.125 ***	0.43 $\pm$ 0.02	5.48 $\pm$ 0.28	3.17 $\pm$ 0.18
5 mg/kg	(96%)	(70%)				

- 5 Eine vergleichende graphische Darstellung ist in Figur 4 gegeben.

Figur 5 zeigt die Wirkung von Sinupret® Drogenmischung (SIN) und Sinupret Trockenextrakt (SIN TR) auf die Expression von COX-2 Protein in der Rattenlunge.

- 10 Ratten (jeweils 10 pro Gruppe) wurden mit jeweils 100 mg/kg oder 500 mg/kg SIN bzw. SIN TR und vergleichend mit 5 mg/kg Indomethazin und Blindprobe behandelt und 1 Stunde später Carrageen injiziert. Ein Western Blot wurde mit jeweils 30 μ g Protein aus Rattenlunge (homogenisiert) auf 10 % SDS-
- 15 Polyacrylamidgel durchgeführt und COX-2 analysiert.

Figur 6 zeigt die Wirkung von Sinupret® Drogenmischung (SIN) und Sinupret Trockenextrakt (SIN TR) auf Cytokine.

Ratten (jeweils 10 pro Gruppe) wurden mit jeweils 100 mg/kg oder 500 mg/kg SIN bzw. SIN TR und vergleichend mit 5 mg/kg
5 Indomethazin und Blindprobe behandelt und 1 Stunde später Carrageen injiziert. Die Entzündungsmarker IL1-beta und TNF-alpha wurden 4h nach Carrageen-Injektion bestimmt.

Statistik: Mittel +/- SEM, n = 10, ** p< 0,01; ***p<0,001 vs vehicle (Blindprobe) (Tukey Test), p< 0,05 ist statistisch
10 signifikant.

Fazit:

Der erfindungsgemäße Sinupret Trockenextrakt (SIN TR) zeigt zumindest für PGE2 eine besonders vorteilhafte signifikante Inhibition der PGE2 Bildung (30%; p<0,01; Figur 4C, Tabelle 2)
15 gegenüber Sinupret® Drogenmischung (SIN). Weiterhin ist der erfindungsgemäße Sinupret Trockenextrakt (SIN TR) bei niedriger Dosierung wirksamer als die bekannte Sinupret® Drogenmischung (SIN).

Beispiel 3:

20 Im folgenden Beispiel wird gezeigt, dass der erfindungsgemäße Trockenextrakt bei topischer Verwendung die Chloridsekretion aktiviert, wahrscheinlich über die Aktivierung von CFTR. Zudem stimuliert der erfindungsgemäße Trockenextrakt die ziliare Schlagfrequenz.

25 Material: Zellkultur: Humane bronchiale epitheliale Zellen (HBE) wurden von Lonza (Walkersville, MD) erworben und mit bronchialen epithelialen Zellwachstumsmedium (BEGM) Lonza (Walkersville, MD) expandiert. 250 mg erfindungsgemäßer Trockenextrakt wurde in 1 ml zu 50 % Ethanol gelöst und im

Ultraschall bei 35 kHz für 30 Minuten behandelt mit anschließender Zentrifugation bei 3000 g für 10 Minuten bei Zimmertemperatur. Der Überstand wurde abgesaugt. Amilorid (Sigma, St. Louis, MO) wurde im destillierten, deionisierten Wasser gelöst und 1000-fach verdünnt. Forskolin (Kaliokemm, EMD, San Diego, CA) wurde in DMSO gelöst und 1000-fach verdünnt.

Eine Ussing-Kammer (Physiology Instruments San Diego, CA, USA) wurde verwendet, enthaltend Transwell inserts (Corning Life Sciences) mit Durchführung bei 37 Grad und einem Monolayer mit einer Spannungsklemme von 0 Volt (VCC 600) (Physiology Cal Instruments San Diego, CA, USA) nach Einstellung des Flusswiderstandes. Transwellfilter wurden in der Lösung bei 37 Grad aufgestellt und die Lösung wurde kontinuierlich mit 95%-igen Sauerstoff zu 5%-igen CO₂ infundiert. Der transepitheliale Widerstand (RT) wurde mittels eines Computerprogramms (Physiology Instruments San Diego, CA, USA) ausgerichtet bei 640 ms, Bipolar 10 mV Potenzial über dem Monolayer nach dem Ohmschen Gesetz gemessen. Nach Definition ist ein positiver Ausschlag eine Anionsekretion oder Kationabsorption. Die Experimente wurden zumindest 3-fach in HBE-Zellkulturen wiederholt.

Verwendete Elektrolytlösung (in mM): 120 NaCl, 25 NaHCO₃, 3,3 KH₂PO₄, 0,8 K₂HPO₄, 1,2 MgCl₂, 1,2 CaCl₂ und 10 Glukose.

Die cilialen Schlagfrequenzmessungen (CBF) wurden nach einer Methode gem. Woodworth et al (Woodworth, BA, Zhang S, Tamashiro E, Zinc increases ciliary beat frequency in a calcium dependent manner, Am J Rhinol Allergy 24: 6-10, 2010) durchgeführt. Die Bilder wurden mit Leica Microsystems, Inc., Bannockburn, IL mit einem 63-fachen Objektiv erstellt (Modell A 602f-2, High Speed Monogramme Digital Videokamera, Basler

AG, Ahrensburg, Germany). Der erfindungsgemäße Trockenextrakt wurde auf den transepitheliale Elektrolyttransport untersucht. Der Trockenextrakt wurde in steigenden Konzentrationen auf die basolaterale Oberfläche von HBE-Zellen in der Ussingkammer aufgebracht, bevor dieser anschließend mit Amilorid und Forskolin versetzt wurde.

In Figur 7a und Figur 7b zeigt der erfindungsgemäße Trockenextrakt nach Zugabe von Amilorid und Forskolin einen Wechsel des transepithelialen Kurzschluss-Stroms (I_{sc}) (7A), so dass eine dosisabhängige Anstieg der cilialen Schlagfrequenzmessungen (CBF) zu beobachten ist (7B), welches mit einer Chloridionensekretion einhergeht.

Diese Ergebnisse belegen den vorteilhaften Einsatz des erfindungsgemäßen Trockenextraktes z.B. mittels eines Nasensprays, da eine verbesserte mucociliary clearance (MCC) erreicht werden kann.

Fazit: Der erfindungsgemäße Trockenextrakt ist zur Behandlung von Atemwegserkrankungen, insbesondere zur Behandlung von Mucovizidose (zystische Fibrose) geeignet.

Beispiel 4:

Die entzündungshemmende Wirkung des erfindungsgemäßen Sinupret Trockenextrakt und Sinupret Tropfen (alkoholisch/wässrig („Sinupret OD“)) wurde wie folgt untersucht.

Carragen-induzierte Pfotenödem (supra): Zunächst wurden die Versuchstiere (n=8/Gruppe) im nüchternen Zustand gewogen und das Basalvolumen der Hinterpfote gemessen. Den Tieren wurden die Testsubstanzen schlundiert (10 mL/kg Körpermasse) verabreicht (Sinupret Trockenextrakt (TE): 5 mg/kg, äquivalent zur Menge an Drogenmischung in 1 mL Tropfen/kg; 50 mg TE/kg

entsprechend der 1-fachen Humanäquivalenzdosis (1 x HED); Sinupret Tropfen (Sinupret OD): 1 mL OD/kg, entsprechend der 1-fachen Humanäquivalenzdosis (1 x HED); 2.5 mL OD/kg, äquivalent zur Menge an Drogenmischung in 50 mg TE/kg;

- 5 Indomethacin: 20 mg/kg als Positivkontrolle; 10% v/v Ethanol als Vehikelkontrolle). Nach 60 min wurden die Tiere durch eine subkutane Injektion von Carrageen (0.1 mL einer 1 % w/v Lösung in physiologischer Kochsalzlösung) in die linke Hinterpfote (plantar) provoziert. Pfortenvolumina wurden mittels
- 10 Plethysmographie vor (-1 h) und nach der Carrageen-Injektion (Studie 1: +1 h (Figur 8), Studie 2: +15 min, +30 min, +1h (Figur 9)) bei allen Tieren bestimmt. Die prozentuale Inhibition der Pfortenschwellung vs. Vehikelkontrolle wurde für jedes Versuchstier individuell berechnet.
- 15 Die Ergebnisse sind vergleichend in Figur 8 gezeigt (Entzündungshemmung nach 1 Stunde).

Figur 8: A: Sinupret TE und Sinupret OD wurden jeweils in der 1-fachen Humanäquivalenzdosis verabreicht. Sinupret TE wirkt schneller und stärker entzündungshemmend als Sinupret OD. Die

20 Entzündungshemmung durch Sinupret TE, nicht durch Sinupret OD, ist nach 1h vergleichbar mit der Hemmwirkung durch das bekannte Antiphlogistikum Indomethacin.

B, C: Die hier verabreichte Dosis von Sinupret TE und Sinupret OD ist auf Basis der jeweils zur Herstellung eingesetzten

25 Menge an Drogenmischung (DM) (B: 23,6 mg/kg, C: 223 mg/kg) vergleichbar. Sinupret TE wirkt schneller und stärker entzündungshemmend als Sinupret OD. Die Entzündungshemmung durch Sinupret TE, nicht durch Sinupret OD, ist nach 1h vergleichbar mit der Hemmwirkung durch das bekannte

30 Antiphlogistikum Indomethacin.

Die Ergebnisse sind vergleichend in Figur 9 gezeigt
(Entzündungshemmung nach +15 min, +30 min, +1 h)

Figur 9: Die verabreichte Dosis von Sinupret TE und Sinupret OD ist auf Basis der jeweils zur Herstellung eingesetzten

5 Menge an Drogenmischung (23,6 mg Drogenmischung/kg)
vergleichbar. Sinupret TE zeichnet sich durch einen früheren
und stärkeren Wirkeintritt im Vergleich zu Sinupret OD aus.
Sinupret OD bewirkt erst ab 30 min eine Entzündungshemmung.
Sinupret TE hemmt die Entzündung im kompletten untersuchten
10 Zeitraum vergleichbar stark und schnell wie das bekannte
Antiphlogistikum Indomethacin.

Beispiel 5:

Das folgende Beispiel beschreibt bestimmte Markerverbindungen
aus dem Vielstoffgemisch.

15 Durchführung:

Sämtliche Proben wurden unmittelbar nach den einzelnen
Extraktionsschritten entnommen, filtriert und in einer
Konzentration von 600 mg/L (in 30 %-Vol. MeOH)
massenspektrometrisch analysiert. Als interner Standard wurde
20 Methylparaben verwendet. Die Proben wurden zweifach
aufgearbeitet und zweifach analysiert. Es wurden folgende
Parameter und Geräte verwendet:

MS: 5600 Triple ToF (ABSciex); HPLC: Agilent 1290

Software: Analyst TF 1.5.1, MultiQuant 2.1.1, MarkerView 1.2.1

25 Stationäre Phase: Zorbax RRHD Eclipse Plus C18, 2.1 x 50 mm,
1.8 µm

LC-Methode:

Schritt	Zeit (Min.)	Flussrate (μ L/Min)	Laufmittel A	Laufmittel B
0	0,00	600	95,0	5,0
1	1,00	600	95,0	5,0
2	6,00	600	69,0	31,0
3	10,00	600	0,0	100,0
4	11,00	600	0,0	100,0
5	11,10	600	95,0	5,0
6	13,00	600	95,0	5,0

A = 0,1 % Ameisensäure in H₂O; B = Acetonitril

MS-Methode:

Scan Type:	negative TOF MS
Duration	10,997 mins
Cycle Time	0,2750 secs
GS1 (Spray Gas):	70,00
GS2 (Turbo Gas):	55,00

CUR (Curtain Gas):	25,00
TEM (GS 2):	500.0
ISVF (Ion Spray Voltage Floating):	4500,0
CAD (Collision Gas):	6
TOF Masses (Da):	130 - 2000
Accumulation Time (sec):	0,25
Time Bins to sum:	4
DP:	-100,0
CE:	-10,0

Tabelle 3: Selektive An- bzw. Abreicherung charakteristischer Inhaltsstoffe

		m/z = 399.2 RT = 0.5 Min.	m/z = 540.3 RT = 8.4 Min.	m/z = 279.2 RT = 9.6 Min
Laboransatz	1. Extraktion (59 %-Vol. EtOH)	8 %	2879 %	737.2 g (±11.7 g)
	2. Extraktion (Wasser)	224 %	61 %	0.0 g
	Gesamtextrakt	100 %	100 %	622.3 g (±6.0 g)
Produktions- ansatz	1. Extraktion (59 %-Vol. EtOH)	16.5 %	896 %	745.5 g (±19.6 g)
	2. Extraktion (Wasser)	67 %	104 %	0.0 g
	Gesamtextrakt	100 %	100 %	119.9 g (±12.2 g)

- 5 Sofern über Referenzstandards quantifiziert, werden die Inhaltsstoffmengen als absoluter Gehalt in [g] angegeben. Ansonsten wird der Inhaltsstoffgehalt in Relation [%] auf den jeweiligen Gesamtextrakt (nach Schritt f.)) angegeben. Die

Daten entstammen einem Laboransatz A1 sowie einem Produktionsansatz P1. Die Signale wurden bei negativer Ionisierung detektiert.

5 Tabelle 4: Inhaltsstoffe mit typischer Anreicherung im ersten Extraktionsschritt bei Zugewinn durch wässrige Nachextraktion.

		m/z = 401.1 RT = 2.6 Min.	m/z = 463.1 RT = 3.7 Min	m/z = 623.2 RT = 3.9 Min.
Laboransatz	1. Extraktion (59 %-Vol. EtOH)	500.7 g (± 6.4 g)	122.0 g (± 2.3 g)	575.6 g (± 6.4 g)
	2. Extraktion (Wasser)	152.3 g (± 3.6 g)	11.9 g (± 0.4 g)	91.2 g (± 0.1 g)
	Gesamextrakt	655.4 g (± 3.3 g)	134.2 g (± 0.8 g)	657.6 g (± 17.4 g)
Produktions- ansatz	1. Extraktion (59 %-Vol. EtOH)	704.5 g (± 6.1 g)	127.6 g (± 3.0 g)	527.0 g (± 12.5 g)
	2. Extraktion (Wasser)	70.0 g (± 0.03 g)	9.0 g (± 0.02 g)	42.3 g (± 1.7 g)
	Gesamextrakt	788.2 g (± 11.8 g)	138.1 g (± 0.7 g)	571.1 g (± 20.2 g)

Sofern über Referenzstandards quantifiziert, werden die Inhaltsstoffmengen als absoluter Gehalt in [g] angegeben. Ansonsten wird der Inhaltsstoffgehalt in Relation [%] auf den jeweiligen Gesamtextrakt (nach Schritt f.)) angegeben. Die Daten entstammen dem Laboransatz A1 sowie dem Produktionsansatz P1. Die Signale wurden bei negativer Ionisierung detektiert.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Pflanzentrockenextrakten,
mit den Schritten:
 - 5 a.) alkoholische/wässrige Extraktion von Rumicis herba,
Verbena officinalis, Sambucus nigra, Primula veris und
Gentiana lutea,
 - b.) Abtrennen des Überstandes,
 - c.) wässrige Extraktion des Rückstandes,
 - 10 d.) Abtrennen des Überstandes,
 - e.) Vereinen der erhaltenen Überstände aus b.) und d.),
 - f.) Trocknen der Überstände und Erhalten des
Pflanzentrockenextraktes.
- 15 2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei das Verhältnis von
Gentiana lutea : Rumicis herba : Verbena officinalis :
Sambucus nigra : Primula veris 1:3:3:3:3, jeweils +/- 0,3
bis 0,5 in Schritt a.) beträgt.
- 20 3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei im Schritt a.)
das wässrige/alkoholische Extraktionsmittel 40 : 60 (v/v)
bis 60 : 40 (v/v), insbesondere 41 : 59 (v/v), 50 : 50
(v/v) beträgt.
- 25 4. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, dass als Alkohol Ethanol,
insbesondere 96%-iger Ethanol verwendet wird.
5. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
30 dadurch gekennzeichnet, dass die Pflanzen in a.)
gemeinsam in einem Batch vorgelegt werden.
6. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, dass die Extraktion in den

Schritten a.) und c.) bei 20 bis 40 DEG C durchgeführt wird.

- 5 7. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Extraktion in den Schritten a.) und c.) in 2 bis 8h durchgeführt wird.
8. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Trocknen gemäß Schritt
10 f.) im Vakuum bei 30 bis 60 DEG C, insbesondere bei 40 bis 50 DEG C erfolgt.
9. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Trocknen gemäß Schritt
15 f.) in einem Vakuumrührwerkstrockner erfolgt.
10. Pflanzentrockenextrakte erhältlich nach einem der Ansprüche 1 bis 9.
- 20 11. Pharmazeutische Zubereitungen enthaltend Pflanzentrockenextrakte nach Anspruch 10, ggfs. samt geeigneter Trägerstoffe, insbesondere in Form von Dragees, Tabletten, Filmtabletten, Pulver, Kapseln oder flüssige Verdünnungen, insbesondere Tropfen, Säfte oder
25 Sirupe, Salben, Emulsionen, Puder, Pulver, Nasenspray, flüssige oder feste Präparate für die Inhalation, Kompressen, Wund- und Zahnfleischereinlagen, Tamponaden, Tonsillenpinsellösungen, Gurgellösungen oder Spüllösungen.
- 30 12. Arzneimittel enthaltend ein Pflanzentrockenextrakt nach Anspruch 10 oder eine pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 11.

13. Arzneimittel enthaltend ein Pflanzentrockenextrakt nach einem der Ansprüche 10 bis 12 zur Verwendung oder Anwendung als antibakterielles, antivirales oder anti-entzündliches Mittel.
- 5 14. Arzneimittel enthaltend ein Pflanzentrockenextrakt nach einem der Ansprüche 10 bis 12 zur Verwendung oder Anwendung bei Sinusitis und / oder Rhinosinusitis und / oder Entzündungen der Nasennebenhöhlen, insbesondere in
10 der jeweils akuten Form, insbesondere zur Behandlung und Prophylaxe von Sinusitis und / oder Rhinosinusitis und / oder Entzündungen der Nasennebenhöhlen, insbesondere in der jeweils akuten Form.
- 15 15. Arzneimittel enthaltend ein Pflanzentrockenextrakt nach einem der Ansprüche 10 bis 12 zur Verwendung und Anwendung von Erkrankungen des gesamten
Respirationstraktes, insbesondere der oberen Luftwege, insbesondere im Bereich der Rachen-, Nasen- und
20 Nasennebenhöhlenschleimhäute, Atemwegserkrankungen, insbesondere Mucovizidose (zystische Fibrose) insbesondere zur Behandlung und Prophylaxe von Erkrankungen des gesamten Respirationstraktes, insbesondere der oberen Luftwege, insbesondere im Bereich
25 der Rachen-, Nasen- und Nasennebenhöhlenschleimhäute, Atemwegserkrankungen, insbesondere Mucovizidose (zystische Fibrose).
- 30 16. Nahrungsergänzungsmittel enthaltend ein Pflanzentrockenextrakt nach Anspruch 10.

Hemmung der Virenvermehrung (Humane und Schweinegrippeviren)

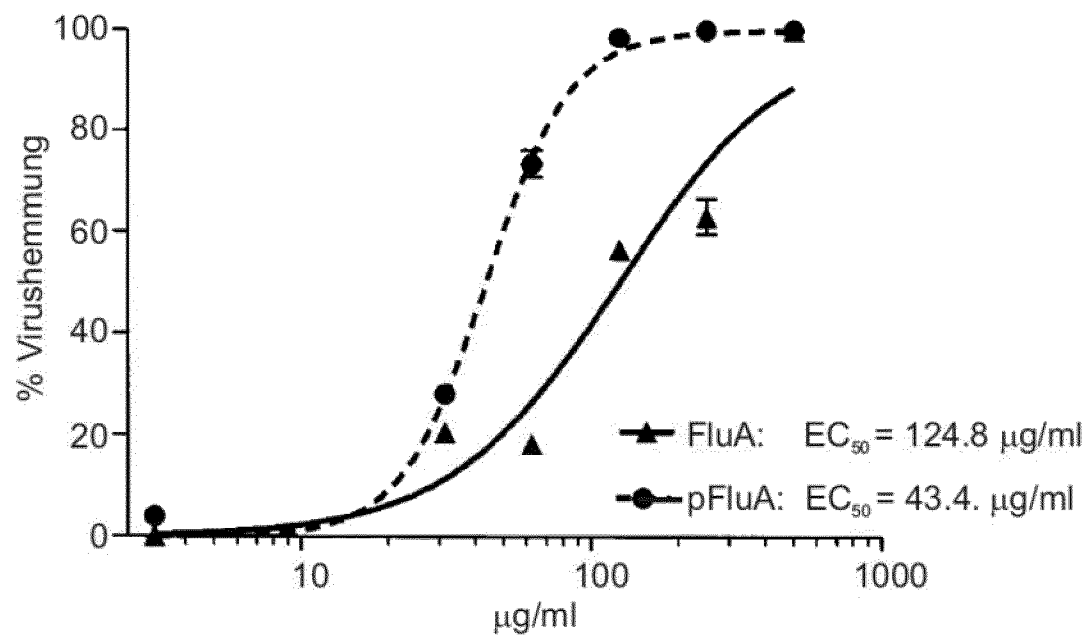


Fig. 1

Hemmung der Virenvermehrung (respiratory syncytial virus, RSV)

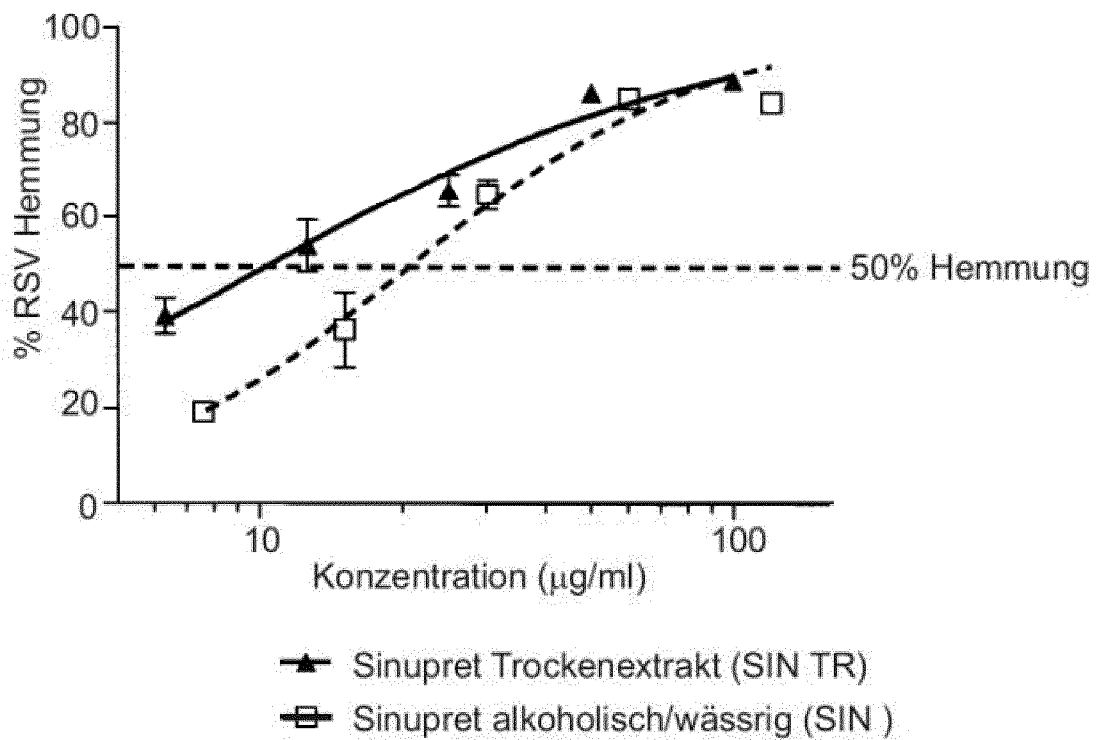


Fig. 2

Wirkung im Entzündungsmodell

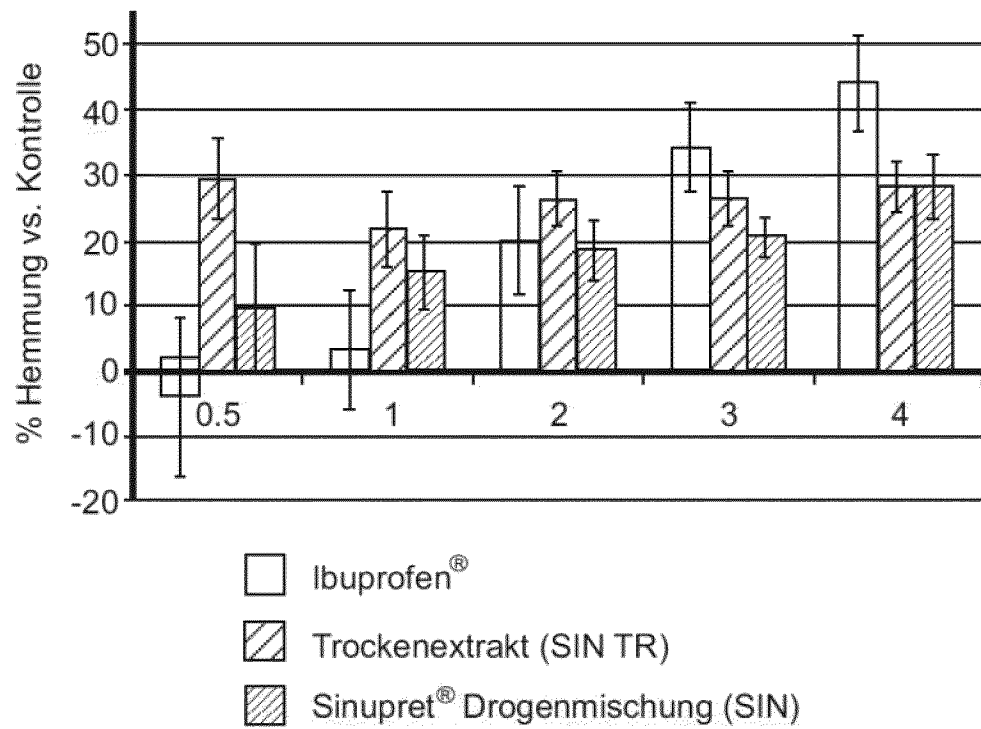


Fig. 3

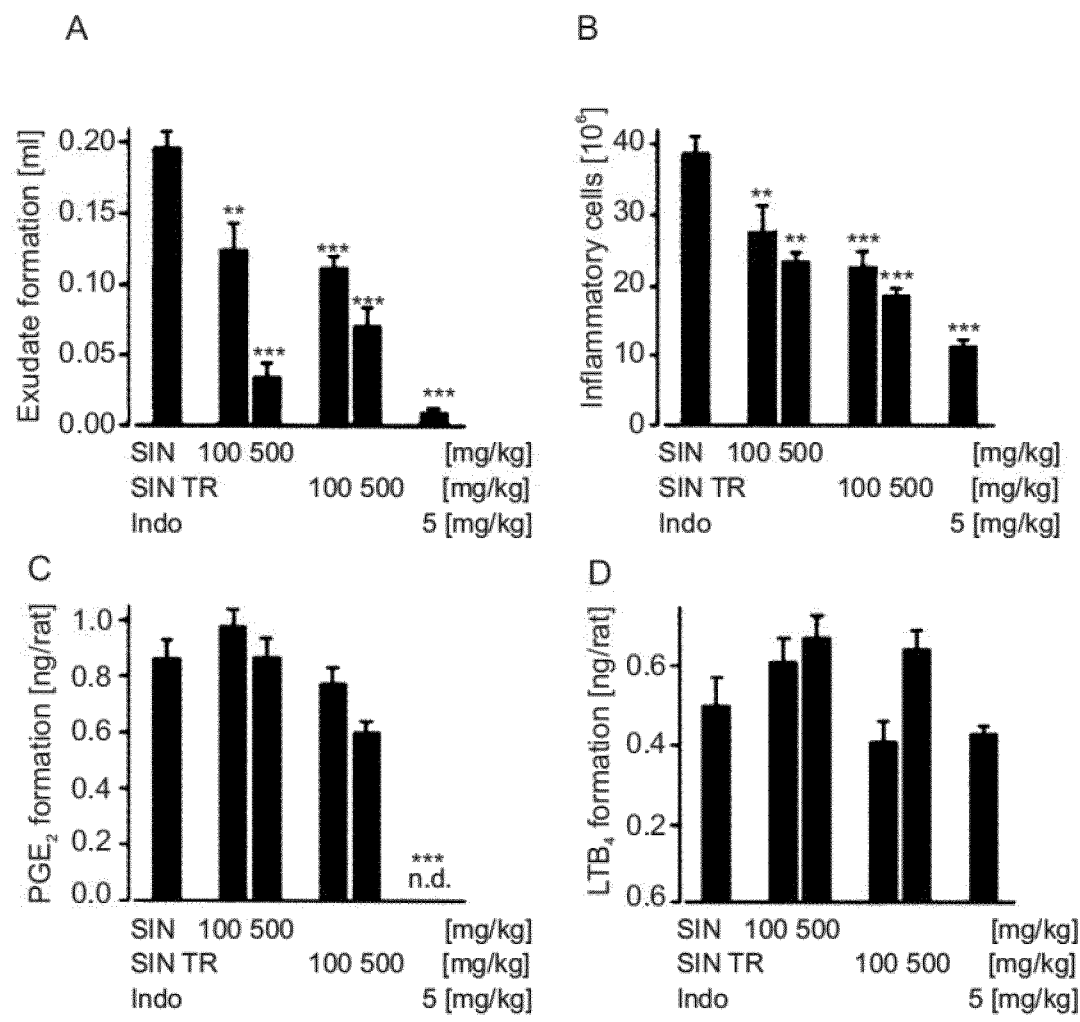


Fig. 4

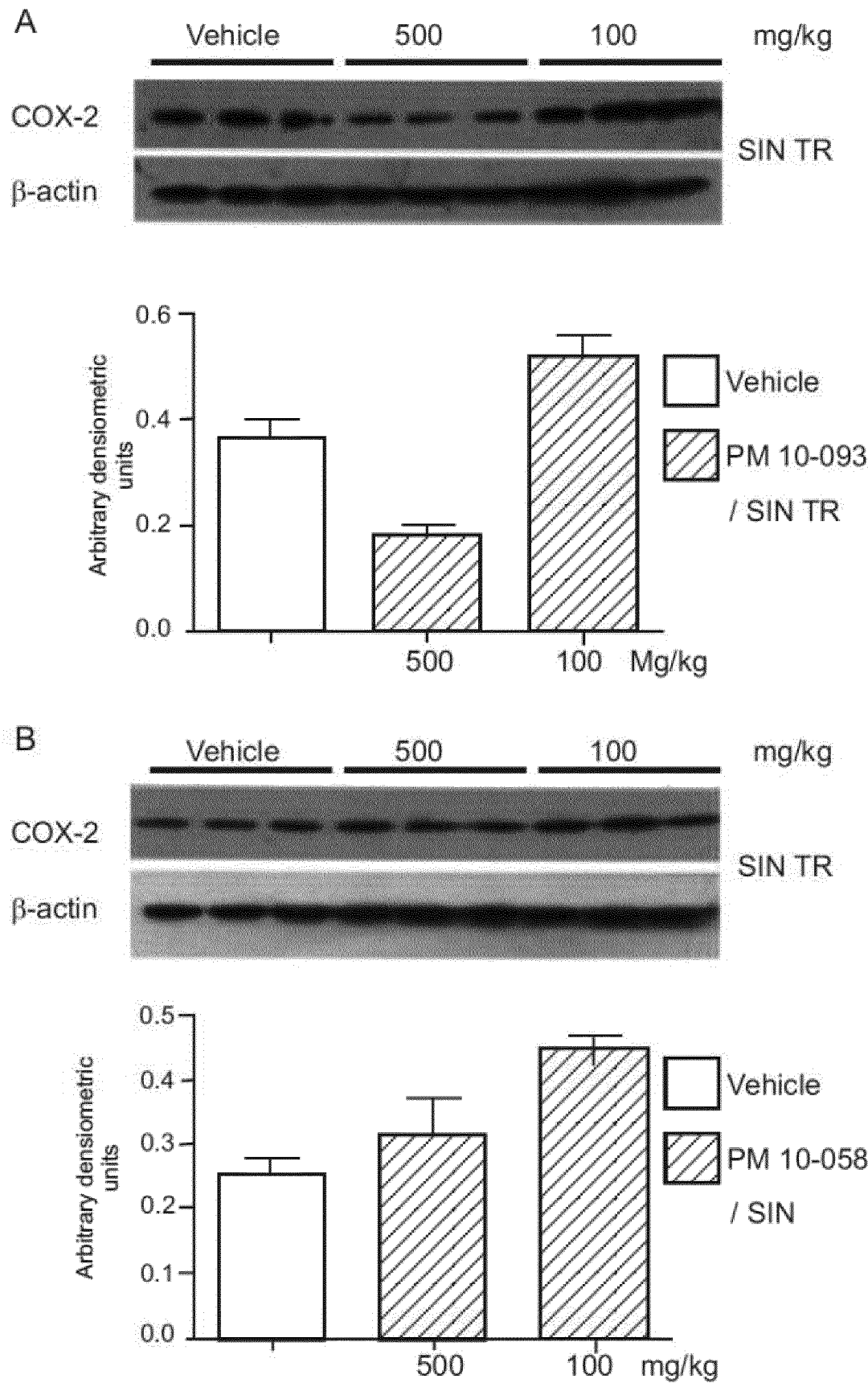


Fig. 5

Fig. 6

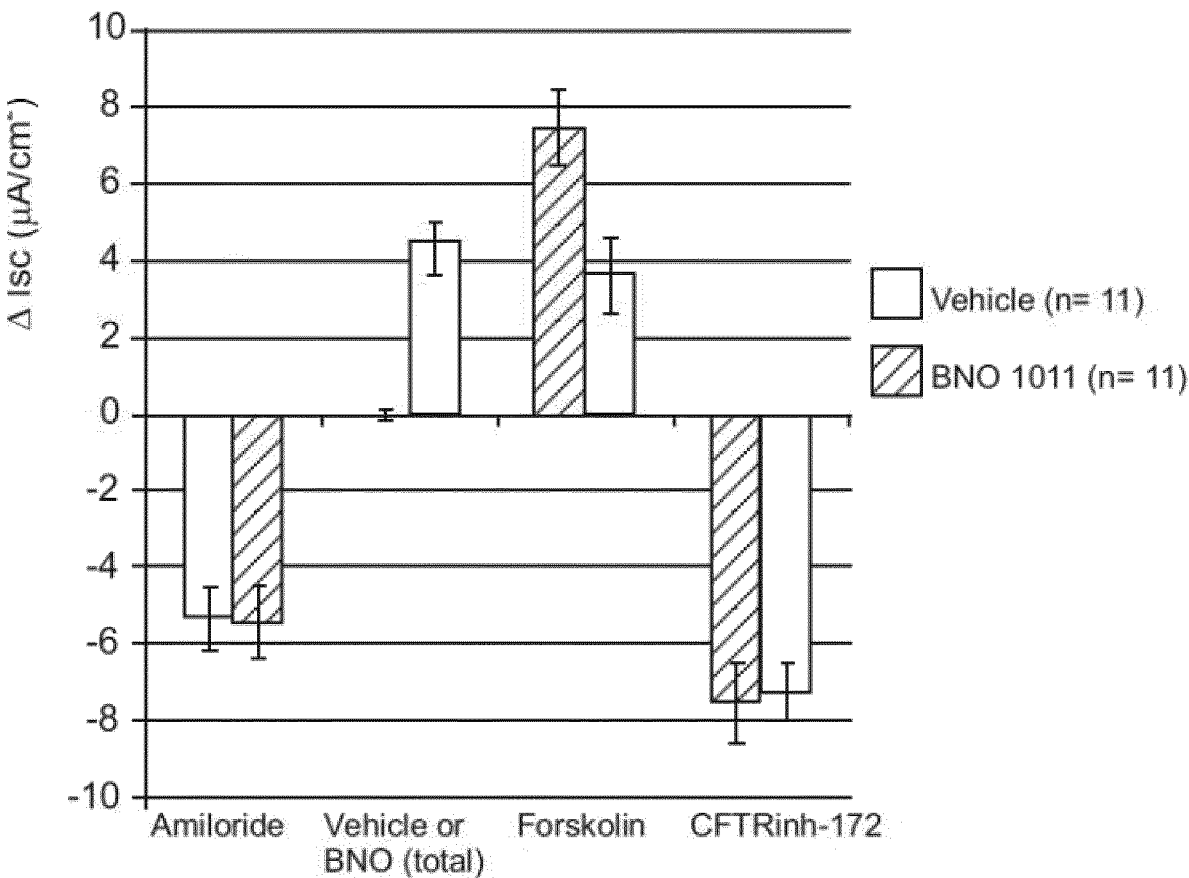
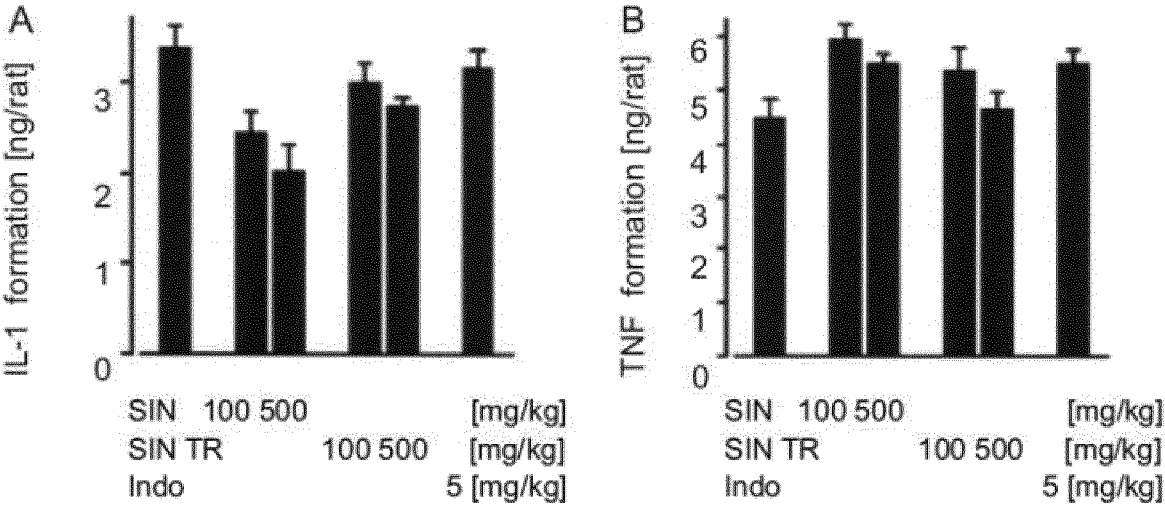


Fig. 7A

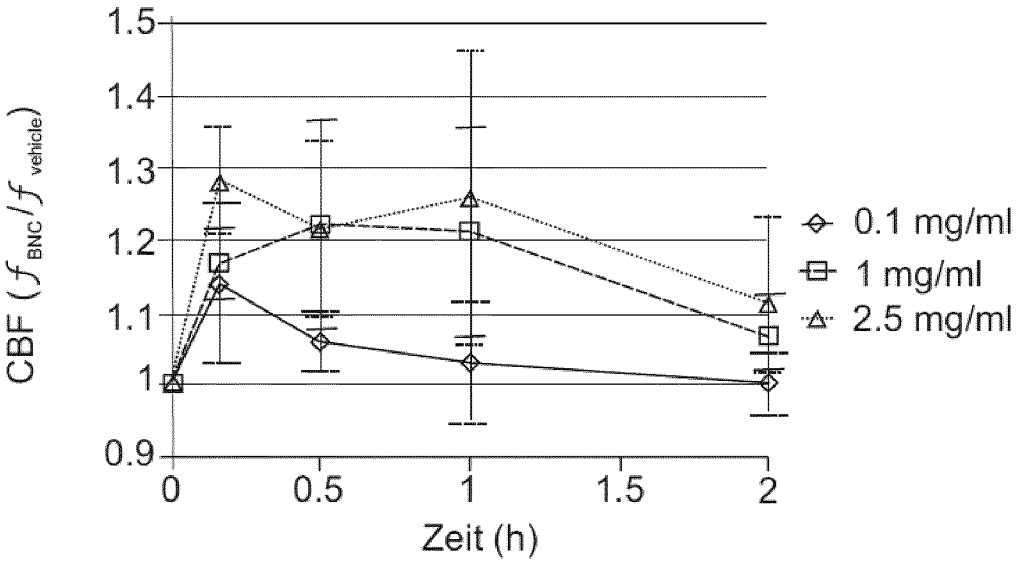
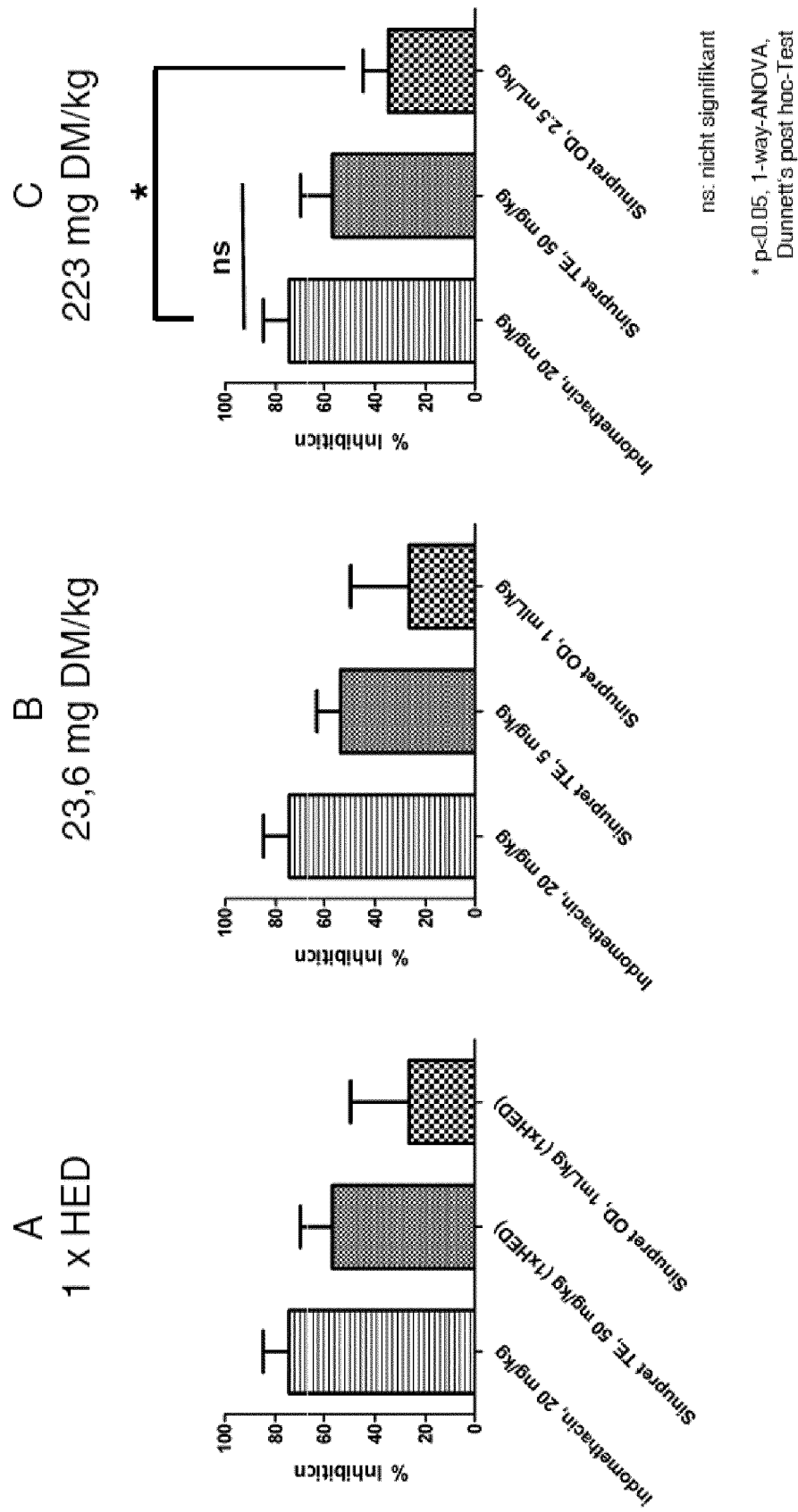


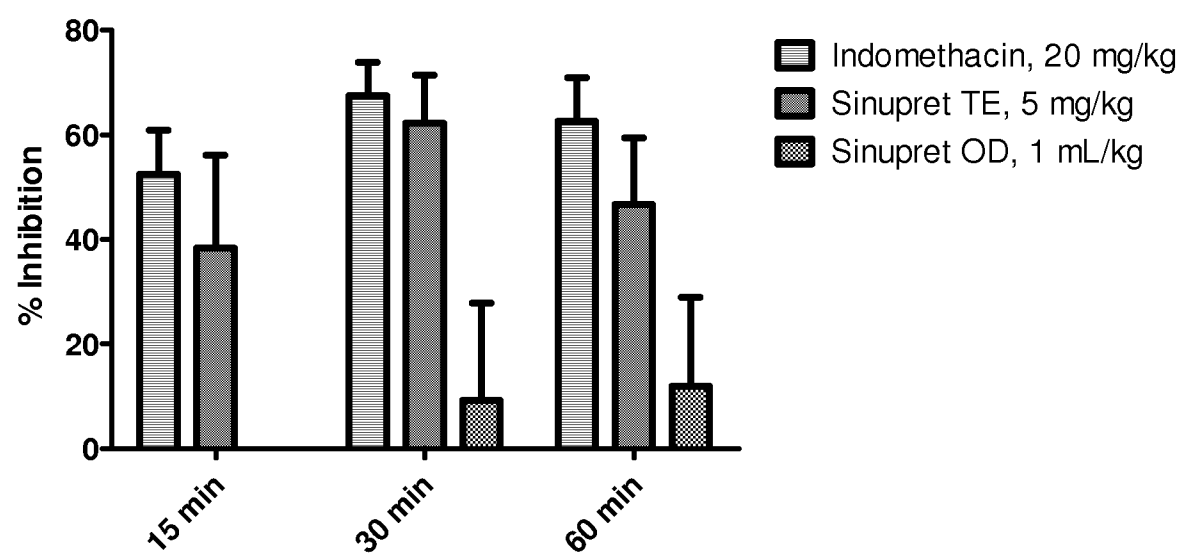
Fig. 7B

Fig. 8



DM: Drogenmischung

Fig. 9



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2012/066212

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K36/185 A61K36/515 A61K36/70 A61K36/85 A61P11/12
A61P31/00

ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 10 2005 053926 B3 (BIONORICA AG [DE]) 28 June 2007 (2007-06-28) the whole document -----	1-16



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 November 2012

Date of mailing of the international search report

23/11/2012

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Friederich, Martin

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2012/066212

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 102005053926 B3	28-06-2007	NONE	

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES		
INV.	A61K36/185	A61K36/515
	A61K36/70	A61K36/85
	A61P31/00	A61P11/12
ADD.		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)		
A61K A61P		
Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)		
EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DE 10 2005 053926 B3 (BIONORICA AG [DE]) 28. Juni 2007 (2007-06-28) das ganze Dokument -----	1-16
☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
16. November 2012		23/11/2012
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Friederich, Martin

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2012/066212

Im Recherchenbericht
angeführtes Patentdokument

Datum der
Veröffentlichung

Mitglied(er) der
Patentfamilie

Datum der
Veröffentlichung

DE 102005053926 B3 28-06-2007 KEINE

Resumen

La invención se refiere a un procedimiento para la producción de extractos vegetales secos y a preparaciones farmacéuticas que los contienen, en particular, a productos fitofarmacéuticos que contienen al menos un extracto etanólico/acuoso de una planta (fármaco), en que las plantas se seleccionan del grupo formado por: *Rumicis herba*, *Verbena officinalis*, *Sambucus nigra*, *Primula veris* y *Gentiana lutea*, así como mezclas de las mismas. La invención también se refiere a un producto farmacéutico para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y/o infecciosas de la región de la nariz y la garganta y/o de los senos nasales y a un complemento nutricional, así como al uso de los mismos.

Inhibición de la proliferación vírica (virus de la gripe humana y porcina)

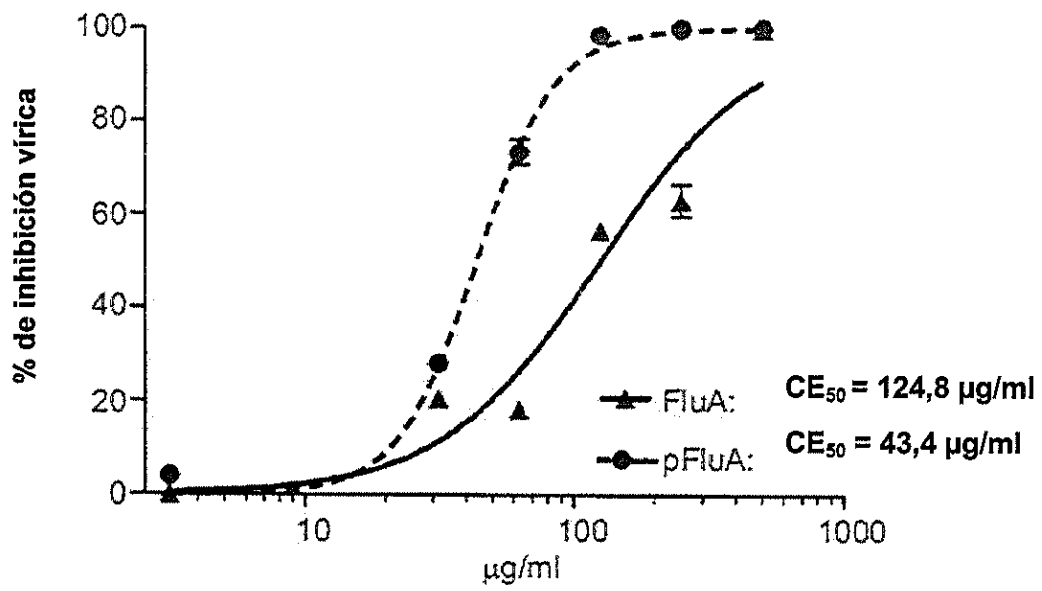


Fig. 1

Inhibición de la proliferación vírica (virus respiratorio, RSV)

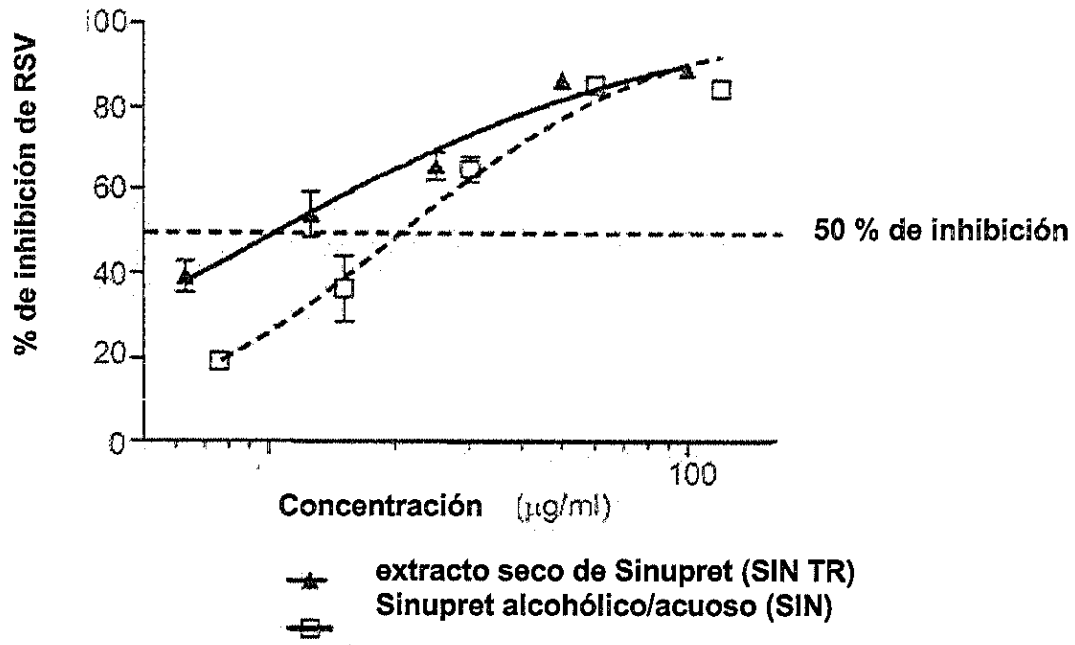


Fig. 2

Efecto en el modelo de inflamación

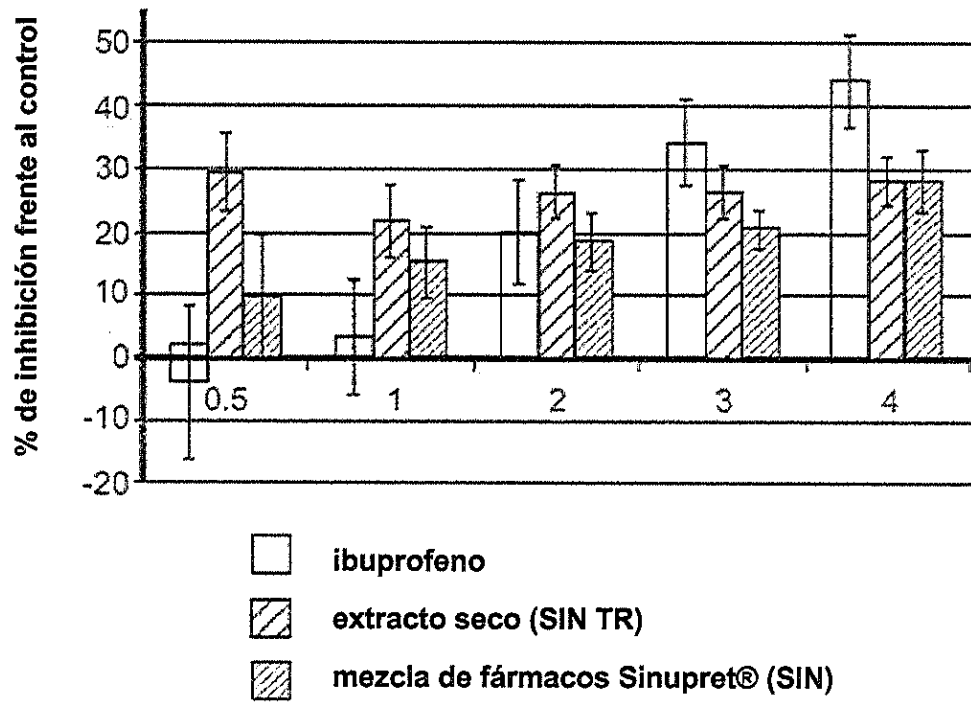


Fig. 3

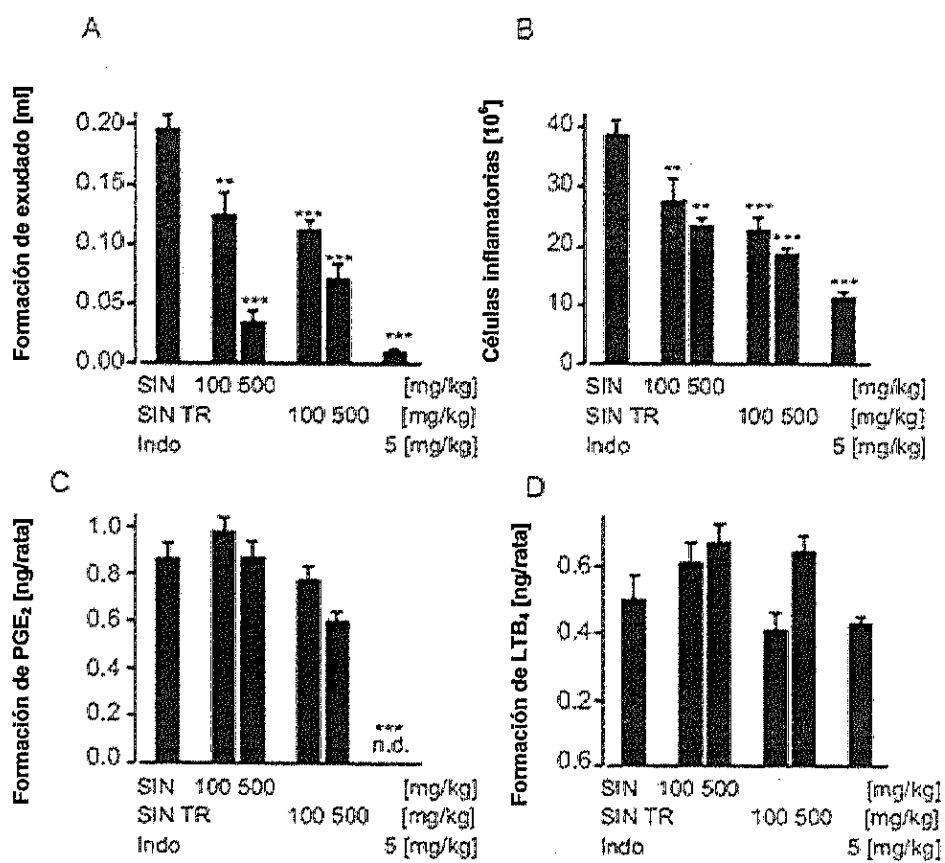


Fig. 4

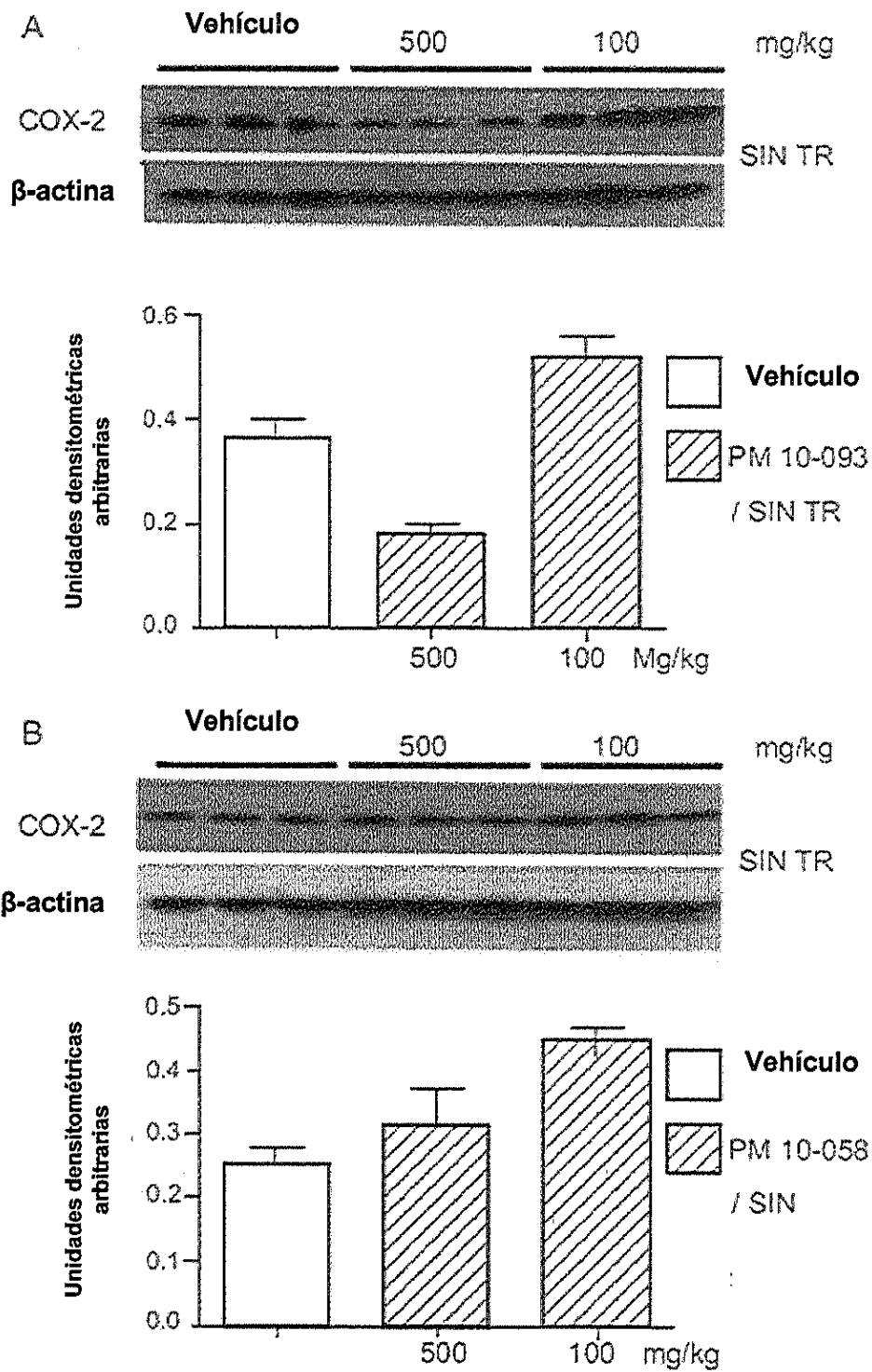


Fig. 5

Fig. 6

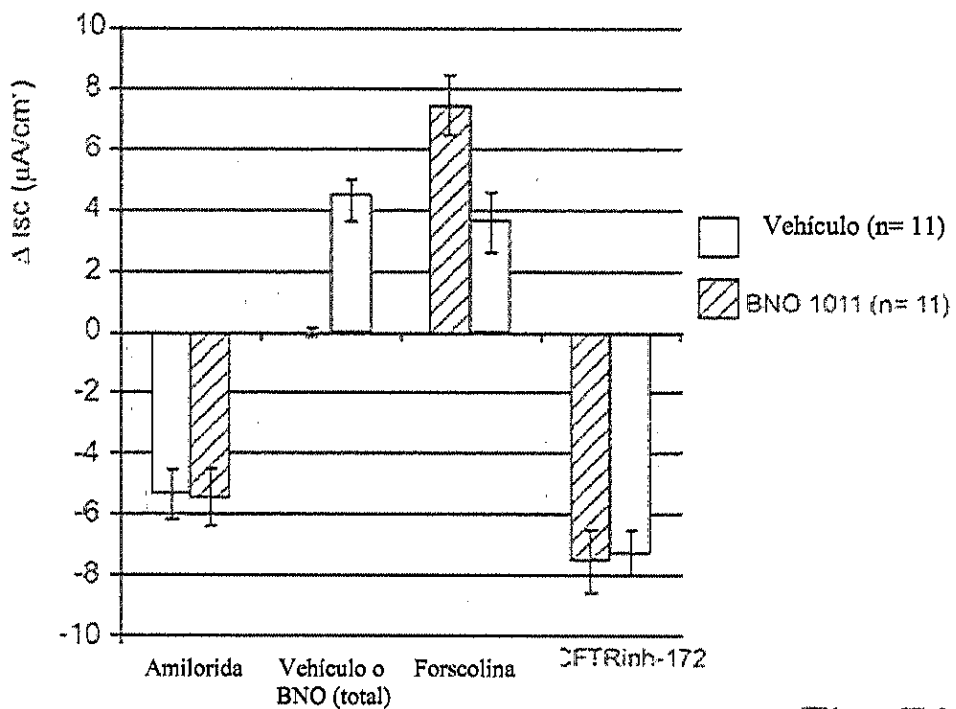
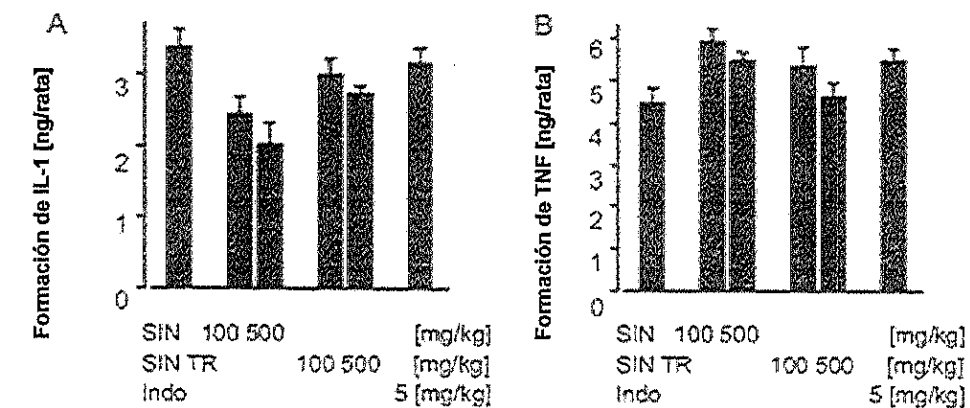


Fig. 7A

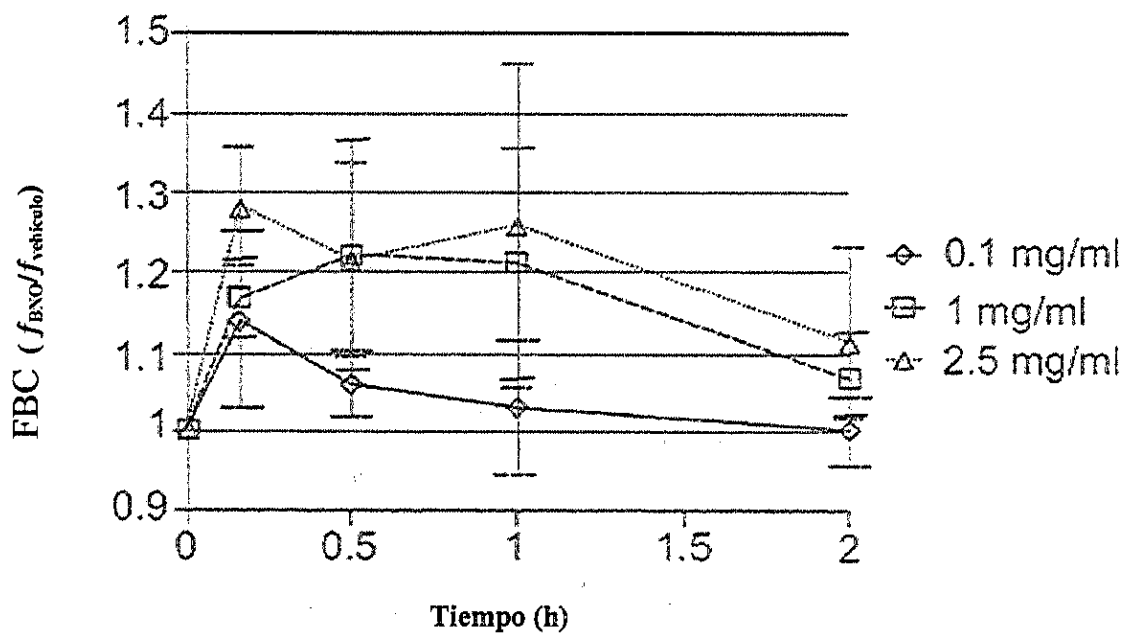


Fig. 7B

Fig. 8

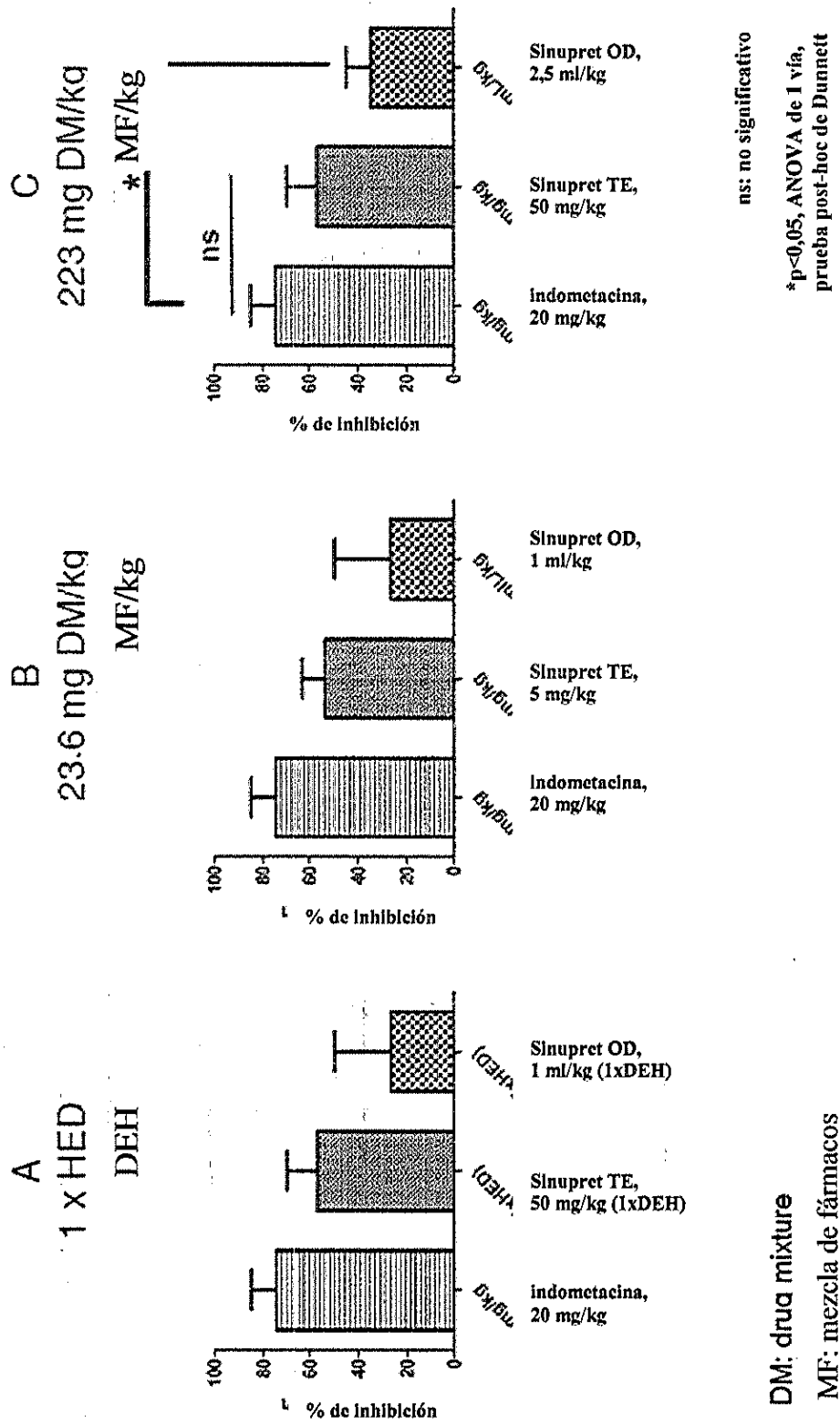


Fig. 9

