



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 698 19 016 T2** 2004.04.29

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 007 096 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **698 19 016.5**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US98/02443**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **98 905 010.9**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 98/034647**

(86) PCT-Anmeldetag: **11.02.1998**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **13.08.1998**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **14.06.2000**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **15.10.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **29.04.2004**

(51) Int Cl.⁷: **A61K 47/48**

A61K 33/00, A23L 1/305, A23L 1/304

(30) Unionspriorität:

799784 12.02.1997 US

(73) Patentinhaber:

Nutrition 21, San Diego, Calif., US

(74) Vertreter:

**Dr. Weber, Dipl.-Phys. Seiffert, Dr. Lieke, 65183
Wiesbaden**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI,
LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**MCCARTY, Mark, San Diego, US; ZIELINSKI, Jan,
Vista, US**

(54) Bezeichnung: **ARGININE SILICATE INOSITOL KOMPLEX UND DESSEN VERWENDUNG**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

Hintergrund der Erfindung

[0001] Arteriosklerose ist eine komplexe und chronische Erkrankung, die allmähliche Ansammlung von Lipiden, Kollagen, elastischen Fasern und Proteoglycanen in der Arterienwand einschließt. Derzeitige Methoden zum Beherrschen von Arteriosklerose schließen eine Diät mit wenig Fett, Übungen und verschiedene cholesterinmindernde Arzneimittel ein. Obwohl diese Methoden signifikant das Voranschreiten von Arteriosklerose verzögern können, sind sie doch nicht vollständig zufriedenstellend.

[0002] Heparinsulfat-Proteoglycane (HSPGs), die durch vaskuläres Endothelium produziert werden, dürften die Migration, Vervielfältigung und phenotypische Transition vaskulärer glatter Muskulaturzellen, Eventualitäten, die eine zentrale Rolle in dem arteriogenen Prozeß spielen, verzögern, und eine antikoagulierende Luminalfäche binden und aktivieren von Antithrombin III (Clowes et al., *Nature*, 265, Seiten 625 und 626, 1977, Guyton et al. *Circ. Res.* 46, Seiten 625 bis 634, 1980, Edelman et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 87, Seiten 3773 bis 3777, 1990).

[0003] Verschiedene Siliciumverbindungen, die oral oder parenteral verabreicht werden, zeigten, daß sie cholesterininduzierte intime Hyperplasie (Arteriosklerose) bei Kaninchen hemmen (Loeper et al., *Atherosclerosis*, 33, Seiten 397 bis 408, 1979, Loeper et al., *Biochemistry of Silicon and Related Problems*, Plenum Press, New York, 1978, Seiten 281 bis 296, Garson et al., *J. Pharm. Sci.*, 60, Seiten 113 bis 1127, 1971). Die Injektion oder Einnahme von nährstoffmäßig verfügbaren Siliciumverbindungen (d. h. Monomethyltrisilanol, Lysinsilicat, Natriumsilicat) verhinderten die charakteristische intime Verdickung und Fragmentierung von arteriellen elastischen Fasern, die bei Arteriosklerose beobachtet wurden. Außerdem berichten verschiedene epidemiologische Studien, daß erhöhte Diätaufnahmen von Silicium mit einer verminderten Gefahr an Herzkranzgefäßerkrankungen bei Menschen verbunden sind (Schwarz et al., *Lancet*, i, Seiten 454 bis 457, 1977, Schwarz et al., *Lancet*, i, Seiten 538 und 539, 1977, Bassler, *Brit. Med. J.*, 1, Seite 919, 1978, Parr, *Lancet*, i, Seite 1087, 1980).

[0004] Untersuchungen beim Wachstum junger Ratten und Hühner zeigten, daß ernsthafte Diätsiliciummängel zu anormalen Knochen- und Gelenkstrukturen führen, offensichtlich infolge unternormaler Produktion von Kollagen und Mukopolysacchariden (Carlisle, *J. Nutr.*, 106, Seiten 478 bis 484, 1976, Carlisle, *J. Nutr.* 110, Seiten 1046 bis 1055, 1980). Silicium fördert die Synthese von Kollagen und Mukopolysacchariden in vitro (Carlisle et al., *Fed. Proc.*, 37, Seite 404, 1978, Carlisle et al., *Fed. Proc.* 39, Seite 787, 1980). Die biochemische Methode, durch welche Silicium diesen Effekt erreicht, ist unbekannt. Von Silicium konnte gezeigt werden, daß es die Kno-

chenmineraldichte verbessert. Wenn eine Organosiliciumverbindung (Monomethyltrisilanol) bei Postmenopausen Frauen durch Injektion einer Dosis von 50 mg zweimal wöchentlich verabreicht wurde, nahm die Oberschenkelknochendichte signifikant um durchschnittlich 4,7% über 14 Monate Verabreichung zu (Eisinger et al., *Magnesium Res.*, 6, Seiten 247 bis 249, 1993). Bei Ratten mit herausgenommenen Eierstöcken zeigte orale Orthokieselsäure Knochenzunahme und erhöhte Knochenbildung (Hott et al., *Calcif. Tissue Int.*, 53, Seiten 174 bis 179, 1993).

[0005] Knochen und Knorpel sind dynamische Gewebe sowohl bei jungen als auch bei erwachsenen Tieren. Im Knochen machen Osteoklaste die Hydroxyapatitknochenmatrix und Knorpelkollagen löslich, während Osteoplaste konkurrierend Knochen durch Kollagensynthese und Hydroxyapatitabscheidung wieder aufbauen. Analog bauen Kontrozyten in Knorpel gleichzeitig das Kollagen und die Proteoglycanmatrix ab und synthetisieren sie. Der Siliciumeinfluß auf Knochen- und Knorpelbildung bei erwachsenen Tieren ist im wesentlichen unbekannt. Es ist jedoch äußerst unwahrscheinlich, daß die Rolle von Silicium im Knochen- und Knorpelstoffwechsel auf junge Tiere beschränkt ist.

[0006] Die Nährstoffrolle von Silicium ist die, geeignete Synthese von Mukopolysacchariden, Proteoglycanen und Kollagen zu unterstützen (Schwarz et al., *Nature*, 239, Seiten 333 und 334, 1972, Carlisle, *Science*, 178, Seiten 619 bis 621, 1972, Carlisle, *J. Nutr.*, 106, Seiten 478 bis 484, 1976, Schwarz, *Biochemistry of Silicon and Related Problems*, Plenum Press, New York, Seiten 207 bis 230, 1978). Optimale Siliciumernährung kann die Produktion schützender HSPGs durch Endothelzellen fördern.

[0007] Arginin, eine essentielle Aminosäure, ist der biosynthetische Vorläufer für das Stickstoffmonoxid (NO), das durch Gefäßendothelium (Moncada, *New Engl. J. Med.*, 329, Seiten 2002 bis 2012, 1993) produziert wird. NO hat gefäßerweiternde, antiarteriosklerotische und antithrombotische Wirkungen, und Mängel der Endothelproduktion von NO können eine wichtige pathogene Rolle bei der Arteriosklerose, erhöhtem Blutdruck und Diabetes spielen (Calver et al., *J. Hypertension*, 10, Seiten 1025 bis 1031, 1992, Cooke et al., *Arterioscler. Thromb.*, 14, Seiten 653 bis 655, 1994, Rubanyi, *Cardiovascular Significance of Endothelium-Derived Vasoactive Factors*, Futura Publishing Co., Ind., New York, Seiten xi bis xix, 1991). In einigen, doch nicht allen klinischen Untersuchungen hat parenterale oder orale Verabreichung von Arginin verbesserte vaskuläre NO-Synthese (Drexler et al., *Lancet*, 338, Seiten 1546 bis 1550, 1991). In Tiermodellen von hohem Blutdruck hatte Argininergänzung eine mäßigende Wirkung auf die Blutdrucksteigerung (Chen et al., *J. Clin. Invest.*, 88, Seiten 1559 bis 1567, 1991, Laurant et al., *Clin. Exp. Hyperten.*, 17, Seiten 1009 bis 1024, 1995). So kann wenigstens unter einigen Umständen die Argininverfügbarkeit für die NO-Produktion geschwindigkeitsbegrenzend

sein. Eine jüngst veröffentlichte klinische Studie zeigt, daß oral verabreichtes Arginin endothelabhängige Entspannung bei hypercholesterolämischen Jugendlichen (Creager et al., J. Clin. Invest., 90, Seiten 1248 bis 1253, 1992, Clarkson et al., J. Clin. Invest., 97, Seiten 1989 bis 1994, 1996) bewirkt, was ein Anzeichen für gesteigerte Effizienz der Knochen- und Gefäßproduktion ist.

[0008] Es gibt einen konstanten Bedarf an therapeutisch/prophylaktischen Mitteln, die in der Lage sind, das Fortschreiten von Arteriosklerose zu verhindern.

Zusammenfassung der Erfindung

[0009] Eine Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung eines Arginin-Silicat-Inositol-Komplexes mit den Stufen, in denen man

- a) Arginin, ein Silicatesalz und Inositol unter Bildung einer Suspension miteinander vereinigt,
- b) die Suspension erhitzt, um Gelbildung zu fördern,
- c) das Gel kristallisieren läßt,
- d) die in Stufe (c) gebildeten Kristalle mit einem Alkohol vermischt, um die Kristallisation zu fördern, und
- e) die in Stufe (d) gebildeten Kristalle sammelt.

[0010] Vorzugsweise ist das Silicatesalz Kaliumsilicat. Mit Vorteil wird das Erhitzen auf etwa 95°C durchgeführt. Die Methode kann weiter eine Wiederholung der Stufe (d) vor dem Sammeln der Kristalle umfassen. Nach einem Aspekt dieser bevorzugten Ausführungsform ist bevorzugt das Silicatesalz Kaliumsilicat. Günstigerweise erfolgt das Erhitzen auf etwa 95 °C. Die Methode kann weiterhin ein Wiederholen der Stufe (d) vor dem Sammeln der Kristalle umfassen. Nach einem Aspekt dieser bevorzugten Ausführungsform werden die Kristalle durch Filtration gesammelt. Vorzugsweise ist der kristallisationsfördernde Alkohol Ethanol.

[0011] Die vorliegende Erfindung liefert auch einen Arginin-Silicat-Inositol-Komplex, der nach dem obenbeschriebenen Verfahren gebildet wird.

[0012] Eine andere Ausführungsform der Erfindung ist ein Verfahren zur Verhinderung oder Hemmung von Arteriosklerose bei einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen. Bevorzugt ist das Arzneimittel parenteral oder oral verabreichbar. Günstigerweise liegt die wirksame Menge etwa zwischen etwa 250 und 2500 mg, stärker bevorzugt ist die wirksame Menge zwischen etwa 500 und 1000 mg. Für einen Mann mit durchschnittlichem Gewicht von 70 kg gleicht dies einer Dosis zwischen etwa 3,6 und 14 mg/kg (250 bis 2500 mg) und zwischen etwa 7,1 und 14 mg/kg (500 bzw. 1000 mg).

[0013] Noch eine andere Ausführungsform der Erfindung ist eine Nahrungsergänzungsmethode, bei der Arginin einem Patienten als der obenbeschriebe-

ne Komplex verabreicht wird.

[0014] Die vorliegende Erfindung liefert auch einen Arginin-Silicat-Inositol-Komplex, bei dem das Verhältnis von Arginin zu Silicat zu Inositol etwa 3 : 3 : 1 ist.

[0015] Eine andere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung des obenbeschriebenen Arginin-Silicon-Inositol-Komplexes zur Nahrungsmittelergänzung durch Arginin.

[0016] Noch eine andere Ausführungsform der Erfindung ist die Verwendung des Arginin-Silicium-Inositol-Komplexes bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Verhinderung der Knochendemineralisierung oder eines Knorpelabbaus bei einem Patienten, der ein solches Arzneimittel benötigt, wobei eine wirksame Knochendemineralisierung oder Knorpelabbau hemmende Menge des obenbeschriebenen Arginin-Silicat-Komplexes zu verabreichen ist.

[0017] Noch eine andere Ausführungsform der Erfindung ist die Verwendung des Arginin-Silicium-Inositol-Komplexes zur Verhinderung von Knochendemineralisierung oder Knorpelabbau bei einem Patienten. Vorzugsweise ist der Verabreichungsweg parenteral oder oral.

[0018] Die vorliegende Erfindung liefert auch die Verwendung des Arginin-Silicium-Inositol-Komplexes bei der Behandlung einer Knochen- oder Knorpelstörung in einem Patienten, der solches benötigt, wobei eine wirksame Menge des Arginin-Silicat-Komplexes, der oben beschrieben wurde, verabreichbar ist. Nach einem Aspekt dieser bevorzugten Ausführungsform ist die Knochenstörung Osteoporose, Osteogenesis imperfecta oder Knochenbrüche. Vorteilhafterweise ist die Verabreichung parenteral oder oral.

[0019] Noch eine andere Ausführungsform der Erfindung ist die Verwendung des Arginin-Silicium-Inositol-Komplexes bei der Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung einer Knochen- oder Knorpelstörung bei einem Patienten.

[0020] Eine andere Ausführungsform der Erfindung ist eine pharmazeutische Formulierung, die einer Knochendemineralisierung entgegenwirkt und Knorpelabbau hemmt und eine therapeutisch wirksame Menge des obenbeschriebenen Arginin-Silicat-Komplexes und einen pharmazeutisch verträglichen Träger oder ein Verdünnungsmittel hierfür umfaßt.

[0021] Die Verwendung des Arginin-Silicium-Inositol-Komplexes erleichtert die pathologischen Wirkungen von Osteoporose, Osteogenesis imperfecta, Knochenbruch, Osteoarthritis, entzündlicher Arthritis und anderen Krankheiten der Knochen und Knorpel, bei denen der Wirkstoff dem Säugetier in einer ausreichenden Menge verabreicht werden kann, um Knochendemineralisierung entgegenzuwirken und Knorpelabbau zu hemmen.

Detallierte Beschreibung der bevorzugten Ausführungsformen

[0022] Die vorliegende Erfindung liefert einen Arginin-Silicat-Komplex, der durch Vereinigung von Arginin, eines Silicatesalzes und Inositol erzeugt wird, ein Verfahren zu dessen Synthese, seine Verwendungen als Nahrungsmittelergänzungstoff, sowie die Verwendung bei der Verhinderung und Behandlung von Arteriosklerose und zur Förderung der strukturellen Unversehrtheit von Knochen und Knorpel. Obwohl das hier beschriebene Produkt Arginin, Silicat und Inositol enthält, wird es in der gesamten Beschreibung als "Argininsilicat" bezeichnet.

[0023] Argininsilicat wird durch Umsetzung von Arginin (freie Base), Kaliumsilicat und Inositol, wie in Beispiel 1 beschrieben, synthetisiert. Der resultierende Komplex ist vollständig löslich und liefert Silicat in einer biologisch verfügbaren Form, welche gute Nährstoffverfügbarkeit hat. Silicate sind typischerweise in wäßrigen Lösungen unlöslich. Die Verwendung von Inositol in der Synthese des Argininsilicat enthaltenden Komplexes macht aber den Komplex in wäßriger Lösung löslich. Im Gegensatz dazu ist Argininsilicat, das in Abwesenheit von Inositol synthetisiert wurde, in wäßrigen Lösungen unlöslich. Dieser überraschende löslichmachende Effekt von Inositol ist für die Verwendung des Komplexes als eine biologisch verfügbare Arginin- und Silicatquelle von äußerster Wichtigkeit. Inositol erleichtert das Löslichmachen von Argininsilicat durch Steigerung der Wasserstoffbindung zwischen Arginin und Kieselsäure. Obwohl andere Polyhydroxyverbindungen einschließlich, aber nicht unter Beschränkung auf sie, Mannitol und Sorbitol verwendet werden können, ist Inositol doch bevorzugt. Die biologische Verfügbarkeit von Silicat wurde bestätigt, wie in Beispiel 3 beschrieben ist. Bei einer bevorzugten Ausführungsform ist das Kombinationsmolverhältnis von Arginin zu Silicat etwa 1 : 1 und das Verhältnis von Inositol zu Arginin und Silicat etwa 1 : 3. Obwohl Kaliumsilicat als ein Reaktionspartner verwendet wurde, ist die Verwendung anderer Silicatesalze einschließlich Natriumsilicat und Magnesiumsilicat auch innerhalb des Erfindungsgedankens. Das aus der Kombination von Inositol, Silicatesalz und Arginin resultierende Gemisch ist eine hochviskose Suspension, die durch Erwärmen geklärt wird. Bei einer bevorzugten Ausführungsform wird die Suspension auf zwischen etwa 80 und 100°C, stärker bevorzugt auf etwa 95°C erwärmt, bis Klärung beobachtet wird. Zu diesem Zeitpunkt wird das Erwärmen und Rühren unterbrochen und die Gelbildung eingeleitet. Kristallisation des Arginin-Silicat-Komplexes erfolgt, wenn die Gelbildung voranschreitet. Die resultierende Kristallmasse wird in einem Alkohol während etwa 30 min dispergiert und mit ihm vermischt, um eine vollständigere Kristallisation und Gewinnung eines reineren Produktes zu bewirken. Der Schwermetallgehalt des Endproduktes war weniger als 5 ppm, was als nicht feststellbar angesehen

wird. Der Eisengehalt war auch sehr gering (10 ppm). Diese Auffindungen zeigen, daß das Produkt im wesentlichen frei von solchen Verunreinigungen ist. Obwohl die Verwendung von Ethanol für die Kristallisation des Arginin-Silicat-Komplexes bevorzugt ist, wird auch die Verwendung anderer Alkohole in Betracht gezogen. Gegebenenfalls kann eine zweite Kristallisation aus Alkohol stattfinden. Das Endprodukt, ein Arginin, Silicat und Inositol enthaltender Komplex, wird durch Filtration gesammelt, gewaschen und getrocknet.

[0024] Argininsilicat kann als eine Quelle der essentiellen Aminosäure Arginin und als eine Quelle für Silicat verwendet werden, die beide antiarteriosklerotische Wirkungen haben. Die orale Verabreichung dieser Verbindung ergibt Arginin und Silicat an den geeigneten Wirkungsstellen. Argininsilicat ist als ein therapeutisches oder prophylaktisches Mittel für Arteriosklerose brauchbar und kann auch als ein Nahrungsmittelergänzungstoff verabreicht werden, um einen antiarteriogenen Zustand zu behalten. So hat die Argininverabreichung prophylaktische und therapeutische Wirkungen. Argininsilicat ist in Wasser stark löslich und ergibt gute Nährstoffverfügbarkeit sowohl für Arginin als auch für Silicat. Um Silicat zu liefern, ist der Arginin-Silicat-Komplex auch ein guter Nahrungsmittelergänzungstoff für die essentielle Aminosäure Arginin.

[0025] Der Arginin-Silicat-Komplex nach der Erfindung fördert Knochen- und Knorpelbildung bei einem Säugetier, welches diesen Effekt nötig hat, besonders bei Menschen. Biologisch verfügbares Nahrungsmittelsilicium in der Form des hier beschriebenen Arginin-Silicat-Komplexes steigert auch die Knochendichte und verhindert Knochendemineralisierung. Bei einer bevorzugten Ausführungsform ist der Komplex prophylaktisch verabreichbar, um Knochendemineralisierung und Knorpelabbau zu verhindern. Der Komplex dient einer Verhinderung und Behandlung von Osteoporose, die Frauen aufgrund von Knochendemineralisierung nach der Menopause haben. Der Komplex wird verwendet, um Knochendemineralisierungsstörungen zu verhindern oder zu behandeln, wie Osteoporose und Osteogenesis imperfecta. Der Arginin-Silicat-Komplex wird auch als ein Hilfsmittel bei der Behandlung von Knochenbrüchen verwendet. Beispielsweise wird ein Patient mit einem Knochenbruch durch Abguß in Kombination mit oraler Verabreichung des Arginin-Silicat-Komplexes nach der Erfindung behandelt, um eine schnellere Heilung der Fraktur zu bewirken. Dies vermindert die Zeit, die ein Patient die Gießform in Situationen, wo eine solche angebracht wurde, tragen muß. Der Arginin-Silicat-Komplex kann auch verwendet werden, um "Grünholz"-Frakturen zu behandeln, in denen keine tatsächliche Trennung des Knochens erfolgt.

[0026] Die Verbindungen nach der Erfindung haben Arginin-Silicat-Komplex verwendet, um Osteoarthritis und entzündliche Arthritis zu verhindern.

[0027] Bei einer anderen bevorzugten Ausführungs-

form wird der Arginin-Silicat-Komplex an einen Patienten mit gerissenem Knorpel oder gerissener Sehne entweder allein oder nach einer Operation zur Reparatur des verletzten Bereiches verabreicht. Durch Förderung der Knorpelbildung verkürzt der Arginin-Silicat-Komplex die Genesungszeit nach der Operation.

[0028] Die Verbindungen nach der Erfindung können parenteral, oral, intravenös, intraarteriell, intramuskulär oder in irgendeiner anderen systemischen Weise, gegebenenfalls in geeigneten Dosierungseinheiten, verabreicht werden. Der Begriff "parenteral", wie er hier verwendet wird, schließt subkutane, intravenöse, intraarterielle Injektion oder Infusion ohne Beschränkung ein. Orale Verabreichung ist jedoch bevorzugt. Für orale Verabreichung können die Verbindungen als eine Tablette, eine wäßrige oder orale Suspension, ein dispergierbares Pulver oder Granulat, eine Emulsion, harte oder weiche Kapseln, Sirup oder Elixier vorliegen. Für orale Verwendung bestimmte Zusammensetzungen können nach irgendeiner in der Technik bekannten Methode zur Herstellung pharmazeutischer Präparate verarbeitet werden, und solche Zusammensetzungen können ein oder mehrere der folgenden Mittel enthalten: Süßungsmittel, Geschmacksstoffe, Färbemittel, Konservierungsmittel, Löslichmacher, Netzmittel, Stabilisatoren, Farbstoffe, Antioxidationsmittel, Beschichtungsmittel und Verdünnungsmittel. Die Süßungsmittel und Geschmacksstoffe steigern den Wohlgeschmack des Präparates. Tabletten, die ein Argininsilicat im Gemisch mit nichtgiftigen, pharmazeutisch verträglichen Trägern enthalten, welche für Tablettenherstellung geeignet sind, sind annehmbar. Solche Träger schließen inerte Verdünnungsmittel, wie Calciumcarbonat, Natriumcarbonat, Lactose, Calciumphosphat oder Natriumphosphat, Granulier- und Zerlegungsmittel, wie Malsstärke oder Algininsäure, Bindemittel, wie Stärke, Gelatine oder Akazie, und Schmiermittel, wie Magnesiumstearat, Stearinsäure oder Talkum, ein. Tabletten können unbeschichtet sein oder nach bekannten Techniken beschichtet werden, um die Zerlegung und die Absorption im Magen-Darm-Kanal zu verzögern und dadurch eine verzögerte Wirkung über eine längere Zeitdauer zu bekommen. Beispielsweise kann ein Material mit Zeitverzögerung, wie Glycerylmonostearat oder Glyceryldistearat allein oder mit Wachs, verwendet werden.

[0029] Formulierungen für orale Verwendung können auch als harte Gelatinekapseln gegeben werden, worin der Wirkstoff mit einem inerten festen Verdünnungsmittel vermischt ist, wie beispielsweise mit Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder Kaolin, oder als weiche Gelatinekapseln, worin der Wirkstoff mit Wasser oder einem Ölmedium, wie Erdnußöl, flüssigem Paraffin oder Olivenöl, vermischt ist.

[0030] Wäßrige Suspensionen können die Verbindungen der Erfindung im Gemisch mit Trägern enthalten, die für die Herstellung wäßriger Suspensio-

nen geeignet sind. Solche Träger schließen Suspensiermittel, Dispergiermittel oder Netzmittel, ein oder mehrere Konservierungsmittel, oder oder mehrere Färbemittel, ein oder mehrere Geschmacksstoffe) und ein oder mehrere Lösungsmittel, wie Rohrzucker oder Saccharin, ein.

[0031] Ölsuspensionen können durch Suspendieren des Wirkstoffes in einem pflanzlichen Öl, wie Erdnußöl, Olivenöl, Sesamöl oder Kokosnußöl, oder in einem Mineralöl, wie flüssigem Paraffin, formuliert werden. Die Ölsuspension kann ein Verdickungsmittel, wie Bienenwachs, hartes Paraffin oder Zetylalkohol, enthalten. Süßungsmittel, wie die oben angegebenen, und Geschmacksstoffe können zugesetzt werden, um ein angenehm schmeckendes orales Präparat zu bekommen. Diese Zusammensetzungen können durch ein zugefügtes Antioxidationsmittel, wie Ascorbinsäure, konserviert werden. Dispergierbare Pulver und Granalien nach der Erfindung, die zur Herstellung einer wäßrigen Suspension durch Zugabe von Wasser geeignet sind, liefern den Wirkstoff im Gemisch mit einem Dispergier- oder Netzmittel, einem Suspensiermittel und/oder weiterem Konservierungsmittel. Zusätzliche Hilfsstoffe, wie beispielsweise Süßungsmittel, Geschmacksstoffe und Färbemittel, können ebenfalls vorliegen. Sirupe und Elixiere können mit Süßungsmitteln, wie Glycerin, Sorbit oder Rohrzucker, vermischt werden. Solche Formulierungen können auch ein Demulgiermittel, ein Konservierungsmittel, einen Geschmacksstoff oder ein Färbemittel enthalten. Zur Unterstützung der Formulierung können die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung auf Remington's Pharmaceutical Sciences, 15. Auflage, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania Bezug nehmen.

[0032] Die Alginin-Silicat-Präparate für parenterale Verabreichung können in der Form eines sterilen injizierbaren Präparates, wie eine sterile injizierbare wäßrige oder ölhaltige Suspension vorliegen. Diese Suspension kann gemäß Methoden formuliert werden, die in der Technik als geeignet für Dispergier- oder Netzmittel und Suspensiermittel bekannt sind. Das sterile injizierbare Präparat kann auch eine sterile injizierbare Lösung oder Suspension in einem nichtgiftigen parenteral verträglichen Verdünnungs- oder Lösungsmittel, wie als eine Lösung in 1,3-Butandiol, sein. Geeignete Verdünnungsmittel schließen beispielsweise Wasser, Ringer's-Lösung und isotonische Natriumchloridlösung ein. Außerdem können sterile fixierte Öle in herkömmlicher Weise als ein Lösungsmittel oder Suspensiermedium verwendet werden. Für diesen Zweck kann irgendein beruhigendes fixiertes Öl benutzt werden, einschließlich synthetischer Mono- oder Diglyceride. Außerdem können Fettsäuren, wie Ölsäure, zur Herstellung injizierbarer Präparate benutzt werden.

[0033] Gegebenenfalls können die pharmazeutischen Zusammensetzungen nach der Erfindung den Arginin-Silicat-Komplex mit einer oder mehreren Verbindungen vereinigt enthalten, die unterschiedliche

Aktivität zeigen, wie beispielsweise mit einem Antibiotikum oder anderen pharmakologisch aktiven Material.

[0034] Die Menge an Argininsilicat, die mit dem Trägermaterial kombiniert werden kann, um eine einzelne Dosierungsform zu erzeugen, wird mit dem behandelten Patienten und der speziellen Verabreichungsform variieren.

[0035] Bei einer bevorzugten Ausführungsform wird als prophylaktische oder therapeutische Mittel für Arteriosklerose oder Knochen- und Knorpelkrankheiten Argininsilicat dreimal täglich in einer Menge in Bereich von etwa 250 bis 2500 mg verabreicht. Bei einer besonders bevorzugten Ausführungsform werden die Verbindungen dreimal täglich in einer Menge im Bereich von etwa 500 bis 1000 mg verabreicht. Es wird auch in Betracht gezogen, daß die Verbindungen ein- oder zweimal täglich statt dreimal verabreicht werden können, je nach der Stärke der arteriosklerotischen Schädigung.

[0036] Argininsilicat wurde, wie im folgenden Beispiel beschrieben, synthetisiert.

Beispiel 1

Herstellung von Argininsilicat

[0037] Arginin (3,8 g, 21,8 mMol) wurde einer heftig gerührten Lösung von Inositol (1,25 g, 6,9 mMol) in Kaliumsilicat [5 ml, 29,8 °Be, 8,3%, K₂O (0,52 g, 5,5 mMol) 20,8% SiO₂ (,3 g, 21,8 mMol)] zugegeben, was zu einer hochviskosen Suspension führte. Die Suspension wurde auf 95°C erhitzt. Erhitzen und Rühren wurden unterbrochen, wenn das Gemisch klar wurde und ein Gel zu bilden begann. Das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen, damit es kristallisieren konnte. Die resultierende Kristallmasse wurde dispergiert, mit Ethanol (5 ml) vermischt und 30 min stehengelassen. Das Verfahren wurde mit weiteren 5 ml Ethanol auf den resultierenden Kristallen wiederholt und über Nacht stehengelassen, um die Kristallisation zu vervollständigen. Das Argininsilicat-Endprodukt wurde durch Filtration gesammelt, mit Ethanol gewaschen und unter Vakuum getrocknet. Die Produktmenge war 7,7 g, erhalten als ein Hydrat (111% der Gesamtmasse der verwendeten Reagenzien).

[0038] Eine analytische Probe, die unter Vakuum bei 90 °C während 1 h gehalten wurde, verlor 11,5% ihrer Masse infolge der Entfernung von Wasser. Die Elementaranalyse zeigte: 25,13 C, 6,24% H, 14,11% N, 8,25% Si (17,88% SiO₂). Der Kaliumgehalt (5,4%) wurde unter Verwendung eines Kit bestimmt (HACH Co., Loveland Co., Katalog Nr. 234394), der auf der bekannten Tetraphenylboratmethode beruhte. Diese Ergebnisse sind in Übereinstimmung mit dem berechneten Gehalt an Elementen in dem Argininsilicat-Produkt.

Beispiel 2

Kinetik des Argininsilicat-Produktes

[0039] Studien der Kinetik in wäßriger Lösung des Argininsilicat-Produktes zeigten die Bildung von nichtdissoziierbarem Arginin-Silicat-Komplex als eine Funktion der verwendeten Konzentration. Die Messung des Verhältnisses von dissoziierten und nichtdissoziierten Formen von Argininsilicat erfolgte unter Verwendung eines HACH-Kit (Katalog Nr. 24296-00), worin die Absorptionsfähigkeit bei 452 nm eine Funktion der Konzentration von Silicomolybdat ist, welches unter sauren Bedingungen und ausgedrückt als Prozent Kieselsäure (SiO₂) ist. Eine wäßrige Lösung von Argininsilicat-Produkt (10 g/l) wurde zum geeigneten Zeitpunkt auf 0,5 g/l verdünnt, und der Kieselsäuregehalt wurde unter Verwendung der HACH-Methode gemessen. Der Kieselsäuregehalt zum Zeitpunkt 0 war 17,5%, nach 1 h 11,8%, nach 2 h 10,8% und nach 24 h 9,2%. In einer wäßrigen Lösung von 0,5 g/l Argininsilicat war der Kieselsäuregehalt 17,5%, und dieser war stabil nach 24 h, was die Löslichkeit des Produktes bestätigt.

Beispiel 3

Biologische Verfügbarkeit von Argininsilicat

[0040] Eine Lösung (8 g/l) von Argininsilicat wurde hergestellt, und nach Festlegung einer Grundlinie wurde 24 h-Urin erhalten. Ein menschlicher Freiwilliger verbrauchte drei Becher täglich während drei Tagen. Am dritten Tag erhielt er wieder 24 h-Urin. Der Siliciumversuch zeigte, daß Urinsiliciumausstoß eine größere Steigerung als das Zehnfache von der Basislinie aus ergab. Die Siliciummenge im Urin des dritten Tages entsprach etwa 25% der täglichen Siliciumaufnahme aus der Argininsilicat-Lösung. Dies demonstriert gute biologische Verfügbarkeit des Siliciums in löslichgemachtem Argininsilicat.

[0041] Während spezielle Ausführungsformen der Erfindung im einzelnen beschrieben wurden, ist für den Fachmann doch ersichtlich, daß diese nur Beispiele und keine Beschränkung sind und der wahre Erfindungsgedanke durch die beigefügten Ansprüche definiert ist.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung eines Arginin-Silicat-Inositol-Komplexes mit den Stufen, in denen man
 - a) Arginin, ein Silicatsalz und Inositol unter Bildung einer Suspension vereinigt,
 - b) die Suspension erhitzt, um Gelbildung zu fördern,
 - c) das Gel kristallisieren läßt,
 - d) die in Stufe (c) gebildeten Kristalle mit einem Alkohol vermischt, um Kristallisation zu fördern, und
 - e) die in Stufe (d) gebildeten Kristalle sammelt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, bei dem das Silicatesalz Kaliumsilicat ist.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, bei dem das Erhitzen bei etwa 95 °C durchgeführt wird.

4. Verfahren nach einem der vorausgehenden Ansprüche, weiterhin unter Wiederholung der Stufe (d) vor dem Sammeln der Kristalle.

5. Verfahren nach einem der vorausgehenden Ansprüche, bei dem Kristalle durch Filtration gesammelt werden.

6. Verfahren nach einem der vorausgehenden Ansprüche, bei dem der Alkohol in der Stufe (d) Ethanol ist.

7. Arginin-Silicat-Inositol-Komplex, der nach dem Verfahren nach einem der vorausgehenden Ansprüche gebildet wurde.

8. Arginin-Silicat-Inositol-Komplex, bei dem das Verhältnis von Arginin zu Silicat zu Inositol etwa 3 : 3 : 1 beträgt.

9. Verwendung eines Arginin-Silicat-Inositol-Komplexes nach Anspruch 7 oder 8 bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Verhinderung oder Hemmung von Arteriosklerose.

10. Verwendung eines Arginin-Silicat-Inositol-Komplexes nach Anspruch 7 oder 8 bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Ergänzung einer Arginin-Diät.

11. Verwendung eines Arginin-Silicat-Inositol-Komplexes nach Anspruch 7 oder 8 bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Verhinderung von Knochendemineralisierung oder Knorpelabbau.

12. Verwendung eines Arginin-Silicat-Inositol-Komplexes nach Anspruch 7 oder 8 bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung einer Knochen- oder Knorpelstörung.

13. Verwendung nach Anspruch 12, bei dem die Knochenstörung aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Osteoporose, Osteogenesis imperfecta und Knochenbrüchen besteht und die Knorpelstörung aus Osteoarthritis, entzündlicher Arthritis, einem Sehnenriß oder einem Bänderriß besteht.

14. Verwendung nach einem der Ansprüche 9 bis 13, bei dem das Arzneimittel für parenterale oder orale Verabreichung bestimmt ist.

15. Verwendung nach einem der Ansprüche 9 bis 14, wobei der Arginin-Silicat-Inositol-Komplex in ei-

ner Menge zwischen etwa 250 mg und 2500 mg vorliegt.

16. Verwendung nach Anspruch 15, bei der der Arginin-Silicat-Inositol-Komplex in einer Menge zwischen etwa 500 mg und 1000 mg vorliegt.

17. Knochendemineralisierung entgegenwirkende und Knorpelabbau hemmende pharmazeutische Formulierung, umfassend:

- a) eine therapeutisch wirksame Menge des Komplexes nach Anspruch 7 oder 8 und
- b) einen pharmazeutisch verträglichen Träger oder ein solches Verdünnungsmittel hierfür.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen