

LV 13127

①9



LATVIJAS REPUBLIKAS
PATENTU VALDE

Latvijas patents uz izgudrojumu
1995.g. 30.marta Latvijas Republikas likums

①2

Īsziņas

①1 LV 13127 B

⑤1 Int.Cl. 7 A61K35/78,
A61K9/28,
A61K33/06,
A61K33/16,
A61K33/10

②1 Pieteikuma numurs: P-03-139
②2 Pieteikuma datums: 03.12.2003
④1 Pieteikuma publikācijas datums: 20.02.2004
④5 Patenta publikācijas datums: 20.05.2004
③0 Prioritāte:
10127897.7 08.06.2001 DE
⑧6 PCT pieteikums:
PCT/EP02/04002, 10.04.2002
⑧7 PCT publikācija:
WO 02/10042, 19.12.2002

⑦3 Īpašnieks(i):
BIONORICA AG; Kerschensteinerstrasse 11-15, 92318 Neumarkt, DE

⑦2 Izgudrotājs(i):
Michael A. POPP (DE)

⑦4 Pilnvarotais vai pārstāvis:
Armīns PĒTERSONS,
Aģentūra "PĒTERSONA PATENTS",
a/k 61, Rīga LV-1010, LV

⑤4 Virsraksts: FARMACEITISKS PREPARĀTS, KAS SASTĀV NO AUGU SAUSĀ EKSTRAKTA UN KALCIJUSATUROŠĀ APVALKA

⑤7 Kopsavilkums: izgudrojums attiecas uz kalcija sāli un sausu augu ekstraktu saturošu farmaceitisku preparātu apvalkotas tabletes veidā, pie kam tam ir vismaz vienu sauso augu ekstraktu saturošs kodols, kas pārklāts ar vismaz vienu kalcija sāli saturošu apvalku. Augu ekstrakts kodolam var saturēt *Vitex agnus castus*, *Belamcanda chinensis* (Ķīnas belamkanda), *Cimicifuga racemosa* (ķekarainā sudrabsvece), *Trifolium pratense* L. (pļavas āboliņš), *Oenothera biennis* hom. (pīrmula), *Glycine soja* (sojas pupas), *Serenoa repens* (lienošā serenoja), *Urtica dioica* (lielā nātre), īpaši tās saknes, *Cucurbita pepo* (ķirbis), īpaši tā sēklas, *Pygeum africanum* (Āfrikas plūme) ekstraktus, kā arī to piemērotus maisījumus.

IZGUDROJUMA FORMULA

- 5 1. Kalcija sāli un sauso augu ekstraktu saturošs farmaceitisks preparāts, kas **raksturīgs ar to, ka** farmaceitiskais preparāts satur iekšēju vismaz viena sausā augu ekstrakta saspiestu elementu, kas ir pārklāts ar vismaz vienu kalciju saturošu apvalku.
- 10 2. Farmaceutisks preparāts saskaņā ar 1. punktu, kas **raksturīgs ar to, ka** sausais augu ekstrakts ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no ekstraktiem: *Vitex agnus castus*; *Belamcanda chinensis* (Ķīnas belamkandas); *Cimicifuga racemosa* (ķekarainās sudrabsveces); *Trifolium pratense L.* (pļavas āboliņa); *Oenothera biennis hom.* (prīmulu); *Glycine soja* (sojas pupu); *Serenoa repens* (lienošās serenojas); *Urtica dioica* (lielās nātres), it īpaši tās saknes, *Cucurbita pepo* (ķirbja), it īpaši tā sēklu; *Pygeum africanum* (Āfrikas plūmes), kā arī no piemērotiem to maisījumiem.
- 15 3. Farmaceutisks preparāts saskaņā ar 1. vai 2. punktu, kas **raksturīgs ar to, ka** kalcija sāls ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no:
- 20 kalcija karbonātiem; kalcija hidrogenkarbonātiem; kalcija halogenīdiem, it īpaši kalcija hlorīdiem un kalcija jodīdiem; kalcija fosfātiem; kalcija hidrogenfosfātiem, it īpaši kalcija hidrogenfosfāta; kalcija dihidrogenfosfātiem, kalcija laktātiem; kalcija laktonātiem; kalcija sukcinātiem; kalcija tartrātiem; kalcija glikonātiem, kā arī no piemērotiem to maisījumiem.
- 25 4. Farmaceutisks preparāts saskaņā ar jebkuru punktu no 1. līdz 3. punktam, kas **raksturīgs ar to, ka** tas ir apvalkota tablete, pie kam apvalks ir vismaz viena kalcija sāļa sapresēts elements, un kodols ir vismaz viena sausā augu ekstrakta sapresēts elements.
- 30 5. Farmaceutisks preparāts saskaņā ar jebkuru punktu no 1. līdz 4. punktam, kas **raksturīgs ar to, ka** tas ir apvalkota tablete ar nobīdītu kodolu (vēršacsveidīga tablete).
- 35

6. Farmaceutisks preparāts saskaņā ar jebkuru punktu no 1. līdz 5. punktam, kas **raksturīgs ar to, ka** apvalkam ir vairāki kalcija slāņi, pie kam labāk, ja katrs slānis satur citu kalcija sāli.
- 5 7. Farmaceutisks preparāts saskaņā ar jebkuru punktu no 1. līdz 6. punktam, kas **raksturīgs ar to, ka** tas ir ar kalcija saturu apmēram no 50 līdz 1000 mg katrā apvalkotajā tabletē un ar sausā augu ekstrakta saturu no apmēram 0,5 līdz 100 mg.
- 10 8. Farmaceutisks preparāts saskaņā ar jebkuru punktu no 1. līdz 7. punktam, kas **raksturīgs ar to, ka** tas papildus satur polimēra plēvi kā ārējo apvalku.
- 15 9. Farmaceutisks preparāts saskaņā ar jebkuru punktu no 1. līdz 8. punktam, kas **raksturīgs ar to, ka** tas ir ar kalcija saturu apmēram 1250 mg kalcija karbonāta veidā (kas atbilst apmēram 500 mg Ca²⁺) un apmēram 200 S.V. D₃ vitamīna apvalkotās tabletes apvalkā, kā arī ar apmēram 20 mg *Cimicifuga racemosa* sausā ekstrakta preparāta apvalkotās tabletes kodolā.
- 20 10. Farmaceutisks preparāts saskaņā ar jebkuru punktu no 1. līdz 9. punktam, kas **raksturīgs ar to, ka** tas kalciju saturošajā apvalkā un/vai iekšējā sausā augu ekstrakta sapresētajā elementā papildus satur holekalciferolus, it sevišķi kolekalciferolu (D₃ vitamīnu).
- 25 11. Farmaceutisks preparāts saskaņā ar jebkuru punktu no 1. līdz 10. punktam, kas **raksturīgs ar to, ka** tas papildus satur vismaz vienu fluora sāli, it sevišķi nātrija fluorīdu.
- 30 12. Farmaceutisks preparāts saskaņā ar 11. punktu, kas **raksturīgs ar to, ka** fluora sāls ir iekšējā saspiestajā elementā.
- 35 13. Farmaceutisks preparāts saskaņā ar jebkuru punktu no 1. līdz 12. punktam, kas **raksturīgs ar to, ka** kā palīgvielas tas satur irdinātājus, galvenokārt to, kas ir uz cietes un/vai tās atvasinājumu bāzes; saistvielas, galvenokārt mikrokristālisko celulozi, gumiarabiku; smērvielas, galvenokārt stearīnskābi un/vai magnija stearātu; kā arī slīdvielas, galvenokārt polietilēnglikolu.

14. Farmaceitiskā preparāta saskaņā ar jebkuru punktu no 1. līdz 13. punktam izmantošana par medikamentu dažādas izcelsmes osteoporozes ārstēšanai.
- 5 15. Izmantošana saskaņā ar 14. punktu, kas raksturīga ar to, ka farmaceutisks preparāts tiek izmantots par medikamentu osteoporozes, ko izraisījis dzimumhormonu trūkums, ārstēšanai, hormonāli nosacītu geriatrisku traucējumu, it sevišķi klimaktērisku traucējumu, priekšdziedzera sāpju, un to pavadošo kardiovaskulāro traucējumu un arī lipīdu vielmaiņas traucējumu, kā arī it sevišķi ar
- 10 kalcijs trūkumu saistītu saslimšanu profilaksei un ārstēšanai.
16. Farmaceutiska preparāta saskaņā ar jebkuru punktu no 1. līdz 4. punktam un no 6. līdz 13. punktam ražošanas paņēmieni, kas
- 15 raksturīgs ar to, ka
- sapresētā elementa kodolu izgatavo no sausā augu ekstrakta, pie kam saussais augu ekstrakts ir izvēlēts no grupas, kas sastāv no ekstraktiem: *Vitex agnus castus*; *Belamcanda chinensis* (Ķīnas belamkandas);
- 20 *Cimicifuga racemosa* (ķekarainās sudrabsveces); *Trifolium pratense* L. (pļavas āboliņa); *Oenothera biennis* hom. (pīrimulu); *Glycine soja* (sojas pupu); *Serenoa repens* (lienošās serenojas); *Urtica dioica* (lielās nātres), it īpaši tās saknes, *Cucurbita pepo* (ķirbja), it īpaši tā sēklu; *Pygeum africanum* (Āfrikas plūmes),
- 25 kā arī no piemērotiem to maisījumiem;
- ka kodolu pārklāj ar pirmo vismaz vienu kalcijs sāli saturoša pārklāšanas maisījuma masas daļu, kam seko pārklāšana ar otro pārklāšanas maisījuma masas daļu; un
- 30 ka visu kompozīciju, kas satur kodolu un divas kalcijs sāli saturoša pārklāšanas maisījuma masa daļas, saspiež, lai veidotu farmaceutisko preparātu;
- 35 pie kam kalcijs sāls tiek izvēlēts no grupas, kas sastāv no:
- kalcijs karbonātiem; kalcijs hidrogenkarbonātiem; kalcijs halogenīdiem, it īpaši kalcijs hlorīdiem un kalcijs jodīdiem; kalcijs fosfātiem; kalcijs hidrogenfosfātiem, it īpaši kalcijs hidrogenfosfāta;

kalcija dihidrogenfosfātiem, kalcija laktātiem; kalcija laktonātiem; kalcija sukcinātiem; kalcija tartrātiem; kalcija glikonātiem, kā arī no piemērotiem to maisījumiem.

- 5 17. Paņēmiens saskaņā ar 16. punktu, kas raksturīgs ar to, ka kodolu iecentrē pārklāšanas maisījuma pirmajā masas daļā.
- 10 18. Paņēmiens saskaņā ar 16. vai 17. punktu, kas raksturīgs ar to, ka par palīgvielām izmanto irdinātājus, galvenokārt tādus, kas ir uz cietes un/vai tās atvasinājumu bāzes; saistvielas, galvenokārt mikrokristālisko celulozi, gumiarabiku; smērvielas, galvenokārt stearīnskābi un/vai magnija stearātu; kā arī slīdvielas, galvenokārt polietilēnglikolu.

Pharmazeutische Formulierung bestehend aus einem Pflanzentrockenextrakt mit einer Calciumummantelung

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft eine pharmazeutische Formulierung gemäß dem Oberbegriff des Anspruchs 1, eine Verwendung derselben gemäß Anspruch 11 sowie ein Verfahren zu ihrer Herstellung gemäß Anspruch 13.

Das natürlich in den Ovarien gebildete 17β -Estradiol [auch mit E_2 bezeichnet] hat im menschlichen und tierischen Organismus eine allgemein proliferationsfördernde Wirkung. Neben der Steuerung des Zyklus' der Frau besitzt es u.a. einen homöostatischen Einfluß auf den Stoffwechsel des Knochens und verhindert am Endothel der Gefäße die Entstehung atherotischer Plaques.

In der Menopause kommt es zu einem Absinken der Estradiolspiegel in Folge des Erlöschens der Ovarialfunktion. In Abwesenheit genügend hoher Estradiolspiegel im Blut überwiegt im Knochengewebe die Aktivität der Osteoklasten und damit der Abbau der Knochenmasse - der sogenannten Osteoporose - die mit erhöhter Bruchgefahr des Skeletts einhergeht.

In jüngerer Zeit hat sich herausgestellt, daß dieses Sexualhormonmangelbedingte Krankheitsbild der Osteoporose nicht auf Frauen beschränkt ist, sondern daß es ab einem gewissen fortgeschrittenen Alter, insbesondere im Zusammenhang mit Erkrankungen der Prostata, auch beim Mann zu Sexualhormonmangelbedingter Osteoporose kommt.

Die klassische Prophylaxe und Therapie bei der Frau besteht in der Substitution des fehlenden natürlichen Östrogens durch Gabe von

natürlichen und synthetischen Östrogenen. Insbesondere zur Prophylaxe werden bei Mann und Frau Calciumgaben von ca. 1 Gramm Calcium pro Tag appliziert.

Die Gabe von Östrogenen wie z.B. 17β -Estradiol oder dessen chemischen Abkömmlingen geht jedoch mit den bekannten gravierenden Nebenwirkungen wie uterotrope Wirkung, erhöhtes Thromboembolierisiko, Gewichtszunahme usw. einher.

Daher wurden im Stand der Technik viele Versuche unternommen, Mittel zu finden, welche in der Lage sind, eine estrogenartige Wirkung hervorzurufen, ohne oder jedoch mit stark verminderten unerwünschten Nebenwirkungen. Hierbei kamen häufig Pflanzenextrakte zum Einsatz, welche die gewünschte Osteoporoseprophylaxewirkung nicht jedoch die unerwünschten uterotropen Wirkungen zeigten.

So beschreibt beispielsweise die WO 99/47149 (=EP 1064009A1) der Anmelderin der vorliegenden Anmeldung, daß Extrakte aus Irisgewächsen, insbesondere aus *Cimicifuga racemosa* und *Belamcanda chinensis* und des darin enthaltenen Isoflavonoids Tectorigenin keine östrogene Wirkung am Uterus, wohl aber in der hypothalamo-hypophysären Achse, im Herz-Kreislauf-System und im Knochen ausüben, so daß diese Pflanzenextrakte zur Osteoporoseprophylaxe und -therapie eingesetzt werden können.

Desweiteren sind im Stand der Technik Calciumpräparate zur Osteoporoseprophylaxe bekannt. Als pharmazeutische Formulierung hierfür kommt neben den Injektionslösungen zur oralen Anwendung vorzugsweise eine Brausetablette in Betracht. Derartige Brausetabletten können beispielsweise folgende Zusammensetzung aufweisen:

Tabletten mit 500 mg Ca^{2+} : Calciumcarbonat 1250 mg, Citronensäure 2050 mg, weitere Bestandteile: Lactose $1\text{H}_2\text{O}$, Macrogol 6000, Povidon,

Natriumcyclamat, Saccharin-Natrium 2H₂O, Dimeticon 350, hochdisperses Siliciumdioxid, Macrogolstearat 400, Sorbinsäure, Aromastoffe.

Tabletten mit 1000 mg Ca²⁺: Calciumlactogluconat 4954 mg, Calciumcarbonat 900 mg,

weitere Bestandteile: Citronensäure, Natriumcyclamat, Saccharin-Natrium, Mannitol, Macrogol 4000, Natriumhydrogencarbonat, Aromastoffe.

Um Patienten keine Mehrfacheinnahmen zuzumuten und aus Kostengesichtspunkten wäre eine Kombination von Calciumpräparaten, die einen hohen Ca²⁺-Gehalt aufweisen, mit Pflanzentrockenextrakten mit anti-Osteoporosewirkung wünschenswert.

Die einfache Beimischung zu einer Calcium-Brausetablettenmasse scheitert jedoch einerseits an der großen Empfindlichkeit der Trockenextrakte gegenüber Säuren im wässrigen Medium, andererseits an der mäßigen Wasserlöslichkeit vieler Trockenextrakte im sauren Medium. Ferner sind die feuchtigkeitsempfindlichen Brausemassen durch die starke Hygroskopie der Trockenextrakte gefährdet.

Eine Verkapselung in üblichen Gelatinekapseln kommt ebenfalls nicht in Betracht, da die Kapseln in der Regel nicht wasserdampfdicht sind und somit den Pflanzentrockenextrakt zersetzen und/oder verklumpen würden, so daß die pharmazeutische Qualität wegen undefinierter Bioverfügbarkeit, Freisetzung und/oder Wirksamkeit nicht mehr gewährleistet wäre. Ferner ist die Stabilität derartiger Gelatinekapseln nicht gegeben, da in der Literatur berichtet wurde, daß beispielsweise Quervernetzungen mit der Gelatine auftreten, wenn Pflanzenextrakte in Gelatine verkapselt werden und sich durch Wasseraufnahme des Trockenextraktes gravierende Veränderungen der Inhaltsstoffe ergeben.

Optimal wäre daher beispielsweise eine Drageeformulierung, welche aus einer Mischung aus Calcium und Pflanzentrockenextrakt bestünde. Wie oben angegeben, würden sich bei signifikantem Calciumgehalt ab 500 mg Ca²⁺

zusammen mit den für die Drageeherstellung relativ großen Hilfsstoffmengen jedoch Drageegrößen und -gewichte ergeben, die für Patienten nicht mehr einnehmbar wären.

Als feste Formulierung sind Kombinationspräparate von Calcium mit Vitamin D₃ in Form von Kautabletten, z.B. als Ossofortin® forte Kautabletten der Firma Strathmann AG + Co., Sellhopsweg 1, 22459 Hamburg, bekannt.

Derartige Kautabletten zur unterstützenden Behandlung der Osteoporose weisen folgende Zusammensetzung auf:

Calciumcarbonat 1500,3 mg (entspr. 600 mg Ca⁺⁺), Colecalciferol-Trockenkonzentrat (100 000 I.E./g) 400 I.E., weitere Bestandteile: Xylitol, Maisstärke, Saccharin-Natrium, Aroma, Magnesiumstearat.

Eine Kombination von Calciumpräparaten mit Pflanzenextrakten, welche zur eingangs geschilderten Osteoporoseprophylaxe und/oder -therapie geeignet sein soll, gibt es aus den geschilderten Gründen bislang im Stand der Technik nicht.

Daher ist es Aufgabe der vorliegenden Erfindung, eine pharmazeutische Formulierung zur Verfügung zu stellen, welche sowohl die Vorteile einer Calciumsubstitution und bei Bedarf Vitamin D₃ - Substitution als auch die Vorteile eines Pflanzentrockenextraktes zur Prophylaxe und/oder Behandlung der Osteoporose vereint.

Diese Aufgabe wird durch die kennzeichnenden Merkmale des Anspruchs 1 gelöst. Verwendungstechnisch wird die Aufgabe durch die Merkmale des Anspruchs 14 und verfahrenstechnisch durch die kennzeichnenden Merkmale des Anspruchs 16 gelöst.

Die Erfindung betrifft insbesondere eine pharmazeutische Formulierung aus einem Calciumsalz und einem Pflanzentrockenextrakt, wobei die

pharmazeutische Formulierung einen inneren Preßling aus wenigstens einem Pflanzentrockenextrakt aufweist, der von wenigstens einem Mantel aus wenigstens einem Calciumsalz umhüllt ist.

Mit der erfindungsgemäßen pharmazeutische Formulierung ist es erstmals möglich, mengenmäßig sinnvolle Kombinationen zwischen Osteoporose-wirksamen pflanzlichen Trockenextrakten, wie beispielsweise *Cimicifuga racemosa*, *Belamcanda chinensis*, *Vitex agnus castus* oder *Urtica dioica radix* sowie deren Mischungen, mit Calcium zur Verfügung zu stellen. Hierbei ist es besonders vorteilhaft, daß der Mantel - nicht wie im Stand der Technik üblich - aus Hilfsstoffen besteht, sondern im wesentlichen ausschließlich Wirkstoff, nämlich Calcium, enthält.

Zur Herstellung der Pflanzentrockenextrakte wird vollinhaltlich auf die PCT-Anmeldung der vorliegenden Anmelderin WO 99/47149 verwiesen. Neben den dort angesprochenen Lösungsmitteln ist es jedoch auch noch möglich mit Mischungen aus organisch-wäßrigen Lösungsmitteln, ausschließlich wäßrig oder auch mittels überkritischem CO₂ (z.B. im Falle von *Serenoa repens*) die in Rede stehenden Pflanzen zu extrahieren.

Mit der vorliegenden pharmazeutischen Formulierung wird erreicht, daß die in der Regel sehr hygroskopischen Pflanzenextrakte, welche normalerweise durch Zugabe von wasserbindenden Hilfsstoffen z.B. zu Dragees oder Filmtabletten formuliert werden, mit kleiner Masse und kleinem Volumen, eingebettet in einen Mantel aus einem inerten, vor Feuchtigkeit schützenden Wirkstoff in Form eines Calciumsalzes zur Verfügung gestellt werden können.

Hierdurch wird ein extrem günstiges Verhältnis von Pflanzentrockenextrakt/Calcium zu Hilfsstoffen erzielt, so daß teilweise sogar gänzlich auf Hilfsstoffe, mit Ausnahme geringer Mengen Schmierstoffe, verzichtet werden kann.

Hierdurch ist es erstmals möglich, ein Kombinationspräparat aus einem Pflanzentrockenextrakt, Calciumsalzen und bei Bedarf auch Vitamin D₃ zur Verfügung zu stellen, welches einen Calciumgehalt aufweist, mit der die zur Prophylaxe und/oder Therapie erforderlichen etwa 1000 mg Ca²⁺-Ionen p.d. ohne Gabe zusätzlicher Calciumpräparate erreicht werden können.

Eine bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist dadurch gekennzeichnet daß sie im calciumhaltigen Mantel und/oder im inneren Pflanzentrockenextrakt-Preßling zusätzlich Cholecalciferole, insbesondere Colecalciferol (Vitamin D₃) enthält.

Darüber hinaus kann die pharmazeutische Formulierung zusätzlich wenigstens ein Fluoridsalz, insbesondere Natriumfluorid enthalten, wobei es bevorzugt ist, daß das Fluoridsalz im inneren Preßling vorliegt.

Bevorzugt ist die pharmazeutische Formulierung dadurch gekennzeichnet, daß der Pflanzentrockenextrakt ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Extrakten von: *Vitex agnus castus* (Mönchspfeffer); *Belamcanda chinensis* (Leopardenlilie); *Cimicifuga racemosa* (Traubensilberkerze); *Trifolium pratense* L. (Rotklee); *Oenothera biennis* hom. (Nachtkerze); *Glycine soja* (Sojabohne); *Serenoa repens* (Sägepalme); *Urtica dioica* (Brennnessel), insbesondere dessen Wurzel; *Cucurbita pepo* (Kürbis), insbesondere dessen Samen; *Pygeum africanum*; sowie deren geeignete Mischungen.

Eine bevorzugte Ausführungsform der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Formulierung besteht darin, daß das Calciumsalz ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus:

Calciumcarbonaten; Calciumhydrogencarbonaten; Calciumhalogeniden, insbesondere Calciumchloriden und Calciumjodiden; Calciumphosphaten; Calciumhydrogenphosphaten, insbesondere Calciummonohydrogenphosphat; Dicalciumhydrogenphosphaten,

Calciumlactaten; Calciumlactonaten; Calciumsuccinaten; Calciumtartraten; Calciumgluconaten; weitere; sowie deren geeignete Mischungen.

Die bevorzugte pharmazeutische Formulierung gemäß der vorliegenden Erfindung ist eine Manteltablette, wobei der Mantel ein Preßling aus wenigstens einem Calciumsalz und der Kern ein Preßling aus wenigstens einem der genannten Pflanzentrockenextrakte ist, wobei zusätzlich noch Vitamin D₃ im Kern enthalten sein kann.

Die pharmazeutische Formulierung kann jedoch auch eine Punktablette (Bull-eye-Tablette) sein, bei der der Kern zwar noch vollständig vom Mantel umhüllt ist, jedoch nicht innerhalb des Mantels zentriert sein muß.

Auch ist es möglich, bei der vorliegenden pharmazeutischen Formulierung den Mantel aus mehreren Calciumschichten auszubilden, wobei vorzugsweise jede Schicht ein anderes Calciumsalz enthält.

Eine bevorzugte pharmazeutische Formulierung weist beispielsweise einen Calciumgehalt von ca. 50 bis 1000 mg pro Manteltablette und einen Pflanzentrockenextraktgehalt von ca. 0,5 bis 100 mg auf. Hierdurch ist es möglich, daß mittels einer für den Patienten angenehmen ein- bis dreimaligen Gabe pro Tag die gesamte empfohlene Tagesdosis an Ca²⁺-Ionen von etwa 1000 mg Ca²⁺ bei gleichzeitiger Gabe der erforderlichen Osteoporose-wirksamen Phytoextrakte sowie Vitamin D₃ zugeführt werden kann.

Ferner kann eine bevorzugte pharmazeutische Formulierung einen Polymerfilm als äußere Hülle aufweisen, weil hierdurch das Schluckverhalten und die Ösophagus-Gleitfähigkeit verbessert werden kann. Ferner kann der Polymerfilm Staubabrieb sowie das Eindringen von Feuchtigkeit in den Mantel verhindern. Jedoch ist eine derartige Polymerhülle in der Regel nicht erforderlich.

Die pharmazeutische Formulierung der vorliegenden Erfindung kommt mit wenig bis gar keinem Hilfsstoffen aus. Bei Bedarf können jedoch die in der Galenik üblichen Hilfsstoffe, beispielsweise Sprengmittel, insbesondere solche auf Basis von Stärken und/oder deren Derivaten; Bindemittel, insbesondere mikrokristalline Cellulose, Gummi arabicum; Schmiermittel, insbesondere Stearinsäure und/oder Magnesiumstearat; sowie Gleitmittel, insbesondere Polyethylenglykol, und dgl. verwendet werden.

Bevorzugt eignen sich die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Formulierungen als Arzneimittel zur Behandlung von Osteoporose unterschiedlicher Genesen und besonders bevorzugt zur Prophylaxe und/oder Therapie von Sexualhormonmangel-bedingten Osteoporosen bei Frauen und Männern im fortgeschrittenen Alter.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Formulierungen erfolgt nach folgendem Prinzip:

Zunächst wird ein Kern-Preßling aus einem Pflanzentrockenextrakt hergestellt, wobei der Pflanzentrockenextrakt ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus Extrakten von: *Vitex agnus castus* (Mönchspfeffer); *Belamcanda chinensis* (Leopardenlilie); *Cimicifuga racemosa* (Traubensilberkerze); *Trifolium pratense* L. (Rotklee); *Oenothera biennis* hom. (Nachtkerze); *Glycine soja* (Sojabohne); *Serenoa repens* (Sägepalme); *Urtica dioica* (Brennnessel), insbesondere dessen Wurzel; *Cucurbita pepo* (Kürbis), insbesondere dessen Samen; *Pygeum africanum*; sowie deren geeignete Mischungen.

Dieser Kern wird auf eine erste Teilmenge einer Mantelmischung aus wenigstens einem Calciumsalz transferiert, anschließend wird mit einer zweiten Teilmenge der Mantelmischung aufgefüllt; und die gesamte Formulierung aus Kern und den beiden Teilmengen der calciumsalzhaltigen Mantelmischung zu der pharmazeutischen Formulierung verpreßt. Das Calciumsalz wird ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus:

Calciumcarbonaten; Calciumhydrogencarbonaten; Calciumhalogeniden, insbesondere Calciumchloriden und Calciumjodiden; Calciumphosphaten; Calciumhydrogenphosphaten, insbesondere Calciummonohydrogenphosphat; Dicalciumhydrogenphosphaten, Calciumlactaten; Calciumlactonaten; Calciumsuccinaten; Calciumtartraten; Calciumgluconaten; weitere; sowie deren geeignete Mischungen.

Vorzugsweise wird der Kern auf der ersten Teilmenge der Mantelmischung im wesentlichen zentriert, wodurch eine sogenannte Manteltablette entsteht. Es ist jedoch auch möglich, sogenannte Bull-eye-Tabletten (Punkttabletten) mit nicht zentriertem jedoch umhüllten und zum Teil durchscheinendem Kern herzustellen.

Zur Tablettenpressung werden handelsübliche Tablettenpressen beispielsweise solche der Firmen FETTE, KORSCH und KILIAN verwendet. Besonders geeignet ist beispielsweise eine synchron laufende Doppelrundlaufpresse der Firma MANESTY. Bei der Doppelrundlaufpresse werden die auf dem einen Turm der Rundlaufpresse hergestellt und durch den dazwischenliegenden Transfer- und Zentriermechanismus auf den Turm der Zweiten Rundlaufpresse überführt, wo das Aufpressen des Mantels erfolgt.

Grundsätzlich können die pharmazeutischen Formulierungen der vorliegenden Erfindung jedoch auch mit zwei Rundlaufpressen durchgeführt werden, wobei in einer die Kerne gepreßt werden, während in der zweiten der Mantel aufgepreßt wird.

Der Vorteil zur Herstellung der erfindungsgemäßen Manteltabletten als pharmazeutische Formulierung mittels einer Doppelrundlaufpresse liegt jedoch darin, daß die Kerne in dem ersten Turm der Presse relativ weich vorgepreßt werden können. Die Endkomprimierung im zweiten Turm der

Doppelrundlaufpresse ergibt auf diese Weise eine sehr gute Haftung zwischen Pflanzentrockenextrakt-Kern und Calcium-Mantel.

Eine derart hergestellte Manteltablette weist beispielsweise folgende Zusammensetzung auf:

Mantel:	CaCO ₃	1250 mg (entsprechend 500 mg Ca ²⁺)
	Vitamin D ₃	200 I.E.
Kern:	Cimicifuga racemosa	20 mg
	(Trockenextraktzubereitung)	
Hilfsstoffe:	Magnesiumstearat	8 mg
	Stearinsäure	4 mg
	mikrokristalline Cellulose	40 mg
	Gummi arabicum	50 mg

Die beispielhafte Manteltablette verbindet die Vorteile der oralen Calcium- und Vitamin D₃-Substitution mit der erforderlichen Gabe an Cimicifuga racemosa-Trockenextrakt. Durch orale Applikation von nur 2 Tabletten täglich wird die zur Osteoporoseprophylaxe und/oder -therapie empfohlene Calcium- und Vitamin D₃ - Dosis von ca. 1000 mg Ca²⁺ p.d. bzw. 400 I.E. Vitamin D₃ sowie die erwünschte gleichzeitige Gabe von 40 mg Cimicifuga racemosa Trockenextrakt erreicht.

Selbstverständlich ist es auch möglich und vorteilhaft je nach Indikationsstellung den Trockenextraktkern aus anderen der genannten Phytoextrakte oder auch aus Mischungen unterschiedlicher Extrakte herzustellen. So kann beispielsweise eine auf Prostataleiden abgestimmte erfindungsgemäße Manteltablette im Kern einen *Serenoa repens*-Extrakt enthalten

Ansprüche

1. Pharmazeutische Formulierung aus einem Calciumsalz und einem Pflanzentrockenextrakt,

dadurch gekennzeichnet, daß

die pharmazeutische Formulierung einen inneren Preßling aus wenigstens einem Pflanzentrockenextrakt aufweist, der von wenigstens einem calciumhaltigen Überzug umhüllt ist.

2. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Pflanzentrockenextrakt ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Extrakten von: *Vitex agnus castus* (Mönchspfeffer); *Belamcanda chinensis* (Leopardenlilie); *Cimicifuga racemosa* (Traubensilberkerze); *Trifolium pratense* L. (Rotklee); *Oenothera biennis* hom. (Nachtkerze); *Glycine soja* (Sojabohne); *Serenoa repens* (Sägepalme); *Urtica dioica* (Brennnessel), insbesondere dessen Wurzel; *Cucurbita pepo* (Kürbis), insbesondere dessen Samen; *Pygeum africanum*; sowie deren geeignete Mischungen.

3. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Calciumsalz ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus:

Calciumcarbonaten; Calciumhydrogencarbonaten; Calciumhalogeniden, insbesondere Calciumchloriden und Calciumjodiden; Calciumphosphaten; Calciumhydrogenphosphaten, insbesondere Calciummonohydrogenphosphat; Dicalciumhydrogenphosphaten, Calciumlactaten; Calciumlactonaten; Calciumsuccinaten; Calciumtartraten; Calciumgluconaten; sowie deren geeignete Mischungen.

4. Pharmazeutische Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine Manteltablette ist, wobei der Mantel ein Preßling aus wenigstens einem Calciumsalz und der Kern ein Preßling aus wenigstens einem Pflanzentrockenextrakt ist.

5. Pharmazeutische Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine Punkttablette (Bull-eye-Tablette) ist.
6. Pharmazeutische Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Mantel mehrere Calciumschichten aufweist, wobei vorzugsweise jede Schicht ein anderes Calciumsalz enthält.
7. Pharmazeutische Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß sie einen Calciumgehalt von ca. 50 bis 1000 mg pro Manteltablette und einen Pflanzentrockenextraktgehalt von ca. 0,5 bis 100 mg aufweist.
8. Pharmazeutische Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß sie zusätzlich einen Polymerfilm als äußere Hülle aufweist.
9. Pharmazeutische Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß sie einen Calciumgehalt von 1250 mg Calciumcarbonat (entsprechend ca. 500 mg Ca²⁺) und 200 I.E. Vitamin D3 im Mantel der Manteltablette sowie 20 mg Trockenextraktzubereitung aus *Cimicifuga racemosa* im Kern der Manteltablette aufweist.
10. Pharmazeutische Formulierung, nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß sie im calciumhaltigen Mantel und/oder im inneren Pflanzen-trockenextrakt-Preßling zusätzlich Cholecalciferole, insbesondere Colecalciferol (Vitamin D3) enthält.
11. Pharmazeutische Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß sie zusätzlich wenigstens ein Fluoridsalz, insbesondere Natriumfluorid enthält.
12. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß das Fluoridsalz im inneren Preßling vorliegt.
13. Pharmazeutische Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Hilfsstoffe Sprengmittel, insbesondere solche auf Basis von Stärken und/oder deren Derivaten; Bindemittel, insbesondere mikrokristalline Cellulose, Gummi arabicum; Schmiermittel,

insbesondere Stearinsäure und/oder Magnesiumstearat; sowie Gleitmittel, insbesondere Polyethylenglykol, aufweist.

14. Verwendung der pharmazeutischen Formulierung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 13 als Arzneimittel zur Behandlung von Osteoporosen unterschiedlicher Genese.

15. Verwendung nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß die pharmazeutische Formulierung als Arzneimittel zur Behandlung von Sexualhormonmangelbedingten Osteoporosen zur Prävention und zur Behandlung hormonell bedingter Altersbeschwerden, insbesondere klimakterische Beschwerden, Prostataleiden; und damit einhergehenden kardiovaskulären Erkrankungen und auch Lipidstoffwechselstörungen sowie insbesondere mit Calciummangel einhergehenden Erkrankungen, eingesetzt wird.

16. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Formulierung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 und 6 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß

man einen Kern-Preßling aus einem Pflanzentrockenextrakt herstellt, wobei der Pflanzentrockenextrakt ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus Extrakten von: *Vitex agnus castus* (Mönchspfeffer); *Belamcanda chinensis* (Leopardenlilie); *Cimicifuga racemosa* (Traubensilberkerze); *Trifolium pratense* L. (Rotklee); *Oenothera biennis* hom. (Nachtkerze); *Glycine soja* (Sojabohne); *Serenoa repens* (Sägepalme); *Urtica dioica* (Brennnessel), insbesondere dessen Wurzel; *Cucurbita pepo* (Kürbis), insbesondere dessen Samen; *Pygeum africanum*; sowie deren geeignete Mischungen;

man den Kern auf eine erste Teilmenge einer Mantelmischung aus wenigstens einem Calciumsalz transferiert, anschließend mit einer zweiten Teilmenge der Mantel-mischung auffüllt; und

man die gesamte Formulierung aus Kern und den beiden Teilmengen der calciumsalzhaltigen Mantelmischung zu der pharmazeutischen Formulierung verpreßt;

wobei das Calciumsalz ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus:

Calciumcarbonaten; Calciumhydrogencarbonaten; Calciumhalogeniden, insbesondere Calciumchloriden und Calciumjodiden; Calciumphosphaten; Calciumhydrogenphosphaten, insbesondere Calciummonohydrogenphosphat; Dicalciumhydrogenphosphaten, Calciumlactaten; Calciumlactonaten; Calciumsuccinaten; Calciumtartraten; Calciumgluconaten; sowie deren geeignete Mischungen.

17. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß man den Kern auf der ersten Teilmenge der Man-telmischung zentriert.

18. Verfahren nach Anspruch 16 oder 17, dadurch gekennzeichnet, daß man als Hilfsstoffe Sprengmittel, insbesondere solche auf Basis von Stärken und/oder deren Derivaten; Bindemittel, insbesondere mikrokristalline Cellulose, Gummi arabicum; Schmiermittel, insbesondere Stearinsäure und/oder Magnesiumstearat; sowie Gleitmittel, insbesondere Polyethylenglykol, verwendet.

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft eine pharmazeutische Formulierung aus einem Calciumsalz und einem Pflanzentrockenextrakt, welche als Manteltablette ausgebildet ist, wobei sie einen Kern aus wenigstens einem Pflanzentrockenextrakt aufweist, der von wenigstens einem Mantel aus wenigstens einem Calciumsalz umhüllt ist. Die Pflanzenextrakte für den Kern können ausgewählt werden aus: *Vitex agnus castus* (Mönchspfeffer); *Belamcanda chinensis* (Leopardenlilie); *Cimicifuga racemosa* (Traubensilberkerze); *Trifolium pratense* L (Rotklee); *Oenothera biennis* hom. (Nachtkerze); *Glycine soja* (Sojabohne); *Serenoa repens* (Sägepalme); *Urtica dioica* (Brennnessel); insbesondere dessen Wurzel; *Cucurbita pepo* (Kürbis); insbesondere dessen Samen; *Pygeum africanum* sowie deren geeignete Mischungen.