

(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. Februar 2013 (28.02.2013)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2013/026830 A1**

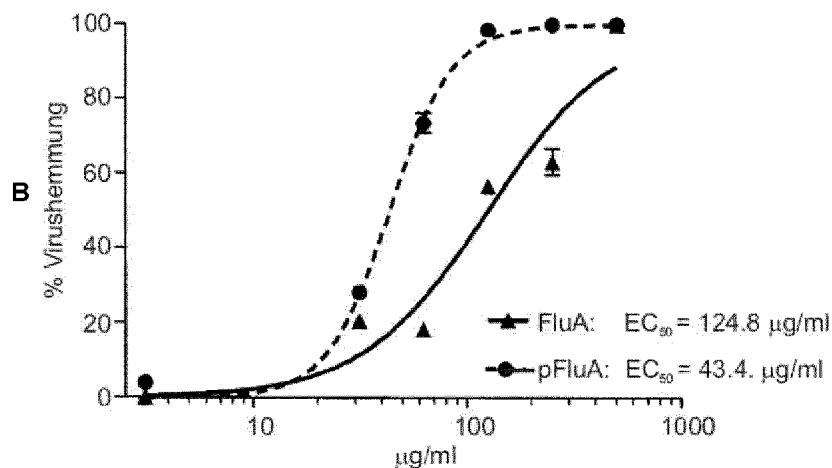
- (51) **Internationale Patentklassifikation:**  
*A61K 36/185* (2006.01) *A61K 36/85* (2006.01)  
*A61K 36/515* (2006.01) *A61P 11/12* (2006.01)  
*A61K 36/70* (2006.01) *A61P 31/00* (2006.01)
- (21) **Internationales Aktenzeichen:** PCT/EP2012/066212
- (22) **Internationales Anmeldedatum:**  
20. August 2012 (20.08.2012)
- (25) **Einreichungssprache:** Deutsch
- (26) **Veröffentlichungssprache:** Deutsch
- (30) **Angaben zur Priorität:**  
11178206.6 19. August 2011 (19.08.2011) EP  
11193734.8 15. Dezember 2011 (15.12.2011) EP  
12170125.4 30. Mai 2012 (30.05.2012) EP
- (71) **Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US):** **BIONORICA SE** [DE/DE];  
Kerschensteinerstrasse 11-15, 92318 Neumarkt (DE).
- (72) **Erfinder; und**
- (75) **Erfinder/Anmelder (nur für US):** **POPP, Michael**  
[DE/DE]; Weinbergstr. 3, 91207 Lauf-Heuchling (DE).
- (74) **Anwalt:** **SIMANDI, Claus**; Höhenstrasse 26, 53773 Hennef (DE).
- (81) **Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart):** AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, 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, 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,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) **Title:** METHOD FOR PRODUCING DRY EXTRACTS

(54) **Bezeichnung :** VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON TROCKENEXTRAKTEN

**A** Hemmung der Virenvermehrung (Humane und Schweinegrippeviren)



**A** Inhibition of virus reproduction (human and swine flu viruses) **Fig. 1**  
**B** % Virus reproduction

(57) **Abstract:** The invention relates to a method for producing dry extracts of plants and to pharmaceutical preparations containing the same, more particularly phytopharmaceuticals, which contain at least one ethanolic/aqueous extract of a plant (drug), the plants being selected from the group consisting of: *Rumicis herba*; *Verbena officinalis*; *Sambucus nigra*; *Primula veris*; and *Gentiana lutea* and mixtures thereof. The invention further relates to a pharmaceutical for treating inflammatory and/or infectious diseases of the nose and throat area and/or the nasal sinuses, as well as the use thereof.

(57) **Zusammenfassung:**

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 2013/026830 A1



---

SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). **Veröffentlicht:**

— mit internationalem Rechenbericht (Artikel 21 Absatz 3)

---

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Pflanzentrockenextrakten und diese enthaltenden pharmazeutischen Zubereitungen, insbesondere Phytopharmaka, welche wenigstens einen ethanolschen/wässrigen Extrakt aus einer Pflanzen (droge) enthält, wobei die Pflanzen ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus: Rumicis herba; Verbena officinalis; Sambucus nigra; Primula veris; und Gentiana lutea sowie deren Mischungen. Die Erfindung betrifft ferner ein Arzneimittel zur Behandlung von entzündlichen und/oder infektiösen Erkrankungen des Nasen-Rachen-Raums und/oder der Nasen-Nebenhöhlen sowie deren Verwendung.

**VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON TROCKENEXTRAKTEN****Beschreibung**

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Pflanzentrockenextrakten und diese enthaltenden

5 pharmazeutischen Zubereitungen, insbesondere Phytopharmaka, welche wenigstens einen ethanolischen/wässrigen Extrakt aus einer Pflanze(n) (droge) enthält, wobei die Pflanze(n) ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus: *Rumex acetosa* L., *Rumex acetosella* L., *Rumex obtusifolius* L., *Rumex patientia* L., und  
10 *Rumex crispus* L., (im Folgenden mit dem Sammelbegriff "*Rumicis herba*" bezeichnet); *Verbena officinalis*; *Sambucus nigra*; *Primula veris*; und *Gentiana lutea* sowie deren Mischungen. Die Erfindung betrifft ferner ein Arzneimittel zur Behandlung von entzündlichen und/oder infektiösen Erkrankungen des Nasen-  
15 Rachen-Raums und/oder der Nasen-Nebenhöhlen als auch ein Nahrungsergänzungsmittel sowie deren Verwendung.

Die obigen Arzneipflanzen sind als Sekretolytika bei Infekten der oberen Atemwege, insbesondere bei Sinusitiden bekannt. Jede Einzeldroge trägt dabei einen Anteil zur einzigartigen  
20 Wirksamkeit der Zusammensetzung bei:

Von *Gentiana lutea* (Gelber Enzian, Gentian root, Enzianwurzel) wird in der Regel die Wurzel arzneilich verwendet. Unter den Inhaltsstoffen befinden sich unter anderem verschiedene Secoiridoidglykoside mit schleimlösender Wirkung.

25 Von den genannten *Rumex*-Arten, im Folgenden "*Rumicis herba*" ((Sauer)Ampferkraut, Sorrel herb) genannt, werden in der Regel Blätter und Stengel arzneilich verwendet. Hierin finden sich Flavonoide und verschiedene Gerbstoffe als Inhaltsstoffe mit entzündungshemmender Wirkung, welche zudem die körpereigenen  
30 Abwehrkräfte positiv unterstützen.

Unter dem Sammelbegriff "Rumicis herba (Sorrel herb)" wird eine Mischung folgender Spezies verstanden:

Rumex acetosa L., Synonym: Lapathum acetosa SCOP, Synonym: Lapathum pratense LAM, Synonym: Acetosa pratensis MILLER;

5 Rumex acetosella L, Synonym: Rumex infestus SALISB;

Rumex obtusifolius L., Synonym Lapathum obtusifolium MOENCH, Synonym Lapathum obtusantum MONTAD, Synonym Rumex actus WALLR. Synonym Rumex silvestris WALLR;

10 Rumex patientia L., Synonym Rumex olympicus BOISS., Synonym Lapathum hortense MOENCH;

Rumex crispus L.;

Rumex thyrsiflorus FINGERH., Synonym Acetosa thyrsiflora FINGERH, Synonym Rumex acetosa subsp. auriculatus WALLR.

15 Von *Verbena officinalis* (Eisenkraut, Verbena herb) werden vorzugsweise Blätter und Stengel arzneilich verwendet, die als Hauptinhaltsstoffe Iridoidglykoside, Phenylethanoidglykoside und Flavonoide enthalten, wodurch schleimlösende und antivirale Wirkungen erzielt werden.

20 Von *Sambucus nigra* (Schwarzer Holunder, Elder flower, Holunderblüten) werden typischerweise die Blüten arzneilich verwendet, deren Inhaltsstoffe verschiedene Flavonolglykoside enthalten und als Hauptwirkstoff Sambunigrin, ein cyanogenes Glykosid enthält, welche schleimlösend und antiviral wirken (Grabovac, A. und Ullmer, A., Österreichische Apotheker-  
25 Verlagsgesellschaft m.b.H., 2003).

Von *Primula veris* (Schlüsselblume, Primula flower, Schlüsselblumenblüten) werden Blüten und Kelch arzneilich verwendet. Die Inhaltsstoffe umfassen Triterpensaponine sowie Phenolglykoside, wie Primulaverin. Sie wirken schleimlösend  
30 und bekämpfen Viren. Die Inhaltsstoffe wirken als mildes

Sekretolytikum und Expektorans bei der Behandlung von Atemwegserkrankungen.

Die Kombination der genannten Heilpflanzen ist als Sekretolytikum unter der für die Anmelderin eingetragenen Marke Sinupret® bekannt und seit etwa 75 Jahren auf dem Markt. Die in Sinupret® verwendeten Heilpflanzen werden gezielt ausgewählt, untersucht und weiterverarbeitet. Die hierdurch erzielte gleich bleibende Qualität des Arzneimittels erreicht der Hersteller, die Firma BIONORICA, durch optimierte Anzucht- und Erntestrategien sowie einer strengen Qualitätskontrolle.

Die dem Sinupret® zugrunde liegende Zusammensetzung ist vorzugsweise bei Entzündungen sowie Infektionen des Hals-Nasen- und Ohrenbereiches wirksam und eignet sich insbesondere für die Behandlung der akuten und chronischen Sinusitis und / oder Rhinosinusitis.

Sowohl akute als auch chronische Sinusitiden treten häufig auf. In drei von vier Fällen entwickelt sich die Sinusitis als Folge eines Schnupfens mit einer Ausweitung auf die Nasennebenhöhlen, die von einer Schleimhautentzündung begleitet ist. Die Atemwege reichen von der Nasen-Haupthöhle mit den verschiedenen Nebenhöhlen bis zu den Lungenbläschen. Zu den Nasen-Nebenhöhlen zählen die Stirnhöhlen, die Siebbeinzellen, die Keilbeinhöhle und die Kieferhöhlen. Sämtliche genannten Knochenhöhlen sind innen mit Schleimhaut ausgekleidet und münden über enge Öffnungen, den Ostien, in die Nasenhauptöhle.

Die Oberfläche der Atemwege ist mit einem schützenden Schleim überzogen, an dem Schmutzpartikel und Krankheitserreger wie z.B. Viren, Bakterien oder Pilze, die mit der Atemluft eindringen, haften bleiben. Der Schleim enthält Abwehrstoffe,

die die eindringenden Stoffe angreifen und unschädlich machen. Damit die Fremdstoffe aus dem Körper ausgeschwemmt werden können, wird der Schleim in der Regel mit Hilfe der Flimmerhärchen des Flimmerepithels in Richtung Rachen  
5 abtransportiert, wo er verschluckt werden kann.

Um infektbedingte Atemwegserkrankungen abwehren zu können, muss die Schleimhaut ungehindert über Schutz- und Reinigungsmechanismen verfügen. Für den Abtransport des mit Erregern beladenen Schleims ist die ungehinderte Funktion der  
10 Flimmerhärchen unabdingbar, die durch wellenförmige Bewegungen den Schleim weitertransportieren. Bei einem Infekt sowie bei Entzündungsprozessen der oberen Atemwege sind die Schutz- und Reinigungsmechanismen der Schleimhaut eingeschränkt funktionsfähig.

15 Beispielsweise lösen Viren wie Rhinoviren, Adenoviren oder Coronaviren Entzündungsreaktionen der Schleimhäute aus, wodurch die Schleimhaut anschwillt und verstärkt Schleim produziert. Dabei kommt es zunächst zu wässrigem, anschließend zu zähflüssigem Schleimfluss. Im Laufe der Entzündung der  
20 Nasenschleimhaut können die Ostien der Nebenhöhlen anschwellen und den Abfluss des Schleims behindern oder sogar verhindern. Dies führt zu einem Stau in den Nebenhöhlen verbunden mit zähem Schleim, welches zu einer Funktionseinbuße bzw. Funktionsverlust der Flimmerhärchen führt. Dies bewirkt  
25 schließlich eine Einbuße des Reinigungsmechanismus der Schleimhaut.

Ein solches Mikroenvironment begünstigt die schnelle Vermehrung der ubiquitär vorhandenen Mikroorganismen. Bei längerer Dauer dieser ungünstigen Bedingungen, wie z.B.  
30 eine geschwollene Schleimhaut und durch zähflüssigen Schleim verklebte Flimmerhärchen, kann es zu einer chronischen Sinusitis kommen, mit der Folge einer dauerhaften Schädigung

der Schleimhaut und des Flimmerepithels. Atemwegsrelevante Erreger, worunter auch insbesondere HNO-relevante Keime verstanden werden, die sich im Schleim einnisten, sind beispielsweise Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Streptococcus pyogenes, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus mutans oder Haemophilus influenzae.

Im Falle einer Verklebung der oberen Atemwege durch dickflüssigen Schleim induzieren die Inhaltsstoffe der verwendeten Zusammensetzung (Gentiana lutea : Rumicis herba : Verbena officinalis : Sambucus nigra : Primula veris = 1:3:3:3:3) die Bildung von frischem, dünnflüssigen Schleim, wodurch der oben beschriebene Prozess der Schleimlösung und des Abtransportes sowie Verminderung der Entzündungssymptome erzielt und Heilungsprozess der Nasenschleimhaut eingeleitet wird. Sinupret® bewirkt auf schonende Art und Weise die Wiederherstellung der Selbstreinigungskraft der Atemwege und entfaltet gleichzeitig eine starke antimikrobielle Wirkung. Ein Kennzeichen von Sinupret® ist seine gute Verträglichkeit, der von BIONORICA ermittelten Zusammensetzung und Dosierung, welche selten Nebenwirkungen beim Patienten hervorrufen und zudem sind keine Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln bekannt.

Pflanzentrockenextrakte sind allgemein beschrieben und Pflanzentrockenextrakte sind aus wässrig/ethanolischen Auszügen bekannt.

Pflanzentrockenextrakte können beispielsweise gemäß der technischen Lehre von EP0753306 in großen Mengen hergestellt werden.

Es besteht jedoch ein großes Bedürfnis einen neuen Sinupret®-Pflanzentrockenextrakt bereitzustellen, der eine vorteilhafte verbesserte Wirkung der Pflanzenkombination aufweist.

Das Deutsche Arzneimittelbuch (DAB) 2010 setzt Mindestgehalte von Inhaltsstoffen für die Drogenqualität fest, so dass für eine konstante und verbesserte Qualität vermehrte Anstrengungen getroffen werden müssen. Gerade Extraktions- und Trockenverfahren stellen ein Bottleneck für eine ausreichende Qualität von Phytopharmaka dar.

10 Ausgehend vom diesem Stand der Technik ist es daher Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein verbessertes Verfahren zur Herstellung eines Pflanzentrockenextraktes bereitzustellen als auch einen verbesserten Pflanzentrockenextrakt als solchen der wenigstens einen ethanolischen/wässrigen Extraktionsschritt  
15 enthält, wobei die Pflanzen ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus: *Rumex acetosa L.*, *Rumex acetosella L.*, *Rumex obtusifolius L.*, *Rumex patientia L.*, und *Rumex crispus L.*, (im Folgenden und in den Ansprüchen mit dem Sammelbegriff "*Rumicis herba*" bezeichnet); *Verbena officinalis*; *Sambucus nigra*;  
20 *Primula veris*; und/oder *Gentiana lutea* sowie deren Mischungen.

Überraschender Weise konnte mittels einer zweifachen Extraktion, wobei in einem ersten Schritt eine wässrige/ethanolische Extraktion und in einem zweiten Schritt eine wäßrige Extraktion erfolgt, ein verbesserter  
25 Pflanzentrockenextrakt erhalten werden.

Überraschender Weise kann mittels diesem erfindungsgemäßen Verfahren der Gehalt an vorteilhaften Wirkstoffen im bestehenden Wirkstoffgemisch im jeweiligen Gesamtextrakt nach Trocknung angereichert werden, so dass eine verbesserte

pharmakologische Wirksamkeit des erhaltenen Pflanzentrockenextraktes erreicht wird.

Daher betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von Pflanzentrockenextrakten, mit den Schritten:

- 5 a.) alkoholische/wässrige Extraktion von Rumicis herba, Verbena officinalis, Sambucus nigra, Primula veris und Gentiana lutea,
- b.) Abtrennen des Überstandes,
- c.) zweite wässrige Extraktion des Rückstandes aus a.),
- 10 d.) Abtrennen des Überstandes,
- e.) Vereinen der erhaltenen Überstände aus b.) und d.),
- f.) Trocknen der Überstände und Erhalten des Pflanzentrockenextraktes.

15 Die verfahrensgemäße Verbesserung besteht darin, dass gegenüber einem üblichen einfachen wässrig-ethanolischen Extrakt eine schnellere Wirksamkeit erreicht wird, siehe Beispiele. Dies ist überraschend, da ein Wechsel des Lösungsmittels zur Extraktion allenfalls eine lineare

20 Extrapolation hätte erwartet werden können (z.B. falls ausschließlich wässrig/ethanolisch oder ausschließlich wässrig extrahiert wird).

Insbesondere erlaubt das erfindungsgemäße Verfahren eine verbesserte Dosierung, so dass bei gleicher Dosis ein erhöhter

25 curativer Effekt erreicht werden kann.

Daher betrifft die Erfindung ebenfalls einen Pflanzentrockenextrakt, der nach einem erfindungsgemäßen Verfahren erhalten wird oder erhältlich ist (nachstehend erfindungsgemäßer (Pflanzen)Trockenextrakt, Sinupret

30 Trockenextrakt (TE)).

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens ist das Verhältnis von Gentiana lutea : Rumicis herba : Verbena officinalis : Sambucus nigra : Primula veris 1:3:3:3:3, jeweils +/- 0,3 bis 0,5 beträgt (wie  
5 z.B. 1 : 3,2 : 2,9 : 2,5 : 3,2 : 3).

Weiterhin ist bevorzugt, dass eine Pflanzengesamtheit aller Pflanzen(drogen) in einem Batch vorgelegt ist, wobei das Verhältnis der Pflanzen(drogen) wie vorstehend genannt ist. Weiterhin ist bevorzugt, dass die vorgelegten Pflanzen(drogen)  
10 gereinigt und geschnitten sind.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens, weist in Schritt a.) das wässrige/alkoholische Extraktionsmittel einen Gehalt 40 : 60  
15 (v/v) bis 60 : 40 (v/v), insbesondere 41 : 59 (v/v) oder 50 : 50 (v/v) Wasser/Alkohol auf. Ethanol ist bevorzugt, ebenfalls umfasst sind jedoch Methanol und Propanol oder Mischungen davon. Weiterhin ist die Verwendung von 96 %-igen Ethanol bevorzugt.

20 Ebenfalls ist erfindungsgemäß vorgesehen, dass die Extraktion in den Schritten a.) und c.) bei 20 bis 40 DEG C durchgeführt wird, wobei die Extraktion in den Schritten a.) und c.) in 2 bis 8h durchgeführt wird.

25 Im Sinne dieser Erfindung kann ein „Abtrennen des Überstandes“ nach erfindungsgemäßer Extraktion mittels Abläufen, Dekantieren, Filtration, Sieben oder eines dem Fachmann bekannten Trennverfahren kontinuierlich oder diskontinuierlich  
30 erfolgen.

Weiterhin ist bevorzugt, dass das Trocknen gemäß Schritt f.) im Vakuum bei 30 bis 60 DEG C, insbesondere bei 40 bis 50 DEG C, vorzugsweise in einem Vakuumrührwerkstrockner erfolgt.

Der erfindungsgemäße Trockenextrakt weist einen Restethanol-  
5 Gehalt von max. 0,5 % auf.

Weitere geeignete erfindungsgemäße Trockenverfahren werden erläutert:

Pflanzentrockenextrakte werden üblicherweise hergestellt,  
10 wobei ein Pflanzenmaterial mit Hilfe eines Lösungsmittels oder Lösungsmittelgemisches extrahiert, beispielsweise mittels Mazeration oder Perkolation und nach Abtrennung des Extraktionsrückstandes, den erhaltenen Fluidextrakt bzw. die erhaltene Tinktur zur Trockne einengt.

15 Herkömmliche Trocknungsverfahren sind erfindungsgemäß umfasst und schließen die Wirbelschichttrocknung oder die Einengung zu einem Dick- oder Spissumextrakt und anschließende Vakuumbandtrocknung oder Hordentrocknung dieses Spissumextraktes ein.

20 Ebenfalls können klassische Verfahren zur Herstellung von erfindungsgemäßen Pflanzentrockenextrakten über einen Fluidextrakt (bzw. flüssigen Pflanzenextrakt) oder eine Tinktur berücksichtigt werden; wobei nach anschließender Abdestillation der Lösungsmittel ein so genannter  
25 Spissumextrakt (zähflüssiger Extrakt) erhalten wird, dem häufig Hilfsstoffe und/oder Zusatzstoffe wie z.B. Lactose, Polyvinylpyrrolidon, Saccharose, Siliciumdioxid usw. zugesetzt werden. Diese feuchte, zähe Masse wird dann in Hordenschränken oder Trocknern zur gewünschten Trockenextraktzubereitung  
30 gebracht.

Ein Verfahren, das sehr häufig in der Trockenextrakterstellung benutzt wird, ist das sog. Vakuumbandtrochnungsverfahren. Hierbei wird der Spissumextrakt nach einer Vortrocknung über Fallstromverdampfer zur  
5 Trockenextraktzubereitung gebracht.

Ein Trocknungsverfahren mittels eines Wirbelschichttrockners benötigt Temperaturen zwischen ca. 47 DEG C und 117 DEG C. Die Trocknung in diesem Verfahren wird unter normalen Druckbedingungen durchgeführt.

10 Ein schonendes Trocknungsverfahren zur Gewinnung von erfindungsgemäßen Pflanzentrockenextrakten ist in der EP 0 753 306 beschrieben. Gemäß dem beschriebenen Verfahren wird der in der Extraktion gewonnene Fluidextrakt aus den Pflanzenmaterialien gemäß dem erfindungsgemäßen Verfahren in  
15 einem Vakuumtrocknungssystem, vorzugsweise Vakuumrührwerkrockner mit einem sich durch eine zylindrische Misch- und Trockenkammer erstreckenden mehrschenkligen Rührwerk mit eigenem Antrieb, sowie erforderlichenfalls versehen mit Brüdenfilter, Rückspülungseinrichtung,  
20 Lösungsmittelkondensator mit Nachkühler und Auffanggefäß, Rückkondensator und einer Prozess-, Steuer- und Regeleinheit, sowie gegebenenfalls mit Granulierdüsen, eingebracht und in der mit einem sich über die Gesamttiefe der Misch- und Trockenkammer erstreckenden Zerhacker mit durch einem  
25 kammförmigen Stator hindurch rotierenden Messern ausgestatteten Trockner bei einer Vor- und Rücklauftemperatur zwischen 120 DEG C und 5 DEG C, einer Innenraumtemperatur zwischen 10 DEG C und 80 DEG C, einer Brüdentemperatur von 15 DEG C bis 55 DEG C sowie einem Druck zwischen 0,5 und 1.000  
30 mbar sowie einer Rührerumdrehungsgeschwindigkeit von 0 und 10 Upm und einer Zerhackerumdrehungsgeschwindigkeit zwischen 200 und 800 Upm getrocknet. Die gemäß der EP 0 753 306

eingesetzten Vakuumtrocknungssysteme werden beispielsweise von den früheren Firmen Inox Glatt AG oder Inox-Maurer AG im Handel unter den Bezeichnungen „IUT“ oder „INOX“ vertrieben.

Heutige Hersteller und Vertreiber sind z.B. De Dietrich

5 Process Systems GmbH, Mainz, Deutschland (Rosemund ®).

Bei diesem Vakuumtrocknungssystem wird im Batchverfahren der zu trocknende Fluidextrakt von oben in die Misch- und Trockenkammer eingepumpt und anschließend ein Vakuum angelegt.

Ein bevorzugtes Vakuumtrocknungssystem weist die folgenden

10 Merkmale auf, wie z.B. in einer bekannten IUT/INOX Anlage (supra) verwirklicht:

a.) Ein sich durch eine zylindrische Misch- und Trocknerkammer erstreckendes mehrschenkliges Rührwerk mit eigenem Antrieb und je nach Erfordernissen Brüdenfilter, Rückspülungseinrichtung, 15 Lösungsmittelkondensator mit Nachkühler und Auffanggefäß, Rückkondensator, eine Prozess-, Steuer- und Regeleinheit, sowie ggf. Granulierdüsen.

b.) Weiterhin kann ein sich über die Gesamttiefe der Trockner- und Mischkammer erstreckender Zerhacker mit 20 rührwerksunabhängigem Antrieb vorgesehen sein sowie optional ein kammartiger Stator zur Erhöhung der Zerhackerwirkung.

c.) Des Weiteren kann optional zum Einbringen des flüssigen Pflanzenextraktes aus einem Reservoir in die Trocknerkammer 25 eine oder mehrere Düsen vorgesehen sein, wie z.B. in WO2002073108 beschrieben.

Die derart erhaltenen Pflanzentrockenextrakte werden zu pharmazeutischen Zubereitungen weiter verarbeitet.

Das antimikrobiell wirkende Mittel, enthaltend den erfindungsgemäßen Pflanzentrockenextrakt, kann somit vorteilhaft bei der Behandlung von durch atemwegsrelevanten Erregern ausgelösten Infektionen eingesetzt werden. Die  
5 schleimlösende und entzündungshemmende Wirkung wird durch die zusätzliche antimikrobielle Wirkung ergänzt. Hierdurch wird eine Infektion der oberen Atemwege neben dem Lösen des zähflüssigen- mit Erregern beladenen Schleims abgeschwächt durch Abtöten und/oder Reduktion der Proliferation der  
10 bakteriellen Erreger eingedämmt oder sogar vollständig zum Erliegen gebracht.

Durch die oben beschriebene Erfindung wird ein z.B. an Sinusitis und / oder Rhinosinusitis und / oder Entzündungen der Nasennebenhöhlen, insbesondere in der jeweils akuten Form  
15 erkrankter Patient auf schonende Art und Weise ohne den Einsatz von synthetisch-chemischen Komponenten behandelt.

Die antimikrobiell wirkende (pharmazeutische) Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung ist besonders gegen atemwegsrelevante Erreger wirksam, wobei sie speziell gegen  
20 grampositive Kokken wie Staphylococcus aureus, Staphylococcus aureus (MRSA), Staphylococcus epidermidis, Streptococcus pyogenes, Streptococcus pneumoniae und Streptococcus mutans, gegen gramnegative Stäbchenbakterien wie Haemophilus influenzae, sowie gegen Enterobacteriaceae faecalis  
25 antimikrobielle Wirksamkeit zeigt. Ferner wird gegen Viren eine Wirksamkeit erzielt.

Die galenische Formulierung des antimikrobiellen Mittels kann ausgewählt sein aus der Gruppe bestehend aus: Tropfen, Saft, Sirup, Tabletten, Dragees, Kapseln, Retard-Formulierungen,  
30 Rektal- oder Vaginalsuppositorien, Aufguss, insbesondere Rachenspray sowie Desinfektionslösungen; Salben, Emulsionen, Puder, Pulver, Nasenspray, flüssige oder feste Präparate für

die Inhalation, Kompressen, Einlagen, insbesondere Wund- und Zahnfleischeinlagen, Tamponaden, auch für Zähne, Spüllösungen, insbesondere in Kombination mit physiologischen und hyperosmolaren Konzentrationen von Salzen oder Salzgemischen, bevorzugt Kochsalz, insbesondere Meersalz. Selbstverständlich kann die Formulierung pharmazeutisch übliche Hilfsstoffe enthalten.

Somit betrifft die vorliegende Erfindung auch die Verwendung oder Anwendung des erfindungsgemäßen antimikrobiellen Mittels enthaltend einen erfindungsgemäßen Pflanzentrockenextrakt zur Behandlung von durch atemwegsrelevanten Erregern ausgelösten Infektionen sowie die Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels als auch ein Arzneimittel als solches.

In einer weiteren Ausführungsform betrifft die Erfindung ein Arzneimittel zur Verwendung oder Anwendung bei Sinusitis und / oder Rhinosinusitis und / oder Entzündungen der Nasennebenhöhlen, insbesondere in der jeweils akuten Form, insbesondere zur Behandlung und Prophylaxe von Sinusitis und / oder Rhinosinusitis und / oder Entzündungen der Nasennebenhöhlen, insbesondere in der jeweils akuten Form.

Aufgrund der HNO-Relevanz der getesteten Erreger ist das erfindungsgemäße Mittel ebenfalls hervorragend überall dort geeignet, wo Bakterien direkt und unmittelbar lokal bzw. topisch bekämpft werden können.

Das erfindungsgemäße Mittel kann somit bevorzugt - neben der systemischen Applikation - unmittelbar am kontaminierten Ort, z.B. in Form eines biologisch zu 100% abbaubaren Desinfektionslösung oder natürlich auch zur direkten topischen Anwendung auf Haut und Schleimhäuten sowohl am Menschen als auch am Tier eingesetzt werden. Hierzu kommen unterschiedliche

Formen der Anwendung in Betracht. Besonders geeignet sind die Formulierungen als Lösung, Cremes, Salben und Emulsionen im dermatologischen Bereich der Human- wie auch der Veterinärmedizin. Hier kann das erfindungsgemäße Mittel direkt  
5 auf die erkrankte Hautpartie appliziert werden und/oder in Form von getränkten Kompressen, Einlagen oder Tamponaden verwendet werden.

Ganz besonders interessant ist die Anwendung des erfindungsgemäßen Mittels natürlich im gesamten Bereich der  
10 Erkrankungen des gesamten Respirationstraktes, insbesondere der oberen Luftwege, hier vorzugsweise im Bereich der Rachen-, Nasen- und Nasennebenhöhlenschleimhäute. Besondere Bedeutung kommt der Nasenspülung, insbesondere in Verbindung mit Salzen, wie beispielsweise in Kombination mit einer physiologischen  
15 oder hyperosmolaren Salz-Lösung. Erfindungsgemäß umfasst ist ebenfalls ein Nasenspray enthaltend das erfindungsgemäße Mittel.

Von Tonsillenpinsellösungen, Gurgellösungen bei pharyngealen Infektionen bis hin zu Pulverinhalationspräparaten oder  
20 Verneblerinhalationspräparaten reicht die breite Palette der neuen Anwendungsmöglichkeiten.

Weitere Anwendungs- und Indikationsbereiche umfassen Wund- und Zahnfleischeinlagen, z.B. in Form von Baumwolleinlagen oder Baumwollfadeneinlagen, welche mit dem erfindungsgemäßen Mittel  
25 getränkt sind.

Ebenso denkbar sind Ohrspülungen mit Lösungen, die das erfindungsgemäße Mittel enthalten, bei Gehörganginfektionen.

Daher betrifft die Erfindung ebenfalls ein Arzneimittel zur Verwendung und Anwendung von Erkrankungen des gesamten  
30 Respirationstraktes, insbesondere der oberen Luftwege,

insbesondere im Bereich der Rachen-, Nasen- und Nasennebenhöhlenschleimhäute, Atemwegserkrankungen, insbesondere Mucovizidose (zystische Fibrose), insbesondere deren Behandlung und Prophylaxe. Besonders vorteilhaft kann  
5 eine Mucovizidose behandelt werden, vergleiche Figuren 7A und 7B.

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform betrifft ein Nahrungsergänzungsmittel enthaltend das erfindungsgemäße Mittel, insbesondere in Form einer diätetischen  
10 Zusammensetzung. Geeignete erfindungsgemäße Nahrungs- oder Lebensmittel, einschließlich Wasser, sind solche wie z.B. in der Verordnung (EG) Nr. 178/2002 vom 28. Januar 2002 nicht abschließend definiert, solche wie Backwaren und Getränken und Kindernahrungszubereitungen. Das erfindungsgemäße  
15 Nahrungsergänzungsmittel kann mit einem geeigneten physiologisch verträglichen Träger versetzt werden.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitungen können in Form von Dosierungseinheiten hergestellt werden. Dies bedeutet, dass die Zubereitungen in Form einzelner Teile,  
20 vorzugsweise Kapseln und Ampullen vorliegen, deren Wirkstoffgehalt an Pflanzentrockenextrakten einem Bruchteil oder einem Vielfachen einer Einzeldosis entsprechen. Die Dosierungseinheiten können z.B. 1, 2, 3 oder 4 Einzeldosen oder 1/2, 1/3 oder 1/4 einer Einzeldosis enthalten. Eine  
25 Einzeldosis enthält vorzugsweise die Menge des erfindungsgemäßen Pflanzentrockenextrakts (Wirkstoff), die bei einer Applikation verabreicht wird und die gewöhnlich einer ganzen, einer halben, einem Drittel oder einem Viertel einer Tagesdosis entspricht. Bevorzugt ist eine Dosierung von 3 -  
30 mal täglich, vorzugsweise in Form einer Tablette, insbesondere morgens, mittags und abends, ggfs. zu den Mahlzeiten.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform kann die galenische Formulierung einer Calciummanteltablette gewählt werden, wie in EP EP1392337 offenbart.

Unter nicht-toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten  
5 Trägerstoffen sind feste, halbfeste oder flüssige  
Verdünnungsmittel, Füllstoffe und Formulierungshilfsmittel  
jeder Art zu verstehen, wie a) Füll- und Streckmittel, z.B.  
Stärken, Milchzucker, Rohrzucker, Glukose, Mannit, Dextrine,  
Maltodextrin und Kieselsäure, hochdisperses Siliciumdioxid, b)  
10 Bindemittel, z.B. Carboxymethylcellulose, Cellulosepulver,  
mikrokristalline Cellulose, Alginate, Gelatine,  
Polyvinylpyrrolidon, c) Feuchthaltmittel, z.B. Glycerin, d)  
Sprengmittel, z.B. Agar-Agar, Calciumcarbonat und  
Natriumcarbonat, e) Lösungsverzögerer, z.B. Paraffin und f)  
15 Resorptionsbeschleuniger, z.B. quartäre Ammoniumverbindungen,  
g) Netzmittel, z.B. Cetylalkohol, Glycerinmonostearat, h)  
Adsorptionsmittel, z.B. Kaolin und Bentonit und i)  
Gleitmittel, z.B. Talkum, Calcium- und Magnesiumstearat und  
feste Polyethylenglykole oder Gemische der unter a) bis i)  
20 aufgeführten Stoffe.

Die Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulate können  
mit den üblichen, gegebenenfalls Opakisierungsmittel  
enthaltenden Überzügen und Hüllen versehen sein, z.B. solche  
wie nicht abschließend Hypromellose, mikrokristalline  
25 Cellulose, Stearinsäure, Titandioxid, und ebenfalls so  
zusammengesetzt sein, daß sie den oder die Wirkstoffe nur oder  
bevorzugt in einem bestimmten Teil des Intestinaltraktes  
gegebenenfalls verzögert abgeben, wobei als Einbettungsmassen  
z.B. Polymersubstanzen und Wachse verwendet werden können.

30 Beispiele:

Diese Beispiele dienen ausschließlich zur Erläuterung der Erfindung, ohne die Erfindung auf diese Beispiele zu beschränken.

Nachstehend bedeutet „Trockenextrakt (TE)“ der  
5 erfindungsgemäße hergestellte Pflanzentrockenextrakt.

Beispiel 1:

Die anti-virale Aktivität des erfindungsgemäßen  
Trockenextrakts wurde in einer Vielzahl von in vitro -  
Versuchen bestätigt.

10 In diesen Versuchen wurde zunächst die allgemeine  
zellschädigende (zytotoxische) Wirkung des erfindungsgemäßen  
Trockenextrakts zum bekannten Sinupret® (alkoholisch/wässrig)  
untersucht. Nach Inkubation geeigneter Zelllinien (z.B. HeLa,  
HEp-2) mit unterschiedlichen Viren für die Dauer von einer  
15 Stunde, wurden die infizierten Zelllinien mit verschiedenen  
Konzentrationen behandelt, und anschließend die Wirkung auf  
die Virusvermehrung gemessen.

Die quantitative Bestimmung der antiviralen Aktivität in vitro  
erfolgte entweder über den Nachweis eines zytopathogenen  
20 Effekts (Adeno5 Virus), im Plaquereduktionsassay (FluA, HRV14,  
RSV) und in virusspezifischen Enzymimmunoassays (ELISA;  
Adeno5, RSV).

Beim Nachweis eines zytopathogenen Effekts werden die  
konfluent gewachsenen virussensitiven Zellen mit einer  
25 definierten Viruslösung (M.O.I., multiplicity of infection)  
infiziert. Nach einer einstündigen Inkubation wird das  
Virusinokkulum abgezogen und der infizierte Zellrasen  
gewaschen. Im Anschluss erfolgt die Zugabe der physiologischen  
Substanzkonzentrationen. Die jeweiligen Testansätze werden

solange kultiviert bis in den unbehandelten Virus-Kontrollen mikroskopisch ein 70-90% -iger zytopathogener Effekt (CPE) zu beobachten ist, der sich als zerstörte Zellareale zeigt. Die Fläche der zerstörten Zellareale wird als 100% -ige Infektion definiert. Vergleichend werden die Zellflächen der jeweiligen Testansätze ausgewertet, so dass hemmende Effekte der zu analysierenden Substanzen als prozentuale Hemmung (% Hemmung) gezeigt werden können.

Beim Plaquereduktionsassay werden die konfluent gewachsenen virussensitiven Zellen mit einer definierten Viruslösung (M.O.I., multiplicity of infection) infiziert. Nach einer einstündigen Inkubation wird das Virusinokkulum abgezogen und der infizierte Zellrasen gewaschen. Im Anschluss erfolgt die Zugabe der physiologischen Substanzkonzentrationen sowie einer festen Mediumkomponente (Agarose oder Methylzellulose) und weitere Inkubation. Durch die feste Komponente im überlagerten Medium wird die Infektionsfläche begrenzt, so dass ein Herd von infizierten Zellen („Plaque“) entsteht. Die jeweiligen Testansätze werden solange kultiviert bis in den unbehandelten Virus-Kontrollen mikroskopisch die eingestellte Plaquezahl (M.O.I.) zu beobachten ist. Durch Fixierung und Färbung des Zellrasens können die Virusplaques als helle Höfe im dunkelgefärbten Zellrasen sichtbar gemacht werden. Die Bestimmung der Plaquezahl erfolgt mit Hilfe von Bildverarbeitungssystemen. Die Plaquezahl der unbehandelten Kontrolle wird als 100%ige Infektion definiert. Demgegenüber wird die Plaquezahl der jeweiligen Testansätze ausgewertet, so dass hemmende Effekte der Testsubstanz als prozentuale Hemmung (% Hemmung) gezeigt werden können.

Im ELISA wird die Virusproduktion analysiert. Teststreifen mit Antikörpern gegen die spezifischen Viren binden die im Zellkulturüberstand der infizierten Zelllinien befindlichen

Viren. Um die Reaktion sichtbar zu machen, setzt man einen mit Peroxidase markierten erregerspezifischen Nachweisantikörper ein. Nach Zugabe eines Substrats/Chromogens sowie von Wasserstoffperoxid und Tetramethylbenzidin erfolgt eine Farbreaktion. Die Intensität der Färbung wird photometrisch bestimmt und ist dem Gehalt an Virusantigen proportional. Die Analyse der Virusproduktion bei infizierten und behandelten Zellen erfolgt nach Infektion konfluent gewachsener virussensitiver Zellen mit einer definierten Viruslösung (M.O.I., multiplicity of infection). Nach einer einstündigen Inkubation wird das Virusinokkulum abgezogen und der infizierte Zellrasen gewaschen. Im Anschluss erfolgt die Zugabe der physiologischen Substanzkonzentrationen. Die jeweiligen Testansätze werden solange kultiviert bis in den unbehandelten Virus-Kontrollen mikroskopisch ein 70-90% -iger zytopathogener Effekt (CPE) zu beobachten ist. Die neusynthetisierten Viren befinden sich in diesem Stadium im Zellkulturüberstand. Die photometrisch bestimmten Extinktionswerte der unbehandelten Kontrollen werden als 100%ige Infektion definiert. Vergleichend werden die Extinktionswerte der jeweiligen Testansätze ausgewertet, so dass hemmende Effekte der Testsubstanzen als prozentuale Hemmung (% Hemmung) dargestellt werden können.

In allen Versuchen zeigte sich eine deutliche Hemmung der Virenvermehrung, d.h. eine Reduktion der Virenlast, siehe Figur 1.

Der erfindungsgemäße Trockenextrakt inhibiert die Vermehrung von Humanen- (FluA) und Schweine- (pFluA) Influenzaviren (Grippeviren). Konzentrationen von 124.8 µg Sinupret/ml (FluA) bzw. 43.4 µg Sinupret/ml (pFluA) sind ausreichend um 50% der Viren(last) zu inhibieren (reduzieren). Der erfindungsgemäße Sinupret Trockenextrakt zeigt gegen die Virenstämme HRV 14,

Adeno5 und RSV eine niedrigere EC50 und daher entsprechend eine höhere Wirksamkeit als Sinupret® alkoholisch/wässrig (siehe Figuren 1 und 2).

Tabelle 0: Antivirale Wirkung

Virenstamm	Sinupret alkoholisch/wässrig EC50 [ $\mu\text{g/ml}$ ]	Sinupret Trockenextrakt EC50 [ $\mu\text{g/ml}$ ]
HRV 14	73,1	50,5
Adeno 5	66,4	13,8
RSV	20,7	10,4

5

## Beispiel 2:

Die anti-entzündliche Aktivität von Sinupret konnte im Tiermodell bestätigt werden. Als Testmodell wurde z.B. das Carrageen-induzierte Pfotenödem bei der Ratte (Male Wistar Han rats, 220-230g) gewählt. In diesem Modell können Tests Substanzen auf ihre anti-entzündliche Wirkung untersucht werden, indem ihre hemmende Wirkung auf das durch Carrageen verursachte Pfotenödem oder Pleuritis gemessen wird. Als Referenzsubstanzen dienen (RS)-2-[4-(2-Methylpropyl) phenyl]propansäure (Ibuprofen®) und 2-[1-(4-Chlorbenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1H-indol-3-yl] essigsäure (Indomethazin, „indo“). In den vorliegenden Versuchen wurden Gruppen von jeweils 10 Ratten entweder mit Ibuprofen®, Indomethazin, Sinupret® Trockenextrakt (SIN TR) oder Sinupret® Drogenmischung (SIN, wie käuflich erhältlich) behandelt und 1 Stunde später Carrageen injiziert. Die Hemmung der Ödembildung durch die Test- und Referenzsubstanzen wurde zu verschiedenen

20

Zeitpunkten nach Carrageen-Injektion bestimmt, wobei die Pfortenvolumina von nur mit Carrageen behandelten Tieren als Kontrolle dienten (Vehicle = Blindkontrolle). Die Ergebnisse dieser Versuche sind in den Tabellen 1 und 2 und Figuren 3 bis 5 6 dargestellt und nachstehend erläutert.

Figur 3: Im Carrageen-Modell zeigte sich, dass der erfindungsgemäße Trockenextrakt das durch Carrageen induzierte Pfortenödem bereits 30 Minuten nach Carrageen-Injektion hemmt, und zwar stärker als die Sinupret Drogenmischung, während 10 Ibuprofen® zu diesem frühen Zeitpunkt noch keine entzündungshemmende Wirkung zeigte. Auch ein und zwei Stunden nach Ödem-Induktion ist die anti-entzündliche Wirkung des erfindungsgemäßen Trockenextrakts noch stärker als diejenige von Ibuprofen® und Sinupret® Drogenmischung (SIN).

15 Tabelle 1 zeigt die Wirkung von Sinupret® (SIN) bei Carrageen induzierter Pleuritis anhand der Entzündungsmarker (PGE<sub>2</sub>, LTB<sub>4</sub>, TNF-alpha, IL1-beta) mit Messung nach 4h.

Ratten (jeweils 10 pro Gruppe) wurden mit jeweils 100 mg/kg oder 500 mg/kg SIN und vergleichend mit 5 mg/kg Indomethazin 20 und Blindprobe behandelt und 1 Stunde später Carrageen injiziert.

„Inflammatory cells“ korreliert mit PMN (polymorphonuclear neutrophils) Akkumulation / Infiltration.

Statistik: Mittel +/- SEM, n = 10, \*\* p < 0,01; \*\*\*p < 0,001 vs 25 vehicle (Blindprobe) (Tukey Test), p < 0,05 ist statistisch signifikant.

Eine vergleichende graphische Darstellung ist in Figur 4 gegeben.

treatment	exudate volume(ml)	inflammatory cells × 10 <sup>6</sup>	PGE <sub>2</sub> ng/rat	LTB <sub>4</sub> ng/rat	TNFα ng/rat	IL1β ng/rat
vehicle	0.196±0.012	38.6±2.54	0.861±0.061	0.50±0.07	4.94±0.33	3.37±0.25
Sinupret® 100 mg/kg	0.125±0.018 ** (36%)	27.7±2.64 ** (28%)	0.973±0.066	0.61±0.06	5.94±0.30	2.45±0.23 (27%)
Sinupret® 500 mg/kg	0.034±0.010 *** (83%)	23.5±1.34 *** (39%)	0.865±0.065	0.67±0.06	5.48±0.19	2.03±0.30 ** (40%)
indomethacin 5 mg/kg	0.009±0.003 *** (96%)	11.4±0.93 *** (70%)	<0.125 ***	0.43±0.02	5.48±0.28	3.17±0.18

Tabelle 2 zeigt die Wirkung von Sinupret® Trockenextrakt (SIN TR) bei Carrageen induzierter Pleuritis anhand der Entzündungsmarker (PGE<sub>2</sub>, LTB<sub>4</sub>, TNF-alpha, IL1-beta) mit Messung nach 4h.

Ratten (jeweils 10 pro Gruppe) wurden mit jeweils 100 mg/kg oder 500 mg/kg SIN TR und vergleichend mit 5 mg/kg Indomethazin und Blindprobe behandelt und 1 Stunde später Carrageen injiziert.

10 „Inflammatory cells“ korreliert mit PMN (polymorphonuclear neutrophils) Akkumulation / Infiltration.

Statistik: Mittel +/- SEM, n = 10, \*\* p < 0,01; \*\*\*p < 0,001 vs vehicle (Blindprobe) (Tukey Test), p < 0,05 ist statistisch signifikant.

treatment	exudate volume	inflammatory cells	PGE <sub>2</sub>	LTB <sub>4</sub>	TNF $\alpha$	IL1 $\beta$
	ml	$\times 10^6$	ng/rat	ng/rat	ng/rat	ng/rat
vehicle	0.196±0.012	38.6±2.54	0.861±0.061	0.50±0.07	4.94±0.33	3.37±0.21
dry extract	0.112±0.009 ***	22.8±2.19 ***	0.775±0.050	0.41±0.05	5.36±0.44	3.00±0.21
100 mg/kg	(43%)	(41%)	(10%)			(11%)
dry extract	0.072±0.013 ***	18.8±0.92 ***	0.603±0.039 **	0.64±0.05	4.66±0.30	2.74±0.09
500 mg/kg	(63%)	(51%)	(30%)			(19%)
indomethacin	0.009±0.003 ***	11.4±0.93 ***	<0.125 ***	0.43±0.02	5.48±0.28	3.17±0.18
5 mg/kg	(96%)	(70%)				

5 Eine vergleichende graphische Darstellung ist in Figur 4 gegeben.

Figur 5 zeigt die Wirkung von Sinupret® Drogenmischung (SIN) und Sinupret Trockenextrakt (SIN TR) auf die Expression von COX-2 Protein in der Rattenlunge.

10 Ratten (jeweils 10 pro Gruppe) wurden mit jeweils 100 mg/kg oder 500 mg/kg SIN bzw. SIN TR und vergleichend mit 5 mg/kg Indomethazin und Blindprobe behandelt und 1 Stunde später Carrageen injiziert. Ein Western Blot wurde mit jeweils 30  $\mu$ g Protein aus Rattenlunge (homogenisiert) auf 10 % SDS-  
15 Polyacrylamidgel durchgeführt und COX-2 analysiert.

Figur 6 zeigt die Wirkung von Sinupret® Drogenmischung (SIN) und Sinupret Trockenextrakt (SIN TR) auf Cytokine.

Ratten (jeweils 10 pro Gruppe) wurden mit jeweils 100 mg/kg oder 500 mg/kg SIN bzw. SIN TR und vergleichend mit 5 mg/kg  
5 Indomethazin und Blindprobe behandelt und 1 Stunde später Carrageen injiziert. Die Entzündungsmarker IL1-beta und TNF-alpha wurden 4h nach Carrageen-Injektion bestimmt.

Statistik: Mittel +/- SEM, n = 10, \*\* p< 0,01; \*\*\*p<0,001 vs  
10 vehicle (Blindprobe) (Tukey Test), p< 0,05 ist statistisch signifikant.

Fazit:

Der erfindungsgemäße Sinupret Trockenextrakt (SIN TR) zeigt  
zumindest für PGE2 eine besonders vorteilhafte signifikante  
Inhibition der PGE2 Bildung (30%; p<0,01; Figur 4C, Tabelle 2)  
15 gegenüber Sinupret® Drogenmischung (SIN). Weiterhin ist der erfindungsgemäße Sinupret Trockenextrakt (SIN TR) bei  
niedriger Dosierung wirksamer als die bekannte Sinupret®  
Drogenmischung (SIN).

Beispiel 3:

20 Im folgenden Beispiel wird gezeigt, dass der erfindungsgemäße Trockenextrakt bei topischer Verwendung die Chloridsekretion aktiviert, wahrscheinlich über die Aktivierung von CFTR. Zudem stimuliert der erfindungsgemäße Trockenextrakt die ziliare Schlagfrequenz.

25 Material: Zellkultur: Humane bronchiale epitheliale Zellen (HBE) wurden von Lonza (Walkersville, MD) erworben und mit bronchialen epithelialen Zellwachstumsmedium (BEGM) Lonza (Walkersville, MD) expandiert. 250 mg erfindungsgemäßer Trockenextrakt wurde in 1 ml zu 50 % Ethanol gelöst und im

Ultraschall bei 35 kHz für 30 Minuten behandelt mit anschließender Zentrifugation bei 3000 g für 10 Minuten bei Zimmertemperatur. Der Überstand wurde abgesaugt. Amilorid (Sigma, St. Louis, MO) wurde im destillierten, deionisierten Wasser gelöst und 1000-fach verdünnt. Forskolin (Kaliokemm, 5 EMD, San Diego, CA) wurde in DMSO gelöst und 1000-fach verdünnt.

Eine Ussing-Kammer (Physiology Instruments San Diego, CA, USA) wurde verwendet, enthaltend Transwell inserts (Corning Life 10 Sciences) mit Durchführung bei 37 Grad und einem Monolayer mit einer Spannungsklemme von 0 Volt (VCC 600) (Physiology Cal Instruments San Diego, CA, USA) nach Einstellung des Flusswiderstandes. Transwellfilter wurden in der Lösung bei 37 Grad aufgestellt und die Lösung wurde kontinuierlich mit 95%- 15 igen Sauerstoff zu 5%-igen CO<sub>2</sub> infundiert. Der transepitheliale Widerstand (RT) wurde mittels eines Computerprogramms (Physiology Instruments San Diego, CA, USA) ausgerichtet bei 640 ms, Bipolar 10 mV Potenzial über dem Monolayer nach dem Ohmschen Gesetz gemessen. Nach Definition ist ein positiver 20 Ausschlag eine Anionsekretion oder Kationabsorption. Die Experimente wurden zumindest 3-fach in HBE-Zellkulturen wiederholt.

Verwendete Elektrolytlösung (in mM): 120 NaCl, 25 NaHCO<sub>3</sub>, 3,3 KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 0,8 K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 1,2 MgCl<sub>2</sub>, 1,2 CaCl<sub>2</sub> und 10 Glukose.

25 Die cilialen Schlagfrequenzmessungen (CBF) wurden nach einer Methode gem. Woodworth et al (Woodworth, BA, Zhang S, Tamashiro E, Zinc increases ciliary beat frequency in a calcium dependent manner, Am J Rhinol Allergy 24: 6-10, 2010) durchgeführt. Die Bilder wurden mit Leica Microsystems, Inc., 30 Bannockburn, IL mit einem 63-fachen Objektiv erstellt (Modell A 602f-2, High Speed Monogramme Digital Videokamera, Basler

AG, Ahrensburg, Germany). Der erfindungsgemäße Trockenextrakt wurde auf den transepitheliale Elektrolyttransport untersucht. Der Trockenextrakt wurde in steigenden Konzentrationen auf die basolaterale Oberfläche von HBE-Zellen in der Ussingkammer aufgebracht, bevor dieser anschließend mit Amilorid und Forskolin versetzt wurde.

In Figur 7a und Figur 7b zeigt der erfindungsgemäße Trockenextrakt nach Zugabe von Amilorid und Forskolin einen Wechsel des transepithelialen Kurzschluss-Stroms ( $I_{sc}$ ) (7A), so dass eine dosisabhängige Anstieg der cilialen Schlagfrequenzmessungen (CBF) zu beobachten ist (7B), welches mit einer Chloridionensekretion einhergeht.

Diese Ergebnisse belegen den vorteilhaften Einsatz des erfindungsgemäßen Trockenextraktes z.B. mittels eines Nasensprays, da eine verbesserte mucociliary clearance (MCC) erreicht werden kann.

Fazit: Der erfindungsgemäße Trockenextrakt ist zur Behandlung von Atemwegserkrankungen, insbesondere zur Behandlung von Mucovizidose (zystische Fibrose) geeignet.

Beispiel 4:

Die entzündungshemmende Wirkung des erfindungsgemäßen Sinupret Trockenextrakt und Sinupret Tropfen (alkoholisch/wässrig („Sinupret OD“)) wurde wie folgt untersucht.

Carragen-induzierte Pfotenödem (supra): Zunächst wurden die Versuchstiere (n=8/Gruppe) im nüchternen Zustand gewogen und das Basalvolumen der Hinterpfote gemessen. Den Tieren wurden die Testsubstanzen schlundiert (10 mL/kg Körpermasse) verabreicht (Sinupret Trockenextrakt (TE): 5 mg/kg, äquivalent zur Menge an Drogenmischung in 1 mL Tropfen/kg; 50 mg TE/kg

entsprechend der 1-fachen Humanäquivalenzdosis (1 x HED); Sinupret Tropfen (Sinupret OD): 1 mL OD/kg, entsprechend der 1-fachen Humanäquivalenzdosis (1 x HED); 2.5 mL OD/kg, äquivalent zur Menge an Drogenmischung in 50 mg TE/kg;

5 Indomethacin: 20 mg/kg als Positivkontrolle; 10% v/v Ethanol als Vehikelkontrolle). Nach 60 min wurden die Tiere durch eine subkutane Injektion von Carrageen (0.1 mL einer 1 % w/v Lösung in physiologischer Kochsalzlösung) in die linke Hinterpfote (plantar) provoziert. Pfortenvolumina wurden mittels  
10 Plethysmographie vor (-1 h) und nach der Carrageen-Injektion (Studie 1: +1 h (Figur 8), Studie 2: +15 min, +30 min, +1h (Figur 9)) bei allen Tieren bestimmt. Die prozentuale Inhibition der Pfortenschwellung vs. Vehikelkontrolle wurde für jedes Versuchstier individuell berechnet.

15 Die Ergebnisse sind vergleichend in Figur 8 gezeigt (Entzündungshemmung nach 1 Stunde).

Figur 8: A: Sinupret TE und Sinupret OD wurden jeweils in der 1fachen Humanäquivalenzdosis verabreicht. Sinupret TE wirkt schneller und stärker entzündungshemmend als Sinupret OD. Die  
20 Entzündungshemmung durch Sinupret TE, nicht durch Sinupret OD, ist nach 1h vergleichbar mit der Hemmwirkung durch das bekannte Antiphlogistikum Indomethacin.

B, C: Die hier verabreichte Dosis von Sinupret TE und Sinupret OD ist auf Basis der jeweils zur Herstellung eingesetzten  
25 Menge an Drogenmischung (DM) (B: 23,6 mg/kg, C: 223 mg/kg) vergleichbar. Sinupret TE wirkt schneller und stärker entzündungshemmend als Sinupret OD. Die Entzündungshemmung durch Sinupret TE, nicht durch Sinupret OD, ist nach 1h vergleichbar mit der Hemmwirkung durch das bekannte  
30 Antiphlogistikum Indomethacin.

Die Ergebnisse sind vergleichend in Figur 9 gezeigt  
(Entzündungshemmung nach +15 min, +30 min, +1 h)

Figur 9: Die verabreichte Dosis von Sinupret TE und Sinupret  
OD ist auf Basis der jeweils zur Herstellung eingesetzten  
5 Menge an Drogenmischung (23,6 mg Drogenmischung/kg)  
vergleichbar. Sinupret TE zeichnet sich durch einen früheren  
und stärkeren Wirkeintritt im Vergleich zu Sinupret OD aus.  
Sinupret OD bewirkt erst ab 30 min eine Entzündungshemmung.  
Sinupret TE hemmt die Entzündung im kompletten untersuchten  
10 Zeitraum vergleichbar stark und schnell wie das bekannte  
Antiphlogistikum Indomethacin.

Beispiel 5:

Das folgende Beispiel beschreibt bestimmte Markerverbindungen  
aus dem Vielstoffgemisch.

15 Durchführung:

Sämtliche Proben wurden unmittelbar nach den einzelnen  
Extraktionsschritten entnommen, filtriert und in einer  
Konzentration von 600 mg/L (in 30 %-Vol. MeOH)  
massenspektrometrisch analysiert. Als interner Standard wurde  
20 Methylparaben verwendet. Die Proben wurden zweifach  
aufgearbeitet und zweifach analysiert. Es wurden folgende  
Parameter und Geräte verwendet:

MS: 5600 Triple ToF (ABSciex); HPLC: Agilent 1290

Software: Analyst TF 1.5.1, MultiQuant 2.1.1, MarkerView 1.2.1

25 Stationäre Phase: Zorbax RRHD Eclipse Plus C18, 2.1 x 50 mm,  
1.8 µm

LC-Methode:

Schritt	Zeit (Min.)	Flussrate ( $\mu$ L/Min)	Laufmittel	
			A	B
0	0,00	600	95,0	5,0
1	1,00	600	95,0	5,0
2	6,00	600	69,0	31,0
3	10,00	600	0,0	100,0
4	11,00	600	0,0	100,0
5	11,10	600	95,0	5,0
6	13,00	600	95,0	5,0

A = 0,1 % Ameisensäure in H<sub>2</sub>O; B = Acetonitril

MS-Methode:

Scan Type:	negative TOF MS
Duration	10,997 mins
Cycle Time	0,2750 secs
GS1 (Spray Gas):	70,00
GS2 (Turbo Gas):	55,00

CUR (Curtain Gas):	25,00
TEM (GS 2):	500.0
ISVF (Ion Spray Voltage Floating):	4500,0
CAD (Collision Gas):	6
TOF Masses (Da):	130 - 2000
Accumulation Time (sec):	0,25
Time Bins to sum:	4
DP:	-100,0
CE:	-10,0

Tabelle 3: Selektive An- bzw. Abreicherung charakteristischer Inhaltsstoffe

		m/z = 399.2 RT = 0.5 Min.	m/z = 540.3 RT = 8.4 Min.	m/z = 279.2 RT = 9.6 Min
Laboransatz	1. Extraktion (59 %-Vol. EtOH)	8 %	2879 %	737.2 g (±11.7 g)
	2. Extraktion (Wasser)	224 %	61 %	0.0 g
	Gesamtextrakt	100 %	100 %	622.3 g (±6.0 g)
Produktions- ansatz	1. Extraktion (59 %-Vol. EtOH)	16.5 %	896 %	745.5 g (±19.6 g)
	2. Extraktion (Wasser)	67 %	104 %	0.0 g
	Gesamtextrakt	100 %	100 %	119.9 g (±12.2 g)

- 5 Sofern über Referenzstandards quantifiziert, werden die Inhaltsstoffmengen als absoluter Gehalt in [g] angegeben. Ansonsten wird der Inhaltsstoffgehalt in Relation [%] auf den jeweiligen Gesamtextrakt (nach Schritt f.)) angegeben. Die

Daten entstammen einem Laboransatz A1 sowie einem Produktionsansatz P1. Die Signale wurden bei negativer Ionisierung detektiert.

5 Tabelle 4: Inhaltsstoffe mit typischer Anreicherung im ersten Extraktionsschritt bei Zugewinn durch wässrige Nachextraktion.

		m/z = 401.1 RT = 2.6 Min.	m/z = 463.1 RT = 3.7 Min	m/z = 623.2 RT = 3.9 Min.
Laboransatz	1. Extraktion (59 %-Vol. EtOH)	500.7 g ( $\pm 6.4$ g)	122.0 g ( $\pm 2.3$ g)	575.6 g ( $\pm 6.4$ g)
	2. Extraktion (Wasser)	152.3 g ( $\pm 3.6$ g)	11.9 g ( $\pm 0.4$ g)	91.2 g ( $\pm 0.1$ g)
	Gesamextrakt	655.4 g ( $\pm 3.3$ g)	134.2 g ( $\pm 0.8$ g)	657.6 g ( $\pm 17.4$ g)
Produktionsansatz	1. Extraktion (59 %-Vol. EtOH)	704.5 g ( $\pm 6.1$ g)	127.6 g ( $\pm 3.0$ g)	527.0 g ( $\pm 12.5$ g)
	2. Extraktion (Wasser)	70.0 g ( $\pm 0.03$ g)	9.0 g ( $\pm 0.02$ g)	42.3 g ( $\pm 1.7$ g)
	Gesamextrakt	788.2 g ( $\pm 11.8$ g)	138.1 g ( $\pm 0.7$ g)	571.1 g ( $\pm 20.2$ g)

Sofern über Referenzstandards quantifiziert, werden die Inhaltsstoffmengen als absoluter Gehalt in [g] angegeben. Ansonsten wird der Inhaltsstoffgehalt in Relation [%] auf den jeweiligen Gesamtextrakt (nach Schritt f.)) angegeben. Die Daten entstammen dem Laboransatz A1 sowie dem Produktionsansatz P1. Die Signale wurden bei negativer Ionisierung detektiert.

**Patentansprüche**

1. Verfahren zur Herstellung von Pflanzentrockenextrakten,  
mit den Schritten:
  - 5 a.) alkoholische/wässrige Extraktion von Rumicis herba,  
Verbena officinalis, Sambucus nigra, Primula veris und  
Gentiana lutea,
  - b.) Abtrennen des Überstandes,
  - c.) wässrige Extraktion des Rückstandes,
  - 10 d.) Abtrennen des Überstandes,
  - e.) Vereinen der erhaltenen Überstände aus b.) und d.),
  - f.) Trocknen der Überstände und Erhalten des  
Pflanzentrockenextraktes.
- 15 2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei das Verhältnis von  
Gentiana lutea : Rumicis herba : Verbena officinalis :  
Sambucus nigra : Primula veris 1:3:3:3:3, jeweils +/- 0,3  
bis 0,5 in Schritt a.) beträgt.
- 20 3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei im Schritt a.)  
das wässrige/alkoholische Extraktionsmittel 40 : 60 (v/v)  
bis 60 : 40 (v/v), insbesondere 41 : 59 (v/v), 50 : 50  
(v/v) beträgt.
- 25 4. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,  
dadurch gekennzeichnet, dass als Alkohol Ethanol,  
insbesondere 96%-iger Ethanol verwendet wird.
5. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,  
30 dadurch gekennzeichnet, dass die Pflanzen in a.)  
gemeinsam in einem Batch vorgelegt werden.
6. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,  
dadurch gekennzeichnet, dass die Extraktion in den

Schritten a.) und c.) bei 20 bis 40 DEG C durchgeführt wird.

- 5 7. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Extraktion in den Schritten a.) und c.) in 2 bis 8h durchgeführt wird.
- 10 8. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Trocknen gemäß Schritt f.) im Vakuum bei 30 bis 60 DEG C, insbesondere bei 40 bis 50 DEG C erfolgt.
- 15 9. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Trocknen gemäß Schritt f.) in einem Vakuumrührwerkrockner erfolgt.
- 20 10. Pflanzentrockenextrakte erhältlich nach einem der Ansprüche 1 bis 9.
- 25 11. Pharmazeutische Zubereitungen enthaltend Pflanzentrockenextrakte nach Anspruch 10, ggfs. samt geeigneter Trägerstoffe, insbesondere in Form von Dragees, Tabletten, Filmtabletten, Pulver, Kapseln oder flüssige Verdünnungen, insbesondere Tropfen, Säfte oder Sirupe, Salben, Emulsionen, Puder, Pulver, Nasenspray, flüssige oder feste Präparate für die Inhalation, Kompressen, Wund- und Zahnfleischeinlagen, Tamponaden, Tonsillenpinsellösungen, Gurgellösungen oder Spüllösungen.
- 30 12. Arzneimittel enthaltend ein Pflanzentrockenextrakt nach Anspruch 10 oder eine pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 11.

13. Arzneimittel enthaltend ein Pflanzentrockenextrakt nach einem der Ansprüche 10 bis 12 zur Verwendung oder Anwendung als antibakterielles, antivirales oder anti-entzündliches Mittel.
- 5 14. Arzneimittel enthaltend ein Pflanzentrockenextrakt nach einem der Ansprüche 10 bis 12 zur Verwendung oder Anwendung bei Sinusitis und / oder Rhinosinusitis und / oder Entzündungen der Nasennebenhöhlen, insbesondere in  
10 der jeweils akuten Form, insbesondere zur Behandlung und Prophylaxe von Sinusitis und / oder Rhinosinusitis und / oder Entzündungen der Nasennebenhöhlen, insbesondere in der jeweils akuten Form.
- 15 15. Arzneimittel enthaltend ein Pflanzentrockenextrakt nach einem der Ansprüche 10 bis 12 zur Verwendung und Anwendung von Erkrankungen des gesamten  
Respirationstraktes, insbesondere der oberen Luftwege, insbesondere im Bereich der Rachen-, Nasen- und  
20 Nasennebenhöhlenschleimhäute, Atemwegserkrankungen, insbesondere Mucovizidose (zystische Fibrose) insbesondere zur Behandlung und Prophylaxe von Erkrankungen des gesamten Respirationstraktes, insbesondere der oberen Luftwege, insbesondere im Bereich  
25 der Rachen-, Nasen- und Nasennebenhöhlenschleimhäute, Atemwegserkrankungen, insbesondere Mucovizidose (zystische Fibrose).
- 30 16. Nahrungsergänzungsmittel enthaltend ein Pflanzentrockenextrakt nach Anspruch 10.

Hemmung der Virenvermehrung (Humane und Schweinegrippeviren)

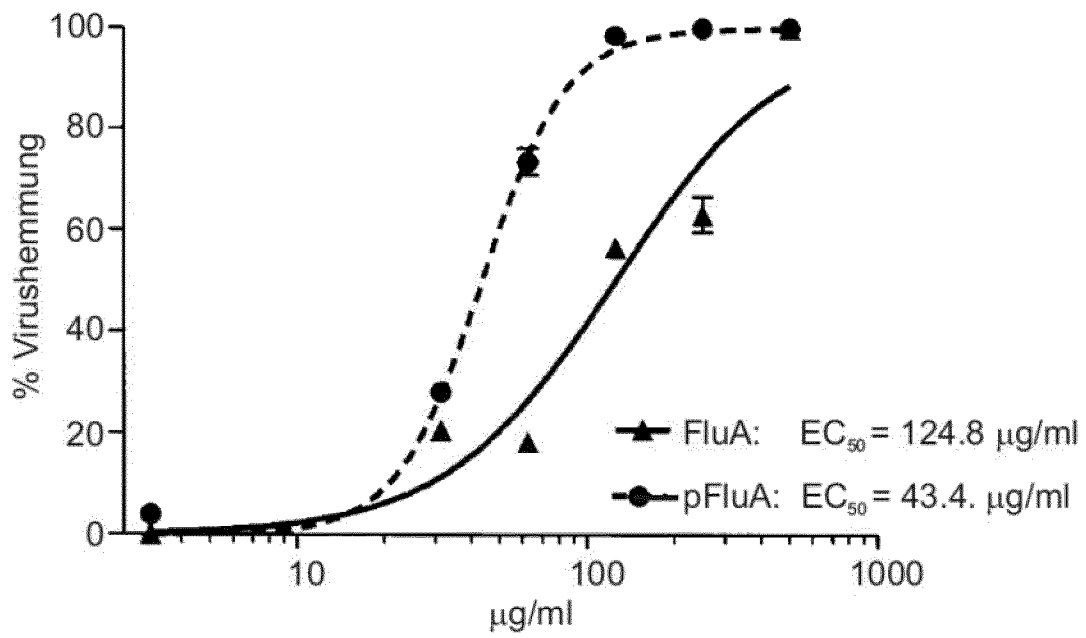


Fig. 1

Hemmung der Virenvermehrung (respiratory syncytial virus, RSV)

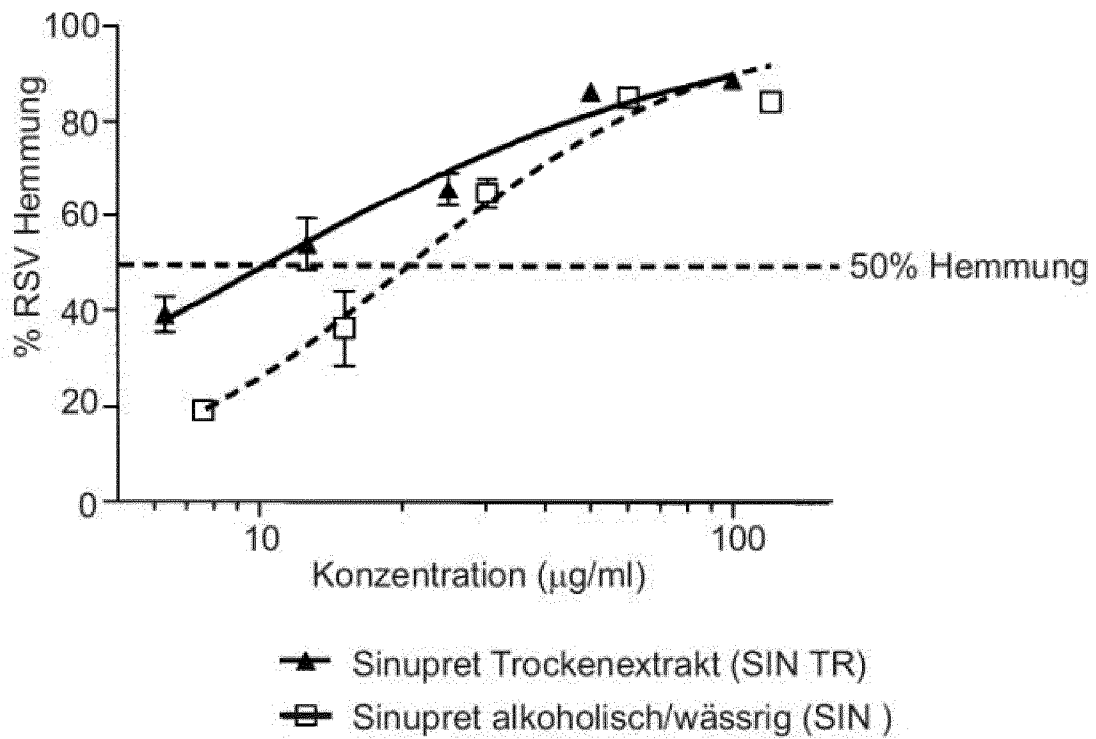


Fig. 2

Wirkung im Entzündungsmodell

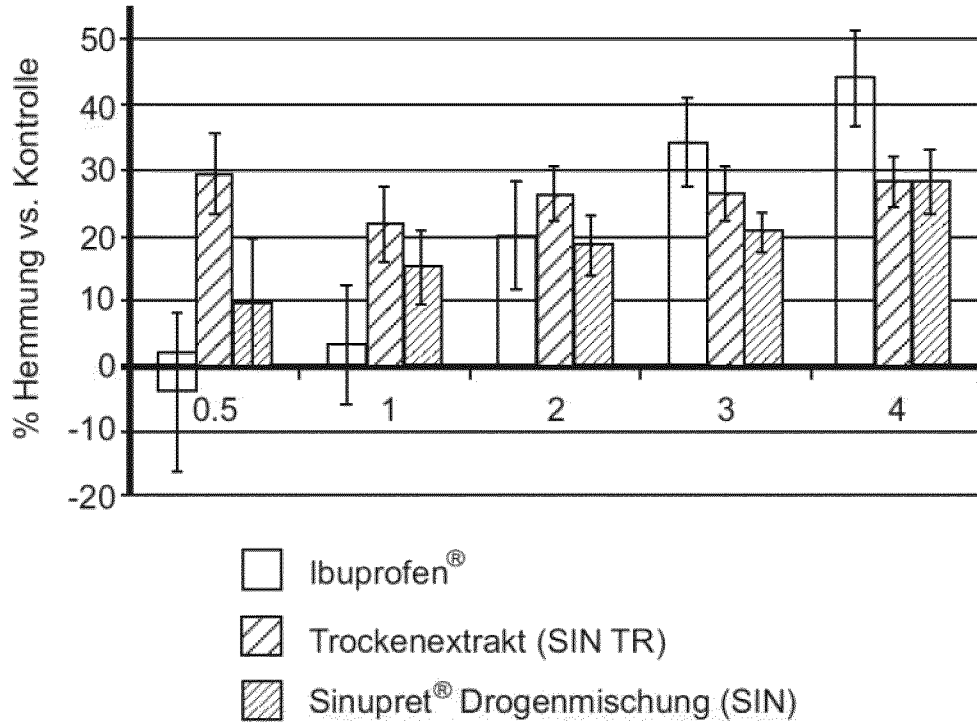


Fig. 3

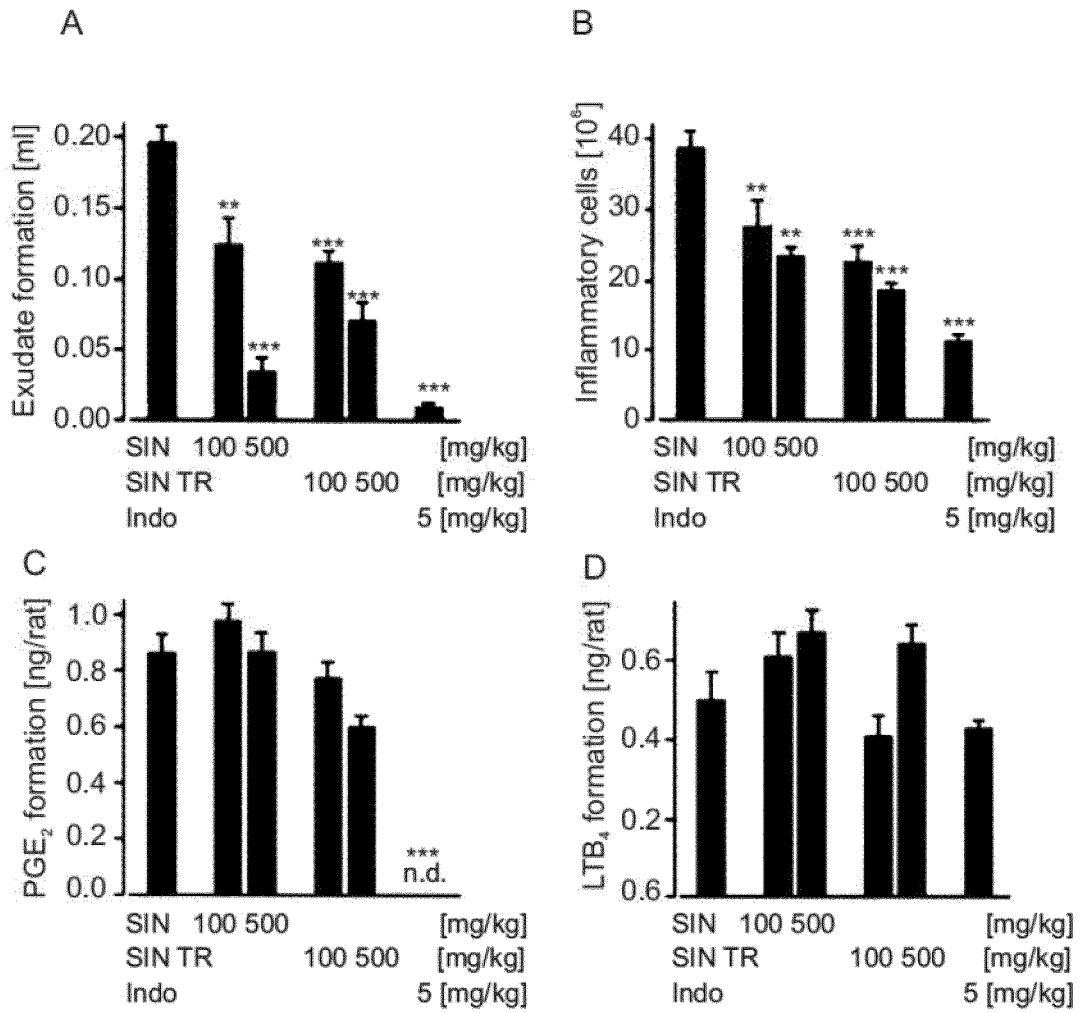


Fig. 4

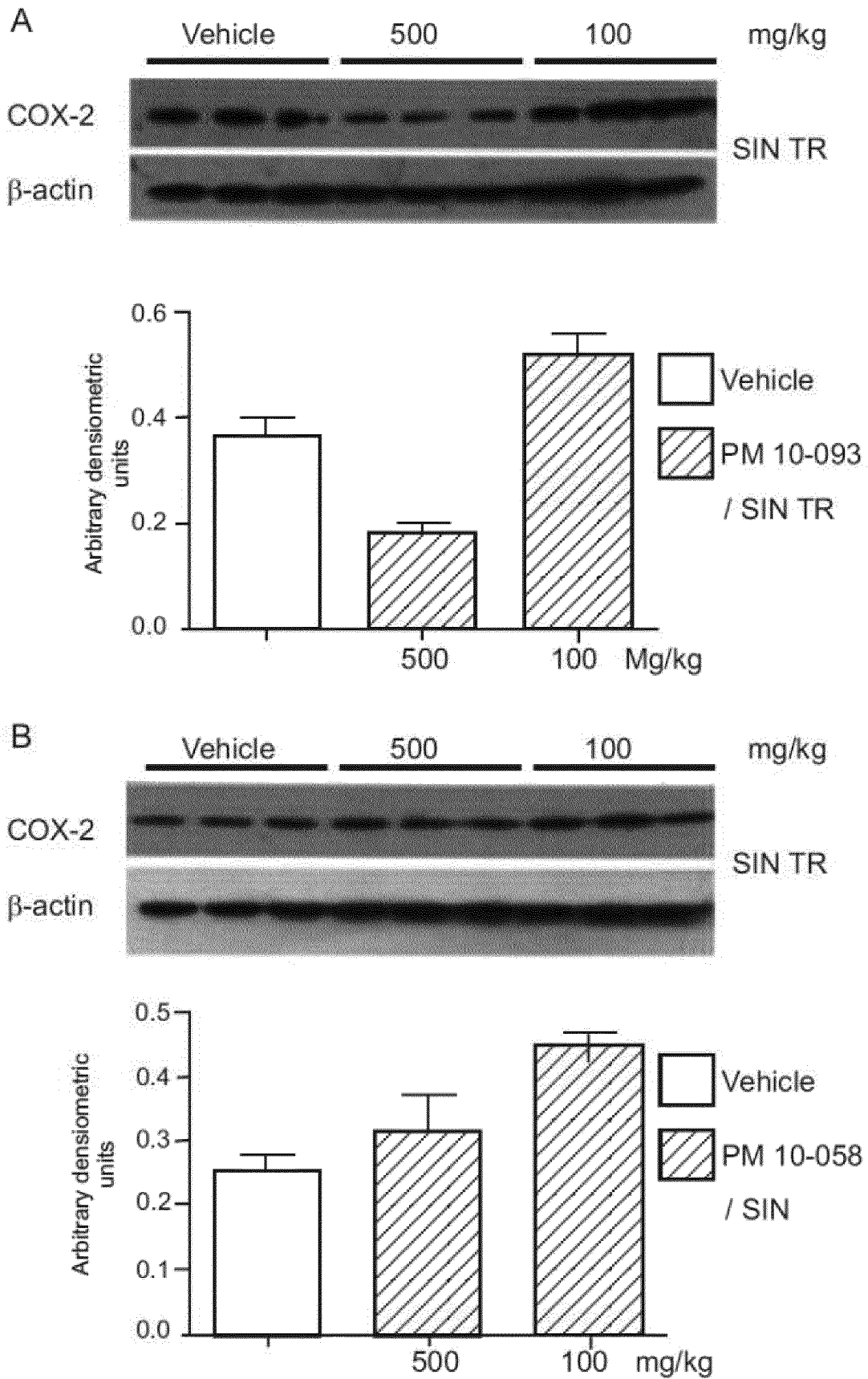


Fig. 5

Fig. 6

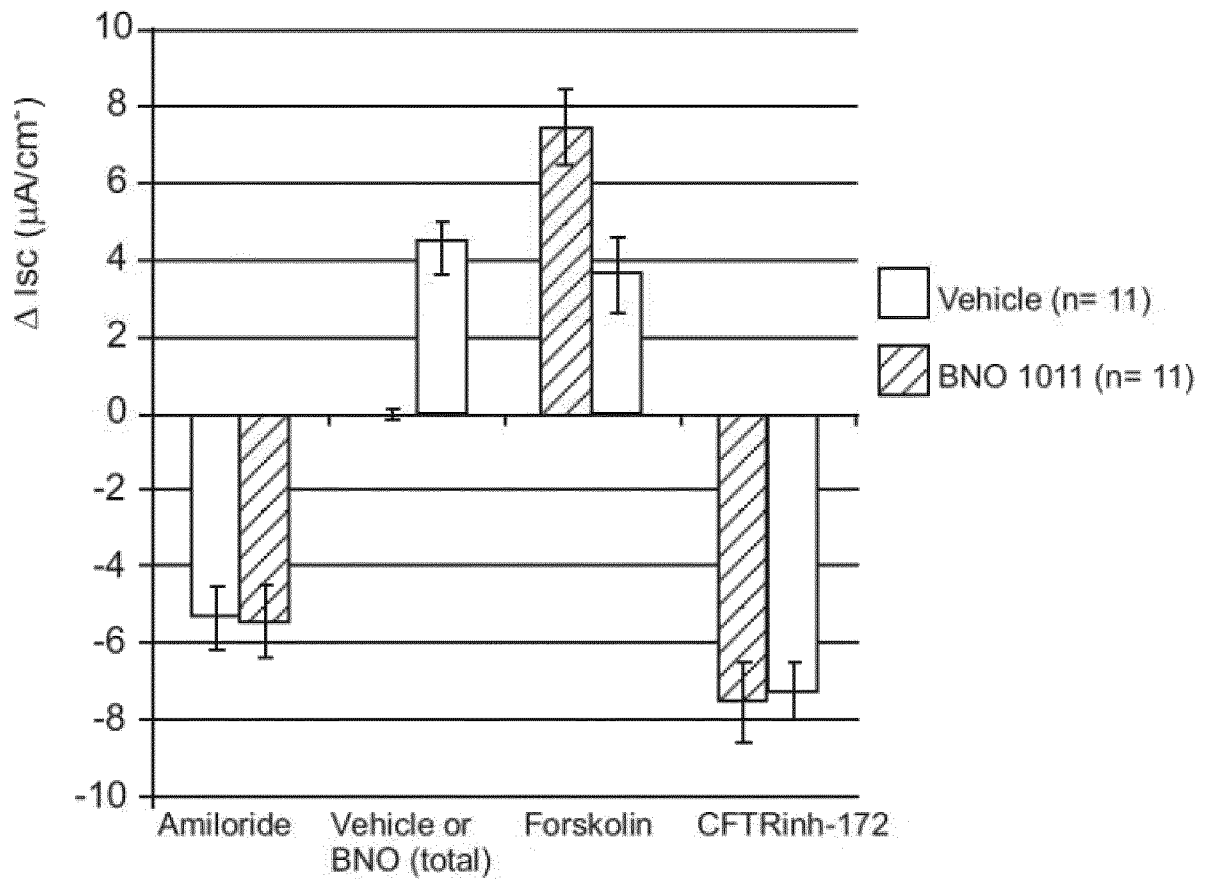
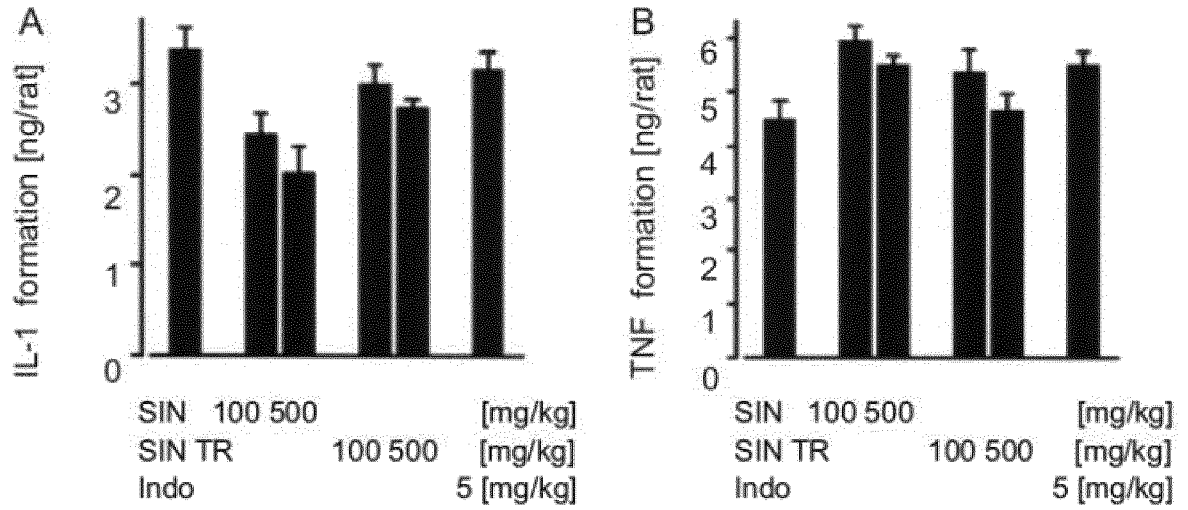


Fig. 7A

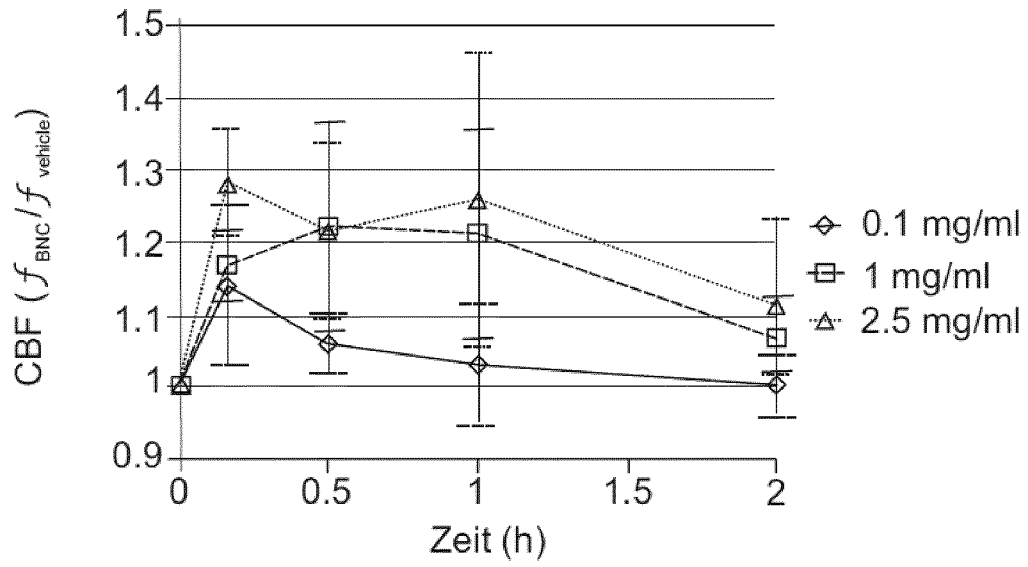
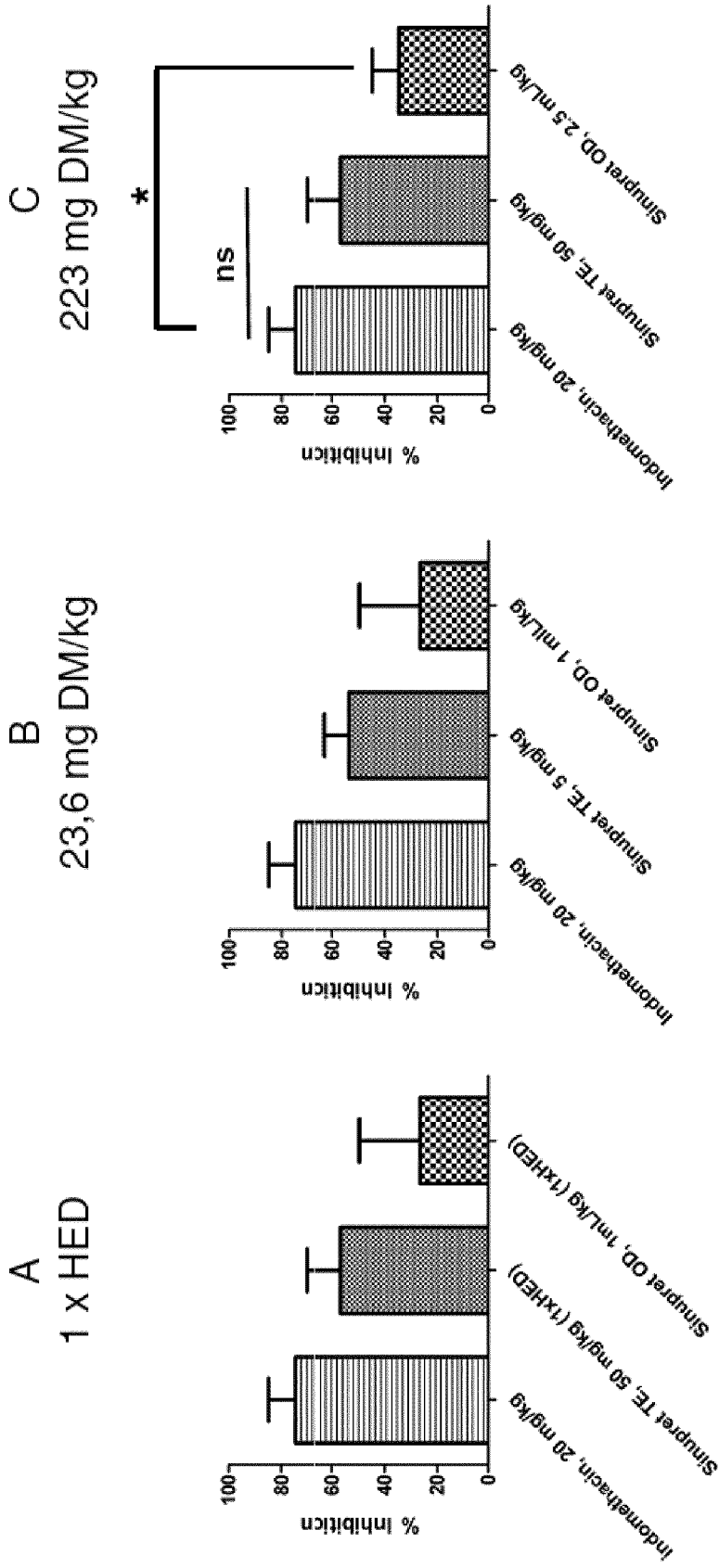


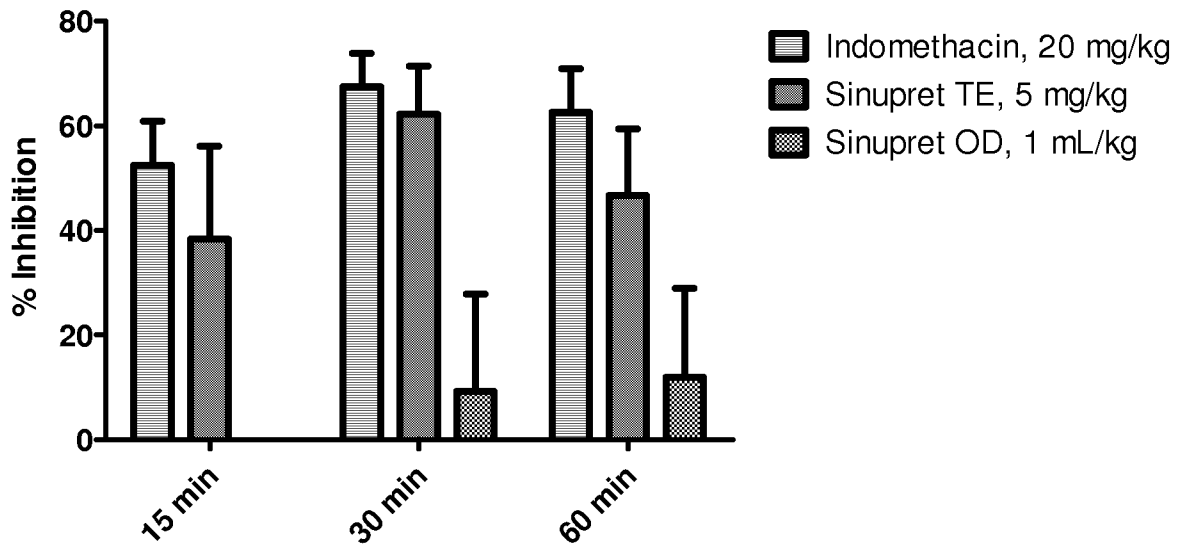
Fig. 7B

Fig. 8



DM: Drogenmischung

Fig. 9



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No  
PCT/EP2012/066212

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
 INV. A61K36/185 A61K36/515 A61K36/70 A61K36/85 A61P11/12  
 A61P31/00  
 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 A61P

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, 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.
A	DE 10 2005 053926 B3 (BIONORICA AG [DE]) 28 June 2007 (2007-06-28) the whole document -----	1-16

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

\* Special categories of cited documents :

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

- "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
- "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
- "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
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  16 November 2012	Date of mailing of the international search report  23/11/2012
---	--

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  Friederich, Martin
--	--

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2012/066212

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 102005053926 B3	28-06-2007	NONE	

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2012/066212

<b>A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES</b> INV. A61K36/185 A61K36/515 A61K36/70 A61K36/85 A61P11/12 A61P31/00 ADD. Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
<b>B. RECHERCHIERTE GEBIETE</b> Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole ) A61K A61P 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, EMBASE, WPI Data		
<b>C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN</b>		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DE 10 2005 053926 B3 (BIONORICA AG [DE]) 28. Juni 2007 (2007-06-28) das ganze Dokument -----	1-16
<input 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
16. November 2012		23/11/2012
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  Friederich, Martin

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2012/066212

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 102005053926 B3	28-06-2007	KEINE	