

(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. Juni 2012 (28.06.2012)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2012/085018 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61K 9/20 (2006.01) *A61K 47/38* (2006.01)
A61K 9/22 (2006.01) *A61K 36/16* (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01) *A61K 36/38* (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2011/073499

(22) Internationales Anmeldedatum:
21. Dezember 2011 (21.12.2011)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
02142/10 21. Dezember 2010 (21.12.2010) CH

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **MEPHA GMBH** [CH/CH]; Dornacherstrasse 114, Postfach 445, CH-4147 Aesch (CH). **MAX ZELLER SÖHNE AG** [CH/CH]; Seeblickstrasse 4, CH-8590 Romanshorn (CH).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **SPITZ, Marco** [DE/DE]; Birkenweg 2, 79589 Binzen (DE).

(74) Anwalt: **BECKER, Konrad**; Aeschenvorstadt 24, Postfach 318, CH-4010 Basel (CH).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,

AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, 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, MD, 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, 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)
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eingehen (Regel 48 Absatz 2 Buchstabe h)



WO 2012/085018 A1

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING ACTIVE VEGETABLE SUBSTANCES

(54) Bezeichnung : PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNG ENTHALTEND PFLANZLICHE WIRKSTOFFE

(57) Abstract: The invention relates to a pharmaceutical composition containing active vegetable substances and a mixture made of a polymeric water-soluble and a polymeric water-insoluble matrix forming agent. Said pharmaceutical composition is suitable for the oral administration of active vegetable substances with delayed release.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend pflanzliche Wirkstoffe und ein Gemisch aus einem polymeren wasserlöslichen und einem polymeren wasserunlöslichen Matrixbildner. Diese pharmazeutische Zusammensetzung ist geeignet zur oralen Verabreichung von pflanzlichen Wirkstoffen mit verzögerter Freisetzung.

Pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend pflanzliche Wirkstoffe

Die vorliegende Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung in fester Form zur oralen Verabreichung von pflanzlichen Wirkstoffen mit verzögerter Freisetzung.

- 5 Eine Möglichkeit, die Freisetzung eines Wirkstoffes in einer festen pharmazeutischen Zusammensetzung zu verlangsamen, ist die Einbettung des Wirkstoffes in eine Polymermatrix. Die Verzögerung bzw. Verlangsamung der Freisetzung des Wirkstoffes ist abhängig von der Wahl der Matrixbildner, der Wahl zusätzlicher Hilfsstoffe, der Löslichkeit des Wirkstoffes und der prozentualen Anteile der einzelnen Komponenten in der festen
- 10 pharmazeutischen Zusammensetzung. Im Allgemeinen erfolgt die Freisetzung eines in eine Matrix eingebetteten Wirkstoffes, beispielsweise in Form einer Tablette, mit konstanter Rate, also linear.

- Bekannte Arzneimittel mit in einer Polymermatrix eingebauten Wirkstoffen enthalten
- 15 üblicherweise synthetisch hergestellte einheitliche chemische Verbindungen als Wirkstoffe. Phyto-Arzneimittel zur oralen Anwendung mit verlangsamter Freisetzung sind jedoch nicht bekannt. Die verlangsamte Freisetzung von pharmakologisch wirksamen Substanzen aus Pflanzen, Pflanzenbestandteilen, pflanzlichen Extrakten und Ölen (nachfolgend als pflanzliche Wirkstoffe bezeichnet) aus festen pharmazeutischen Zusammensetzungen stellt
- 20 aus galenischer Sicht eine besondere Herausforderung dar, weil die Arzneimittel auf pflanzlicher Basis ein Gemisch verschiedener Wirksubstanzen mit unterschiedlichen Lösungseigenschaften darstellen. Nicht retardierte pflanzliche Zubereitungen führen zwar zu einer raschen Wirksamkeit, die aber nur begrenzt anhält. Es ist daher für den Patienten erwünscht, die Wirksamkeit auf einen längeren Zeitraum auszudehnen.

- 25 Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, eine pharmazeutische Zusammensetzung in fester Form zur oralen Verabreichung von pflanzlichen Wirkstoffen mit verzögerter Freisetzung bereitzustellen, welche die gewünschten pharmakologisch aktiven Bestandteile mit konstanter oder beinahe konstanter Rate freisetzt. Dabei werden vorteilhafterweise
- 30 mindestens 80% der pflanzlichen Wirkstoffe nach 6-12 Stunden freigesetzt.

Die Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung in fester Form zur oralen Verabreichung von pflanzlichen Wirkstoffen mit verzögerter Freisetzung umfassend eine

pflanzliche Zubereitung enthaltend die pharmakologisch wirksamen Substanzen und ein Gemisch aus einem wasserlöslichen und einem wasserunlöslichen polymeren Matrixbildner.

Als feste Formen zur oralen Verabreichung werden Tabletten, Minitabletten, Pellets, 5 Filmtabletten, Kapseln, beispielsweise Weichgelatine-Kapseln, und verwandte Formen in Betracht gezogen, insbesondere Tabletten, Minitabletten, und Pellets, bevorzugt Tabletten.

In Betracht gezogene pflanzliche Bestandteile sind z.B. Wurzeln (z.B. Enzianwurzel), Wurzelstöcke, Rinden (z.B. Weidenrinde), Blüten (z.B. Melissenblüten), Blätter (z.B. 10 Brennesselblätter), Samen (z.B. Indische Flohsamenschalen, Leinsamen) und Blätter mit Blüten.

In Betracht gezogene pflanzliche Extrakte und Extraktkombinationen sind Hypericum-Extrakt (Johanniskraut), Ginkgo Biloba-Extrakt, Traubenkern-Extrakt, Passionsblumen-Extrakt, 15 Birkenblätter-Extrakt, Brennesselwurzel-Extrakt, Efeu-Extrakt, Silberdistel-Extrakt, Teufelskralle-Extrakt, Echinacea-Extrakt, Enzianwurzel-Extrakt, Sägepalmenfrüchte-Extrakt, Weissdorn-Extrakt, Melissenblätter-Extrakt, Hamamelisblätter-Extrakt, Harongarinden-Extrakt, Agnus castus-Extrakt, Cimicifuga racemosa-Extrakt, Baldrianwurzel-Extrakt, Hopfen-Extrakt, Petasites hybridus-Extrakt, Rosskastanien-Extrakt, Wolfstrappkraut-Extrakt und 20 Kombinationen davon, bevorzugt Hypericum-Extrakt und Ginkgo Biloba-Extrakt.

In Betracht gezogene pflanzliche Öle sind z.B. Nachtkerzenöl, Borretschsamenöl, Mentholöl und Kamillenöl.

25 Bevorzugt ist eine erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend einen Pflanzen-Extrakt, insbesondere Hypericum-Extrakt. Gleichermassen bevorzugt ist eine erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend einen Ginkgo Biloba-Extrakt.

30 Wird ein wasserunlöslicher Matrixbildner eingesetzt, so wird eine beinahe gleichmässig retardierte Freisetzung beobachtet werden. Je nach Wahl des wasserunlöslichen Matrixbildners kann es aber schwierig sein, den gesamten oder beinahe den ganzen Wirkstoff aus der festen pharmazeutischen Zubereitung freizusetzen. Wird ein wasserlöslicher Matrixbildner eingesetzt, ist die Freisetzung zwar vollständig, aber die

Verlangsamung der Freisetzung gegenüber einer festen pharmazeutischen Zubereitung ohne Matrixbildner nicht besonders hoch, selbst wenn der Anteil des Matrixbildners an der pharmazeutischen Zusammensetzung 50% oder mehr beträgt.

- 5 Erfindungsgemäss werden daher polymere Matrixbildner in Form eines Gemisches aus polymeren wasserlöslichen und wasserunlöslichen Matrixbildnern eingesetzt.

10 Polymere wasserlösliche Matrixbildner sind beispielsweise Hydroxypropylmethylcellulose (Hypromellose, HPMC), Hydroxypropylcellulose (HPC), Poloxamere, Polyvinylpyrrolidon (Povidon) und dergleichen. HPMC ist ein Gemisch alkylsubstituierter Cellulose mit unterschiedlichem Polymerisationsgrad und unterschiedlichem Substitutionsgrad durch Methyl- und 2-Hydroxypropyl-Gruppen, und ist kommerziell in verschiedenen Viskositäten erhältlich, beispielsweise als MethocelTM der Firma Colorcon. Poloxamere sind Blockcopolymerer aus Ethylenoxid und Propylenoxid, als pharmazeutisch einsetzbare
15 Matrixbildner unter den Handelsnamen LutrolTM bekannt.

Als polymere wasserunlösliche Matrixbildner werden beispielsweise Ethylcellulose (beispielsweise unter dem Handelsnamen EthocelTM der Fa. Colorcon erhältlich), Vinylpyrrolidon/Vinylacetat-Copolymere oder Polyvinylpyrrolidon/Polyvinylacetat-Mischungen
20 (beispielsweise Kollidon SRTM), Polyacrylsäure-Copolymere, (z.B. CarbopolTM, Polymere von Acrylsäure mit Polyalkenylether, z.B. mit Allyl-pentaerthrit, oder mit Divinylglycol) oder Polymethacrylsäureester bzw. Methacrylsäureester-Copolymere, z.B. EudragitTM NM 30 D, in Betracht gezogen. Die genannten wasserunlöslichen Polymere und Copolymere werden
25 üblicherweise als filmbildende Mittel zum Überzug von Tabletten, Kapseln und dergleichen verwendet.

Durch den Einsatz von Mischungen der genannten polymeren wasserlöslichen und wasserunlöslichen Matrixbildner wird die Wirkstofffreisetzung verlangsamt, aber
überraschenderweise der Wirkstoff doch vollständig aus den festen pharmazeutischen
30 Zubereitungen freigesetzt. Die gewünschte Freisetzungsrage kann durch geeignete Mischungsverhältnisse beeinflusst werden, wobei gleichzeitig auch sichergestellt werden kann, dass die Freisetzung linear oder beinahe linear erfolgt. In solchen Mischungen ist das Verhältnis von wasserlöslichem zu wasserunlöslichem Matrixbildner zwischen 15:85 und

85:15, bevorzugt zwischen 25:75 und 75:25, besonders bevorzugt zwischen 35:65 und 65:35.

5 Besonders bevorzugte pharmazeutische Zusammensetzungen enthalten pflanzliche Anteile von über 50%, bevorzugt über 60% und besonders bevorzugt über 65%, und den Matrixbildner oder das Gemisch der Matrixbildner zu einem Anteil von 15 bis 50%, bevorzugt 25 bis 35%, ganz besonders bevorzugt um 30%.

10 Die erfindungsgemässen pharmazeutischen Zusammensetzungen enthalten gegebenenfalls Hilfsstoffe, beispielsweise für feste orale Darreichungsformen übliche Trägerstoffe, z.B. mikrokristalline Cellulose, Siliziumdioxid, Xanthan, Magnesiumaluminiumsilikat, Calciumsilikat, Calciumphosphate, Magnesiumphosphate, Aluminiumoxid oder Titandioxid; Verdüner, z.B. Calciumcarbonat, Calciumsulfat, hydrogeniertes vegetabiles Öl, Kaolin, Magnesiumcarbonat, tribasisches Calciumphosphat, Talkum oder Natriumchlorid; Gleitmittel, 15 z.B. kolloidales Siliziumdioxid, Stärke oder Talkum; Formentrennmittel, z.B. Calciumstearat, Zinkstearat, Magnesiumstearat, Stearinsäure, Fumarsäure, Glycerinmonostearat, Glycerinpalmitostearat, Mineralöl, Natriumbenzoat, Natriumlaurylsulfat, Natriumstearyl-fumarat, Talkum, gehärtetes Ricinusöl oder hydrogeniertes Castoröl; Farbpigmente, z.B. Titandioxid, Eisenoxide, Indigotin verlackt oder Erythrosin verlackt; Zucker, z.B. Mannit, 20 Sorbit, Dextrine, Maltodextrine, Inosit, Isomalt, Lactit, Maltit und Xylit; und andere Geschmacksstoffe, beispielsweise Aromen oder künstliche Süsstoffe, z.B. Acesulfam, Aspartam, Cyclamat, Saccharin, Sucralose oder Thaumatin. Weitere in Betracht gezogene Hilfsstoffe sind Polyhydroxyverbindungen, beispielsweise Ethylenglykol, Propylenglykol oder Butylenglykol, Diethylenglykol, Triethylenglykol, Tetraethylenglykol und Poylethylenglykol, 25 Glycerin oder teilweise mit Ethylenoxid veretherte Glycerinderivate.

Die erfindungsgemässen pharmazeutischen Zusammensetzungen können ferner Hilfsstoffe enthalten, die durch ihre gute Löslichkeit Poren in der polymeren Matrix bilden. Als solche „Porenbildner“ kommen in der Regel wasserlösliche Substanzen in Betracht, wie z.B. Zucker, 30 beispielsweise Mannit, Sorbit, Isomalt, Glucose, Saccharose, Maltit und Erythrit.

Durch die Kombination eines wasserlöslichen mit einem wasserunlöslichen Matrixbildner, gegebenenfalls in Verbindung mit einem Porenbildner und weiteren Tablettierhilfsstoffen, lassen sich hochdosierte Zubereitungen von pflanzlichen Extrakten wie Hypericum mit einem

Extraktanteil von mehr als 50% in der Tablette beliebig stark retardieren und gleichzeitig ein bevorzugtes Freisetzungsprofil einstellen.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung, schränken sie aber in keiner Weise ein.

5

Vergleichsbeispiel 1:

Herstellung einer erfindungsgemässen Zusammensetzung enthaltend Hypericum-Extrakt und Kollidon® SR, einen wasserunlöslichen polymeren Matrixbildner

10 *Zusammensetzung*

Substanz	Ansatzmenge [g]	Menge pro Tablette [mg]	Anteil
Hypericum-Extrakt	750.00	500.00	69.44%
Kollidon® SR (= Polyvinylacetat-Polyvinylpyrrolidon-Blend)	283.05	188.70	26.21%
Aerosil® 200 (Siliziumdioxid)	10.80	7.20	1.00%
Talkum	30.75	20.50	2.85%
Magnesiumstearat	5.40	3.60	0.50%
Total	1080.00	720.00	100.00%

Herstellung

Hypericum-Extrakt wird zusammen mit Kollidon® SR, Aerosil® 200 und Talk für 10 Minuten in einem Freifallmischer gemischt. Nach Zugabe von Magnesiumstearat wird erneut für 15 5 Minuten gemischt. Die fertige Mischung wird auf einer Exzenterpresse vom Typ Kilian SP 300 zu ovalen Tabletten mit einer Bruchfestigkeit von 200 N verpresst.

Wirkstofffreisetzung

Die Wirkstofffreisetzung aus der Tablette wurde in Puffer pH 7.2 über einen Zeitraum von 20 10 Stunden bestimmt. Gemessen wurde dabei die Freisetzung von Hypericin.

- 6 -

Zeit [Std]	Wirkstoff- freisetzung [%]
0	0
1	19.5
2	28.0
3	34.2
4	40.4
5	42.9
6	45.1
7	45.9
8	46.5
9	46.8
10	47.1

Aus der Tabelle ist ersichtlich, dass der Wirkstoff selbst nach 10 Stunden nur unzureichend freigesetzt wurde (< 50%).

5

Vergleichsbeispiel 2:

Herstellung einer erfindungsgemässen Zusammensetzung enthaltend Hypericum-Extrakt und Carbopol, einen wasserunlöslichen polymeren Matrixbildner

10 *Zusammensetzung*

Substanz	Ansatzmenge [g]	Menge pro Tablette [mg]	Anteil
Hypericum-Extrakt	1000.00	500.00	73.75%
Carbopol® 71G NF (= Carbomer Homopolymer Typ A)	300.00	150.00	22.12%
Aerosil® 200 (Siliziumdioxid)	6.00	3.00	0.44%
Talkum	41.00	20.50	3.02%
Magnesiumstearat	9.00	4.50	0.66%
Total	1356.00	678.00	100.00%

Herstellung

Hypericum-Extrakt wird zusammen mit Carbopol® 71G NF, Aerosil® 200 und Talk für 10 Minuten in einem Freifallmischer gemischt. Nach Zugabe von Magnesiumstearat wird erneut für 5 Minuten gemischt. Die fertige Mischung wird auf einer Exzenterpresse vom Typ 5 Kilian SP 300 zu ovalen Tabletten mit einer Bruchfestigkeit von 180 N verpresst.

Wirkstofffreisetzung

Die Wirkstofffreisetzung aus der Tablette wurde in Puffer pH 7.2 über einen Zeitraum von 10 Stunden bestimmt. Gemessen wurde dabei die Freisetzung von Hypericin.

10

Zeit [Std]	Wirkstoff- freisetzung [%]
0	0
1	3.3
2	5.1
3	8.8
4	14.8
5	22.7
6	31.8
7	37.2
8	39.5
9	40.6
10	40.8

Aus der Tabelle ist ersichtlich, dass der Wirkstoff selbst nach 10 Stunden nur unzureichend freigesetzt wurde (ca. 40%).

15 Vergleichsbeispiel 3:

Herstellung einer erfindungsgemässen Zusammensetzung enthaltend Hypericum-Extrakt und Methocel®, einen wasserlöslichen polymeren Matrixbildner

20

Zusammensetzung

Substanz	Ansatzmenge [g]	Menge pro Tablette [mg]	Anteil
Hypericum-Extrakt	750.00	500.00	69.44%
Methocel® K 100 M CR (= Hydroxymethylpropylcellulose)	283.05	188.70	26.21%
Aerosil® 200 (Siliziumdioxid)	10.80	7.20	1.00%
Talkum	30.75	20.50	2.85%
Magnesiumstearat	5.40	3.60	0.50%
Total	1080.00	720.00	100.00%

Herstellung

- 5 Hypericum-Extrakt wird zusammen mit Methocel® K 100 M CR, Aerosil® 200 und Talk für 10 Minuten in einem Freifallmischer gemischt. Nach Zugabe von Magnesiumstearat wird erneut für 5 Minuten gemischt. Die fertige Mischung wird auf einer Exzenterpresse vom Typ Kilian SP 300 zu ovalen Tabletten mit einer Bruchfestigkeit von 200 N verpresst.

Wirkstofffreisetzung

- 10 Die Wirkstofffreisetzung aus der Tablette wurde in Puffer pH 7.2 über einen Zeitraum von 10 Stunden bestimmt. Gemessen wurde dabei die Freisetzung von Hypericin.

Zeit [Std]	Wirkstoff- freisetzung [%]
0	0
1	3.1
2	32.2
3	84.1
4	95.8
5	99.0
6	100.1
7	101.0
8	100.8
9	100.5
10	101.1

Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, wurde der Wirkstoff bereits nach 3 Stunden zu über 80% freigesetzt.

5 Beispiel 1:

Herstellung einer erfindungsgemässen Zusammensetzung enthaltend Hypericum-Extrakt, Kollidon® SR und Methocel® K4 M CR, ein Gemisch aus einem wasserlöslichen und einem wasserunlöslichen polymeren Matrixbildner.

10 *Zusammensetzung*

Substanz	Ansatzmenge [g]	Menge pro Tablette [mg]	Anteil
Hypericum-Extrakt	1000.00	500.00	65.45%
Kollidon® SR (= Polyvinylacetat-Polyvinylpyrrolidon-Blend)	226.40	113.20	14.82%
Methocel® K 4 M CR (= Hydroxymethylpropylcellulose)	204.20	102.10	13.36%
Mannitol	37.40	18.70	2.45%
Aerosil® 200 (Siliziumdioxid)	9.40	4.70	0.62%
Talkum	40.00	20.00	2.62%
Magnesiumstearat	10.60	5.30	0.69%
Total	1528.00	764.00	100.00%

Herstellung

Hypericum-Extrakt wird zusammen mit Kollidon® SR, Methocel® K 4 M CR, Mannitol, Aerosil® 200 und Talk für 10 Minuten in einem Freifallmischer gemischt. Nach Zugabe von

15 Magnesiumstearat wird erneut für 5 Minuten gemischt. Die fertige Mischung wird auf einer Exzenterpresse vom Typ Kilian SP 300 zu ovalen Tabletten mit einer Bruchfestigkeit von 220 N verpresst.

Wirkstofffreisetzung

20 Die Wirkstofffreisetzung aus der Tablette wurde in Puffer pH 7.2 über einen Zeitraum von 12 Stunden bestimmt. Gemessen wurde dabei die Freisetzung von Hypericin.

- 10 -

Zeit [Std]	Wirkstoff- freisetzung [%]
0	0
1	9.0
2	14.9
3	22.4
4	34.9
5	46.4
6	55.1
8	71.0
10	81.7
11	85.9
12	89.6

Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, wurden 81.7 % des Wirkstoffes nach 10 Stunden freigesetzt.

5 Beispiel 2:

Herstellung einer erfindungsgemässen Zusammensetzung enthaltend Hypericum-Extrakt, Kollidon[®] SR und Methocel[®] K 15 M CR, ein Gemisch aus einem wasserlöslichen und einem wasserunlöslichen polymeren Matrixbildner

10 *Zusammensetzung*

Substanz	Ansatzmenge [g]	Menge pro Tablette [mg]	Anteil
Hypericum-Extrakt	10000.00	500.00	65.45%
Kollidon [®] SR (= Polyvinylacetat- Polyvinylpyrrolidon-Blend)	2460.00	123.00	16.10%
Methocel [®] K 15 M CR (= Hydroxymethylpropylcellulose)	2220.00	111.00	14.53%
Aerosil [®] 200 (Siliziumdioxid)	94.00	4.70	0.62%
Talkum	400.00	20.00	2.62%
Magnesiumstearat	106.00	5.30	0.67%
Total	15280.00	764.00	100.00%

Herstellung

Hypericum-Extrakt wird zusammen mit Kollidon® SR, Methocel® K 15 M CR, Aerosil® 200 und Talk für 10 Minuten in einem Freifallmischer gemischt und anschliessend auf einem Kompaktor (Typ Alexanderwerk) mit einer Kraft von 5 kN/cm kompaktiert. Das Kompaktat
5 wird durch 1.0 mm gebrochen und anschliessend mit Magnesiumstearat für 5 Minuten gemischt. Die fertige Mischung wird auf einer Rundläufertablettenpresse vom Typ Korsch XL 100 zu ovalen Tabletten mit einer Bruchfestigkeit von 150-160 N verpresst.

Wirkstofffreisetzung

10 Die Wirkstofffreisetzung aus der Tablette wurde in Puffer pH 7.2 über einen Zeitraum von 12 Stunden bestimmt. Gemessen wurde dabei die Freisetzung von Hypericin.

Zeit [Std]	Wirkstoff- freisetzung [%]
0	0
1	12.8
2	22.1
3	31.8
4	41.9
5	55.5
6	67.6
7	79.9
8	92.0
9	98.8
10	100.1

Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, wurden nach 8 Stunden 92.0% des Wirkstoffes
15 freigesetzt.

Beispiel 3:

Herstellung einer erfindungsgemässen Zusammensetzung enthaltend Gingko Biloba-Extrakt, Kollidon® SR und Methocel® K 4 M CR, ein Gemisch aus einem wasserlöslichen und einem
20 wasserunlöslichen polymeren Matrixbildner

Zusammensetzung

Substanz	Ansatzmenge [g]	Menge pro Tablette [mg]	Anteil
Ginkgo Biloba-Extrakt	600.00	240.00	55.81%
Kollidon® SR (= Polyvinylacetat-Polyvinylpyrrolidon-Blend)	207.50	83.00	19.30%
Methocel® K 4 M CR (= Hydroxymethylpropylcellulose)	200.00	80.00	18.60%
Mannit	25.00	10.00	2.33%
Aerosil® 200 (Siliziumdioxid)	7.50	3.00	0.70%
Talkum	25.00	10.00	2.33%
Magnesiumstearat	10.00	4.00	0.93%
Total	1075.00	430.00	100.00%

Herstellung

- Ginkgo Biloba-Extrakt wird zusammen mit Kollidon® SR, Methocel® K 4 M CR, Mannit, Aerosil® 200 und Talk für 10 Minuten in einem Freifallmischer gemischt. Nach Zugabe von Magnesiumstearat wird erneut für 5 Minuten gemischt. Die fertige Mischung wird auf einer Exzenterpresse vom Typ Kilian SP 300 zu ovalen Tabletten mit einer Bruchfestigkeit von 150 N verpresst.

10 *Wirkstofffreisetzung*

Die Wirkstofffreisetzung aus der Tablette wurde in Puffer pH 7.2 über einen Zeitraum von 12 Stunden bestimmt.

15

20

- 13 -

Zeit [Std]	Wirkstoff- freisetzung [%]
0	0
1	3.5
2	11.0
3	17.8
4	25.5
5	33.2
6	43.5
8	58.4
10	77.0
11	89.6
12	95.7

Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, wurden nach ca. 10 ½ Stunden etwa 80% Wirkstoff freigesetzt.

5

Beispiel 4:

Herstellung einer erfindungsgemässen Zusammensetzung enthaltend Ginkgo Biloba-Extrakt, Kollidon® SR und Methocel® K 100 M CR, ein Gemisch aus einem wasserlöslichen und einem wasserunlöslichen polymeren Matrixbildner

10

Zusammensetzung

Substanz	Ansatzmenge [g]	Menge pro Tablette [mg]	Anteil
Ginkgo Biloba-Extrakt	1200.00	240.00	72.73%
Kollidon® SR (= Polyvinylacetat- Polyvinylpyrrolidon-Blend)	300.00	60.00	18.18%
Methocel® K 100 M CR (= Hydroxymethylpropylcellulose)	100.00	20.00	6.06%
Aerosil® 200 (Siliziumdioxid)	15.00	3.00	0.91%
Talkum	20.00	4.00	1.21%
Magnesiumstearat	15.00	3.00	0.91%
Total	1650.00	330.00	100.00%

Herstellung

Ginkgo Biloba-Extrakt wird zusammen mit Kollidon® SR, Methocel® K 100 M CR, Aerosil® 200 und Talk für 10 Minuten in einem Freifallmischer gemischt. Nach Zugabe von Magnesiumstearat wird erneut für 5 Minuten gemischt. Die fertige Mischung wird auf einer Rundläuferpresse vom Typ Korsch XL 100 zu ovalen Tabletten mit einer Bruchfestigkeit von 120 N verpresst.

Wirkstofffreisetzung

Die Wirkstofffreisetzung aus der Tablette wurde in Puffer pH 7.2 über einen Zeitraum von 12 Stunden bestimmt.

Zeit [Std]	Wirkstoff- freisetzung [%]
0	0
1	7.5
2	18.2
3	33.3
4	48.6
5	67.0
6	87.5
8	94.1
10	98.0
11	99.6
12	100.1

Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, wurden nach 6 Stunden 87.5% des Wirkstoffs freigesetzt.

Ansprüche

1. Pharmazeutische Zusammensetzung in fester Form zur oralen Verabreichung von pflanzlichen Wirkstoffen mit verzögerter Freisetzung umfassend eine pflanzliche Zubereitung
5 enthaltend die pharmakologisch wirksamen Substanzen und ein Gemisch aus einem polymeren wasserlöslichen und einem polymeren wasserunlöslichen Matrixbildner.
2. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Anspruch 1 enthaltend als pflanzliche Zubereitung einen pflanzlichen Extrakt oder eine pflanzliche Extraktkombination.
10
3. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Anspruch 1 enthaltend Hypericum-Extrakt.
4. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Anspruch 1 enthaltend Ginkgo Biloba-
15 Extrakt.
5. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 4 enthaltend einen Porenbildner.
- 20 6. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5 enthaltend einen oder mehrere polymere wasserlösliche Matrixbildner ausgewählt aus Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Poloxamer und Polyvinylpyrrolidon.
- 25 7. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5 enthaltend einen oder mehrere polymere wasserunlösliche Matrixbildner ausgewählt aus Ethylcellulose, Vinylpyrrolidon/Vinylacetat-Copolymer, Polyvinylpyrrolidon/Polyvinylacetat-Mischung, Polyacrylsäure-Copolymer, Polymer von Acrylsäure mit Polyalkenylether, Polymethacrylsäureester-Copolymer und Methacrylsäureester-Copolymer.
- 30 8. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 7 enthaltend die pflanzliche Zubereitung zu einem Anteil von über 50%.
9. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 7 enthaltend die pflanzliche Zubereitung zu einem Anteil von über 65%.

10. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 9 in Form einer Tablette.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2011/073499

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 INV. A61K9/20 A61K9/22 A61K47/26 A61K47/32 A61K47/38
 A61K36/16 A61K36/38
 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

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, CHEM ABS Data, 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.
X	WO 00/74656 A1 (BIO DAR LTD [IL]; BLATT YOAV [IL]; KIMMELMAN EUGENE [IL]; COHEN DAVID) 14 December 2000 (2000-12-14) examples 1,2 page 10, line 1 - line 5 -----	1-4,6-10
X	WO 99/06030 A1 (FARMO NAT LTD [IL]; FRIEDMAN MARK M [IL]; FRIEDMAN MICHAEL [IL]; LEVIN) 11 February 1999 (1999-02-11) claims 1-10,23 examples 6-11 -----	1-3,5,7,10
X	CN 100 341 522 C (JINAN HUANUO MEDICINE TECHNOLO [CN]) 10 October 2007 (2007-10-10) examples 1-7 claims -----	1,2,4-6
	-/--	

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

<p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>
---	---

Date of the actual completion of the international search 3 May 2012	Date of mailing of the international search report 14/05/2012
---	--

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 Kollmannsberger, M
--	--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2011/073499

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2009/038340 A1 (DONG A PHARM CO LTD [KR]; YOO MOO-HI [KR]; KIM JEONG-HOON [KR]; JANG S) 26 March 2009 (2009-03-26) examples 1-10 -----	1,2,5-7, 10
X	EP 2 149 377 A1 (VELLEJA RES SRL [IT]) 3 February 2010 (2010-02-03) claims examples 1,5 -----	1-4,6, 8-10
X	WO 99/32130 A1 (KREWEL MEUSELBACH GMBH [DE]; SCHIERSTEDT DETLEF [DE]) 1 July 1999 (1999-07-01) examples 17-21 -----	1-4,6,10
X	WO 2007/030902 A2 (CELLOFARM LTDA [BR]; DE ALMEIDA ELCEMAR [BR]) 22 March 2007 (2007-03-22) example 1 -----	1,2,5,6, 10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No PCT/EP2011/073499

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 0074656	A1	14-12-2000	AT 342049 T	15-11-2006
			AU 5099400 A	28-12-2000
			DE 60031307 T2	24-05-2007
			EP 1278514 A1	29-01-2003
			ES 2273697 T3	16-05-2007
			US 6340478 B1	22-01-2002
			WO 0074656 A1	14-12-2000
WO 9906030	A1	11-02-1999	AU 9015798 A	22-02-1999
			EP 1017369 A1	12-07-2000
			US 5942244 A	24-08-1999
			WO 9906030 A1	11-02-1999
CN 100341522	C	10-10-2007	NONE	
WO 2009038340	A1	26-03-2009	KR 20090031011 A	25-03-2009
			WO 2009038340 A1	26-03-2009
EP 2149377	A1	03-02-2010	EP 2149377 A1	03-02-2010
			WO 2010012434 A1	04-02-2010
WO 9932130	A1	01-07-1999	AU 2414399 A	12-07-1999
			DE 19814014 A1	30-09-1999
			EP 1037647 A1	27-09-2000
			ES 2162495 T3	16-12-2001
			JP 2001526236 A	18-12-2001
			US 6472439 B1	29-10-2002
			WO 9932130 A1	01-07-1999
WO 2007030902	A2	22-03-2007	BR PI0504985 A	04-09-2007
			WO 2007030902 A2	22-03-2007

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES		
INV.	A61K9/20 A61K36/16	A61K9/22 A61K36/38
	A61K47/26	A61K47/32 A61K47/38
ADD.		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
B. RECHERCHIERTER GEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) A61K		
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, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 00/74656 A1 (BIO DAR LTD [IL]; BLATT YOAV [IL]; KIMMELMAN EUGENE [IL]; COHEN DAVID) 14. Dezember 2000 (2000-12-14) Beispiele 1,2 Seite 10, Zeile 1 - Zeile 5 -----	1-4,6-10
X	WO 99/06030 A1 (FARMO NAT LTD [IL]; FRIEDMAN MARK M [IL]; FRIEDMAN MICHAEL [IL]; LEVIN) 11. Februar 1999 (1999-02-11) Ansprüche 1-10,23 Beispiele 6-11 -----	1-3,5,7,10
X	CN 100 341 522 C (JINAN HUANUO MEDICINE TECHNOLO [CN]) 10. Oktober 2007 (2007-10-10) Beispiele 1-7 Ansprüche -----	1,2,4-6
	-/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> 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
3. Mai 2012		14/05/2012
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 Kollmannsberger, M

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 2009/038340 A1 (DONG A PHARM CO LTD [KR]; YOO MOO-HI [KR]; KIM JEONG-HOON [KR]; JANG S) 26. März 2009 (2009-03-26) Beispiele 1-10	1,2,5-7, 10
X	----- EP 2 149 377 A1 (VELLEJA RES SRL [IT]) 3. Februar 2010 (2010-02-03) Ansprüche Beispiele 1,5	1-4,6, 8-10
X	----- WO 99/32130 A1 (KREWEL MEUSELBACH GMBH [DE]; SCHIERSTEDT DETLEF [DE]) 1. Juli 1999 (1999-07-01) Beispiele 17-21	1-4,6,10
X	----- WO 2007/030902 A2 (CELLOFARM LTDA [BR]; DE ALMEIDA ELCEMAR [BR]) 22. März 2007 (2007-03-22) Beispiel 1	1,2,5,6, 10

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2011/073499

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0074656	A1	14-12-2000	AT 342049 T 15-11-2006
			AU 5099400 A 28-12-2000
			DE 60031307 T2 24-05-2007
			EP 1278514 A1 29-01-2003
			ES 2273697 T3 16-05-2007
			US 6340478 B1 22-01-2002
			WO 0074656 A1 14-12-2000

WO 9906030	A1	11-02-1999	AU 9015798 A 22-02-1999
			EP 1017369 A1 12-07-2000
			US 5942244 A 24-08-1999
			WO 9906030 A1 11-02-1999

CN 100341522	C	10-10-2007	KEINE

WO 2009038340	A1	26-03-2009	KR 20090031011 A 25-03-2009
			WO 2009038340 A1 26-03-2009

EP 2149377	A1	03-02-2010	EP 2149377 A1 03-02-2010
			WO 2010012434 A1 04-02-2010

WO 9932130	A1	01-07-1999	AU 2414399 A 12-07-1999
			DE 19814014 A1 30-09-1999
			EP 1037647 A1 27-09-2000
			ES 2162495 T3 16-12-2001
			JP 2001526236 A 18-12-2001
			US 6472439 B1 29-10-2002
			WO 9932130 A1 01-07-1999

WO 2007030902	A2	22-03-2007	BR PI0504985 A 04-09-2007
			WO 2007030902 A2 22-03-2007
