

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2010-13445
(P2010-13445A)

(43) 公開日 平成22年1月21日(2010.1.21)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 36/00 (2006.01)	A 6 1 K 35/78 W	4 C 0 5 7
A 6 1 K 31/7048 (2006.01)	A 6 1 K 31/7048	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/575 (2006.01)	A 6 1 K 31/575	4 C 0 8 8
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	4 C 0 9 1
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	

審査請求 有 請求項の数 34 O L 外国語出願 (全 36 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2009-150531 (P2009-150531)	(71) 出願人	591135772 シュタイガーバルト・アルツナイミツテル ベルク・ゲーエムベーハー
(22) 出願日	平成21年6月25日 (2009. 6. 25)		ドイツ連邦共和国、デー-6 1 0 0・ダル ムシュタット、ハーフェルシュトラッセ・ 5
(31) 優先権主張番号	10 2008 002 685.9	(74) 代理人	100062007 弁理士 川口 義雄
(32) 優先日	平成20年6月26日 (2008. 6. 26)	(74) 代理人	100114188 弁理士 小野 誠
(33) 優先権主張国	ドイツ(DE)	(74) 代理人	100140523 弁理士 渡邊 千尋
		(74) 代理人	100119253 弁理士 金山 賢教

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 植物ベースの医薬の製造方法

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】より長い期間にわたる最終パッケージにおける一貫した再現性のある品質と共に、最終医薬中の一定の有効物質含量を可能にする製法の提供。

【解決手段】イベリス・アマラ、メンタ・ピペリタ・フォルיום、マトリカリア・フロス、カルヴィ・フルクタス、メリッサ・フォルיום、アンジェリカ・ラディクス、リキリテイエ・ラディクス、カルドゥイ・マリア・フルクタスおよびケリドニ・ヘルバをアルコール抽出物の形態で含む植物ベースの医薬の製造方法と、この方法に従って製造された医薬およびその使用方法。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項1】

最初のステップa)において、アンジェリカ・ラディクス (*Angelicae radix*) 抽出物およびリキリティエ・ラディクス (*Liquiritiae radix*) 抽出物が1:6から3:1の体積比で一緒に混合され、引き続いて少なくとも1つのさらなるステップにおいて、ステップa)の混合物が、別々に製造され、適用可能な場合にはリキリティエ・ラディクスをさらに含む、さらなる成分の抽出物またはそれらを含む混合物と一緒に混合されることを特徴とする、イベリス・アマラ (*Iberis amara*)、メンタ・ピペリタ・フォルウム (*Menthae piperitae folium*)、マトリカリア・フロス (*Matricariae flos*)、カルヴィ・フルクタス (*Carvi fructus*)、メリッサ・フォルウム (*Melissae folium*)、アンジェリカ・ラディクス、リキリティエ・ラディクス、カルドゥイ・マリア・フルクタス (*Cardui mariae fructus*) およびケリドニ・ヘルバ (*Chelidoni herba*) をアルコール抽出物の形態で含む植物ベースの医薬の製造方法。

10

【請求項2】

ステップb)において、マトリカリア・フロス抽出物、イベリス・アマラ抽出物およびカルヴィ・フルクタス抽出物を含む混合物が製造され、ステップa)の混合物がそれに添加され、ステップc)において、カルドゥイ・マリア・フルクタス抽出物、メンタ・ピペリタ・フォルウム抽出物、メリッサ・フォルウム抽出物およびケリドニ・ヘルバ抽出物が

20

【請求項3】

メンタ・ピペリタ・フォルウム抽出物、カルヴィ・フルクタス抽出物およびメリッサ・フォルウム抽出物を含む混合物；カルドゥイ・マリア・フルクタス抽出物およびマトリカリア・フロス抽出物を含む混合物；ならびにイベリス・アマラ抽出物およびケリドニ・ヘルバ抽出物を含む混合物が別々に製造されることを特徴とする、請求項1または2に記載の植物ベースの医薬の製造方法。

【請求項4】

アンジェリカ・ラディクス抽出物およびリキリティエ・ラディクス抽出物が、ステップa)において1:2から2:1の体積比で一緒に混合されることを特徴とする、請求項1

30

【請求項5】

アンジェリカ・ラディクス抽出物およびリキリティエ・ラディクス抽出物が、ステップa)において1:1の体積比で一緒に混合されることを特徴とする、請求項1から4のいずれかに記載の植物ベースの医薬の製造方法。

【請求項6】

ステップb)において、ステップa)の混合物が、メンタ・ピペリタ・フォルウム抽出物、カルヴィ・フルクタス抽出物およびメリッサ・フォルウム抽出物を含む混合物と一緒に混合され、ステップc)において、カルドゥイ・マリア・フルクタス抽出物およびマトリカリア・フロス抽出物を含む混合物が添加され、ステップd)において、イベリス・アマラ抽出物およびケリドニ・ヘルバ抽出物を含む混合物の添加が行われることを特徴とする、請求項1から5のいずれかに記載の植物ベースの医薬の製造方法。

40

【請求項7】

ステップb)において、ステップa)の混合物が、メンタ・ピペリタ・フォルウム抽出物、カルヴィ・フルクタス抽出物およびメリッサ・フォルウム抽出物を含む混合物と一緒に混合され、ステップe)において、カルドゥイ・マリア・フルクタス抽出物およびマトリカリア・フロス抽出物を含む混合物が、イベリス・アマラ抽出物およびケリドニ・ヘルバ抽出物を含む混合物と一緒に混合され、ステップf)において、ステップb)およびe)の混合物が一緒に混合されることを特徴とする、請求項1から6のいずれかに記載の植物ベースの医薬の製造方法。

50

【請求項 8】

メンタ・ピペリタ・フォルイウム抽出物、カルヴィ・フルクタス抽出物およびメリッサ・フォルイウム抽出物を含む混合物が、リキリティエ・ラディクス抽出物をさらに含むことを特徴とする、請求項 1 から 7 のいずれかに記載の植物ベースの医薬の製造方法。

【請求項 9】

メンタ・ピペリタ・フォルイウム抽出物、カルヴィ・フルクタス抽出物およびメリッサ・フォルイウム抽出物を含む混合物が、リキリティエ・ラディクス抽出物をさらに含み、リキリティエ・ラディクス抽出物の含有体積が、ステップ a) のアンジェリカ・ラディクス抽出物およびリキリティエ・ラディクス抽出物の混合物中に含まれるリキリティエ・ラディクス抽出物の体積に対して 1 : 1 の比であることを特徴とする、請求項 1 から 8 のいずれかに記載の植物ベースの医薬の製造方法。

10

【請求項 10】

15 から 40 体積%のイベリス・アマラ、
5 から 30 体積%のメンタ・ピペリタ・フォルイウム、
20 から 40 体積%のマトリカリア・フロス、
10 から 30 体積%のカルヴィ・フルクタス、
10 から 30 体積%のメリッサ・フォルイウム、
5 から 30 体積%のアンジェリカ・ラディクス、
10 から 30 体積%のリキリティエ・ラディクス、
5 から 30 体積%のカルドゥイ・マリア・フルクタスおよび
5 から 30 体積%のケリドニ・ヘルバ

20

をアルコール抽出物の形態で含む、請求項 1 から 9 のいずれかに記載の植物ベースの医薬の製造方法。

【請求項 11】

15 体積%のイベリス・アマラ、
5 体積%のメンタ・ピペリタ・フォルイウム、
20 体積%のマトリカリア・フロス、
10 体積%のカルヴィ・フルクタス、
10 体積%のメリッサ・フォルイウム、
10 体積%のアンジェリカ・ラディクス、
10 体積%のリキリティエ・ラディクス、
10 体積%のカルドゥイ・マリア・フルクタスおよび
10 体積%のケリドニ・ヘルバ

30

をアルコール抽出物の形態で含む、請求項 1 から 10 のいずれかに記載の植物ベースの医薬の製造方法。

【請求項 12】

生植物抽出物または薬物抽出物が使用されることを特徴とする、請求項 1 から 11 のいずれかに記載の植物ベースの医薬の製造方法。

【請求項 13】

イベリス・アマラ抽出物が、イベリス・アマラ全体（花、葉、茎および根）の生植物抽出物であることを特徴とする、請求項 1 から 12 のいずれかに記載の植物ベースの医薬の製造方法。

40

【請求項 14】

イベリス・アマラ抽出物が、0.05 から 0.2 mg/ml のフラボノイド含量を有する生植物抽出物であることを特徴とする、請求項 1 から 13 のいずれかに記載の植物ベースの医薬の製造方法。

【請求項 15】

イベリス・アマラ抽出物が、0 から 200 μg/ml のククルピタシン含量を有する生植物抽出物であることを特徴とする、請求項 1 から 14 のいずれかに記載の植物ベースの医薬の製造方法。

50

【請求項 16】

イベリス・アマラ抽出物が、35 から 185 $\mu\text{g}/\text{ml}$ のククルピタシン含量を有する生植物抽出物であることを特徴とする、請求項 1 から 15 のいずれかに記載の植物ベースの医薬の製造方法。

【請求項 17】

イベリス・アマラ抽出物が、0 から 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ のククルピタシン I 含量および 0 から 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ のククルピタシン E 含量を有する生植物抽出物であることを特徴とする、請求項 1 から 16 のいずれかに記載の植物ベースの医薬の製造方法。

【請求項 18】

メンタ・ピペリタ・フォルウム抽出物、マトリカリア・フロス抽出物、カルヴィ・フルクタス抽出物、メリッサ・フォルウム抽出物、アンジェリカ・ラディクス抽出物、リキリティエ・ラディクス抽出物、カルドゥイ・マリア・フルクタス抽出物およびケリドニ・ヘルバ抽出物が薬物抽出物であることを特徴とする、請求項 1 から 17 のいずれかに記載の植物ベースの医薬の製造方法。

10

【請求項 19】

生植物抽出物中、抽出物に対する浸軟 / 浸透した植物の比が、1 グラム : 10 ml (10 グラム) と 1 グラム : 1 ml (1 グラム) との間であることを特徴とする、請求項 1 から 18 のいずれかに記載の植物ベースの医薬の製造方法。

【請求項 20】

生植物抽出物中、抽出物に対する浸軟 / 浸透した植物の比が、1 グラム : 1.5 ml (1.5 グラム) から 1 グラム : 2.5 ml (2.5 グラム) であることを特徴とする、請求項 1 から 19 のいずれかに記載の植物ベースの医薬の製造方法。

20

【請求項 21】

薬物抽出物中、抽出物に対する薬物の比が、1 グラム : 1 ml (1 グラム) から 1 グラム : 10 ml (10 グラム) であることを特徴とする、請求項 1 から 20 のいずれかに記載の植物ベースの医薬の製造方法。

【請求項 22】

薬物抽出物中、抽出物に対する薬物の比が、1 グラム : 2 ml (2 グラム) から 1 グラム : 4 ml (4 グラム) であることを特徴とする、請求項 1 から 21 のいずれかに記載の植物ベースの医薬の製造方法。

30

【請求項 23】

薬物抽出物中、抽出物に対する薬物の比が、1 グラム : 2.5 ml (2.5 グラム) から 1 グラム : 3.5 ml (3.5 グラム) であることを特徴とする、請求項 1 から 22 のいずれかに記載の植物ベースの医薬の製造方法。

【請求項 24】

抽出剤が、水および 0.1 から 60 体積 % のエタノール濃度を有する水性エタノールを含むことを特徴とする、請求項 1 から 23 のいずれかに記載の植物ベースの医薬の製造方法。

【請求項 25】

抽出剤が、30 から 50 体積 % の濃度を有する水性エタノールを含むことを特徴とする、請求項 1 から 24 のいずれかに記載の植物ベースの医薬の製造方法。

40

【請求項 26】

生植物抽出物用の抽出剤が、50 体積 % のエタノール濃度を有する水性エタノールであり、薬物抽出物用の抽出剤が、30 体積 % のエタノール濃度を有する水性エタノールであることを特徴とする、請求項 1 から 25 のいずれかに記載の植物ベースの医薬の製造方法。

【請求項 27】

請求項 1 から 26 に記載の方法に従って製造された、植物ベースの医薬。

【請求項 28】

胃腸管の障害の治療のための、請求項 27 に記載の植物ベースの医薬の使用。

50

【請求項 29】

機能性胃腸症の治療のための、請求項 27 または 28 に記載の植物ベースの医薬の使用。

【請求項 30】

胃液産生を阻害するための、請求項 27 または 28 に記載の植物ベースの医薬の使用。

【請求項 31】

潰瘍の治療のための、請求項 27 または 28 に記載の植物ベースの医薬の使用。

【請求項 32】

抗炎症剤および/または消炎剤としての、請求項 27 または 28 に記載の植物ベースの医薬の使用。

10

【請求項 33】

抗酸化剤および/またはラジカルスカベンジャーとしての、請求項 27 または 28 に記載の植物ベースの医薬の使用。

【請求項 34】

胃腸運動性の調節剤としての、請求項 27 または 28 に記載の植物ベースの医薬の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、イベリス・アマラ (*Iberis amara*)、メンタ・ピペリタ・フォルリウム (*Menthae piperitae folium*)、マトリカリア・フロス (*Matricariae flos*)、カルヴィ・フルクタス (*Carvi fructus*)、メリッサ・フォルリウム (*Melissae folium*)、アンジェリカ・ラディクス (*Angelicae radix*)、リキリティエ・ラディクス (*Liquiritiae radix*)、カルドゥイ・マリア・フルクタス (*Cardui mariae fructus*) およびケリドニ・ヘルバ (*Chelidoni herba*) をアルコール抽出物の形態で含む植物ベースの医薬の製造方法、この方法で製造された医薬およびこの使用に関する。

20

【背景技術】

【0002】

イベロガストは植物ベースの医薬 (生薬併用製剤、植物医薬製品) であり、機能性胃腸症の治療および胃腸の複数標的療法に使用される。これは、弛緩した平滑筋系における緊張増加効果を有し、平滑筋系の発作性状態における鎮痙効果も有する。この植物医薬製品の有効医薬成分は、エタノール性液体抽出物としての生植物および生薬薬物 (乾燥した植物または植物の部分) の製剤である。イベロガストは、イベリス・アマラ (苦キャンディタフト)、メンタ・ピペリタ・フォルリウム (ペパーミント葉)、マトリカリア・フロス (カモミール花)、カルヴィ・フルクタス (キャラウェイ果実)、メリッサ・フォルリウム (レモンバーム葉)、アンジェリカ・ラディクス (アンジェリカ根)、リキリティエ・ラディクス (甘草根)、カルドゥイ・マリア・フルクタス (ミルクシスル果実) およびケリドニ・ヘルバ (クサノオウ) の抽出物を含む。

30

40

【0003】

欧州特許 0550703 号明細書は、6 種という限定数の抽出物を用いた植物ベースの医薬を既に記載している。

【0004】

イベロガスト自体は、9 種の抽出物を含む、何年も充分確立された医薬である。これらの抽出物の医薬的品質は、生薬医薬の有効性および無害性に対して決定的な影響を有する。薬局方に従う最初の薬物の規格に従うことに加えて、製造プロセスの再現性 (バリデーション) は、ドイツおよび欧州の植物医薬製品としての高い基準の必須要件である。それぞれの欧州規則に関して生薬医薬にも適用される新たなガイドラインに基づいて、それぞれの医薬に対して宣言された含量に関する情報と一致する義務がある。この情報からの逸

50

脱は、有効性を決定する成分（リード物質、活性マーカ―または分析マーカ―物質）の宣言された含量の±5%だけが許容され得る。

【0005】

最終医薬イペロガスト中の一定の有効物質含量を得ることおよび一貫した再現性のある品質を得ることは、問題があることが証明されている。医薬開発に関する対応する調査は、アンジェリカ根の抽出物中の沈殿/結晶形成を示しており、これは、製造バッチにおける不均質性をもたらし、結果的にオストール含量（リード物質）の受容できない変動をもたらした。一方では、オストール含量の回収率は、清澄な濾過溶液における最初の分析後の最初の数週に増大し、他方、製造バッチ中の総含量は、沈降物の形成に従って減少した。

10

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献1】欧州特許0550703号明細書

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

したがって、本発明の目的は、より長い期間にわたる最終パッケージにおける一貫した再現性のある品質と共に、最終医薬中の一定の有効物質含量を可能にすることであった。

【課題を解決するための手段】

20

【0008】

この問題は、請求項1に記載の植物ベースの医薬の製造方法によって解決された。言い換えると、この問題は、アルコール抽出物の形態でイペリス・アマラ、メンタ・ペペリタ・フォルウム、マトリカリア・フロス、カルヴィ・フルクタス、メリッサ・フォルウム、アンジェリカ・ラディクス、リキリティエ・ラディクス、カルドゥイ・マリア・フルクタスおよびケリドニ・ヘルバを含む植物ベースの医薬を製造する方法によって解決され、この方法では、最初のステップa)において、アンジェリカ・ラディクス抽出物およびリキリティエ・ラディクス抽出物を1:6から3:1の体積比で一緒に混合し、次いで、少なくとも1回のさらなるステップにおいて、ステップa)の混合物を、さらなる成分の抽出物（これらは別々に製造され、妥当な場合には再度リキリティエ・ラディクスを含む）またはそれらを含む混合物と一緒に添加する。

30

【図面の簡単な説明】

【0009】

【図1】予混合なしの任意の混合シーケンスでの測定結果を示す図である。

【図2】本発明に従う混合シーケンスでの測定結果を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0010】

提起された問題の背景として、ある範囲のプロセス方法および分析方法が調査され、または具体的に開発された。特に、エーテル油を含む薬物の揮発性成分およびアンジェリカ根の抽出物中の沈殿/結晶形成は、再現性のない品質の変動をもたらした。驚くべきことに、請求項1に記載の製造方法の使用だけが有効であることがわかった。本発明の重要な因子は、個々の薬物抽出物の添加シーケンスである。植物ベースの医薬の製造のための、本発明に従う方法の好ましい変形形態は、ステップb)において、マトリカリア・フロス抽出物、イペリス・アマラ抽出物およびカルヴィ・フルクタス抽出物を含む混合物が製造され、ステップa)の混合物がこれに添加され、ステップc)において、カルドゥイ・マリア・フルクタス抽出物、メンタ・ペペリタ・フォルウム抽出物、メリッサ・フォルウム抽出物およびケリドニ・ヘルバ抽出物が添加されることを特徴とする。ステップa)は上記規定のとおりである。すなわち、アンジェリカ・ラディクス抽出物およびリキリティエ・ラディクス抽出物が、1:6から3:1の体積比で一緒に混合される。

40

【0011】

50

甘草抽出物のサポニン、アンジェリカ抽出物中のオストールを安定化し、引き続いて主として油を含む薬物（カモミール、イベリス・アマラおよびキャラウェイ）のエーテル油を乳化すると推測されている。さらに、ミルクシスルなどの粘液質の薬物は、沈降を防止すると推測されている（ミルクシスル、ミント、レモンバーム）。混合シーケンス（添加シーケンス）は、生薬抽出物の成分（二次植物物質）の結晶形成を防止する。結晶形成は、バッチの均質性に影響を与える。したがって、本発明に従う添加シーケンスは、製品の再現性のある製造を確実にする。

【0012】

各場合において、単一の抽出物が使用される。複数の抽出物と比較して、単一の抽出物の混合物は、それぞれの薬物および生植物について、最適な抽出剤および抽出条件が選択でき、したがって、有効性を決定したまたは医薬的に関連性のある成分が良好な収率で存在するという利点を有する。成分の変化速度および使用される薬物の抽出物質収率の変化速度は追跡可能であり、これは分析のために非常に重要である。

10

【0013】

好ましくは、植物ベースの医薬の製造のための本発明に従う方法では、メンタ・ピペリタ・フォルウム抽出物、カルヴィ・フルクタス抽出物およびメリッサ・フォルウム抽出物を含む混合物；カルドゥイ・マリア・フルクタス抽出物およびマトリカリア・フロス抽出物を含む混合物；ならびにイベリス・アマラ抽出物およびケリドニ・ヘルバ抽出物を含む混合物が、別々に製造される。

20

【0014】

特に、ステップ a) において、アンジェリカ・ラディクス抽出物およびリキリティエ・ラディクス抽出物を、1:2 から 2:1 の体積比で一緒に混合することが好ましい。本発明に従う方法の特に好ましい実施形態において、アンジェリカ・ラディクス抽出物およびリキリティエ・ラディクス抽出物は、ステップ a) において 1:1 の体積比で一緒に混合される。

【0015】

ステップ a) におけるアンジェリカ・ラディクス抽出物およびリキリティエ・ラディクス抽出物の最初の混合から始めて、驚くべきことにさらなる混合物の種々の変形が特に適切であることが証明された。

【0016】

本発明に従う製造方法の好ましい実施形態は、ステップ b) において、ステップ a) の混合物が、メンタ・ピペリタ・フォルウム抽出物、カルヴィ・フルクタス抽出物およびメリッサ・フォルウム抽出物を含む混合物と一緒に混合され、ステップ c) において、カルドゥイ・マリア・フルクタス抽出物およびマトリカリア・フロス抽出物を含む混合物が添加され、ステップ d) において、イベリス・アマラ抽出物およびケリドニ・ヘルバ抽出物を含む混合物の添加が行われるという事実に基づく。

30

【0017】

同様に好ましい実施形態は、ステップ b) において、ステップ a) の混合物が、メンタ・ピペリタ・フォルウム抽出物、カルヴィ・フルクタス抽出物およびメリッサ・フォルウム抽出物を含む混合物と一緒に混合され、ステップ e) において、カルドゥイ・マリア・フルクタス抽出物およびマトリカリア・フロス抽出物を含む混合物が、イベリス・アマラ抽出物およびケリドニ・ヘルバ抽出物を含む混合物と一緒に混合され、ステップ f) において、ステップ b) の混合物およびステップ e) の混合物と一緒に混合されることを特徴とする。

40

【0018】

1:6 から 3:1 の体積比でのステップ a) におけるアンジェリカ・ラディクス抽出物およびリキリティエ・ラディクス抽出物の最初の混合物に基づいて、後のステップにおいて特定の割合のリキリティエ・ラディクス抽出物をさらに添加することが好ましいことが、同様に証明されている。したがって、本発明の好ましい実施形態は、メンタ・ピペリタ・フォルウム抽出物、カルヴィ・フルクタス抽出物およびメリッサ・フォルウム抽出物を

50

含む混合物が、リキリティエ・ラディクス抽出物をさらに含むことを特徴とする。メンタ・ピペリタ・フォルウム抽出物、カルヴィ・フルクタス抽出物およびメリッサ・フォルウム抽出物を含む混合物がリキリティエ・ラディクス抽出物をさらに含む場合が本発明で特に好ましく、このとき、リキリティエ・ラディクス抽出物の含有体積は、ステップ a) 由来のアンジェリカ・ラディクス抽出物およびリキリティエ・ラディクス抽出物を含む混合物中に含まれるリキリティエ・ラディクス抽出物の体積に対して、1 : 1 の比である。

【0019】

本発明によれば、この製造方法は、

15 から 40 体積% のイベリス・アマラ、
 5 から 30 体積% のメンタ・ピペリタ・フォルウム、
 20 から 40 体積% のマトリカリア・フロス、
 10 から 30 体積% のカルヴィ・フルクタス、
 10 から 30 体積% のメリッサ・フォルウム、
 5 から 30 体積% のアンジェリカ・ラディクス、
 10 から 30 体積% のリキリティエ・ラディクス、
 5 から 30 体積% のカルドゥイ・マリア・フルクタスおよび
 5 から 30 体積% のケリドニ・ヘルバを、アルコール抽出物の形態で含む植物ベースの医薬の製造に関する。この方法は、好ましくは、

15 体積% のイベリス・アマラ、
 5 体積% のメンタ・ピペリタ・フォルウム、
 20 体積% のマトリカリア・フロス、
 10 体積% のカルヴィ・フルクタス、
 10 体積% のメリッサ・フォルウム、
 10 体積% のアンジェリカ・ラディクス、
 10 体積% のリキリティエ・ラディクス、
 10 体積% のカルドゥイ・マリア・フルクタスおよび
 10 体積% のケリドニ・ヘルバを、アルコール抽出物の形態で含む植物ベースの医薬の製造に関する。

【0020】

生植物由来の抽出物または薬物抽出物を使用することが好ましい。特に、イベリス・アマラ抽出物が、イベリス・アマラ全体（花、葉、茎および根）の生植物抽出物であれば好ましい。花、葉、茎、根を有するイベリス・アマラの生植物の採取は、フラボノイドの含量がその最適に達した時点で行う。フラボノイドの枠内では、ケンペロールのグリコシドは、消炎剤として特に適切である。生植物抽出物は、最も重要なフラボノイドとして、ケンペロール-3,4'-ジ-O- - グルコピラノシド-7-O- - ラムノピラノシドを含む。生植物は、好ましくは少なくとも 100 $\mu\text{g}/\text{g}$ のフラボノイド、特にケンペロール-3,4'-ジ-O- - グルコピラノシド-7-O- - ラムノピラノシドを含む。イベリス・アマラの生植物抽出物に関して、0.05 から 0.2 mg/ml のケンペロール-3,4'-ジ-O- - グルコピラノシド-7-O- - ラムノピラノシドのフラボノイド含量をあれば好ましい。

【0021】

本発明に従う植物材料は、限られた含量のククルピタシン、特にククルピタシン I およびククルピタシン E をさらに含む。生植物は、好ましくは、最大 500 $\mu\text{g}/\text{g}$ である含量のククルピタシン I と、同様に最大 500 $\mu\text{g}/\text{g}$ である含量のククルピタシン E を含む。特定の閾値の後には、これらの物質は副作用の可能性があるので、より高い値は所望されない。抽出物に関して、イベリス・アマラ抽出物が、0 から 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ のククルピタシン含量を有する生植物抽出物であることが好ましい。イベリス・アマラ抽出物が、35 から 185 $\mu\text{g}/\text{ml}$ のククルピタシン含量を有する生植物抽出物であれば、本発明で特に好ましい。特に、イベリス・アマラ抽出物が、0 から 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ のククルピタシン I 含量および 0 から 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ のククルピタシン E 含量を有する生植物抽出

10

20

30

40

50

物であることが好ましい。

【0022】

既に言及したように、生植物由来の抽出物または薬物抽出物を使用できる。好ましくは、本発明に従う方法は、メンタ・ピペリタ・フォルイウム抽出物、マトリカリア・フロス抽出物、カルヴィ・フルクタス抽出物、メリッサ・フォルイウム抽出物、アンジェリカ・ラディクス抽出物、リキリティエ・ラディクス抽出物、カルドゥイ・マリア・フルクタス抽出物およびケリドニ・ヘルバ抽出物が薬物抽出物であることを特徴とする。

【0023】

イベリス・アマラ全体の生植物抽出物に関して、抽出物に対する浸軟/浸透した植物の比が、1グラム：10ml（10グラム）と1グラム：1ml（1グラム）との間であることが好ましい。特に、生植物抽出物では、抽出物に対する浸軟/浸透した植物の比が、1グラム：1.5ml（1.5グラム）から1グラム：2.5ml（2.5グラム）であることが好ましい。

10

【0024】

好ましくは、薬物抽出物では、抽出物に対する薬物の比は、1グラム：1ml（1グラム）から1グラム：10ml（10グラム）である。薬物抽出物では、抽出物に対する薬物の比が、1グラム：2ml（2グラム）から1グラム：4ml（4グラム）である場合が、本発明で特に好ましい。好ましい実施形態において、薬物抽出物の場合、抽出物に対する薬物の比は、1グラム：2.5ml（2.5グラム）から1グラム：3.5ml（3.5グラム）である。

20

【0025】

好ましい抽出剤は、水および0.1から60体積%のエタノール濃度を有する水性エタノールを含む。特に好ましくは、抽出剤は、30から50体積%のエタノール濃度を有する水性エタノールを含む。好ましい実施形態において、生植物抽出物用の抽出剤は、50体積%のエタノール濃度を有する水性エタノールであり、薬物抽出物用の抽出剤は、30体積%のエタノール濃度を有する水性エタノールである。

【0026】

本発明はまた、本発明に従う方法で製造された植物ベースの医薬を含む。

【0027】

同様に、本発明は、胃腸管の障害の治療のための、特に機能性胃腸症の治療のための、この植物ベースの医薬の使用を含む。

30

【0028】

さらに、植物ベースの医薬の使用は、胃液産生の阻害のためおよび潰瘍の治療のための使用が好ましい。

【0029】

この医薬は、抗炎症剤および/または消炎剤として好ましく使用される。同様に、抗酸化剤および/またはラジカルスカベンジャーとしての使用が好ましい。

【0030】

さらに好ましい使用は、胃腸運動性の調節剤としての本発明に従う医薬の使用によって構成される。

40

【0031】

本発明に従う混合シーケンスが遵守される場合、結晶形成は、顕著に阻害される。このシーケンスを遵守しない場合、オストールの含量値は、アンジェリカ薬物抽出物および最終製品の両方において容認可能な許容度から大きく外れる。すなわち、リード物質オストールの回収は、目的値の95から105%の範囲に入らなかった。本発明に従う混合シーケンスを遵守して製造されたバッチには、もはや逸脱がなかった。同様に、このシーケンスが遵守される場合、結晶形成はほとんど観察されないことが理解できる。例えば、図1および2は、任意のシーケンス（図1）ならびに実施例1、2および3に従う個々の生薬抽出物の本発明に従う混合シーケンス（図2）を用いた、試験した植物成分（オストール）に関するバッチ均質性を示す。本発明に従う実施例1、2および3は、感知できるほど

50

の差異を全く示さなかったので、それぞれの提示は省いた。

【0032】

本発明を、実施例を用いてより以下にさらに説明する。

【0033】

(実施例)

【0034】

【表1】

製造処方

成分	量(g)	量(ml)	
カモミール花の薬物抽出物(1:2-4)	1980	2000	10
苦キャンディタフトの生植物抽出物(1:1.5-2.5)	1455	1500	
キャラウェイの薬物抽出物(1:2.5-3.5)	975	1000	
甘草根の薬物抽出物の混合物(1:2.5-3.5)	990	1000	
アンジェリカ根の薬物抽出物(1:2.5-3.5)	990	1000	
ミルクシスル果実の薬物抽出物(1:2.5-3.5)	970	1000	
ペパーミント葉の薬物抽出物(1:2.5-3.5)	495	500	
レモンバーム葉の薬物抽出物(1:2.5-3.5)	990	1000	
クサノオウの薬物抽出物(1:2.5-3.5)	990	1000	20
イベリス・アマラ用の抽出剤:エタノール50%(V/V)			
他の全ての薬物抽出物用の抽出剤:エタノール30%(V/V)			

【0035】

個々の成分は、計量添加する前に均質に混合しなくてはならない。これらの成分を、高級鋼鉄およびプラスチックの容器中に、製造処方に従って計量添加し、引き続きその中で混合する。

【実施例1】

【0036】

シーケンスA

予混合物：甘草根抽出物およびアンジェリカ根抽出物の予混合物を、1：1の比で製造する。これらの成分を、製造処方に従って引き続いて計量添加し、混合する。

【0037】

最終混合物：成分ペパーミント葉薬物抽出物、キャラウェイ薬物抽出物およびレモンバーム薬物抽出物を混合する。次いで、予混合物をこれに添加する。成分カモミール薬物抽出物およびミルクシスル薬物抽出物ならびにクサノオウ薬物抽出物および生植物抽出物キャンディタフトを、これに計量添加する。これらの抽出物を混合する。

【実施例2】

【0038】

シーケンスB

予混合物：アンジェリカ根抽出物および甘草根抽出物を1：1で混合する。

【0039】

最終混合物：成分ペパーミント葉薬物抽出物、キャラウェイ薬物抽出物およびレモンバーム薬物抽出物を混合する。この混合物に、アンジェリカ根抽出物および甘草根抽出物の混合物を添加する。ミルクシスル果実薬物抽出物およびカモミール薬物抽出物の混合物を、クサノオウ薬物抽出物および生植物抽出物キャンディタフトの混合物と別々に製造する。これらの混合物を最終的に一緒に混合する。

【実施例3】

【0040】

シーケンスC

50

予混合物：甘草根抽出物およびアンジェリカ根抽出物の予混合物を、1：2の比（1部：2部）で製造する。これらの成分を、製造処方に従って引き続いて計量添加し、混合する。

【0041】

最終混合物：甘草根抽出物のさらなる部を、ペパーミント葉薬物抽出物、レモンバーム葉薬物抽出物およびキャラウェイ薬物抽出物と一緒に混合する。得られた混合物を予混合物と混合する。カモミール薬物抽出物およびミルクシスル薬物抽出物ならびに生植物抽出物キャンディタフトおよびクサノウ薬物抽出物を、次いで添加する。

【0042】

実施例1、2および3の得られた溶液を、高級鋼鉄またはプラスチックのタンク中で、室温（15 - 25）で少なくとも14日間（保存および回収の日数を含む）保存する。

10

【0043】

オストール含量を、実施例1、2および3の混合シーケンスに従って製造したサンプルに関して決定した。個々の生薬抽出物の任意の混合シーケンスに基づいたサンプルと比較を行った。測定結果を図1（任意の混合シーケンス、予混合物なし）および図2（本発明に従う混合シーケンス）に示す。図2から理解できるように、この混合シーケンスは、生薬抽出物の成分（二次植物物質）の結晶形成を防止する。

【0044】

結晶形成は顕微鏡で試験し、測定は、2週間の保存後および6週間の保存後にそれぞれ行った。結果を表1および2に示す。

20

【0045】

【表2】

表1：室温で2週間の保存

実施例1	実施例2	実施例3
沈降僅か、暗色、粉末状； 上清コロイド状、非常に不透明；約2μmの均質な粒子、最大2μmの単離された小さい結晶	沈降僅か、暗色、粉末状； 上清コロイド状、非常に不透明；約2μmの均質な粒子、部分的に凝集；約1μmの単離された小さい結晶	沈降僅か、暗色、粉末状； 上清コロイド状、非常に不透明；約2μmの均質な粒子、数個の凝集；小さい結晶

30

【0046】

【表3】

表2:室温で6週間の保存

実施例1	実施例2	実施例3
沈降僅か、暗色、粉末状； 上清コロイド状、僅かに不透明；ゲル状の様式で結合した、約2μmの均質な粒子の沈降、最大4μmのいくつかの小さい結晶	沈降僅か、暗色、粉末状； 上清コロイド状、僅かに不透明；粘液状の様式で部分的に凝集した、約2μmの均質な粒子、約1μmの単離された小さい結晶、数個は最大2μm	沈降僅か、暗色、粉末状； 上清弱くコロイド状、ほとんど不透明でない；約2μmの均質な粒子、数個の凝集；いくつかの非常に小さい結晶1μm、最大2μmのいくつかの針状物

40

【 図 1 】

Fig.1

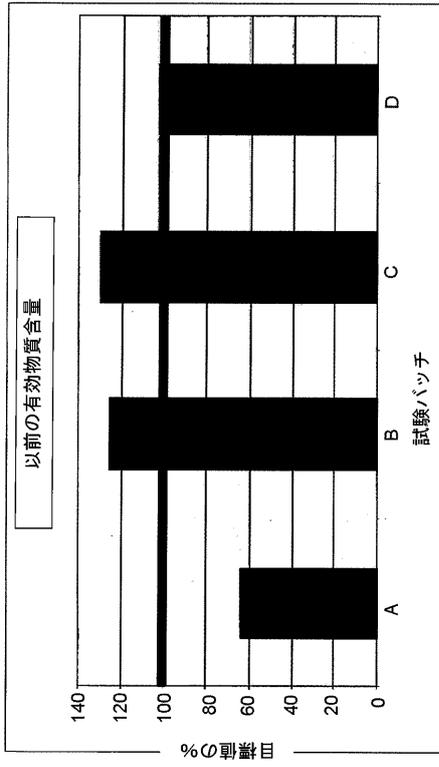


Fig. 1

【 図 2 】

Fig.2

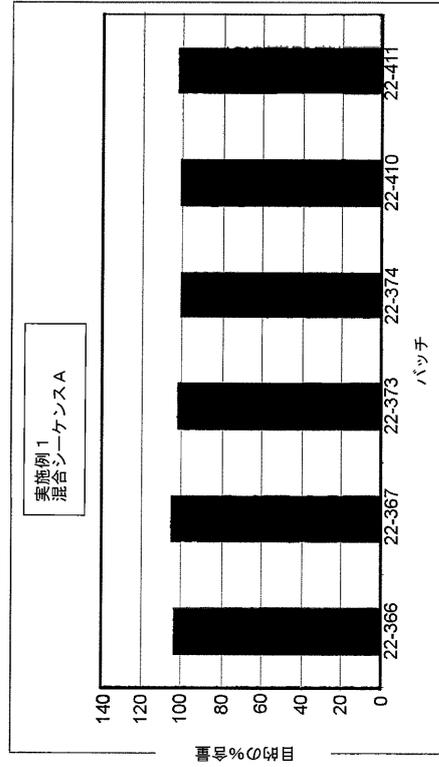


Fig. 2

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P	39/06 (2006.01)	A 6 1 P 39/06	
A 6 1 P	1/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/00	
C 0 7 H	17/07 (2006.01)	C 0 7 H 17/07	
C 0 7 J	9/00 (2006.01)	C 0 7 J 9/00	

(74)代理人 100103920

弁理士 大崎 勝真

(74)代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

(72)発明者 ビリ・クーパー

ドイツ国、6 8 6 4 9・グロス - ロールハイム、エルフルター・シュトラッセ・2

(72)発明者 ブルフ・ベツカー

ドイツ国、6 4 3 7 2・オーバー - ラムシュタット、ビイツテンベルガー・シュトラッセ・8・イ

-

Fターム(参考) 4C057 AA06 BB03 DD01 KK08
 4C086 AA01 AA02 DA11 EA04 GA17 MA01 MA03 NA14 ZA66 ZA68
 ZA73 ZB11 ZC37
 4C088 AB15 AB26 AB35 AB38 AB40 AB41 AB59 AC01 AC04 AC05
 AC11 BA10 BA14 MA07 NA14 ZA66 ZA68 ZA73 ZB11 ZC37
 4C091 AA01 BB06 CC01 DD03 DD13 EE04 EE07 FF02 FF06 GG01
 HH04 JJ01 KK02 KK12 LL03 LL06 MM03 NN02 NN12 PA02
 PA05 PB04 QQ01 RR13

【外国語明細書】

Specification
Title of Invention

Method for the production of a plant-based medicament

The present invention relates to a method for the production of a plant-based medicament which contains *Iberis amara*, *Menthae piperitae folium*, *Matricariae flos*, *Carvi fructus*, *Mellissae folium*, *Angelicae radix*, *Liquiritiae radix*, *Cardui mariae fructus* and *Chelidonii herba* in the form of alcoholic extracts, and a medicament produced by this method, and its use.

Iberogast is a plant-based medicament (herbal combination preparation, phytopharmaceutical product), which is used for the treatment of functional dyspepsia and in gastrointestinal multitarget therapy. It has both a tonus-increasing effect in relaxed smooth musculature and also has a spasmolytic effect in paroxysmal states of the smooth musculature. The active pharmaceutical ingredients of this phytopharmaceutical product are preparations of fresh plants and herbal drugs, (dried plants or parts of plants) as ethanolic, liquid extracts. Iberogast contains extracts of *Iberis amara* (bitter candytuft), *Menthae piperitae folium* (peppermint leaves), *Matricariae flos* (chamomile flowers), *Carvi fructus* (caraway fruit), *Melissae folium* (lemon balm leaves), *Angelicae radix* (angelica root), *Liquiritiae radix* (liquorice root), *Cardui mariae fructus* (milk thistle fruit) and *Chelidonii herba* (celandine).

European Patent EP 0550 703 B1 already describes a plant-based medicament with a limited number of 6 extracts.

Iberogast itself, which comprises 9 extracts, is a medicament which has been well-established for years. The

pharmaceutical quality of the extracts has a decisive influence on the effectiveness and harmlessness of herbal medicaments. In addition to complying with specifications of the initial drugs in accordance with the pharmacopeia, the reproducibility of the production processes (validation) is the essential prerequisite for the high standard as German and European phytopharmaceutical product. Based on the new guidelines, which also apply to herbal medicaments in relation to the respective European regulations, there is an obligation to be consistent with the information regarding content which is declared for the respective medicament. Deviation from this information may only be $\pm 5\%$ of the declared content of the ingredients which determine effectiveness (lead substance, active marker or analytical marker substance).

It has proved to be problematic to obtain a constant effective substance content in the finished medicament Iberogast and to obtain a consistent, reproducible quality. Corresponding investigations with regard to the pharmaceutical development indicated precipitations/crystal formation in the extract of angelica root, which led to inhomogeneities in the production batch and consequently led to unacceptable fluctuations of the osthol content (lead substance). On the one hand, the recovery rate of the osthol content increased in the first weeks after the first analysis in clear-filtered solutions, and on the other hand the total content decreased in production batches in accordance with the sediment formation.

It was therefore an object of the present invention to make possible a constant effective substance content in the finished medicament with a consistent, reproducible quality in the final package over a longer period of time.

This problem was solved by a method for the production of a plant-based medicament according to Claim 1. In other words,

this problem is solved by a method for the production of a plant-based medicament which contains *Iberis amara*, *Menthae piperitae folium*, *Matricariae flos*, *Carvi fructus*, *Mellissae folium*, *Angelicae radix*, *Liquiritiae radix*, *Cardui mariae fructus* and *Chelidonii herba* in the form of alcoholic extracts, wherein in a first step a) *Angelicae radix* extract and *Liquiritiae radix* extract are mixed together in a volume ratio of 1:6 to 3:1 and then in at least one further step the mixture of step a) is added together with the extracts of the further ingredients or mixtures containing them, which are produced separately and if applicable once again contain *Liquiritiae radix*.

With the background of the problem which is posed, a range of process methods and also analytical methods were investigated or specifically developed. In particular, the volatile components of the drugs with etheric oils and the precipitations/crystal formation in the extract of angelica root led to non-reproducible quality fluctuations. Surprisingly, only the use of a production method according to Claim 1 emerged as being effective. A crucial factor here is the sequence of additions of the individual drug extracts. A preferred variant of the method according to the invention for the production of a plant-based medicament is characterized in that in a step b) a mixture is produced containing extracts of *Matricariae flos*, *Iberis amara* and *Carvi fructus*, the mixture of step a) is added to this and in a step c) extracts of *Cardui mariae fructus*, *Menthae piperitae folium*, *Melissae folium* and *Chelidonii herba* are added. Step a) is as defined above, i.e. *Angelicae radix* extract and *Liquiritiae radix* extract are mixed together in a volume ratio of 1:6 to 3:1.

It is to be assumed that the saponins of the liquorice extract stabilize the osthol in the angelica extract and that they subsequently emulsify the etheric oils of the predominantly oleiferous drugs (*chamomile*, *Iberis amara* and

caraway). In addition, it is presumed that the mucilaginous drugs such as milk thistle prevent the sedimentation (milk thistle, mint, lemon balm). The mixing sequence (addition sequence) prevents the formation of crystals of the ingredients (secondary plant substances) of the herb extracts. The crystal formation affects the batch homogeneity. Therefore, the addition sequence according to the invention ensures a reproducible production of the product.

In each case, single extracts are used. Compared with multiple extracts, the mixture of single extracts has the advantage that for the respective drugs and fresh plants, optimum extractants and extraction conditions can be selected, and the ingredients which determine the effectiveness or are pharmaceutically relevant are thus present in a good yield. The transition rates of the ingredients and those of the extractive substance yields of the drug which is used are traceable, which is of great importance for the analysis.

Preferably, in the method according to the invention for the production of a plant-based medicament, mixtures containing extracts of *Menthae piperitae folium*, *Carvi fructus* and *Melissae folium*; *Cardui mariae fructus* and *Matricariae flos*; and *Iberis amara* and *Chelidonii herba* are produced separately.

In particular, it is preferred that *Angelicae radix* extract and *Liquiritiae radix* extract are mixed together in step a) in a volume ratio of 1:2 to 2:1. In a particularly preferred embodiment of the method according to the invention, *Angelicae radix* extract and *Liquiritiae radix* extract are mixed together in step a) in a volume ratio of 1:1.

Proceeding from the initial mixing of *Angelicae radix* extract and *Liquiritiae radix* extract in step a), different variants of the further mixture have surprisingly proved to be particularly suitable.

A preferred embodiment of the production method according to the invention is based on the fact that in a step b) the mixture of step a) is mixed together with a mixture containing extracts of *Menthae piperitae folium*, *Carvi fructus* and *Melissae folium*, in a step c) a mixture containing extracts of *Cardui mariae fructus* and *Matricariae flos* is added and in a step d) the addition takes place of a mixture containing extracts of *Iberis amara* and *Chelidonii herba*.

A likewise preferred embodiment is characterized in that in a step b) the mixture of step a) is mixed together with a mixture containing extracts of *Menthae piperitae folium*, *Carvi fructus* and *Melissae folium*, in a step e) a mixture containing extract of *Cardui mariae fructus* and *Matricariae flos* with a mixture containing extracts of *Iberis amara* and *Chelidonii herba* are mixed together and in a step f) the mixtures of steps b) and e) are mixed together.

Based on an initial mixture of *Angelicae radix* extract and *Liquiritiae radix* extract in step a) in a volume ratio of 1:6 to 3:1, it has likewise proved to be preferred to additionally add a particular proportion of the *Liquiritiae radix* extract in a later step. Accordingly, a preferred embodiment of the present invention is characterized in that the mixture containing *Menthae piperitae folium* extract, *Carvi fructus* extract and *Melissae folium* extract additionally contains *Liquiritiae radix* extract. It is particularly preferred here if the mixture containing *Menthae piperitae folium* extract, *Carvi fructus* extract and *Melissae folium* extract additionally contains *Liquiritiae radix* extract, wherein the volume of the containing

Liquiritiae radix extract is in the ratio 1:1 to the volume of Liquiritiae radix extract contained in the mixture of Angelicae radix extract and Liquiritiae radix extract from step a).

According to the invention, the production method is directed to the production of a plant-based medicament, which comprises

15 to 40 vol.% Iberis amara,
5 to 30 vol.% Menthae piperitae folium,
20 to 40 vol.% Matricariae flos,
10 to 30 vol.% Carvi fructus,
10 to 30 vol.% Melissa folium,
5 to 30 vol.% Angelicae radix,
10 to 30 vol.% Liquiritiae radix,
5 to 30 vol.% Cardui mariae fructus and
5 to 30 vol.% Chelidonii herba in the form of alcoholic extracts. The method is preferably directed to the production of a plant-based medicament, which comprises
15 vol.% Iberis amara,
5 vol.% Menthae piperitae folium,
20 vol.% Matricariae flos,
10 vol.% Carvi fructus,
10 vol.% Melissa folium,
10 vol.% Angelicae radix,
10 vol.% Liquiritiae radix,
10 vol.% Cardui mariae fructus and
10 vol.% Chelidonii herba in the form of alcoholic extracts.

It is preferred to use extracts from fresh plants or drug extracts. In particular, it is to be preferred if the Iberis amara extract is a fresh plant extract of Iberis amara totalis (flowers, leaves, stem and roots). The harvesting of Iberis amara fresh plant with flowers, leaves, stem, roots takes place at a time at which the content of flavonoids has reached its optimum. Within the framework of flavonoids, the glycosides of kaempferol are particularly

relevant as antiphlogistics. The extract of the fresh plant contains, as the most important flavonoid, kaempferol-3,4 - di-O- β -glucopyranoside-7-O- α -rhamnopyranoside. The fresh plant preferably contains at least 100 $\mu\text{g/g}$ flavonoids, in particular kaempferol-3,4'-di-O- β -glucopyranoside-7-O- α -rhamnopyranoside. With regard to the *Iberis amara* fresh plant extract, it is preferred if this has a flavonoid content of kaempferol-3,4'-di-O- β -glucopyranoside-7-O- α -rhamnopyranoside of 0.05 to 0.2 mg/ml.

The plant material according to the invention additionally contains a limited content of cucurbitacins, in particular cucurbitacin I and E. The fresh plant preferably contains a content of cucurbitacin I of a maximum of 500 $\mu\text{g/g}$ and a content of cucurbitacin E of likewise a maximum of 500 $\mu\text{g/g}$. Higher values are not desired, because after a certain threshold value, these substances have a side-effect potential. With regard to the extract, it is preferred that the *Iberis amara* extract is a fresh plant extract which has a content of cucurbitacins of 0 to 200 $\mu\text{g/ml}$. It is particularly preferred here if the *Iberis amara* extract is a fresh plant extract which has a content of cucurbitacins of 35 to 185 $\mu\text{g/ml}$. In particular, it is to be preferred that the *Iberis amara* extract is a fresh plant extract which has a content of cucurbitacin I of 0 to 100 $\mu\text{g/ml}$ and a content of cucurbitacin E of 0 to 100 $\mu\text{g/ml}$.

As already mentioned, extracts from fresh plants or drug extracts can be used. Preferably, the method according to the invention is characterized in that the extracts of *Menthae piperitae folium*, *Matricariae flos*, *Carvi fructus*,

Melissae folium, Angelicae radix, Liquiritiae radix, Cardui mariae fructus and Chelidonii herba are drug extracts.

With regard to the fresh plant extract of *Iberis amara totalis*, it is to be preferred that the ratio of macerated/percolated plant to the extract is between 1 gram : 10 ml (10 gram) and 1 gram : 1 ml (1 gram). In particular, it is preferred that with the fresh plant extract, the ratio of macerated/percolated plant to the extract is from 1 gram : 1.5 ml (1.5 gram) to 1 gram : 2.5 ml (2.5 gram).

Preferably, with the drug extracts the ratio of drugs to the extract is from 1 gram : 1 ml (1 gram) to 1 gram : 10 ml (10 gram). It is particularly preferred here if with the drug extracts the ratio of drugs to the extract is from 1 gram : 2 ml (2 gram) to 1 gram : 4 ml (4 gram). In a preferred embodiment, the ratio in the case of drug extracts of drugs to the extract is from 1 gram : 2.5 ml (2.5 gram) to 1 gram : 3.5 ml (3.5 gram).

The preferred extractant comprises water and aqueous ethanol with a concentration of 0.1 to 60 vol.% ethanol. Particularly preferably, the extractant comprises aqueous ethanol with a concentration of 30 to 50 vol.% ethanol. In a preferred embodiment, the extractant for the fresh plant extract is aqueous ethanol with a concentration of 50 vol.% ethanol and the extractant for the drug extracts is aqueous ethanol with a concentration of 30 vol.% ethanol.

The present invention also comprises a plant-based medicament which was produced by the method according to the invention.

Likewise, the present invention comprises the use of this plant-based medicament for the treatment of disorders of the gastrointestinal tract, in particular for the treatment of functional dyspepsia.

Furthermore, the use of the plant-based medicament is preferred for the inhibition of gastric juice production, and the use for the treatment of ulcers.

The medicament is preferably used as an anti-inflammatory and/or anti-phlogistic. Likewise, the use as antioxidant and/or radical scavenger is preferred.

A further preferred use is constituted by the usage of the medicament according to the invention as a modulator of gastrointestinal mobility.

The crystal formation is significantly inhibited when the mixture sequence according to the invention is adhered to. Without adhering to this sequence, the content values for osthol lie far outside the permissible tolerance both in the angelica drug extract and also in the finished product, i.e. the recovery of the lead substance osthol did not lie in the range of 95 to 105% of the target value. The batches produced with adherence to the mixture sequence according to the invention no longer had any deviations. Likewise, it can be seen that when the sequence is adhered to, scarcely any crystal formation is to be observed. For example, Fig. 1 and 2 show the batch homogeneity with regard to the examined plant ingredient (osthol) with an arbitrary sequence (Fig. 1) and with the mixture sequence according to the invention of the individual herb extracts in

accordance with Examples 1, 2 and 3 (Fig. 2). The examples 1, 2 and 3 according to the invention did not show any appreciable differences, so that a separate representation was dispensed with.

The invention is further explained below with the aid of examples.

EXAMPLES

Production formula

Ingredients	Amount in g	Amount in ml
Drug extract of chamomile flowers (1 : 2 - 4)	1980	2000
Fresh plant extract of bitter candytuft (1 : 1.5 - 2.5)	1455	1500
Drug extract of caraway (1 : 2.5 - 3.5)	975	1000
Mixture of drug extract of liquorice root (1 : 2.5 - 3.5)	990	1000
Drug extract of angelica root (1 : 2.5 - 3.5)	990	1000
Drug extract of milk thistle fruit (1 : 2,5 - 3.5)	970	1000
Drug extract of peppermint leaves (1 : 2.5 - 3.5)	495	500
Drug extract of lemon balm leaves (1 : 2.5 - 3.5)	990	1000
Drug extract of celandine (1 : 2.5 - 3.5)	990	1000
Extractant for Iberis amara: ethanol 50% (V/V)		
Extractant for all other drug extracts: ethanol 30% (V/V)		

The individual ingredients must be mixed homogeneously before weighing. The ingredients are weighed in and mixed successively according to the production formula into high-grade steel and plastic containers.

Example 1 - Sequence A

Pre-mixture: A pre-mixture of liquorice root extract and angelica root extract is produced in the ratio 1 : 1. The ingredients are weighed in successively and mixed according to the production formula.

Final mixture: The ingredients peppermint leaf drug extract, caraway drug extract and lemon balm drug extract are mixed. The pre-mixture is then added to this. The ingredients chamomile drug extract and milk thistle drug extract, and also celandine drug extract and the fresh plant extract candytuft are weighed in to this. The extracts are mixed.

Example 2 - Sequence B

Pre-mixture: Angelica root extract and liquorice root extract are mixed 1 : 1.

Final mixture: The ingredients peppermint leaf drug extract, caraway drug extract and lemon balm drug extract are mixed. Added to this mixture is the mixture of angelica root extract and liquorice root extract. A mixture of milk thistle fruit drug extract and chamomile drug extract is produced separately with a mixture of celandine drug extract and fresh plant extract candytuft. The mixtures are finally mixed together.

Example 3 - Sequence C

Pre-mixture: A pre-mixture of liquorice root extract and angelica root extract is produced in the ratio 1 : 2 (1 part : 2 parts). The ingredients are weighed in successively and mixed according to the production formula.

Final mixture: A further part of liquorice root extract is mixed together with peppermint leaf drug extract, lemon balm leaf drug extract and caraway drug extract. The obtained mixture is mixed with the pre-mixture. Chamomile drug extract and milk thistle drug extract and also fresh plant extract candytuft and celandine drug extract are then added.

The obtained solutions of Examples 1, 2 and 3 are stored in high-grade steel or plastic tanks at room temperature (15 - 25°C) for at least 14 days (including the storing and retrieval days).

The osthol content was determined with regard to samples which were produced according to the mixture sequences of Examples 1, 2 and 3. A comparison was made with samples which were based on an arbitrary mixture sequence of the individual herb extracts. The results of the measurements are displayed in Figures 1 (arbitrary mixture sequence, without pre-mixture) and 2 (mixture sequences according to the invention). As can be seen from Fig. 2, the mixture sequence prevents the formation of crystals of the ingredients (secondary plant substances) of the herb extracts.

The crystal formation was examined microscopically, wherein the measurements took place after 2 and respectively 6 weeks' storage. The results are displayed in Tables 1 and 2.

Table 1: 2 weeks' storage at room temperature

Example 1	Example 2	Example 3
Sediment light, dark, powdery; supernatant colloidal, very turbid; uniform particles of approx. 2 μm , isolated small crystals up to 2 μm	Sediment thin, dark, powdery; supernatant colloidal, very turbid; uniform particles of approx. 2 μm , partly agglomerated; isolated small crystals approx. 1 μm	Sediment thin, dark, powdery; supernatant colloidal, very turbid; uniform particles of approx. 2 μm , a few agglomerated; small crystals

Table 2 : 6 weeks' storage at room temperature

Example 1	Example 2	Example 3
Sediment light, dark, powdery; supernatant colloidal, slightly turbid; sediment of uniform particles, connected in a gel-like manner, of approx. 2 μm , several small crystals up to 4 μm	Sediment light, dark, powdery; supernatant colloidal, slightly turbid; uniform particles of approx. 2 μm , partly agglomerated in a mucous-like manner, isolated small crystals approx. 1 μm , a few up to 2 μm	Sediment light, dark, powdery; supernatant weakly colloidal, scarcely turbid; uniform particles of approx. 2 μm , a few agglomerated, several quite small crystals 1 μm , a few needles up to 2 μm

Claims

Claims

1. Method for the production of a plant-based medicament which contains *Iberis amara*, *Menthae piperitae folium*, *Matricariae flos*, *Carvi fructus*, *Melissae folium*, *Angelicae radix*, *Liquiritiae radix*, *Cardui mariae fructus* and *Chelidonii herba* in the form of alcoholic extracts, characterized in that in a first step a) *Angelicae radix* extract and *Liquiritiae radix* extract are mixed together in a volume ratio of 1:6 to 3:1 and subsequently in at least one further step the mixture of step a) is mixed together with the extracts of the further ingredients or mixtures containing them, which are produced separately and if applicable additionally contain *Liquiritiae radix*.
2. Method for the production of a plant-based medicament according to Claim 1, characterized in that in a step b) a mixture containing extracts of *Matricariae flos*, *Iberis amara* and *Carvi fructus* is produced, the mixture of step a) is added thereto and in a step c) extracts of *Cardui mariae fructus*, *Menthae piperitae folium*, *Melissae folium* and *Chelidonii herba* are added.
3. Method for the production of a plant-based medicament according to Claim 1 or 2, characterized in that mixtures containing extracts of *Menthae piperitae folium*, *Carvi fructus* and *Melissae folium*; *Cardui mariae fructus* and *Matricariae flos*; and *Iberis amara* and *Chelidonii herba* are produced separately.

4. Method for the production of a plant-based medicament according to any of Claims 1 to 3, characterized in that *Angelicae radix* extract and *Liquiritiae radix* extract are mixed together in step a) in a volume ratio of 1:2 to 2:1.
5. Method for the production of a plant-based medicament according to any of Claims 1 to 4, characterized in that *Angelicae radix* extract and *Liquiritiae radix* extract are mixed together in step a) in a volume ratio of 1:1.
6. Method for the production of a plant-based medicament according to any of Claims 1 to 5, characterized in that in a step b) the mixture of step a) is mixed together with a mixture containing extracts of *Menthae piperitae folium*, *Carvi fructus* and *Melissae folium*, in a step c) a mixture containing extracts of *Cardui mariae fructus* and *Matricariae flos* is added and in a step d) the addition of a mixture containing extracts of *Iberis amara* and *Chelidonii herba* takes place.
7. Method for the production of a plant-based medicament according to any of Claims 1 to 6, characterized in that in a step b) the mixture of step a) is mixed together with a mixture containing extracts of *Menthae piperitae folium*, *Carvi fructus* and *Melissae folium*, in a step e) a mixture containing extract of *Cardui mariae fructus* and *Matricariae flos* with a mixture containing extracts of *Iberis amara* and *Chelidonii herba* are mixed together and in a step f) the mixtures of the steps b) and e) are mixed together.

8. Method for the production of a plant-based medicament according to any of Claims 1 to 7, characterized in that the mixture containing *Menthae piperitae folium* extract, *Carvi fructus* extract and *Melissae folium* extract additionally contains *Liquiritiae radix* extract.
9. Method for the production of a plant-based medicament according to any of Claims 1 to 8, characterized in that the mixture containing *Menthae piperitae folium* extract, *Carvi fructus* extract and *Melissae folium* extract additionally contains *Liquiritiae radix* extract, wherein the volume of the containing *Liquiritiae radix* extract is in the ratio 1:1 to the volume of *Liquiritiae radix* extract contained in the mixture of *Angelicae radix* extract and *Liquiritiae radix* extract of step a).
10. Method for the production of a plant-based medicament according to any of Claims 1 to 9, which comprises
15 to 40 vol.% *Iberis amara*,
5 to 30 vol.% *Menthae piperitae folium*,
20 to 40 vol.% *Matricariae flos*,
10 to 30 vol.% *Carvi fructus*,
10 to 30 vol.% *Melissae folium*,
5 to 30 vol.% *Angelicae radix*,
10 to 30 vol.% *Liquiritiae radix*,
5 to 30 vol.% *Cardui mariae fructus* and
5 to 30 vol.% *Chelidonii herba*
in the form of alcoholic extracts.
11. Method for the production of a plant-based medicament according to any of Claims 1 to 10, which comprises

15 vol.% *Iberis amara*,
5 vol.% *Menthae piperitae folium*,
20 vol.% *Matricariae flos*,
10 vol.% *Carvi fructus*,
10 vol.% *Melissae folium*,
10 vol.% *Angelicae radix*,
10 vol.% *Liquiritiae radix*,
10 vol.% *Cardui mariae fructus* and
10 vol.% *Chelidonii herba*
in the form of alcoholic extracts.

12. Method for the production of a plant-based medicament according to any of Claims 1 to 11, characterized in that extracts of fresh plants or drug extracts are used.
13. Method for the production of a plant-based medicament according to any of Claims 1 to 12, characterized in that the *Iberis amara* extract is a fresh plant extract of *Iberis amara totalis* (flowers, leaves, stem and roots).
14. Method for the production of a plant-based medicament according to any of Claims 1 to 13, characterized in that the *Iberis amara* extract is a fresh plant extract which has a flavonoid content of 0.05 to 0.2 mg/ml.
15. Method for the production of a plant-based medicament according to any of Claims 1 to 14, characterized in that the *Iberis amara* extract is a fresh plant extract which has a content of cucurbitacins of 0 to 200 µg/ml.

16. Method for the production of a plant-based medicament according to any of Claims 1 to 15, characterized in that the *Iberis amara* extract is a fresh plant extract which has a content of cucurbitacins of 35 to 185 $\mu\text{g/ml}$.
17. Method for the production of a plant-based medicament according to any of Claims 1 to 16, characterized in that the *Iberis amara* extract is a fresh plant extract which has a content of cucurbitacin I of 0 to 100 $\mu\text{g/ml}$ and a content of cucurbitacin E of 0 to 100 $\mu\text{g/ml}$.
18. Method for the production of a plant-based medicament according to any of Claims 1 to 17, characterized in that the extracts of *Menthae piperitae folium*, *Matricariae flos*, *Carvi fructus*, *Melissae folium*, *Angelicae radix*, *Liquiritiae radix*, *Cardui mariae fructus* and *Chelidonii herba* are drug extracts.
19. Method for the production of a plant-based medicament according to any of Claims 1 to 18, characterized in that in the fresh plant extract, the ratio of macerated/percolated plant to the extract is between 1 gram : 10 ml (10 gram) and 1 gram : 1 ml (1 gram).
20. Method for the production of a plant-based medicament according to any of Claims 1 to 19, characterized in that in the fresh plant extract, the ratio of macerated/percolated plant to the extract is from 1 gram : 1.5 ml (1.5 gram) to 1 gram : 2.5 ml (2.5 gram).

21. Method for the production of a plant-based medicament according to any of Claims 1 to 20, characterized in that in the drug extract, the ratio of drugs to the extract is from 1 gram : 1 ml (1 gram) to 1 gram : 10 ml (10 gram).
22. Method for the production of a plant-based medicament according to any of Claims 1 to 21, characterized in that in the drug extract, the ratio of drugs to the extract is 1 gram : 2 ml (2 gram) to 1 gram : 4 ml (4 gram).
23. Method for the production of a plant-based medicament according to any of Claims 1 to 22, characterized in that in the drug extract, the ratio of drugs to the extract is from 1 gram : 2.5 ml (2.5 gram) to 1 gram : 3.5 ml (3.5 gram).
24. Method for the production of a plant-based medicament according to any of Claims 1 to 23, characterized in that the extractant comprises water and aqueous ethanol with a concentration of 0.1 to 60 vol.% ethanol.
25. Method for the production of a plant-based medicament according to any of Claims 1 to 24, characterized in that the extractant comprises aqueous ethanol with a concentration of 30 to 50 vol.%.
26. Method for the production of a plant-based medicament according to any of Claims 1 to 25, characterized in that the extractant for the fresh plant extract is aqueous ethanol with a concentration of 50 vol.%.

ethanol, and the extractant for the drug extracts is aqueous ethanol with a concentration of 30 vol.% ethanol.

27. Plant-based medicament produced according to a method in accordance with Claims 1 to 26.
28. Use of a plant-based medicament according to Claim 27 for the treatment of disorders of the gastrointestinal tract.
29. Use of a plant-based medicament according to Claim 27 or 28 for the treatment of functional dyspepsia.
30. Use of a plant-based medicament according to Claim 27 or 28 to inhibit gastric juice production.
31. Use of a plant-based medicament according to Claim 27 or 28 for the treatment of ulcers.
32. Use of a plant-based medicament according to Claim 27 or 28 as an anti-inflammatory and/or anti-phlogistic.
33. Use of a plant-based medicament according to Claim 27 or 28 as an antioxidant and/or radical scavenger.
34. Use of a plant-based medicament according to Claim 27 or 28 as modulator of gastrointestinal mobility.

Abstract

ABSTRACT

The present invention relates to a method for the production of a plant-based medicament which contains *Iberis amara*, *Menthae piperitae folium*, *Matricariae flos*, *Carvi fructus*, *Melissae folium*, *Angelicae radix*, *Liquiritiae radix*, *Cardui mariae fructus* and *Chelidonii herba* in the form of alcoholic extracts and a medicament produced according to this method, and its use.

Fig. 1

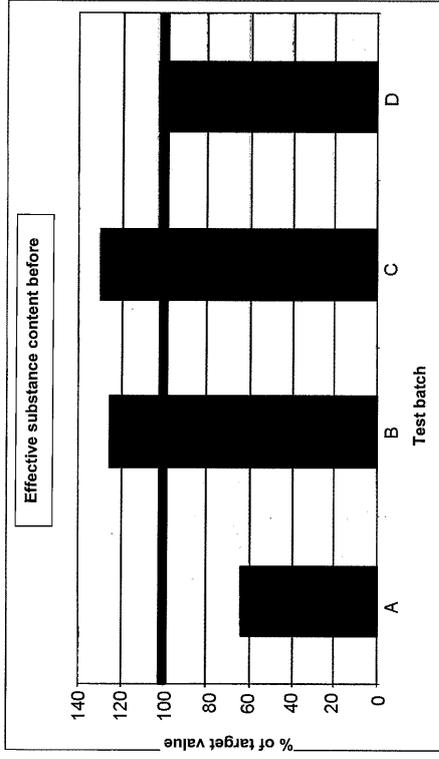


Fig. 1

Fig. 2

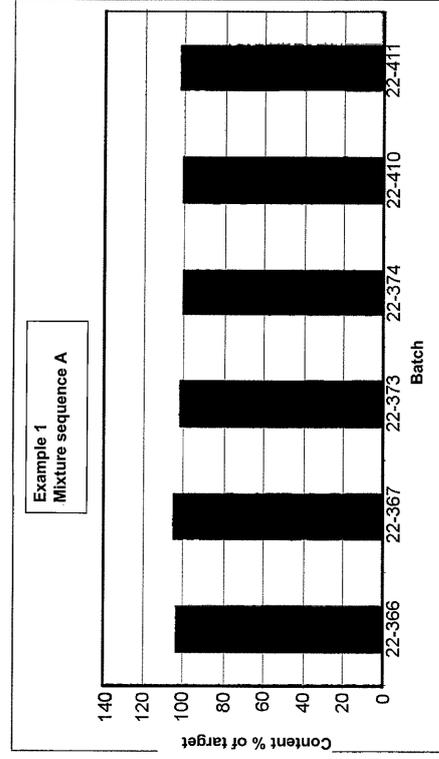


Fig. 2