



(10) **DE 10 2009 050 407 A1** 2011.06.22

(12)

Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2009 050 407.9**

(22) Anmeldetag: **22.10.2009**

(43) Offenlegungstag: **22.06.2011**

(51) Int Cl.: **A61K 36/00 (2006.01)**
A61P 43/00 (2006.01)

(71) Anmelder:
Bionorica SE, 92318, Neumarkt, DE

(72) Erfinder:
Popp, Michael, Prof. Dr., 91207, Lauf, DE

(74) Vertreter:
Simandi, Claus, Dipl.-Chem., 53773, Hennef, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: **Entzündungshemmendes Mittel enthaltend Hydrolysate aus Pflanzenextrakten**

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein entzündungshemmendes Mittel enthaltend mindestens ein Pflanzenhydrolysat, insbesondere ausgewählt aus der Gruppe *Verbena officinalis* L. (Eisenkraut), *Sambucus nigra* L. (Schwarzer Holunder), *Primula veris* L. (Schlüsselblume), *Rumicis herba* (Sauerampferkraut), *Gentiana lutea* L. (Gelber Enzian), *Equiseti herba* (Schachtelhalmkraut), *Juglandis folium* (Walnussblätter), *Millefolii herba* (Schafgarbenkraut), *Quercus cortex* (Eichenrinde), *Taraxaci herba* (Löwenzahnkraut), *Althaeae radix* (Eibischwurzel) und *Matricariae flos* (bzw. *Flos chamomillae* (Kamilleblüten)), *Centaureum erythraea* (Tausendgüldenkraut), *Levisticum officinale* (Liebstöckel), *Rosmarinus officinalis* (Rosmarin), *Angelica(e) dahurica* (Sibirische Engelwurz), *Angelica(e) sinensis* (Chinesische Angelika), *Artemisia scoparia* (Besen-Beifuß), *Astragalus membranaceus* (var. *Mongolicus*) (Tragantwurzel), *Leonurus japonicus* (Löwenohr), *Salvia miltiorrhiza* (Rotwurz-Salbei), *Saposhnikovia divaricata* (Siler), *Scutellaria baicalensis* (Baikal-Helmkraut), *Siegesbeckia pubescens* (Himmlisches Kraut), *Armoracia rusticana* (Meerrettich), *Capsicum* sp. (Paprika), *Cistus incanus* (Zistrose), *Echinacea angustifolia* (Sonnenhut), *Echinacea purpurea* (Sonnenhut), *Galphimia glauca*, *Hedera helix* (Efeu), *Melia toosendan* (Chinesische Holunderfrüchte), *Olea europaea* (Olive), *Pelargonium* sp. (Pelargonien), *Phytolacca americana* (Kermesbeeren), *Primula veris* (Schlüsselblume), *Salix* sp. (Weide), *Thymus* L. (Thymian), *Vitex agnus castus* (Mönchspfeffer), *Vitis vinifera* (Edle Weinrebe).

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft ein entzündungshemmendes Mittel enthaltend mindestens ein Pflanzenhydrolysat, insbesondere ausgewählt aus der Gruppe

Verbena officinalis L. (Eisenkraut), *Sambucus nigra* L. (Schwarzer Holunder), *Primula veris* L. (Schlüsselblume), *Rumicis herba* (Sauerampferkraut), *Gentiana lutea* L. (Gelber Enzian), *Equiseti herba* (Schachtelhalmkraut), *Juglandis folium* (Walnussblätter), *Millefolii herba* (Schafgarbenkraut), *Quercus cortex* (Eichenrinde), *Taraxaci herba* (Löwenzahnkraut), *Althaeae radix* (Eibischwurzel) und *Matricariae flos* (bzw. *Flos chamomillae* (Kamilleblüten)), *Centaurium erythraea* (Tausendgüldenkraut), *Levisticum officinale* (Liebstöckel), *Rosmarinus officinalis* (Rosmarin), *Angelica(e) dahurica* (Sibirische Engelwurzel), *Angelica(e) sinensis* (Chinesische Angelika), *Artemisia scoparia* (Besen-Beifuß), *Astragalus membranaceus* (var. *Mongolicus*) (Tragantwurzel), *Leonurus japonicus* (Löwenohr), *Salvia miltiorrhiza* (Rotwurzel-Salbei), *Saposhnikovia divaricata* (Siler), *Scutellaria baicalensis* (Baikal-Helmkraut), *Siegesbeckia pubescens* (Himmliches Kraut), *Armoracia rusticana* (Meerrettich), *Capsicum sp.* (Paprika), *Cistus incanus* (Zistrose), *Echinacea angustifolia* (Sonnenhut), *Echinacea purpurea* (Sonnenhut), *Galphimia glauca*, *Hedera helix* (Efeu), *Melia toosendan* (Chinesische Holunderfrüchte), *Olea europaea* (Olive), *Pelargonium sp.* (Pelargonien), *Phytolacca americana* (Kermesbeeren), *Primula veris* (Schlüsselblume), *Salix sp.* (Weide), *Thymus L.* (Thymian), *Vitex agnus castus* (Mönchspfeffer), *Vitis vinifera* (Edle Weinrebe).

[0002] An ein modernes entzündungshemmendes Mittel sind hohe Anforderungen zu stellen. Insbesondere sollen solche Mittel frei von Nebenwirkungen sein.

[0003] Entzündungsreaktionen sind Maßnahmen des Organismus, die dazu dienen, nach Schädigung eines Gewebes die den Schaden verursachenden Fremdkörper oder den geschädigten Teil des Gewebes zu beseitigen und durch Neugewebe zu ersetzen. Eine Entzündung ist daher ein physiologischer Prozess. Es gibt jedoch eine Reihe von Situationen, bei denen durch Entzündungsvorgänge zusätzlich Funktionen von Organen gestört werden und therapeutische Maßnahmen erforderlich machen. Wichtige Entzündungen sind zum Beispiel im Bereich von Gelenken (Rheumatismus), im Bereich der Bronchien und im Bereich des gesamten Magen-Darm-Kanals. Ein Weg der heutigen Therapie zur Beseitigung von Entzündungen ist die Verwendung von entzündungshemmenden Stoffen. Entzündungen werden biochemisch ausgelöst durch die Freisetzung sogenannter Entzündungsmediatoren. Diese Mediatoren, denen eine außerordentlich große pathogenetische Bedeutung zukommt, werden durch das schädigende Ereignis (Noxe) aus den Körperzellen freigesetzt. Als wichtigste und bekannteste Mediatoren gelten Histamin, 5-HT (5-Hydroxytryptamin), Bradykinin, Prostaglandine, Prostacycline, Leukotriene, Thromboxane und Thrombozyten aktivierende Faktor PAF (engl.: platelet activating factor) als auch Komplement-Faktoren (Funk CD. Prostaglandins and leukotrienes: advances in eicosanoid biology. Science 2001; 294: 1871–5). Diese und weitere, im einzelnen nicht näher spezifizierte, Mediatoren wirken außerordentlich stark auf die Kontraktion der glatten Muskulatur, führen zu Herzfunktionsstörungen und beeinträchtigen die Integrität von Blutgefäßen und Schleimhäuten, wie z. B. die des Bronchialsystems. Sie bewirken außerdem die Aggregation von Thrombozyten und polymorphkernigen Leukozyten mit den schwerwiegenden Folgen einer anaphylaktischen Atemwegsverengung, Blutdruckabfall, Herz-Arrhythmien, Plasmaexudation, Gewebsödeme, Homokonzentration, Thrombozytopenie, Leukozytopenie, Verklumpung der Thrombozyten und polymorphkernigen Leukozyten in den Lungenkapillaren sowie schwerste Atmungsstörungen und Kreislaufkollaps.

[0004] Beispielsweise haben Prostaglandine im Entzündungsgeschehen folgende Funktionen: Veränderung des Gefäßtonus, Erhöhung der Gefäßpermeabilität, Schmerzauslösung, Regulation von Gerinnungsvorgängen und der Magensaftsekretion, Fieber.

[0005] Leukotriene bewirken eine Kontraktion der Blutgefäße (Arterien) und der Bronchien, eine Erhöhung der Gefäßpermeabilität (Austritt von Ödemflüssigkeit) und die zielgerichtete Anlockung von Leukozyten. Die heutige Therapie der Entzündung geschieht mit Arzneimitteln, die vorwiegend in der Lage sind, die sogenannte Arachidonsäurekaskade, und zwar den Teil, der zur Bildung der Prostaglandine führt, zu blockieren, und zwar durch Hemmung des Enzyms Cyclooxygenase (COX). Pharmakologisch bedeutsam bei der Behandlung von Entzündungen sind primär zwei Gruppen von Wirksubstanzen; es handelt sich einmal um die sogenannten nicht-steroidalen Antiphlogistika, das sind Verbindungen und Derivate der Salicylsäure. Weitere Verbindungen mit bekannter antiphlogistischer Wirkung sind die Pyrazolonderivate, die para-Aminophenolderivate, die Indol-derivate (z. B. Indomethacin) und Derivate der Propionsäure.

[0006] Die pharmakologische Wirkung aller dieser Verbindungen beruht darauf, dass sie die Cyclooxygenase zu hemmen vermögen und damit die Synthese der Prostaglandine oder Thromboxane unterbinden.

[0007] Salicylsäure bzw. ihre Derivate und die weiteren Verbindungen der gesamten Klasse sind mit einer Reihe schwerer und schwerster Nebenwirkungen behaftet. So führt z. B. die längerdauernde Verabreichung von Salicylsäurederivaten zur Magen- und Darmulzeration. Ebenfalls bekannt sind die relative Unverträglichkeit der Pyrazolonderivate, die hepatotoxische Wirkung der para-Aminophenolderivate, die allgemeine Unverträglichkeit von Indomethacin sowie die ulzerative Wirkung der Propionsäurederivate.

[0008] Ein weiterer ebenfalls schwerwiegender Nachteil der nicht-steroidalen Antiphlogistika besteht darin, dass sie unter Umständen die pathologische Wirkung der Mediatoren verstärken, indem durch die Hemmung der Cyclooxygenase vermehrt Substrat für die Lipoxygenase (LOX) und damit für die Bildung von Leukotrienen bereitgestellt wird (Substratshift).

[0009] Den nicht-steroidalen Antiphlogistika gegenüber stehen die steroidalen Antiphlogistika, das sind die Corticosteroide und ihre Derivate. Die antiphlogistische Wirkung der Corticosteroide beruht auf ihrer Fähigkeit, sowohl die Phospholipase als auch die Lipoxygenase zu hemmen, wodurch der gesamte Arachidonsäurestoffwechsel inhibiert wird. Nachteilig für die Therapie mit Corticosteroiden sind die fatalen Nebenwirkungen, von denen nur beispielhaft die folgenden erwähnt werden sollen: Ulcera duodeni oder ventriculi, Myopathie, Osteoporosen, psychische Störungen, erhöhte Infektionsanfälligkeit, subkapsuläre Katarakte und dergleichen mehr.

[0010] Neben den Corticosteroiden sind selektive Lipoxygenasehemmer, wie z. B. Benoxaprofen, in Benutzung. Auch diese Substanzklasse ist mit schweren Nebenwirkungen behaftet, wie z. B. tödlich verlaufende exfoliative Dermatitis (Syndrom der verbrühten Haut).

[0011] Es besteht daher ein hohes Bedürfnis an geeigneten Alternativen.

[0012] Die Erfindung betrifft daher ein entzündungshemmendes Mittel enthaltend ein Hydrolysat aus wenigstens einem Extrakt aus wenigstens einem Pflanzenmaterial ausgewählt aus den jeweiligen Gattungen, insbesondere die Arten

Verbena officinalis L. (Eisenkraut), *Sambucus nigra* L. (Schwarzer Holunder), *Primula veris* L. (Schlüsselblume), *Rumicis herba* (Sauerampferkraut), *Gentiana lutea* L. (Gelber Enzian), *Equiseti herba* (Schachtelhalmkraut), *Juglandis folium* (Walnussblätter), *Millefolii herba* (Schafgarbenkraut), *Quercus cortex* (Eichenrinde), *Taraxaci herba* (Löwenzahnkraut), *Althaeae radix* (Eibischwurzel) und *Matricariae flos* (bzw. *Flos chamomillae* (Kamilleblüten)), *Centaurium erythraea* (Tausendgüldenkraut), *Levisticum officinale* (Liebstöckel), *Rosmarinus officinalis* (Rosmarin), *Angelica(e) dahurica* (Sibirische Engelwurzel), *Angelica(e) sinensis* (Chinesische Angelika), *Artemisia scoparia* (Besen-Beifuß), *Astragalus membranaceus* (var. *Mongolicus*) (Tragantwurzel), *Leonurus japonicus* (Löwenohr), *Salvia miltiorrhiza* (Rotwurzel-Salbei), *Saposhnikovia divaricata* (Siler), *Scutellaria baicalensis* (Baikal-Helmkraut), *Siegesbeckia pubescens* (Himmliches Kraut), *Armoracia rusticana* (Meerrettich), *Capsicum sp.* (Paprika), *Cistus incanus* (Zistrose), *Echinacea angustifolia* (Sonnenhut), *Echinacea purpurea* (Sonnenhut), *Galphimia glauca*, *Hedera helix* (Efeu), *Melia toosendan* (Chinesische Holunderfrüchte), *Olea europaea* (Olive), *Pelargonium sp.* (Pelargonien), *Phytolacca americana* (Kermesbeeren), *Primula veris* (Schlüsselblume), *Salix sp.* (Weide), *Thymus L.* (Thymian), *Vitex agnus castus* (Mönchspfeffer), *Vitis vinifera* (Edle Weinrebe) oder eine Mischung oder (Unter)Kombination davon sowie ein Verfahren zur Herstellung und dessen Verwendung.

[0013] Die genannten Heilpflanzen werden bereits als Arzneimittel verwendet, z. B. Sinupret® oder Canephron® (eingetragene Marke der BIONORICA AG).

[0014] Sinupret® ist eine bekannte Mischung aus fünf Pflanzendrogen, nämlich *Verbena officinalis* L. (Eisenkraut), *Sambucus nigra* L. (Schwarzer Holunder), *Primula veris* L. (Schlüsselblume), *Rumicis herba* (Sauerampferkraut), *Gentiana lutea* L. (Gelber Enzian).

[0015] Canephron® ist eine bekannte Mischung aus drei Pflanzendrogen, nämlich *Centaurium erythraea* (Tausendgüldenkraut), *Levisticum officinale* (Liebstöckel; Pulver aus Liebstöckelwurzel), *Rosmarinus officinalis* (Rosmarin; Pulver aus Rosmarinblättern), dass aus diesen Pflanzenmaterialien bereit gestellt wird. Durch eine Kombination dieser genannten Heilpflanzen erhält man eine Zusammensetzung, mit der man eine für medizinische und dermatologische Zwecke ausreichende Wirkung erzielen kann. Die gemahlene Rohdrogen sowie Ethanolwässrige Auszüge oder daraus hergestellte Trockenauszüge der oben genannten Pflanzen haben sich durch ihre ausschließlich auf pflanzlicher Basis beruhenden Heilkraft bewährt. Die bei Bionorica® verwendeten Heilpflanzen werden sorgfältig ausgewählt, untersucht und weiterverarbeitet. Die gleichbleibende Qualität der Arzneimittel erreicht Bionorica® durch optimal erarbeitete Anzucht- und Erntestrategien und strengste Qualitätskontrolle.

[0016] *Angelica dahurica*, *Angelica sinensis*, *Artemisia scoparia*, *Astragalus membranaceus* (var. *mongolicus*), *Leonurus japonicus*, *Salvia miltiorrhiza*, *Saposhnikovia divaricata*, *Scutellaria baicalensis* und *Siegesbeckia pubescens* sind bekannte Vertreter der traditionellen chinesischen Medizin (TCM) und sind für zahlreiche Indikationen beschrieben.

[0017] Weiterhin existieren Pflanzengattungen und Arten, wie *Armoracia rusticana*, *Capsicum* sp., *Cistus incanus*, *Echinacea angustifolia*, *Echinacea purpurea*, *Galphimia glauca*, *Hedera helix*, *Melia toosendan*, *Olea europaea*, *Pelargonium* sp., *Phytolacca americana*, *Primula veris*, *Salix* sp., *Thymus* L., *Vitex agnus castus* und *Vitis vinifera*, denen jeweils in verschiedenen Indikationen eine Arzneimittelwirkung zugeschrieben werden.

[0018] Überraschender Weise zeigen entzündungshemmende Mittel enthaltend Hydrolysate von Extrakten aus mindestens einer Pflanzendroge aus den jeweiligen Gattungen, insbesondere die Arten *Verbena officinalis* L. (Eisenkraut), *Sambucus nigra* L. (Schwarzer Holunder), *Primula veris* L. (Schlüsselblume), *Rumicis herba* (Sauerampferkraut), *Gentiana lutea* L. (Gelber Enzian), *Equiseti herba* (Schachtelhalmkraut), *Juglandis folium* (Walnussblätter), *Millefolii herba* (Schafgarbenkraut), *Quercus cortex* (Eichenrinde), *Taraxaci herba* (Löwenzahnkraut), *Althaeae radix* (Eibischwurzel) und *Matricariae flos* (bzw. *Flos chamomillae* (Kamilleblüten)), *Centaurium erythraea* (Tausendgüldenkraut), *Levisticum officinale* (Liebstöckel), *Rosmarinus officinalis* (Rosmarin), *Angelica(e) dahurica* (Sibirische Engelwurz), *Angelica(e) sinensis* (Chinesische Angelika), *Artemisia scoparia* (Besen-Beifuß), *Astragalus membranaceus* (var. *Mongolicus*) (Tragantwurzel), *Leonurus japonicus* (Löwenohr), *Salvia miltiorrhiza* (Rotwurz-Salbei), *Saposhnikovia divaricata* (Siler), *Scutellaria baicalensis* (Baikal-Helmkraut), *Siegesbeckia pubescens* (Himmliches Kraut), *Armoracia rusticana* (Meerrettich), *Capsicum* sp. (Paprika), *Cistus incanus* (Zistrose), *Echinacea angustifolia* (Sonnenhut), *Echinacea purpurea* (Sonnenhut), *Galphimia glauca*, *Hedera helix* (Efeu), *Melia toosendan* (Chinesische Holunderfrüchte), *Olea europaea* (Olive), *Pelargonium* sp. (Pelargonien), *Phytolacca americana* (Kermesbeeren), *Salix* sp. (Weide), *Thymus* L. (Thymian), *Vitex agnus castus* (Mönchspfeffer), *Vitis vinifera* (Edle Weinrebe) eine effektive antientzündliche Wirkung.

[0019] Die Erfindung betrifft ein entzündungshemmendes Mittel enthaltend ein Hydrolysat aus wenigstens einem Extrakt, welcher hergestellt ist durch Extraktion aus getrocknetem Pflanzenmaterial aus:

a.) wenigstens einer der Pflanzen, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus:

aus den jeweiligen Gattungen, insbesondere die Arten *Verbena officinalis* L. (Eisenkraut), *Sambucus nigra* L. (Schwarzer Holunder), *Primula veris* L. (Schlüsselblume), *Rumicis herba* (Sauerampferkraut), *Gentiana lutea* L. (Gelber Enzian), *Equiseti herba* (Schachtelhalmkraut), *Juglandis folium* (Walnussblätter), *Millefolii herba* (Schafgarbenkraut), *Quercus cortex* (Eichenrinde), *Taraxaci herba* (Löwenzahnkraut), *Althaeae radix* (Eibischwurzel) und *Matricariae flos* (bzw. *Flos chamomillae* (Kamilleblüten)), *Centaurium erythraea* (Tausendgüldenkraut), *Levisticum officinale* (Liebstöckel), *Rosmarinus officinalis* (Rosmarin), *Angelica(e) dahurica* (Sibirische Engelwurz), *Angelica(e) sinensis* (Chinesische Angelika), *Artemisia scoparia* (Besen-Beifuß), *Astragalus membranaceus* (var. *Mongolicus*) (Tragantwurzel), *Leonurus japonicus* (Löwenohr), *Salvia miltiorrhiza* (Rotwurz-Salbei), *Saposhnikovia divaricata* (Siler), *Scutellaria baicalensis* (Baikal-Helmkraut), *Siegesbeckia pubescens* (Himmliches Kraut), *Armoracia rusticana* (Meerrettich), *Capsicum* sp. (Paprika), *Cistus incanus* (Zistrose), *Echinacea angustifolia* (Sonnenhut), *Echinacea purpurea* (Sonnenhut), *Galphimia glauca*, *Hedera helix* (Efeu), *Melia toosendan* (Chinesische Holunderfrüchte), *Olea europaea* (Olive), *Pelargonium* sp. (Pelargonien), *Phytolacca americana* (Kermesbeeren), *Salix* sp. (Weide), *Thymus* L. (Thymian), *Vitex agnus castus* (Mönchspfeffer), *Vitis vinifera* (Edle Weinrebe); sowie einer Mischung oder Unterkombination davon,

wobei das Hydrolysat durch hydrolytische Behandlung mit einer Mineralsäure aus dem Extrakt erhältlich ist.

[0020] Daher betrifft die Erfindung ebenfalls ein entzündungshemmendes Mittel enthaltend ein Hydrolysat aus einem Extrakt, welcher hergestellt ist durch Extraktion aus getrocknetem Pflanzenmaterial, wobei das Hydrolysat durch hydrolytische Behandlung mit einer Mineralsäure aus dem Extrakt erhältlich ist.

[0021] Die erfindungsgemäßen Pflanzen(drogen) können wie üblich und bekannt für die jeweilige Pflanzendroge aus bevorzugten Pflanzenteilen gewonnen werden, wie Blatt, Wurzel, etc.

[0022] Ein bevorzugtes Hydrolysat ist dadurch gekennzeichnet, dass die Extrakte mittels eines Extraktionsmittels aus 40–60 Vol.-%, insbesondere 50 Vol.-% Ethanol und 40–60 Vol.-%, insbesondere 50 Vol.-% Wasser aus dem Pflanzenmaterial über 24 h unter Rühren und anschließendem Vakuumverdampfen des Lösungsmittels herstellbar sind.

[0023] Eine weitere bevorzugte Ausführungsform der Erfindung liegt in einem Hydrolysat welches durch hydrolytisches Behandeln der Pflanzenextrakte mit Salzsäure als Mineralsäure, insbesondere mit Salzsäure einer Konzentration von 1 M bis 10 M, vorzugsweise 6 bis 9 M, insbesondere ca. 8 M bei 80 Grad Celsius bis 100 Grad Celsius, insbesondere ca. 90°C, für 30 min bis 120 min, insbesondere 40 min bis 60 min, bevorzugt ca. 45 min, erhältlich ist. In der Endlösung beträgt die Konzentration der Salzsäure vorzugsweise 1 bis 4 M, insbesondere 1 bis 2 M, insbesondere 1,3 M.

[0024] Es ist bevorzugt, die hydrolytische Behandlung der Extrakte in Gegenwart von Ethanol, insbesondere mit Wasser verdünntem Ethanol, vorzugsweise 50 Vol.-% Ethanol, durchzuführen.

[0025] Das Versetzen der Extrakte mit der Mineralsäure kann nach Entfernen des Extraktionsmittels oder mit dem Extraktionsmittel erfolgen.

[0026] Im Rahmen dieser Erfindung bedeutet „Hydrolysat“ eine aus dem Extrakt der erfindungsgemäßen Pflanze(ndroge) erhaltene wässrige Phase, in der die Hydrolyseprodukte angereichert sind. Die Hydrolyse erfolgt vorzugsweise unter Einwirkung von Säure, wie Salzsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Mineralsäure, insbesondere verdünnte Mineralsäure. Der Extrakt kann beispielsweise durch einen wässrigen/ethanolischen Auszug einer Pflanze(ndroge) erhalten werden, mittels wässriger Säure versetzt werden, zur Trockne eingedampft werden und anschließend in Wasser aufgenommen werden. Die Hydrolyse bewirkt die chemische Spaltung von Inhaltsstoffen, wobei formal ein Hydrogen und ein Hydroxid an das jeweilige Spaltprodukt addiert werden. Die Hydrolyse bewirkt im Hydrolysat eine Änderung der Stoffzusammensetzung gegenüber den bisher bekannten wässrigen/ethanolischen Extrakten.

[0027] Es hat sich völlig überraschend herausgestellt, dass die erfindungsgemäßen entzündungshemmenden Mittel enthaltend Hydrolysate eine anti-entzündliche Wirkung aufweisen.

[0028] Besonders vorteilhaft ist die nicht-toxische Verträglichkeit der erfindungsgemäßen entzündungshemmenden Mittel für Tier und Mensch.

[0029] Die erfindungsgemäßen entzündungshemmenden Mittel sind geeignet zur Prophylaxe und Behandlung von Schmerzen aller Art, wie leichte, mittelstarke und starke Schmerzen, entzündliche Erkrankungen (v. a. rheumatoide Arthritis und Osteoarthritis), fiebrige und schmerzhafte Zustände, kardiovaskuläre Ereignisse, Anorexie, Multiple Sklerose. Weiterhin sind die erfindungsgemäßen entzündungshemmenden Mittel zur Behandlung von entzündlichen Erkrankungen sämtlicher Organe, insbesondere von Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, allergischen und immunologischen Erkrankungen, Asthmabronchiale und anderen Lungenerkrankungen wie obstruktive Bronchitis, COPD und entzündliche Hauterkrankungen einzusetzen (Antiphlogistika).

[0030] In einer bevorzugten Ausführungsform eines entzündungshemmenden Mittels beträgt der Gehalt an erfindungsgemäßen Hydrolysaten in einer Zusammensetzung 0,001 oder 0,01 oder 0,1 bis 1 Gew.-% oder bis 5 Gew.-% oder bis 10 Gew.-% bis 15 Gew.-% oder bis 30 Gew.-%, vorzugsweise 0,01–10 Gew.-% oder bevorzugt 0,1–5 Gew.-%.

[0031] Die Hydrolysate der vorliegenden Erfindung weisen im Allgemeinen eine signifikante anti-entzündliche Wirkung auf.

[0032] In einer weiteren Ausführungsform betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von Hydrolysaten, erhältlich aus mindestens einem wässrigen/ethanolischen Extrakt aus mindestens einer erfindungsgemäßen Pflanze(ndroge), wobei vorzugsweise ein wässrig/ethanolischer Extrakt mit wässriger Säure versetzt wird und anschließend die löslichen Fraktionen gesammelt werden (= Hydrolysat).

[0033] Die Erfindung betrifft ebenfalls ein Verfahren zur Herstellung eines entzündungshemmenden Mittels, wobei aus mindestens einer erfindungsgemäßen Pflanze(ndroge) in einem ersten Schritt ein vorzugsweise wässrig/ethanolischer Extrakt hergestellt wird und in einem zweiten Schritt der erhaltene Extrakt mit einer wässrigen Säure versetzt wird und die wässrigen Fraktionen gesammelt und ggfs. getrocknet werden.

[0034] In einer weiteren Ausführungsform der Erfindung können die erhaltenen Hydrolysate in eine Trockenmasse überführt werden. In einer bevorzugten Ausführungsform wird eine Gefriertrocknung der Hydrolysate durchgeführt. Andere Trocknungsverfahren sind jedoch ebenfalls einsetzbar.

[0035] Sowohl die erfindungsgemäßen Hydrolysate als auch deren wässrige Suspensionen, Trockenmassen zeigen eine antientzündliche Wirkung.

[0036] Ferner betrifft die Erfindung eine pharmazeutische Formulierung enthaltend ein erfindungsgemäßes Arzneimittel bzw. entzündungshemmendes oder anti-entzündliches Mittel. Die entzündungshemmenden Mittel können in Form von pharmazeutischen Zubereitungen in Dosierungseinheiten zubereitet werden. Dies bedeutet, dass die Zubereitung in Form einzelner Teile, z. B. Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Suppositorien und Ampullen vorliegen, deren Wirkstoffgehalt 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 Einzeldosis enthält vorzugsweise die Menge Wirkstoff, die bei einer Applikation verabreicht wird und die gewöhnlich einer ganzen, einer halben, einem Drittel oder einem Viertel einer Tagesdosis entspricht.

[0037] Unter nicht-toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen sind feste, halbfeste oder flüssige Verdünnungsmittel, Füllstoffe und Formulierungshilfsmittel jeder Art zu verstehen.

[0038] Als bevorzugte pharmazeutische Formulierungen seien Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Granulate, Suppositorien, Lösungen, Saft, Suspensionen und Emulsionen, Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotions, Puder und (Nasen)Sprays genannt. Insbesondere in einer galenischen Formulierung, insbesondere eine orale Formulierung wie Dragees, Tabletten, Filmtabletten, Kapseln, flüssige Verdünnungen, insbesondere Tropfen, Säfte, Sirupe oder eine Formulierung zur topischen Anwendung wie Sprays, Salben, Emulsionen, Puder, Pulver, flüssige oder feste Präparate für die Inhalation, Kompressen, Wund- und Zahnfleischeinlagen, Tamponaden, Tonsillenpinsellösungen, Gurgellösungen oder Spüllösungen für Nase und Ohr oder Lyophilisat. Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulate können den oder die Wirkstoffe neben den üblichen Trägerstoffen enthalten, wie a) Füll- und Streckmittel, z. B. Stärken, Milchzucker, Rohrzucker, Glukose, Mannit und Kieselsäure, b) Bindemittel, z. B. Carboxymethylcellulose, Alginate, Gelatine, Polyvinylpyrrolidon, c) Feuchthaltemittel, z. B. Glycerin, d) Sprengmittel, z. B. Agar-Agar, Calciumcarbonat und Natriumcarbonat, e) Lösungsverzögerer, z. B. Paraffin und f) 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) aufgeführten Stoffe.

[0039] Die Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulate können mit den üblichen, gegebenenfalls Opakisierungsmittel enthaltenden Überzügen und Hüllen versehen sein und auch 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. Der oder die Wirkstoffe können gegebenenfalls mit einem oder mehreren der oben angegebenen Trägerstoffe auch in mikroverkapselter Form vorliegen.

[0040] Suppositorien können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen wasserlöslichen oder wasserunlöslichen Trägerstoffe enthalten, z. B. Polyethylenglykole, Fette, z. B. Kakaofett und höhere Ester (z. B. C14-Alkohol mit C16-Fettsäure) oder Gemische dieser Stoffe.

[0041] Salben, Pasten, Cremes und Gele können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe enthalten, z. B. tierische und pflanzliche Fette, Wachse, Paraffine, Stärke, Tragant-Cellulosederivate, Polyethylenglykole, Silikone, Bentonite, Kieselsäure, Talkum und Zinkoxid oder Gemische dieser Stoffe.

[0042] Puder und Sprays können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe enthalten, z. B. Milchzucker, Talkum, Kieselsäure, Aluminiumhydroxid, Calciumsilikat und Polyamidpulver oder Gemische dieser Stoffe. Sprays können zusätzlich die üblichen Treibmittel enthalten.

[0043] Lösungen und Emulsionen können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe wie Lösungsmittel, Lösungsvermittler und Emulgatoren, z. B. Wasser, Ethylalkohol, Isopropylalkohol, Ethylcarbonat, Ethylacetat, Benzylalkohol, Benzylbenzoat, Propylenglykol, 1,3-Butylenglykol, Dimethylformamid, Öle, insbesondere Baumwollsaatöl, Erdnußöl, Maiskeimöl, Olivenöl, Ricinusöl und Sesamöl, Glycerin, Glycerinformal, Tetrahydrofurfurylalkohol, Polyethylenglykole und Fettsäureester des Sorbitans oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

[0044] Suspensionen können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe wie flüssige Verdünnungsmittel, z. B. Wasser, Ethylalkohol, Propylenglykol, Suspendiermittel, z. B. ethoxylierte Isostearylalkohole, Polyoxyethylensorbit- und Sorbitan-Ester, mikrokristalline Cellulose, Aluminiummetahydroxid, Bentonit, Agar-

Agar und Tragant oder Gemische dieser Stoffe enthalten. Die genannten Formulierungsformen können auch Färbemittel, Konservierungsstoffe sowie geruchs- und geschmacksverbessernde Zusätze, z. B. Pfefferminzöl und Eukalyptusöl und Süßmittel, z. B. Saccharin, enthalten.

[0045] Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Extrakte und deren Kombinationen aus den Pflanzen wird auf die technischen Lehren, die Gegenstand von EP 1368605 B1, EP 0753306 B1 sind, verwiesen.

[0046] Weitere Vorteile und Merkmale der vorliegenden Erfindung ergeben sich aufgrund der Beschreibung von Ausführungsbeispielen. Die nachfolgenden Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung ohne die Erfindung auf diese Beispiele zu beschränken.

Beispiele:

Vorbereitung der Testlösungen (Beispiel eines geeigneten Standards)

[0047] Die Einzeldrogen sowie Mischextrakte mit variabler Drogenkomposition wurden in 50% EtOH/H₂O (v/v, ca. 1 g Pflanzenmaterial auf 20 ml Lösungsmittel) für 24 h unter Rühren bei Raumtemperatur extrahiert. 1, 6 ml Extrakt wurden mit 320 µl 25 HCl (entspricht 8,1 mol/L) und 80 µl 50% EtOH versetzt und für 45 Minuten bei 90°C hydrolysiert. Zum Vergleich wurde in einem zweiten Schritt die Hydrolyse mit 1 ml Extrakt unter Hinzugabe von 1 ml 25 HCl unter denselben Bedingungen durchgeführt. Nach Eindampfen der Extrakte wurde der Rückstand in 1 ml sterilem Wasser aufgenommen und auf deren anti-entzündliche Wirkung getestet.

Inhibition:

[0048] PBMC (Peripheral Blood Mononuclear Cells) wurden 30 min mit Standardtestlösungen behandelt und mit LPS (Lipopolysaccharid) oder anti-CD3/anti-CD28 stimuliert. Cytokine wurden mittels ELISA bestimmt.

Tabelle 1: Inhibition in % der Sekretion von IL-10 in LPS stimulierten Monozyten

IL-10	Primulae flos	Gentianae radix	Rumicis herba	Querci cortex
	hydrolysiert	hydrolysiert	hydrolysiert	hydrolysiert
µg/ml	Mean	Mean	Mean	Mean
1		-	0.0	8.82
10	-	15.3	18.8	17.37
50	34.1	27.7	51.3	76.28

TNFα	Levistici radix	Rosmarini folium	Canephron	Leonori herba
	hydrolysiert	hydrolysiert	hydrolysiert	hydrolysiert
µg/ml	Mean	Mean	Mean	Mean
1	0.9	31.79	9.56	5.18
10	18.71	43.89	14.04	13.28
50	17.38	81.87	19.08	30.89

IL-6	Galphimiae herba	Juglandis folium	Rosmarini folium	Leonori herba
	hydrolysiert	hydrolysiert	hydrolysiert	hydrolysiert
µg/ml	Mean	Mean	Mean	Mean
1	21.66	8.48	16.53	7.81
10	15.08	24.54	15.95	9.44
50	36.02	47.13	68.96	17.08

Tabelle 2: Inhibition in der Sekretion von IL-2, IFN- γ and GC-MSF in CD3/28 stimulierten Lymphocyten

IL-2	Sambuci flos	Matricariae flos	Millefolii herba	Querci cortex
	hydrolysiert	hydrolysiert	hydrolysiert	hydrolysiert
$\mu\text{g/ml}$	Mean	Mean	Mean	Mean
1	2.6			-
10	13.4	18.22	14.65	98.1
50	26.8	52.27	69.06	-

IFN γ	Sinupret	Matricariae flos	Millefolii herba	Querci cortex
	hydrolysiert	hydrolysiert	hydrolysiert	hydrolysiert
$\mu\text{g/ml}$	Mean	Mean	Mean	Mean
1	2.7	30.18	9.5	30.4
10	21.4	70.4	65.36	-
50	39.9	86.97	94.99	-

GM-CSF	Matricariae flos	Millefolii herba	Querci cortex
	hydrolysiert	hydrolysiert	hydrolysiert
$\mu\text{g/ml}$	Mean	Mean	Mean
1	-	-	-
10	21.6	9.81	56.66
50	55.72	72.78	-

Inhibition der NF κ B1 und COX-2 Expression

[0049] 5×10^5 THP-1 Zellen/ml wurden mit Vitamin D3 (10 ng/ml) (NF κ B1) bzw. Phorbol-12-myristat-13-acetat (10 ng/ml) (COX-2) für 2 Tage inkubiert anschließend mit Testlösung auf eine Endkonzentration von 50 $\mu\text{g/ml}$ für 1 h eingestellt und mit LPS (100 ng/ml) weitere 3 h versetzt. Zellen behandelt mit 0.1% DMSO dienen als Referenzwert (Positivkontrolle Parthenolid (15 μM)).

[0050] Total-RNA wurde mittels qPCR bestimmt (GenElute™ Mammalian Total RNA Kit (Sigma, USA); Herstellung cDNA mittels High Capacity cDNA Archive Kit (Applied Biosystems, USA) einschließlich Verwendung von Primer Express 2.0.0 software (Applied Biosystems, USA); GAP-DH (PreDeveloped TaqMan® Assay VIC-MGB, Applied Biosystems).

Table 3: Inhibition von NF κ B1 und COX-2 Expression in %

	Positiv kontrolle	Rosmarini folium		Canephron		Levistici radix		Galphimiae herba	
		Non-hydro	Hydrol	Non-hydro	Hydrol	Non-hydro	Hydrol.	Non-hydro	Hydrol.
NF κ B1 expr.	92.21	30.85	35.67						
COX-2 expr.	82.89	56.04	61.67	47.63	54.22	-	40.26	26.09	44.73

	Positiv kontrolle	Querci cortex		Altheae herba		Matricariae flos		Taraxaci herba	
		Non-hydro	Hydrol.	Non-hydro	Hydrol	Non-hydro	Hydrol.	Non-hydro	Hydrol.
COX-2 expr.	83.84	85.26	85.66	49.27	48.57	64.11	64.45	17.18	61.62

	Positiv kontrolle	Juglandis folium		Millefolii herba		Equiseti herba		Primulae radix	
		Non-hydro	Hydrol.	Non-hydro	Hydrol	Non-hydro	Hydrol.	Non-hydro	hydrol
COX-2 expr.	83.84	68.40	65.50	45.99	55.31	45.36	58.31	-	18.25

	Positiv kontrolle	Thymi herba		Hederae folium	
		Non-hydro	Hydrol.	Non-hydro	Hydrol
COX-2 expr	77.80	19.31	36.18	2.26	38.3

Inhibition der Enzyme COX-1 und COX-2

Test kit – Assay Designs: PGE2 Correlate EIA Kit (Cat. No. 900-001);

Enzyme – Cayman Chemical Company: COX-1 (ovine) aus ram seminal vesicles, COX-2 aus sheep placental cotyledons

Inhibition des Enzyms 5-LOX (5-Lipoxygenase)

Test kit – Assay Designs: LTB4 Correlate EIA Kit

Enzyme – stimulierte humane polymorphkernige Leukozyten mit 5-LOX Aktivität

[0051]

Tabelle 4: Inhibition von COX-1, COX-2 und 5-LOX in %

	Positiv kontrolle	Rosmarini folium		Galphimiae herba	
		Non-hydro	Hydrol	Non-hydro	hydrol
COX-1	38.37			0.22	24.4
COX-2	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
5-LOX	51.16	87.31	80.88	9.28	45.03

	Positiv kontrolle	Querci cortex		Matricariae flos	
		Non-hydro	Hydrol.	Non-hydro	Hydrol.
COX-1	66.81				
COX-2	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
5-LOX	73.76	51.18	39.2	38.5	36.8

	Positiv kontrolle=	Juglandis folium		Millefolii herba		Equiseti herba		Hederae folium	
		Non-hydro	Hydrol.	Non-hydro	Hydrol	Non-hydro	Hydrol.	Non-hydro	hydrolyzed
COX-1	66.81							20.03	69.07
COX-2	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
5-LOX	73.116	39.14	65.27	37	48.64	22.94	33.77		

	Positiv kontrolle	Thymi herba		Primulae radix	
		Non-hydro	Hydrol.	Non-hydro	Hydrol
COX-1	66.81	-	22.19		
COX-2	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
5-LOX	60.19	43.65	30.09	-	74

	Positiv kontrolle	Sinupret		Primulae flos		Sambuci flos		Rumicis herba	
		Non-hydro	Hydrol	Non-hydro	Hydrol	Non-hydro	Hydrol.	Non-hydro	hydrol
COX-1	44.56	22.00	26.36					91.19	83.95
COX-2	49.03	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	50.57	55.62
5-LOX	64.46	30.69	32.56	31.30	38.38	20.63	43.00	27.45	36.95

ZITATE ENTHALTEN IN DER BESCHREIBUNG

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

Zitierte Patentliteratur

- EP 1368605 B1 [[0045](#)]
- EP 0753306 B1 [[0045](#)]

Zitierte Nicht-Patentliteratur

- Science 2001; 294: 1871–5 [[0003](#)]

Patentansprüche

1. Entzündungshemmendes Mittel enthaltend ein Hydrolysat aus einem Extrakt, welcher hergestellt ist durch Extraktion aus getrocknetem Pflanzenmaterial, wobei das Hydrolysat durch hydrolytische Behandlung mit einer Mineralsäure aus dem Extrakt erhältlich ist.

2. Entzündungshemmendes Mittel enthaltend ein Hydrolysat aus wenigstens einem Extrakt, welcher hergestellt ist durch Extraktion aus getrocknetem Pflanzenmaterial, aus:

a.) wenigstens einer der Pflanzen, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus mindestens einer Gattung: *Verbena*, *Sambucus*, *Primula*, *Rumicis*, *Gentiana*, *Equiseti*, *Juglandis*, *Millefolii*, *Quercus*, *Taraxaci*, *Althaeae*, *Matricariae*, *Centaurium*, *Levisticum*, *Rosmarinus*, *Angelica(e)*, *Artemisia*, *Astragalus*, *Leonurus*, *Salvia*, *Saposhnikovia*, *Scutellaria*, *Siegesbeckia*, *Armoracia*, *Capsicum*, *Cistus*, *Echinacea*, *Galphimia*, *Hedera*, *Melia*, *Olea*, *Pelargonium*, *Phytolacca*, *Salix*, *Thymus*, *Vitex*, *Vitis*;
sowie einer Mischung oder Unterkombination davon;
und/oder

b.) wenigstens einer der Pflanzen, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus mindestens einer Art: *Verbena officinalis* L. (Eisenkraut), *Sambucus nigra* L. (Schwarzer Holunder), *Primula veris* L. (Schlüsselblume), *Rumicis herba* (Sauerampferkraut), *Gentiana lutea* L. (Gelber Enzian), *Equiseti herba* (Schachtelhalmkraut), *Juglandis folium* (Walnussblätter), *Millefolii herba* (Schafgarbenkraut), *Quercus cortex* (Eichenrinde), *Taraxaci herba* (Löwenzahnkraut), *Althaeae radix* (Eibischwurzel) und *Matricariae flos* (bzw. *Flos chamomillae* (Kamilleblüten)), *Centaurium erythraea* (Tausendgüldenkraut), *Levisticum officinale* (Liebstöckel), *Rosmarinus officinalis* (Rosmarin), *Angelica(e) dahurica* (Sibirische Engelwurz), *Angelica(e) sinensis* (Chinesische Angelika), *Artemisia scoparia* (Besen-Beifuß), *Astragalus membranaceus* (var. *Mongolicus*) (Tragantwurzel), *Leonurus japonicus* (Löwenohr), *Salvia miltiorrhiza* (Rotwurzel-Salbei), *Saposhnikovia divaricata* (Siler), *Scutellaria baicalensis* (Baikal-Helmkraut), *Siegesbeckia pubescens* (Himmliches Kraut), *Armoracia rusticana* (Meerrettich), *Capsicum sp.* (Paprika), *Cistus incanus* (Zistrose), *Echinacea angustifolia* (Sonnenhut), *Echinacea purpurea* (Sonnenhut), *Galphimia glauca*, *Hedera helix* (Efeu), *Melia toosendan* (Chinesische Holunderfrüchte), *Olea europaea* (Olive), *Pelargonium sp.* (Pelargonien), *Phytolacca americana* (Kermesbeeren), *Salix sp.* (Weide), *Thymus L.* (Thymian), *Vitex agnus castus* (Mönchspfeffer), *Vitis vinifera* (Edle Weinrebe),
sowie einer Mischung oder Unterkombination davon,
dadurch gekennzeichnet, dass das Hydrolysat durch hydrolytische Behandlung mit einer Mineralsäure aus dem Extrakt erhältlich ist.

3. Entzündungshemmendes Mittel enthaltend ein Hydrolysat nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Extrakte mittels eines Extraktionsmittels aus 40–60 Vol. Ethanol und 40–60 Vol. Wasser aus dem Pflanzenmaterial über 6 bis 36 h, insbesondere 12 bis 30 h, unter Rühren und ggfs. Vakuumverdampfen des Lösungsmittels herstellbar sind.

4. Entzündungshemmendes Mittel enthaltend ein Hydrolysat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass es durch hydrolytisches Behandeln der Extrakte mit Salzsäure als Mineralsäure, insbesondere einer Konzentration von 1 M bis 10 M, insbesondere 6 M bis 9 M, bei 80–100 Grad Celsius, für 30 bis 120 min., insbesondere 40 bis 60 min. erhältlich ist und/oder die Endlösung eine Konzentration der Salzsäure von 1 bis 4 M, insbesondere 1 bis 2 M, insbesondere 1,3 M aufweist.

5. Entzündungshemmendes Mittel enthaltend Hydrolysat nach einem der vorhergehenden Ansprüche zur Prophylaxe und Behandlung von Schmerzen aller Art, entzündlichen Erkrankungen, insbesondere rheumatoide Arthritis und Osteoarthritis, fiebrige und schmerzhaft Zustände, kardiovaskuläre Ereignisse, Anorexie, Multiple Sklerose, entzündlichen Erkrankungen sämtlicher Organe, insbesondere von Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, allergischen und immunologischen Erkrankungen, Asthmabronchiale und anderen Lungenerkrankungen wie obstruktive Bronchitis, COPD und entzündlichen Hauterkrankungen.

6. Entzündungshemmendes Mittel enthaltend Hydrolysat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Gehalt 0,001 oder 0,01 oder 0,1 bis 1 Gew.-% oder bis 5 Gew.-% oder bis 10 Gew.-% bis 15 Gew.-% oder bis 30 Gew.-%, vorzugsweise 0,01–10 Gew.-% oder bevorzugt 0,1–5 Gew.-% beträgt.

7. Entzündungshemmendes Mittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, in Form von Pulver, Granulat, Tablette oder in flüssiger Form als saure, wässrige, wässrig/saure, wässrig/organische, wässrig/saure/organische wässrig/alkoholische, wässrig/saure/alkoholische oder organische Formulierungen, insbesondere in einer galenischen Formulierung, insbesondere eine orale Formulierung wie Dragees, Tabletten, Filmtabletten,

Kapseln, flüssige Verdünnungen, insbesondere Tropfen, Säfte, Sirupe oder eine Formulierung zur topischen Anwendung wie Sprays, Salben, Emulsionen, Puder, Pulver, flüssige oder feste Präparate für die Inhalation, Kompressen, Wund- und Zahnfleischeinlagen, Tamponaden, Tonsillenpinsellösungen, Gurgellösungen oder Spüllösungen für Nase und Ohr oder Lyophilisat, samt Zusatz und Hilfsstoffe.

8. Verwendung eines Hydrolysats nach einem der Ansprüche 1 bis 7 als Anti-Entzündungsmittel, ggfs. samt Zusatz und Hilfsstoffe.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen