

(12) **Österreichische Patentanmeldung**

(21) Anmeldenummer: **A 568/2007**

(51) Int. Cl.⁸: **A61K 36/185** (2006.01)

(22) Anmeldetag: **12.04.2007**

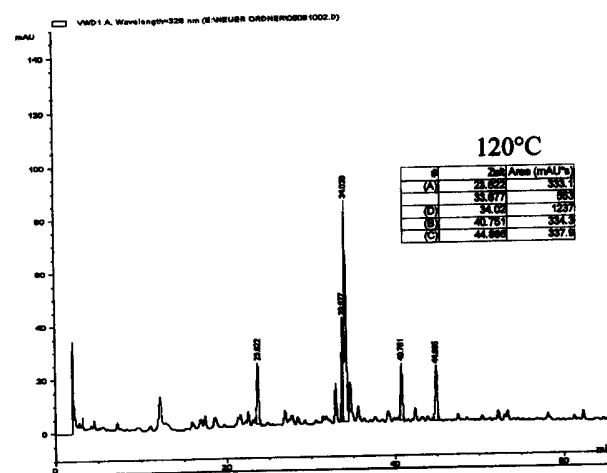
(43) Veröffentlicht am: **15.10.2008**

(73) Patentinhaber:

STEINDL FRANZ DIPL.ING. DR.
A-1218 WIEN (AT)

(54) **PFLANZENEXTRAKT UND SEINE VERWENDUNG**

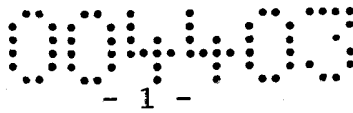
(57) Beschrieben wird ein wässriges Brennesselextrakt, welches unter anderen mindestens Peaks (A) bei $23,66 \pm 0,1$ min, (B) bei $40,79 \pm 0,1$ min und (C) bei $44,89$ min $\pm 0,1$ min Retentionszeit umfasst, wobei Peak (A) eine Peakfläche von mindestens 50 mAU*s und Peaks (B) und (C) jeweils eine Peakfläche von mindestens 100 mAU*s aufweisen, gemessen mittels HPLC (HP-1100 der Fa. Agilent, Waldbronn, Deutschland, C18-Säule vom Typ HP 1100-32, 150 x 4,6 mm, Partikelgröße 5µm, Laufmittel 0-70 Vol.-% Methanol + 1 Vol.-% Eisessig zu destilliertem Wasser im Gradientenverfahren in 100 min) bei einem Injektionsvolumen von 20 µl und Detektion bei 328 nm. Weiters wird ein Verfahren zur Herstellung des Extrakts mittels überhitzter wässriger Extraktion sowie die Verwendung des wässrigen Brennesselextrakts zur Herstellung von Arzneimitteln beschrieben.



Z u s a m m e n f a s s u n g:

Beschrieben wird ein wässriges Brennesselextrakt, welches unter anderen mindestens Peaks (A) bei $23,66 \pm 0,1$ min, (B) bei $40,79 \pm 0,1$ min und (C) bei $44,89$ min $\pm 0,1$ min Retentionszeit umfasst, wobei Peak (A) eine Peakfläche von mindestens 50 mAU*s und Peaks (B) und (C) jeweils eine Peakfläche von mindestens 100 mAU*s aufweisen, gemessen mittels HPLC (HP-1100 der Fa. Agilent, Waldbronn, Deutschland, C18-Säule vom Typ HP 1100-32, 150 x 4,6 mm, Partikelgröße 5µm, Laufmittel 0-70 Vol.-% Methanol + 1 Vol.-% Eisessig zu destilliertem Wasser im Gradientenverfahren in 100 min) bei einem Injektionsvolumen von 20 µl und Detektion bei 328 nm. Weiters wird ein Verfahren zur Herstellung des Extrakts mittels überhitzter wässriger Extraktion sowie die Verwendung des wässrigen Brennesselextrakts zur Herstellung von Arzneimitteln beschrieben.

(Fig. 4)



Die vorliegende Erfindung betrifft ein wässriges Brennesselextrakt, ein Verfahren zu seiner Herstellung mittels überhitzter wässriger Extraktion sowie die Verwendung des wässrigen Brennesselextrakts zur Herstellung von Arzneimitteln.

Phytomedizin ist in der Naturheilkunde seit vielen tausend Jahren ein zentraler Teil für die Behandlung vieler Erkrankungen und Leiden. Es wurden auch viele Monosubstanzen der modernen Medizin ursprünglich aus Pflanzen isoliert, z.B. Cytostatika, wie Vicristine (aus Immergrün), Taxol (aus der pazifischen Eibe), oder Schmerzmittel, wie Salicylsäure (aus Weidenrinde), eingesetzt in acetylierter Form als Aspirin, Opiate, etc.

Brennnessel sind seit einigen tausend Jahren als Heilkraut für Mensch und Tiere in Verwendung (<http://www.rain-tree.com/nettles.htm> und EMEA/MRL/286/97-Final October 1999, Committee for Veterinary Medical products, Urticae Herba, Summary report). Die Anwendungen gegen Schmerzen, Durchblutungsstörungen und Entzündungen erstrecken sich von direkter oberflächlicher Behandlung mit frischen Brennnesseln (Randall, C. et al, "Randomized controlled trial of nettle sting for treatment of base-of-thumb pain." *J. R. Soc. Med.* 2000; 93(6): 305-9) hin zu oraler Aufnahme von Brennnesseltee und Brennnesselspinat oder Tinkturen, homeopatischen Lösungen oder getrockneten Extrakten, die mittels organischer Lösungsmittel, wie z.B. Äthanol, Isopropanol oder Aceton, gewonnen werden. Im medizinischen Bereich werden Brennnessel und Extrakte daraus seit hunderten von Jahren zur Behandlung von Rheuma, Arthritis, Gicht, Ekzemen und Anämie verwendet.

Die wirksamen Substanzen, die beim Kontakt mit frischen Pflanzen (Härchen an den Blättern und Stängeln) in die Haut injiziert werden, sind Histamin, Serotonin, Choline und Ameisensäure (die für das Brennen hauptverantwortlich ist), vgl. <http://www.rain-tree.com/nettles.htm> und EMEA/MRL/286/97-Final October 1999, Committee for Veterinary Medical products, Urticae Herba, Summary report.

Als Hauptinhaltsstoffe der Brennnessel sind z.B. die folgenden Verbindungen bekannt: Acetophenole, Acetylcholine, Agglutinine, Alkaloide, Astragalin, Buttersäure, Kaffeesäure, Carbonsäuren,

Chlorogensäure, Chlorophyll, Choline, Coumarsäure, Folacin, Ameisensäure, Friedeline, Histamine, Kampherol, Coproporphyrin, Lectine, Lecithin, Lignane, Linolensäure, Neoolivil, Palmatsäure, Pantothensäure, Quercetin, Quinoesäure, Scopoletin, Secoisolariciresinol, Serotonin, Sitosterole, Stigmasterol, Succinsäure, Terpene, Violaxanthin, und Xanthophylle. In den Wurzeln der Brennnessel sind auch Scopoletin, Sterole, Fettsäuren, Polysaccharide und Isolectine in höheren Konzentrationen vorhanden.

Als pharmakologisch und toxikologisch relevante Komponenten von Brennnesseln werden Flavonoide (Glycoside von Quercetin, Kampferol und Isohamnetin), verschiedene Amine sowie organische und anorganische Säuren eingestuft.

In der heutigen Medizin werden vor allem Extrakte aus Brennnesselwurzeln zur Behandlung von urologischen Problemen während der frühen und fortgeschrittenen Stadien von Prostatavergrößerung (BHP, benign prostatic hyperplasia); Harnwegsinfektionen und bei Nierensteinen verwendet (Safarinejad MR, *Urtica dioica* for treatment of benign prostatic hyperplasia: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study, *J Herb Pharmacother.* 2005;5(4):1-11, und Lopatkin N, Sivkov A, Walther C, Schlafke S, Medvedev A, Avdeichuk J, Golubev G, Melnik K, Elenberger N, Engelmann U, Long-term efficacy and safety of a combination of sabal and urtica extract for lower urinary tract symptoms - a placebo-controlled, double-blind, multicenter trial, *World J Urol.*, 2005 Jun; 23(2):139-46, Epub 2005 Jun 1, und <http://www.metagenics.com/resources/imc/onemedicinecons/ConsHerbs/StingingNettlech.html>).

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, ein gegenüber dem Stand der Technik wirksameres wässriges Brennnesselextrakt vorzusehen.

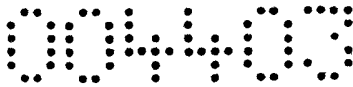
Laut Literatur ist das Molekül 2-O-caffeoylmalat der Hauptwirkstoff für die Schmerzlinderung in Extrakten aus Brennnesseln (Cyclo-oxygenase- und 5-Lipo-oxygenase-Hemmer) (Obertreis B, Giller K, Teucher T, Behnke B, Schmitz H, Anti-inflammatory effect of *Urtica dioica* folia extract in comparison to caffeic malic acid,

Arzneimittelforschung, 1996 Jan, 46(1):52-6). Es gibt allerdings auch Studien, die bei oraler Aufnahme keinen direkten Zusammenhang zwischen der Konzentration von 2-O-caffeoylmalat und der Wirkung festgestellt haben. Im Zuge der Arbeiten zur vorliegenden Erfindung wurde festgestellt, dass es mehrere Substanzen sind, welche schmerzlindernd wirken, die aber durch HPLC-Analysen nicht zu trennen sind.

Die erfindungsgemäße Aufgabe wird durch ein wässriges Brennnessel-extrakt gelöst, welches unter anderen mindestens Peaks (A) bei $23,66 \pm 0,1$ min, (B) bei $40,79 \pm 0,1$ min und (C) bei $44,89 \text{ min} \pm 0,1$ min Retentionszeit umfasst, wobei Peak (A) eine Peakfläche von mindestens 50 mAU*s und Peaks (B) und (C) jeweils eine Peakfläche von mindestens 100 mAU*s aufweisen, gemessen mittels HPLC (HP-1100 der Fa. Agilent, Waldbronn, Deutschland, C18-Säule vom Typ HP 1100-32, 150 x 4,6 mm, Partikelgröße 5µm, Laufmittel 0-70 Vol.-% Methanol + 1 Vol.-% Eisessig zu destilliertem Wasser im Gradientenverfahren in 100 min) bei einem Injektionsvolumen von 20 µl und Detektion bei 328 nm.

Vorzugsweise umfasst das erfindungsgemäße wässrige Brennnessel-extrakt unter anderen mindestens Peaks (A) bei $23,66 \pm 0,1$ min, (B) bei $40,79 \pm 0,1$ min und (C) bei $44,89 \text{ min} \pm 0,1$ min Retentionszeit, jeweils mit einer Peakfläche von mindestens 300 mAU*s, gemessen mittels HPLC (HP-1100 der Fa. Agilent, Waldbronn, Deutschland, C18-Säule vom Typ HP 1100-32, 150 x 4,6 mm, Partikelgröße 5µm, Laufmittel 0-70 Vol.-% Methanol + 1 Vol.-% Eisessig zu destilliertem Wasser im Gradientenverfahren in 100 min) bei einem Injektionsvolumen von 20 µl und Detektion bei 328 nm. Beim Vergleich des erfindungsgemäßen wässrigen Brennnessel-extrakts mit einer Probe aus der chemischen Veresterung von Kaffeesäure mit Apfelsäure konnte ein zeitlich identer Peak bei etwa 40,8 min Laufzeit als 2-O-caffeoylmalat identifiziert werden.

Weiters wird bevorzugt, dass das erfindungsgemäße wässrige Brennnessel-extrakt unter anderen auch einen aufgespaltenen Peak (D) bei $34,12 \pm 0,1$ min Retentionszeit umfasst, gemessen mittels HPLC (HP-1100 der Fa. Agilent, Waldbronn, Deutschland, C18-Säule vom Typ HP 1100-32, 150 x 4,6 mm, Partikelgröße 5µm, Laufmittel



0-70 Vol.-% Methanol + 1 Vol.-% Eisessig zu destilliertem Wasser im Gradientenverfahren in 100 min) bei einem Injektionsvolumen von 20 µl und Detektion bei 328 nm.

Überraschenderweise zeigt die präparative Isolierung des erfindungsgemäßen wässrigen Brennesselextrakts in der LC-MS-Analyse ein ganzes Spektrum von potentiellen Cyclo-oxygenase- und Lipooxygenase-Hemmern, nämlich neben dem 2-O-caffeoylmalat auch die trans-Ferulasäure und auch mehrfach Kombinationen aus Kaffeesäure und Apfelsäure, wie von den Inhaltsstoffen her schon durch Nielsen JK et.al (Nielsen JK, Olsen O, Pedersen LH, Sørensen H (1984) 2-O-(p-coumaroyl)-L-malate, 2-O-caffeoyl-L-malate and 2-O-feruloyl-L-malate in *Raphanus Sativus*. *Phytochemistry* 23: 1741-1743) gefunden wurde. Kaffeesäure und Ferulasäure gehören zu den am häufigsten vorkommenden sekundären Pflanzenstoffen in Nahrung auf pflanzlicher Basis.

In einem weiteren Aspekt wird durch die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung des erfindungsgemäßen wässrigen Brennesselextrakts zur Verfügung gestellt, wobei Brennesseln (*Urtica dioica*/*Urtica urens*, Stinging Nettle) mittels Wasser bei einer Temperatur von 105 bis 155°C, vorzugsweise 120 bis 140°C, unter Druck extrahiert werden. Es hat sich gezeigt, dass ein Verfahren mittels überhitzter wässriger Extraktion von Brennesseln (*Urtica dioica*/*Urtica urens*, Stinging Nettle) zu einer völlig anderen Komposition der Inhaltsstoffe und einer wesentlich besseren und konstanteren Wirksamkeit dieses Extraktes im Vergleich zu anderen Extraktionsmethoden führt. Die so gewonnenen Extrakte zeigen eine wesentlich höhere anti-Schmerz-, durchblutungsfördernde und entzündungshemmende Wirkung, als mit bisher publizierten Extraktionsmethoden erreicht werden kann. Darüber hinaus ist von Vorteil, dass im erfindungsgemäßen Verfahren keine organischen Lösungsmittel im Prozess verwendet werden müssen. Ein weiterer Vorteil dieser Extraktionsmethode ist, dass die in der Brennessel vorhandene Ameisensäure einen Siedepunkt von 100,7°C aufweist und bei ihrem Siedepunkt in Anwesenheit von Sauerstoff in CO₂ und H₂O zerfällt. Durch das erfindungsgemäße Verfahren mit einer wässrigen Extraktion bei einer Temperatur von 105 bis 155°C, vorzugsweise 120 bis 140°C wird somit die Ameisensäure im Extrakt stark abgereichert. Das

erfindungsgemäße Extraktionsverfahren ist nicht darauf ausgelegt, das Maximum an begrenzt wasserlöslichen Wirksubstanzen zu extrahieren (wie es z.B. mit häufig verwendeten organischen Lösungsmitteln, Isopropanol, Aceton, etc., möglich ist), sondern um einen konstanten Wirkstoffgehalt zu erhalten. Hiezu wird das erhaltene Extrakt im Abkühlungsprozess bei einer Temperatur von mindestens etwa 80 bis 90°C, vorzugsweise mindestens 85°C filtriert. Wenn möglich werden die Extrakte sofort warm weiterverarbeitet.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird zur Extraktion Wasser in einer Menge von 85 bis 99 %-Masse, vorzugsweise 90 bis 97 %-Masse, besonders bevorzugt 96 %-Masse, bezogen auf die Gesamtmasse der zu extrahierenden Zusammensetzung, eingesetzt.

Besonders bevorzugt wird die Extraktion über einen Zeitraum von 1 bis 60 min durchgeführt, d.h. die zu extrahierende Zusammensetzung wird über einen Zeitraum von 1 bis 60 min auf der gewählten Extraktionstemperatur gehalten. Die Zeitdauer der Extraktion wirkt sich auf die Abreicherung von flüchtigen Substanzen aus. Bevorzugt werden 20-30 min Extraktionsdauer. Weiters wird bevorzugt, dass im erfindungsgemäßen Verfahren 1 bis 10 %-Masse, vorzugsweise 5 bis 7 %-Masse, besonders bevorzugt 4 %-Masse, Brennesseln (*Urtica dioica*/*Urtica urens*, Stinging Nettle, vorzugsweise in Form getrockneter und zerkleinerter Blätter und Stängel, bezogen auf die Gesamtmasse der zu extrahierenden Zusammensetzung, eingesetzt werden. Die zu extrahierende Zusammensetzung liegt somit vorzugsweise in Form einer 1 bis 10%igen, vorzugsweise in Form einer 5 bis 7%igen, besonders bevorzugt als 4%ige Lösung vor.

Der erhaltene Extrakt wird in höheren Konzentrationen in Form von Cremes verarbeitet und lokal (topisch) appliziert, oder auch oral als reiner Extrakt.

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft somit die Verwendung des erfindungsgemäßen wässrigen Brennesselextrakts zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung, insbesondere zur Behandlung von Entzündungen,

Durchblutungsstörungen und/oder Schmerzen. Hierzu wird der Extrakt in hitzestabilen Glasgefäßen in z.B. einem geeigneten Autoklaven erhitzt, nach dem Abkühlen auf 95-100°C entnommen, bei mindestens 85°C durch ein Papierfilter filtriert und bei über 80°C der Creme-Grundbasis in entsprechender Menge (etwa 10-75 %-Masse) beigemischt. Die lokale Applikation als Creme ermöglicht dabei eine Reduktion von Wirkstoffen um einige Zehnerpotenzen im Vergleich zur oralen Applikation. Falls die filtrierten Extrakte vor ihrer Weiterverarbeitung zwischengelagert werden, können möglicherweise aufgrund der bei niedrigeren Temperaturen zu geringen Löslichkeit ausgefallene Substanzen in geeigneten Lösungsmitteln (z.B. der zur Neutralisierung der Creme verwendeten Lauge) wieder quantitativ gelöst und der Creme so zugefügt werden.

Die folgenden Beispiele und Figuren dienen der Erläuterung der vorliegenden Erfindung, ohne sie auf die jeweiligen Ausführungsformen zu beschränken.

In den Figuren 1 bis 7 werden HPLC-Analysen an Extrakten gezeigt, welche mittels verschiedener Extraktionstemperaturen erhalten wurden. Die zu extrahierenden Zusammensetzungen wurden jeweils 30 min lang auf folgender Temperatur gehalten: 80°C (Fig. 1, Vergleich), 100°C (Fig. 2, Vergleich), 110°C (Fig. 3), 120°C (Fig. 4), 125°C (Fig. 5), 140°C (Fig. 6), und 150°C (Fig. 7). Die HPLC-Analysen wurden mittels einer Apparatur vom Typ HP-1100 (Fa. Agilent, Waldbronn, Deutschland) durchgeführt. Als Trennsäule wurde eine C18-Säule vom Typ HP 1100-32 verwendet, in der Dimension 150 x 4,6 mm, Partikelgröße 5µm. Als Laufmittel wurde im Gradientenverfahren 0-70 Vol.-% Methanol + 1 Vol.-% Essigsäure zu destilliertem Wasser in 100 min benutzt. Nach 70 min Laufzeit sind keine Änderungen oder signifikanten Peaks in Extrakten von 40-170°C mehr erkennbar und werden daher auch in den Abbildungen Fig. 1 - Fig. 7 nicht gezeigt.

Als minimales Qualitätskriterium wurde festgelegt, dass die Peakfläche der 3 Peaks mit den Elutionszeiten von (A) 23,66 ± 0,1 min, (B) 40,79 ± 0,1 min und (C) 44,89 min ± 0,1 min, detektiert bei 328 nm, für Peak (A) mindestens 50 mAU*s und für Peaks (B) und (C) jeweils mindestens 100 mAU*s betragen muss. Wie klar

ersichtlich ist, wird der Peak bei $34,12 \pm 0,1$ min Laufzeit (enthält Kaffeesäure und Ferulasäure) über 110°C in mehrere Peaks aufgespalten, das heißt es entstehen Produkte, die unterschiedlich polar sind, bzw. werden andere Inhaltsstoffe bei dieser Temperatur erst löslich und die Kaffeesäure und Ferulasäure anteilmäßig entweder flüchtig oder zerstört.

Beispiel 1: Herstellung eines Brennesselextraktes

4 g getrocknete und zerkleinerte Blätter und Stängel von Brennnesseln (*Urtica dioica*/*Urtica urens*, Stinging Nettle) werden in eine hitzestabile Glasflasche mit Schraubverschluss (200ml oder 500ml von z.B. Fa. Schott) transferiert und 96 ml RO- oder HQ-Wasser werden zugegeben. Der Inhalt wird in der zugeschraubten Flasche gemischt, der Schraubverschluss wird mindestens eine Umdrehung geöffnet und die Flasche wird in einen geeigneten Autoklaven gestellt. Nach dem Erreichen von 140°C wird die Temperatur 30 min beibehalten und dann lässt man vor dem Öffnen des Autoklaven auf $95-98^{\circ}\text{C}$ abkühlen. Der Inhalt der Flasche wird so rasch wie möglich, jedenfalls bei mindestens 85°C , durch ein Papierfilter filtriert. Bei großen Mengen (Gefäßen) kann die Restmenge zwischendurch in einem vorgeheizten Wasserbad ($90-95^{\circ}\text{C}$) warm gehalten werden. Das filtrierte Extrakt wird entweder sofort weiterverarbeitet (z.B. zu einer Creme) oder nochmals in einem Wasserbad auf 90°C erwärmt und verschlossen aufbewahrt.

Beispiel 2: Herstellung einer 60 %igen Creme

Das in Beispiel 1 erhaltene Extrakt wird in einem Wasserbad auf 80°C temperiert. Dann wird das Extrakt in ein Produktionsgefäß mit starkem Rührwerk transferiert und auf 90°C erwärmt, Glycerinmonostearat wird unter starkem Rühren portionsweise zugegeben und innerhalb von 15 min gelöst. Die Zugabe der weiteren Zutaten lt. Tabelle 1 kann schneller erfolgen, mit Ausnahme des Carbomer 940, dieses lässt man am besten einen Tag in den 3 Liter RO Wasser vorquellen und transferiert es in kleineren Portionen, um Klumpenbildung zu vermeiden.

Tabelle 1

| | | |
|--|------------------------------|---|
| Einwaage für 30kg Creme | Temp. (im Rühr- gefäß) | Charge LOT3460 211106 30kg |
| Brennnesselextrakt, herge- stellt wie in Bsp. 1 | 90°C | 60 % = 18 Liter |
| Glycerinmonostearat | 90°C | 5 % = 1500 g |
| Olivenöl, Distelöl, Rici- nusöl, Mandelöl 1:1:1:1 | 80°C | 5 % = 1500 Millili- ter je 375 ml |
| Carbomer 940 | 75°C | 0,85 % = 255 g |
| AloeVera Gel | 75°C | 2,5 % = 750 ml |
| Lanolin | 75°C | 0,5 % = 150 g |
| Tego Betain | 75°C | 3 % = 900 ml |
| Allantoin | 75°C | 1 % = 300 g |
| Paraffinöl | 75°C | 1 % = 300 g |
| Triethanolamin | 65°C | 30 ml (-) |
| Germaben II E | 50°C | 1 % = 300 ml |
| Geruchsessenz z.B. Pfirsich | 50°C | 0,02 % = 6 ml |
| pH einstellen mit 1M Lauge | 50°C | auf pH 6,6 - 6,8 |
| RO Wasser + Carbomer 940 | 50°C | 3000 ml |
| Rühren bis 25°C dann Kühl- stellen | | |

Beispiel 3: Beschreibung der Wirkung und Anwenderbeobachtungen.

Die Kombination der Effekte von Schmerzhemmung, Entzündungshemmung, Durchblutungsförderung und Entkrampfung in dem erfindungsgemäß hergestellten Extrakt hat zu erstaunlich guten Wirkungen geführt.

Anwenderbeobachtungen: Die Anti-Schmerzcreme wurde von mehr als 200 freiwilligen Schmerzpatienten getestet. Die Anwender waren entweder mit ihrer aktuellen Schmerztherapie nicht zufrieden oder hatten schon starke Nebenwirkungen erfahren.

Die Anwendungen und freiwilligen Testpersonen (über 200) beziehen sich in erster Linie auf Schmerzen, (z.B. im Gelenksbereich, wie Knie (19), Hüfte (36), Schulter (13), Arthritis (15), Poly-

arthritis (8), Rückenschmerzen (35), Bandscheibenvorfälle (4), Knochenfrakturen (4), Zahnschmerzen (4), auf Weichteilschmerzen und Sehnen (Zerrungen) (15), Tennisarm, Sehnenentzündungen (9), usw. aber auch Ischias, Hühneraugen, Fersensporn bis hin zu extremen Tumorschmerzen, etc. In allen Fällen kam es sehr rasch zu einer starken Schmerzlinderung bis zu kompletter Schmerzfreiheit schon nach der ersten oder wenigen Anwendungen zumindest für einige Stunden. Erstaunlicherweise konnten einige Testpersonen in kurzer Zeit auch die stärksten Schmerzmittel, wie Duralgesic-Pflaster (Fentanyl = synthetisches Heroin) sehr rasch substituieren.

Beispiel 3a:

Eine weibliche Testperson (78) hatte vor 25 Jahren einen Sturz aus mehr als 10 Meter Höhe, die dabei erlittene Wirbelfraktur wurde nicht erkannt und daher auch nicht behandelt. Vor 4 Jahren begannen nach 2 leichten Schlaganfällen die Rückenschmerzen immer stärker zu werden und nur fachärztlich verschriebene Duralgesic-Pflaster (synthetisches Heroin) konnten die Schmerzen noch reduzieren. Die Nebenwirkungen hatten allerdings dazu geführt, dass die Frau zusehends immobil wurde und ihr Bett nicht mehr verlassen konnte. Nach Applikation der erfindungsgemäßen Zubereitung konnte die Testperson innerhalb von drei Tagen wieder alleine aufstehen. Sie hat innerhalb von 14 Tagen die Duralgesic-Pflaster eliminiert und nach 4 Monaten intensiver Anwendung der Creme bedurfte sie auch der Creme nicht mehr und ist seit 1,5 Jahren ohne Anti-Schmerzmittel schmerzfrei.

Beispiel 3b:

Einer männlichen Testperson (71) wurde 1964 ein ätzendes Kontrastmittel an zwei Stellen in das Rückenmark injiziert um seine Rückenschmerzen zu untersuchen. Unglücklicherweise wurde vergessen das Kontrastmittel, wie üblich, nach der Untersuchung wieder abzusaugen. Die Rückenschmerzen wurden immer intensiver und die Testperson musste über 30 Jahre bis zu 20 Morphinumtabletten pro Tag nehmen, um die Schmerzen einigermaßen erträglich zu halten. In der Nacht musste die Testperson ca. alle 1,5 h eine Morphinumtablette nehmen. Nachdem die Testperson die erfindungsgemäße

004403
- 10 -

Creme appliziert hatte, konnte sie wieder 5-7 Stunden schlafen, alleine wieder vom Bett oder einem Stuhl aufstehen und die Dosis an Morphiumtabletten innerhalb von vier Wochen auf 25% reduzieren.

P a t e n t a n s p r ü c h e:

1. Wässriges Brennesselextrakt, dadurch gekennzeichnet, dass es unter anderen mindestens Peaks (A) bei $23,66 \pm 0,1$ min, (B) bei $40,79 \pm 0,1$ min und (C) bei $44,89 \text{ min} \pm 0,1$ min Retentionszeit umfasst, wobei Peak (A) eine Peakfläche von mindestens 50 mAU*s und Peaks (B) und (C) jeweils eine Peakfläche von mindestens 100 mAU*s aufweisen, gemessen mittels HPLC (HP-1100 der Fa. Agilent, Waldbronn, Deutschland, C18-Säule vom Typ HP 1100-32, $150 \times 4,6$ mm, Partikelgröße $5\mu\text{m}$, Laufmittel 0-70 Vol.-% Methanol + 1 Vol.-% Eisessig zu destilliertem Wasser im Gradientenverfahren in 100 min) bei einem Injektionsvolumen von $20 \mu\text{l}$ und Detektion bei 328 nm.

2. Extrakt nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es unter anderen mindestens Peaks (A) bei $23,66 \pm 0,1$ min, (B) bei $40,79 \pm 0,1$ min und (C) bei $44,89 \text{ min} \pm 0,1$ min Retentionszeit umfasst, jeweils mit einer Peakfläche von mindestens 300 mAU*s, gemessen mittels HPLC (HP-1100 der Fa. Agilent, Waldbronn, Deutschland, C18-Säule vom Typ HP 1100-32, $150 \times 4,6$ mm, Partikelgröße $5\mu\text{m}$, Laufmittel 0-70 Vol.-% Methanol + 1 Vol.-% Eisessig zu destilliertem Wasser im Gradientenverfahren in 100 min) bei einem Injektionsvolumen von $20 \mu\text{l}$ und Detektion bei 328 nm.

3. Extrakt nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass es unter anderen auch einen aufgespaltenen Peak (D) bei $34,12 \pm 0,1$ min Retentionszeit umfasst, gemessen mittels HPLC (HP-1100 der Fa. Agilent, Waldbronn, Deutschland, C18-Säule vom Typ HP 1100-32, $150 \times 4,6$ mm, Partikelgröße $5\mu\text{m}$, Laufmittel 0-70 Vol.-% Methanol + 1 Vol.-% Eisessig zu destilliertem Wasser im Gradientenverfahren in 100 min) bei einem Injektionsvolumen von $20 \mu\text{l}$ und Detektion bei 328 nm.

4. Verfahren zur Herstellung des Brennesselextrakts nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass Brennesseln (*Urtica dioica*/*Urtica urens*, Stinging Nettle) mittels Wasser bei einer Temperatur von 105 bis $155 \text{ }^\circ\text{C}$, vorzugsweise 120 bis $140 \text{ }^\circ\text{C}$, unter Druck extrahiert werden.

5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass zur

Extraktion Wasser in einer Menge von 85 bis 99 %-Masse, vorzugsweise 90 bis 97 %-Masse, besonders bevorzugt 96 %-Masse, bezogen auf die Gesamtmasse der zu extrahierenden Zusammensetzung, eingesetzt wird.

6. Verfahren nach Anspruch 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Extraktion über einen Zeitraum von 1 bis 60 min durchgeführt wird.

7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Extraktion über einen Zeitraum von 20 bis 30 min durchgeführt wird.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 4 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass 1 bis 10 %-Masse, vorzugsweise 5 bis 7 %-Masse, besonders bevorzugt 4 %-Masse, Brennnesseln (*Urtica dioica*/*Urtica urens*, Stinging Nettle, vorzugsweise in Form getrockneter und zerkleinerter Blätter und Stängel, bezogen auf die Gesamtmasse der zu extrahierenden Zusammensetzung, eingesetzt werden.

9. Verwendung des wässrigen Brennnesselextrakts nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung.

10. Verwendung nach Anspruch 9 zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung zur Behandlung von Entzündungen, Durchblutungsstörungen und/oder Schmerzen.

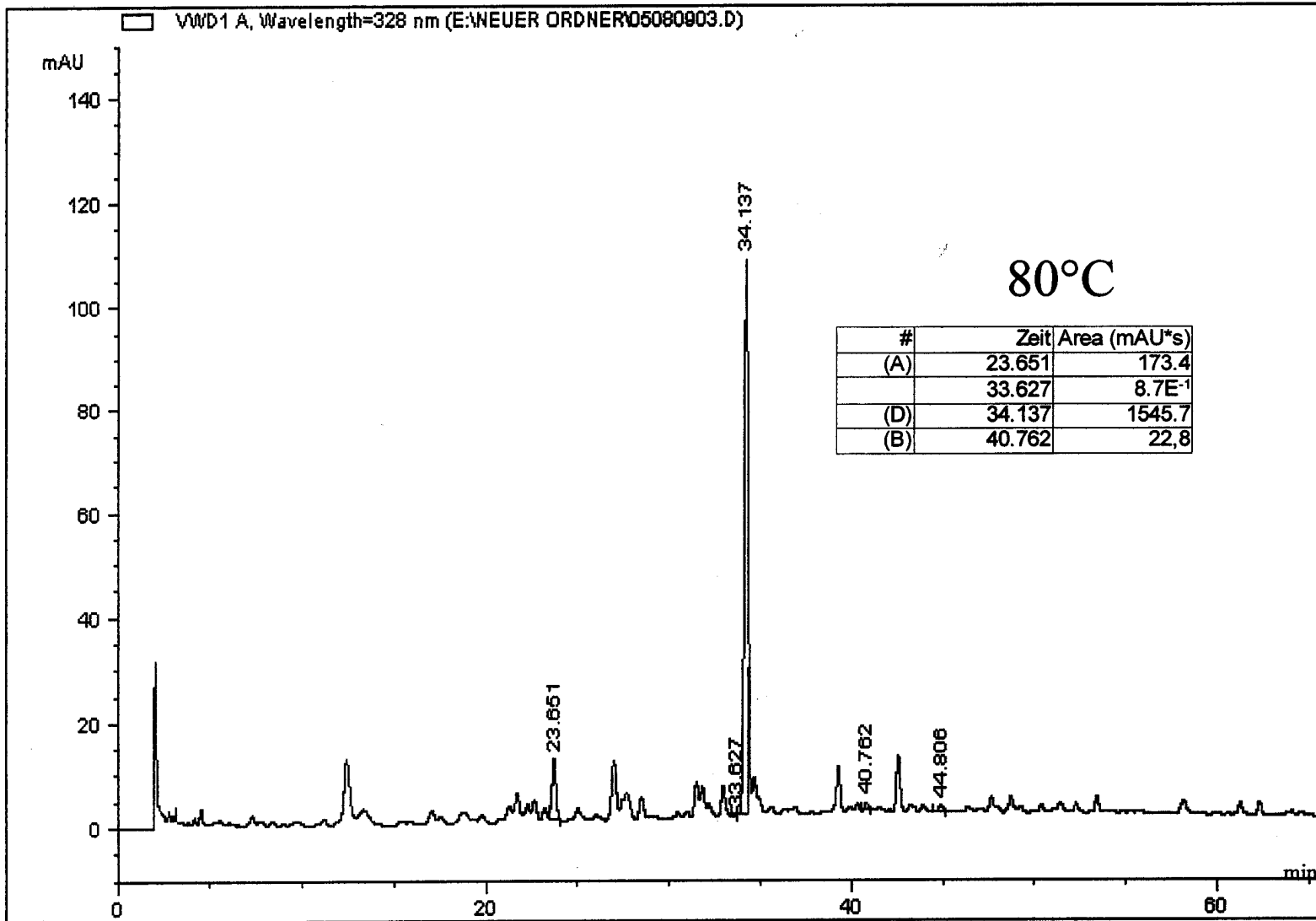


Fig. 1 (Vergleich)

05080903

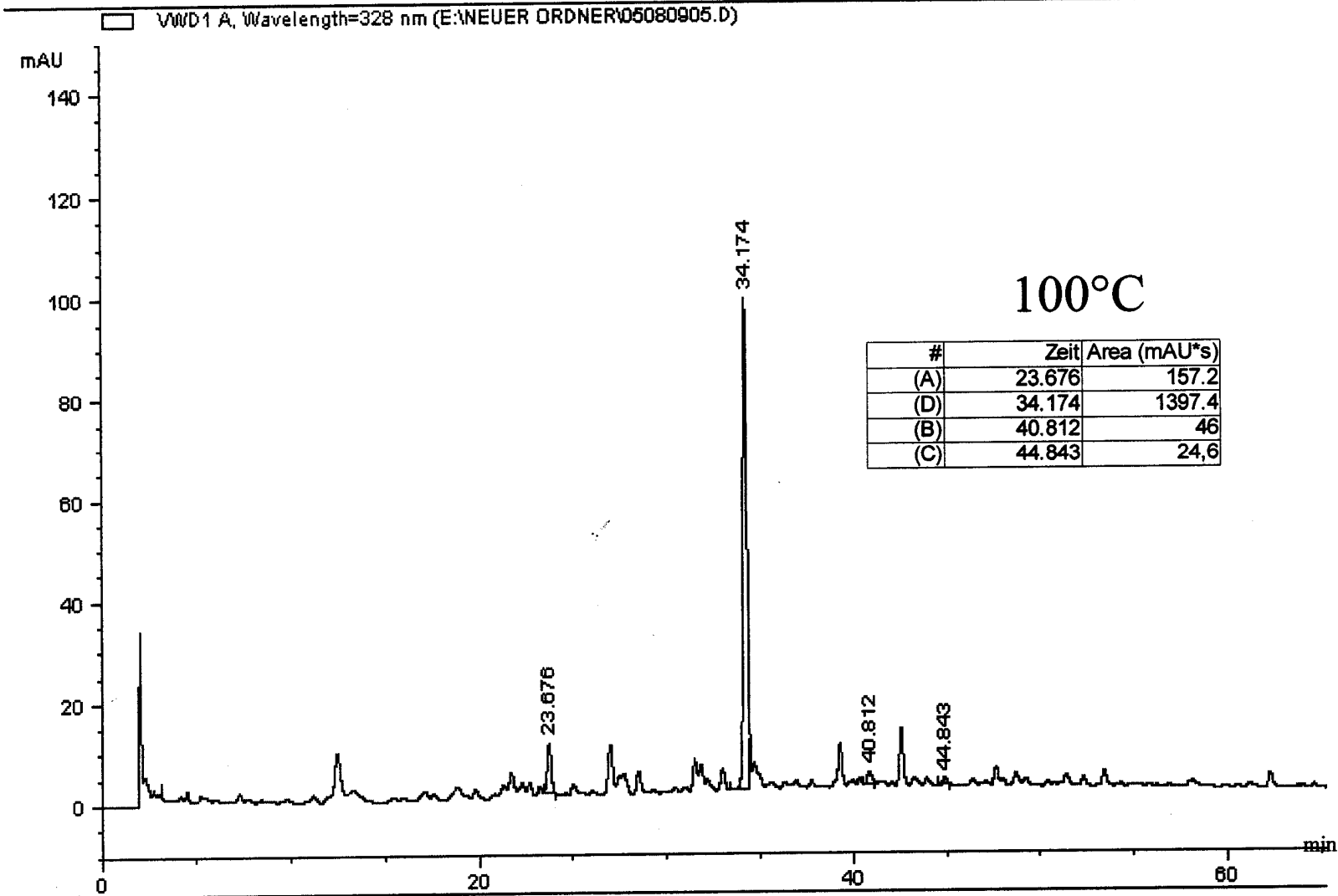


Fig. 2 (Vergleich)

05080905

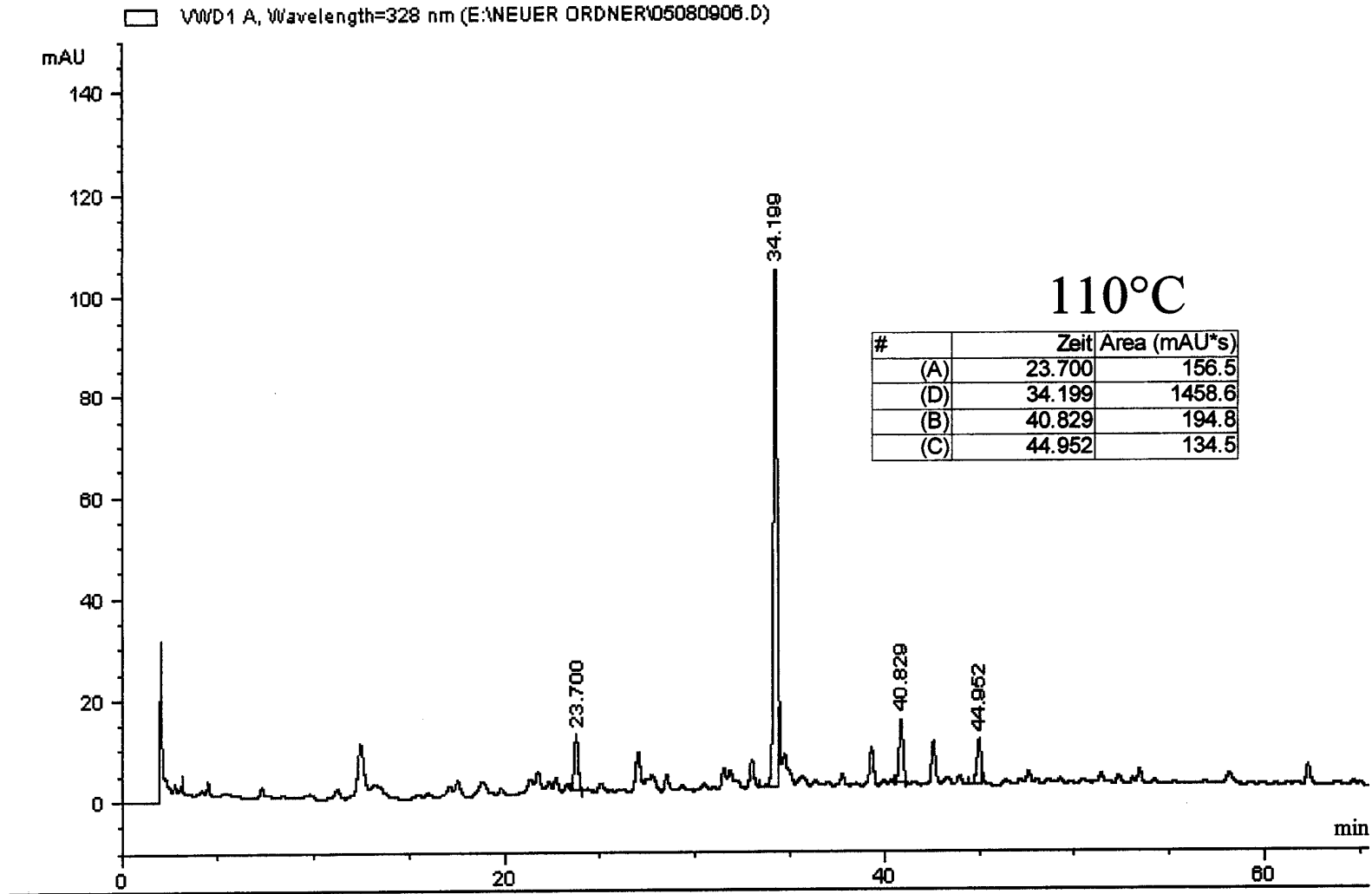


Fig. 3

05080906

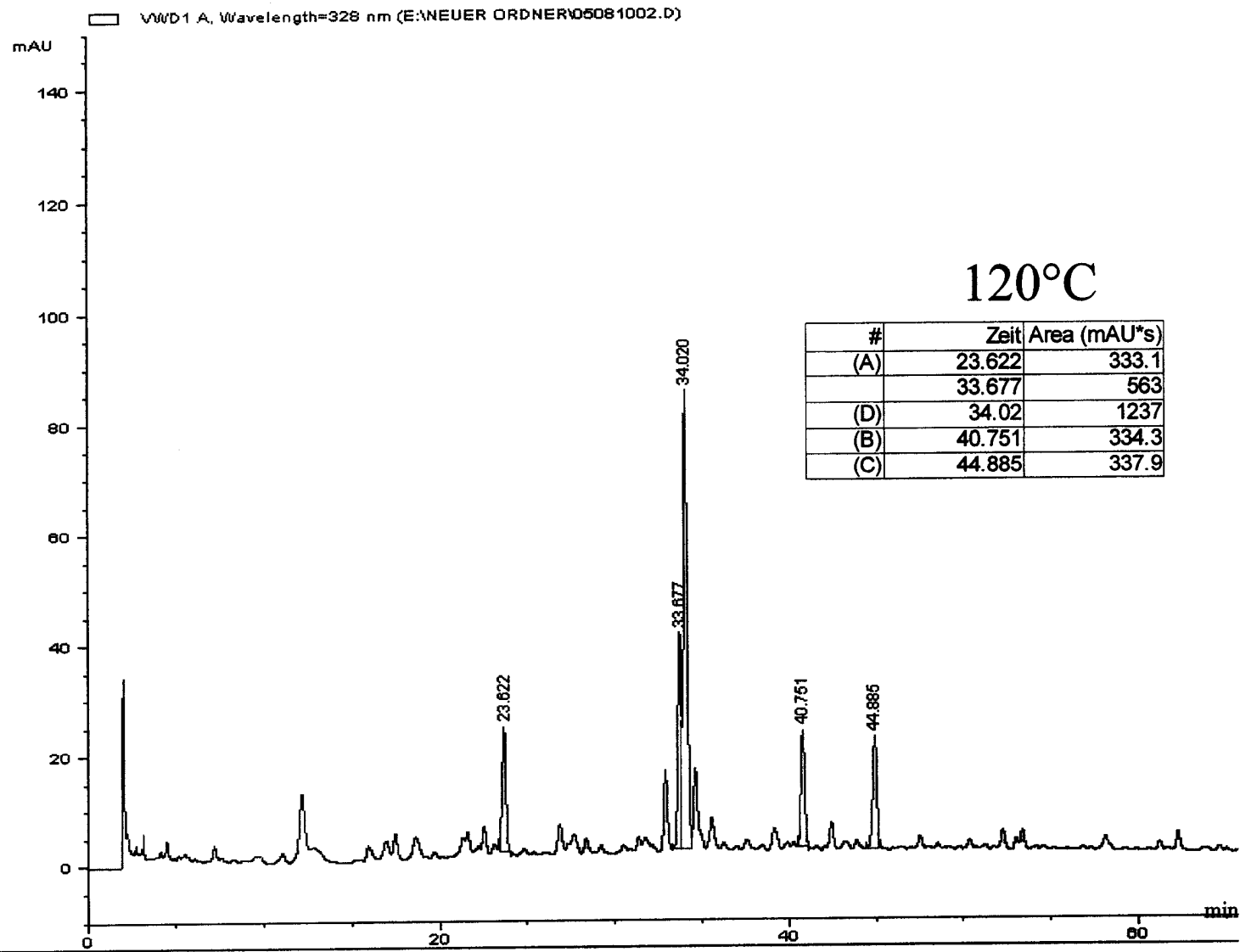


Fig. 4

S E

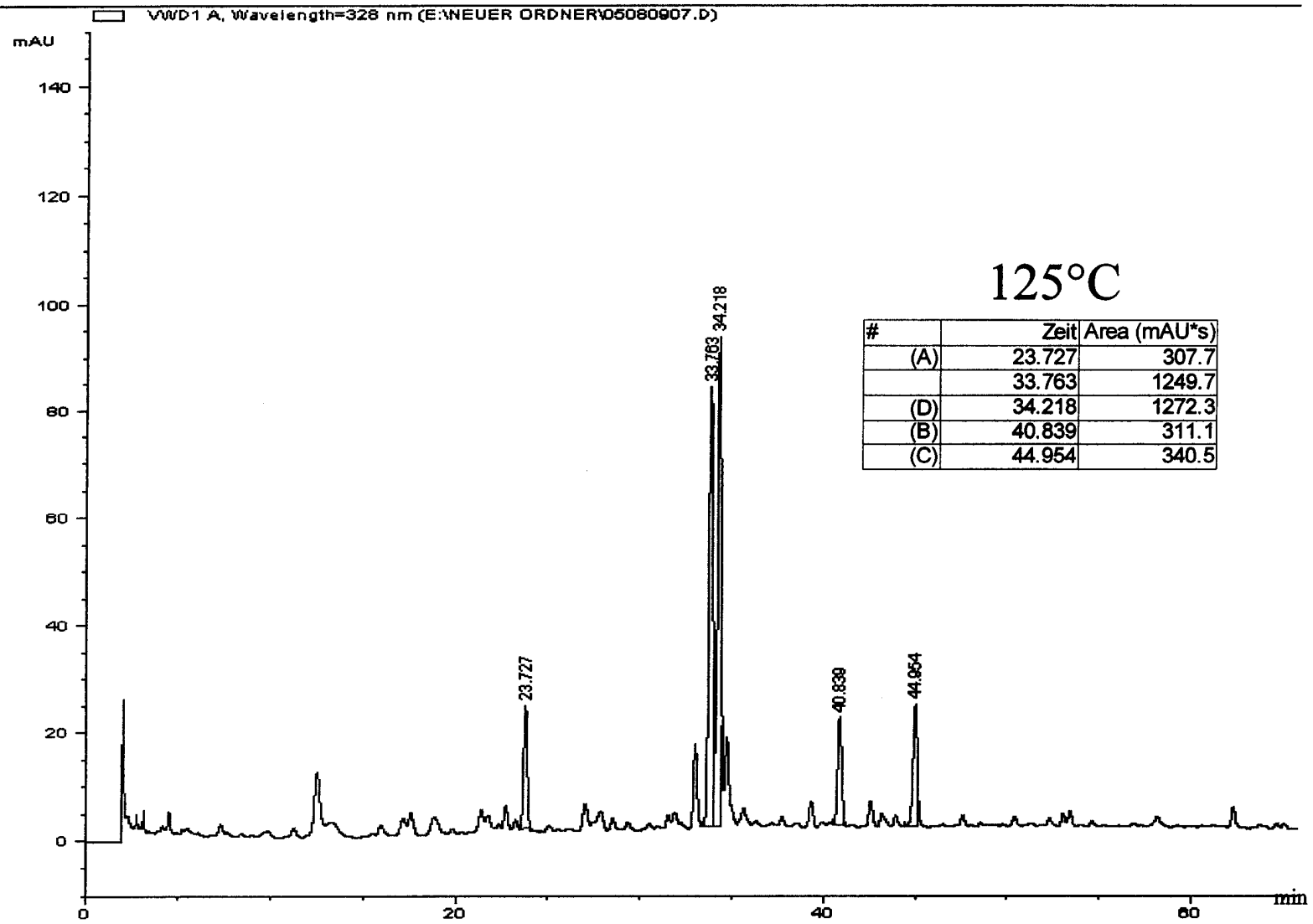


Fig. 5

S E I S

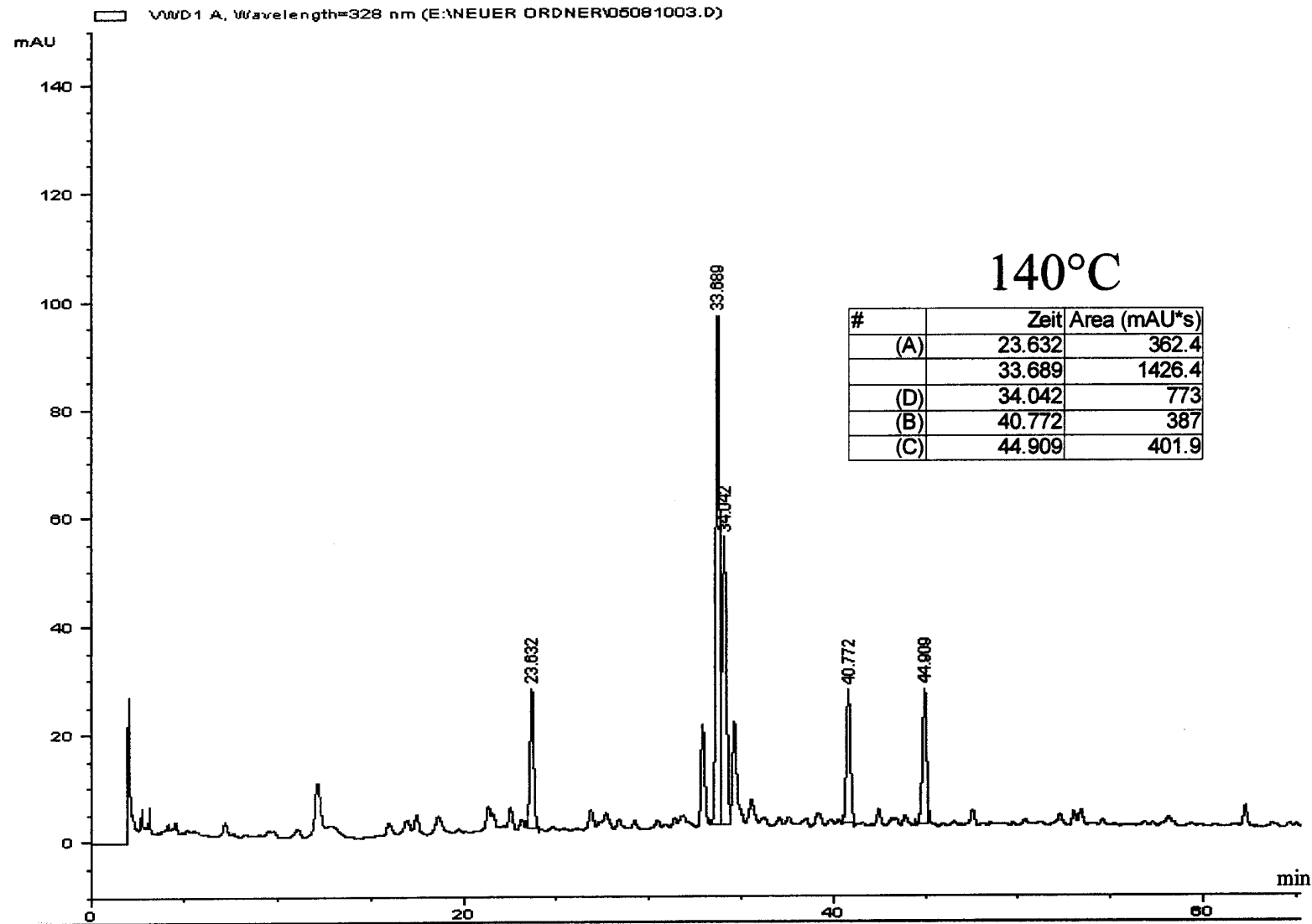
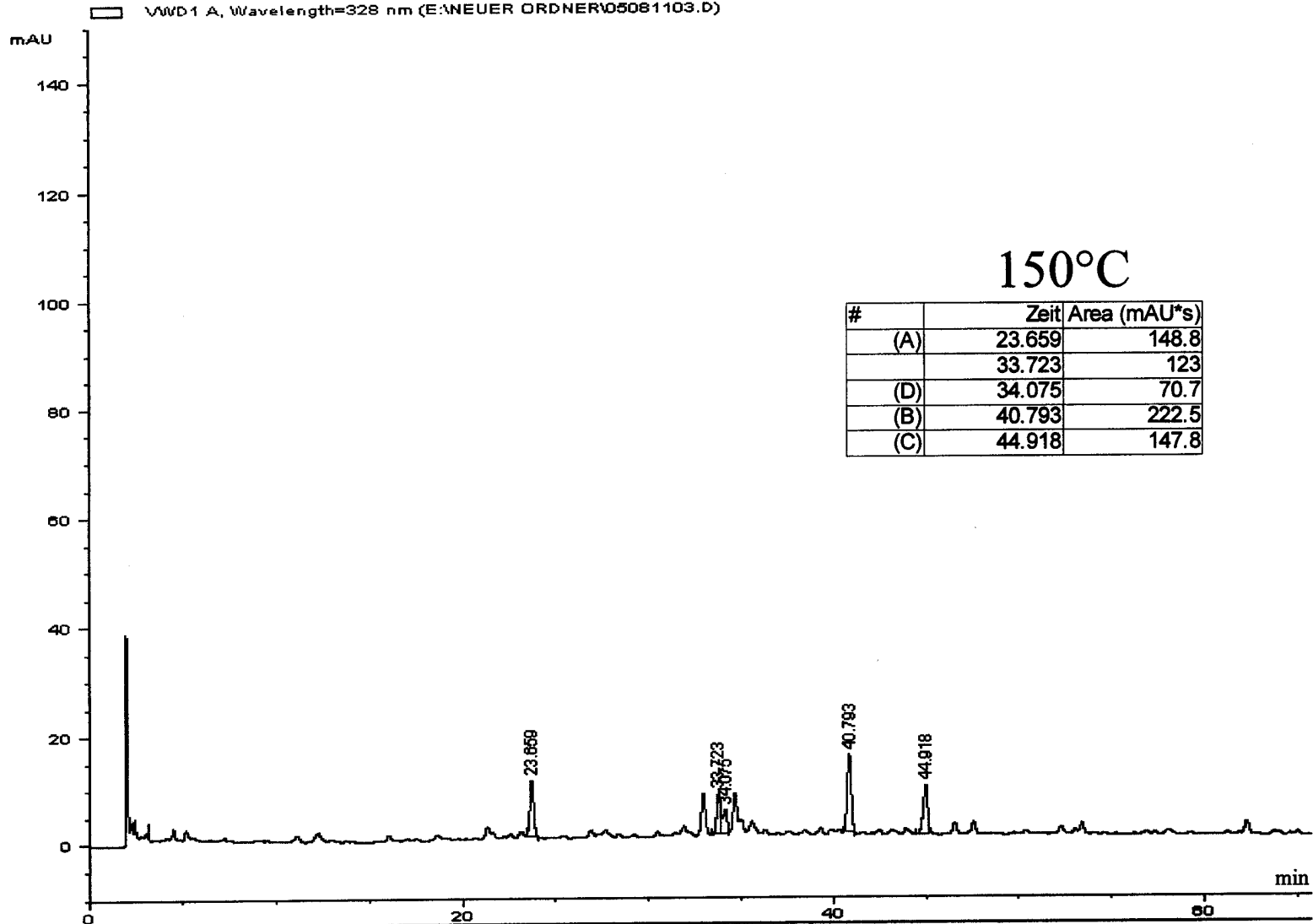


Fig. 6

05081003



05081103

Fig. 7



| |
|---|
| Klassifikation des Anmeldegegenstands gemäß IPC ⁸ : A61K 36/185 (2006.01) |
| Klassifikation des Anmeldegegenstands gemäß ECLA: A61K36/185 |
| Recherchierter Prüfstoff (Klassifikation): A61K |
| Konsultierte Online-Datenbank: WPI, EPODOC, TXTE, TXTG, NPL, medline, XPESP, embase, internet |
| Dieser Recherchenbericht wurde zu den am 12. April 2007 eingereichten Ansprüchen 1-10 erstellt. |

| Kategorie ⁷ | Bezeichnung der Veröffentlichung: Ländercode, Veröffentlichungsnummer, Dokumentart (Anmelder), Veröffentlichungsdatum, Textstelle oder Figur soweit erforderlich | Betreffend Anspruch |
|------------------------|---|---------------------|
| X | US 2005/0175717 A1 (DE LA METTRIE et al.) 11. August 2005 (11.08.2005) <i>Absätze [0024]-[0026],[0036],[0052],[0058]; Ansprüche 1,25</i> -- | 1-9 |
| X | HU 40009 A2 (MANAGER VALLALKOZASSZERVEZOE K) 28. November 1986 (28.11.1986) <i>Abstract (EPODOC)</i> -- | 1-8 |
| X | Lutomski J. et al., "Die Brennessel in Heilkunde und Ernährung", Pharmazie in unserer Zeit, 12. Jahrg. 1983, Nr. 6, Seiten 181-186 <i>gesamtes Dokument</i> -- | 1-10 |
| X | WO 1993/013754 A1 (ALFA-TEC-PHARMA GMBH) 22. Juli 1993 (22.07.1993) <i>Seite 2, 1. Absatz; Seite 8, Zeile 8; Ansprüche 1,15</i> ---- | 1-9 |

Datum der Beendigung der Recherche:
21. Dezember 2007

Fortsetzung siehe Folgeblatt

Prüfer(in):
Dr. KRENN

⁷ Kategorien der angeführten Dokumente:

- X Veröffentlichung von **besonderer Bedeutung**: der Anmeldegegenstand kann allein aufgrund dieser Druckschrift nicht als neu bzw. auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden.
- Y Veröffentlichung von **Bedeutung**: der Anmeldegegenstand kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren weiteren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist.

- A Veröffentlichung, die den **allgemeinen Stand der Technik** definiert.
- P Dokument, das von **Bedeutung** ist (Kategorien X oder Y), jedoch nach dem **Prioritätstag** der Anmeldung veröffentlicht wurde.
- E Dokument, das von **besonderer Bedeutung** ist (Kategorie X), aus dem ein **älteres Recht** hervorgehen könnte (früheres Anmeldedatum, jedoch nachveröffentlicht, Schutz ist in Österreich möglich, würde Neuheit in Frage stellen).
- & Veröffentlichung, die Mitglied der selben **Patentfamilie** ist.