

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية و التجارية

(12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 31073 B1**
- (43) Date de publication : **04.01.2010**
- (51) Cl. internationale : **A61K 36/23; A61K 36/31;
A61K 36/28; A61K 36/484;
A61K 36/53; A61K 36/66;
A61P 1/00; A61P 29/00**
-
- (21) N° Dépôt : **32029**
- (22) Date de Dépôt : **24.06.2009**
- (30) Données de Priorité : **26.06.2008 DE 10 2008 002 685.9**
- (71) Demandeur(s) : **STEIGERWALD ARZNEIMITTELWERK GMBH, HAVELSTRASSE 5 64295
DARMSTADT (DE)**
- (72) Inventeur(s) : **WILLI Kuper ; DR. WULF BECKER**
- (74) Mandataire : **SABA & CO**
-
- (54) Titre : **METHODE POUR LA PRODUCTION D'UN MEDICAMENT A BASE DE PLANTES**

ABREGE

La présente invention concerne un procédé de production d'un médicament à base de plantes qui contient Iberis amara, Menthae piperitae folium, Matricariae flos, Carvi fructus, Melissa folium, Angelicae radix, Liquiritiae radix, Cardui mariae fructus et Chelidonii herba en forme d'extraits alcooliques, ainsi qu'un médicament produit conformément à ce procédé et son utilisation.

Nombre de lignes : 590

10

15

20

25

30

(QUINZE PAGES)

Steigerwald Arzneimittelwerk GmbH
P. P. SABA & CO., Casablanca

A

04 JAN 2010

La présente invention concerne un procédé de production d'un médicament à base de plantes qui contient *Iberis amara*, *Menthae piperitae folium*, *Matricariae flos*, *Carvi fructus*, *Melissae folium*, *Angelicae radix*, *Liquiritiae radix*, *Cardui mariae fructus* et *Chelidonii herba* en forme d'extraits alcooliques, ainsi qu'un médicament produit par ce procédé et son utilisation.

Iberogast est un médicament à base de plantes (une préparation d'une combinaison à base d'herbes, un produit phytopharmaceutique), qui est utilisé pour le traitement de la dyspepsie fonctionnelle et dans une thérapie gastro-intestinale multi-cibles. Il exerce à la fois un effet améliorant le tonus musculaire dans la musculature lisse relâchée et un effet spasmolytique dans les états paroxystiques de la musculature lisse. Les ingrédients pharmaceutiques actifs de ce produit phytopharmaceutique sont des préparations de médicaments à base de plantes fraîches et d'herbes (des plantes ou des parties de plantes séchées) sous forme d'extraits liquides éthanoliques. Iberogast contient des extraits d'*Iberis amara* (ibéride amère), de *Menthae piperitae folium* (feuilles de menthe poivrée), de *Matricariae flos* (fleurs de camomille), de *Carvi fructus* (fruit du carvi), de *Melissae folium* (feuilles de mélisse), d'*Angelicae radix* (racine d'angélique), de *Liquiritiae radix* (racine de réglisse), de *Cardui mariae fructus* (fruit du chardon-Marie) et de *Chelidonii herba* (chélidoïne).

Le brevet européen EP 0550 703 B1 décrit déjà un médicament à base de plantes avec un nombre limité de 6 extraits.

Iberogast, qui comprend neuf extraits, est un médicament qui est bien établi depuis des années. La qualité pharmaceutique des extraits a une influence décisive sur l'efficacité et l'innocuité des médicaments à base d'herbes. Outre le fait de se conformer aux spécifications des médicaments initiaux d'après la pharmacopée, la reproductibilité des processus de production (validation) est le prérequis essentiel pour sa qualité élevée en tant que produit phytopharmaceutique allemand et européen. D'après les nouvelles directives en rapport avec les règlements européens respectifs, qui s'appliquent également aux médicaments à base d'herbes, il est obligatoire de se conformer aux informations concernant la teneur indiquée pour le médicament respectif. Un écartement de ces informations peut uniquement être de $\pm 5\%$ de la teneur indiquée des ingrédients qui déterminent l'efficacité (substance principale, marqueur actif ou substance marqueur analytique).

Il s'est avéré problématique d'obtenir une teneur constante en substance efficace dans le médicament fini, Iberogast, et d'obtenir une qualité cohérente reproductible. Des investigations correspondantes concernant le développement pharmaceutique ont indiqué des précipitations/formation cristalline dans l'extrait de la racine d'angélique, qui ont entraîné des défauts d'homogénéité dans les lots de production et, par conséquent, des fluctuations inacceptables de la teneur en osthol (substance principale). D'une part, la vitesse de rétablissement de la teneur en osthol augmente durant les premières semaines après la première analyse des solutions transparentes

filtrées et, d'autre part, la teneur totale diminue dans les lots produits en fonction de la formation de sédiment.

De là, un objectif de la présente invention consiste à réaliser une teneur constante en substance efficace dans le médicament fini avec une qualité cohérente reproductible dans l'emballage final pendant une longue période de temps.

Ce problème est résolu par un procédé de production d'un médicament à base de plantes conformément à la revendication 1. En d'autres termes, ce problème est résolu par un procédé de production d'un médicament à base de plantes qui contient Iberis amara, Menthae piperitae folium, Matricariae flos, Carvi fructus, Melissa folium, Angelicae radix, Liquiritiae radix, Cardui mariae fructus et Chelidonii herba en forme d'extraits alcooliques, où dans une première étape a) un extrait d'Angelicae radix et un extrait de Liquiritiae radix sont mélangés ensemble selon un rapport des volumes de 1:6 à 3:1 puis, dans une autre étape au moins, le mélange de l'étape a) est ajouté aux extraits d'autres ingrédients ou mélanges les contenant, qui sont produits séparément et, si applicable, qui contiennent aussi Liquiritiae radix.

Dans le contexte du problème qui se pose, un ensemble de processus et de procédés analytiques aussi est examiné ou spécifiquement développé. En particulier, les composants volatils des médicaments avec des huiles éthériques et les précipitations/formation cristalline dans l'extrait de la racine d'angélique ont occasionné des fluctuations vers une qualité non reproductible. Uniquement l'emploi d'un procédé de production selon la revendication 1 s'est avéré étonnamment efficace. Un facteur crucial dans ce contexte est la séquence d'ajouts des extraits individuels de médicaments. Une variante préférée du procédé de production d'un médicament à base de plantes conformément à l'invention se caractérise par le fait que dans une étape b) un mélange est produit contenant des extraits de Matricariae flos, d'Iberis amara et de Carvi fructus, le mélange de l'étape a) est ajouté au mélange b) et dans une étape c) des extraits de Cardui mariae fructus, de Menthae piperitae folium, de Melissa folium et de Chelidonii herba sont ajoutés. L'étape a) est comme définie ci-dessus, c'est-à-dire l'extrait d'Angelicae radix et l'extrait de Liquiritiae radix sont mélangés ensemble selon un rapport des volumes de 1:6 à 3:1.

On suppose que les saponines de l'extrait de réglisse stabilisent l'osthol dans l'extrait d'angélique et qu'elles émulsifient par la suite les huiles éthériques des médicaments principalement à base de plantes oléifères (la camomille, Iberis amara et le carvi). En plus, on suppose que les médicaments mucilagineux comme le chardon-Marie empêchent la sédimentation (le chardon-Marie, la menthe, la mélisse). La séquence de mélange (séquence d'ajout) empêche la formation de cristaux des ingrédients (substances végétales secondaires) des extraits d'herbes. La formation cristalline affecte l'homogénéité des lots. Par conséquent, la séquence d'ajout conformément à l'invention assure une production reproductible du produit.

A chaque fois, des extraits uniques sont employés. Par comparaison aux extraits multiples, le mélange d'extraits uniques présente l'avantage que, pour les médicaments respectifs et les plantes fraîches, des solvants d'extraction optimaux et

des conditions d'extraction optimales peuvent être sélectionnés, et les ingrédients qui déterminent l'efficacité ou qui sont pharmaceutiquement pertinents sont ainsi présents en bonne quantité. Les vitesses de transition des ingrédients et celles de la substance extractive utilisée sont détectables, ce qui revêt une grande importance pour l'analyse.

De préférence, dans le procédé de production d'un médicament à base de plantes conformément à l'invention, des mélanges contenant des extraits de *Menthae piperitae folium*, de *Carvi fructus* et de *Melissae folium* ; de *Cardui mariae fructus* et de *Matricariae flos* ; et d'*Iberis amara* et de *Chelidonii herba* sont produits séparément.

En particulier, il est préférable que l'extrait d'*Angelicae radix* et l'extrait de *Liquiritiae radix* soient mélangés ensemble à l'étape a) selon un rapport des volumes de 1:2 à 2:1. Dans un mode de réalisation particulièrement préféré du procédé conformément à l'invention, l'extrait d'*Angelicae radix* et l'extrait de *Liquiritiae radix* sont mélangés ensemble à l'étape a) selon un rapport des volumes de 1:1.

A partir du mélange initial de l'extrait d'*Angelicae radix* et de l'extrait de *Liquiritiae radix* à l'étape a), différentes variantes du mélange ultérieur se sont étonnamment avérées particulièrement appropriées.

Un mode de réalisation préféré du procédé de production conformément à l'invention se fonde sur le fait que dans une étape b) le mélange de l'étape a) est mélangé avec un mélange contenant des extraits de *Menthae piperitae folium*, de *Carvi fructus* et de *Melissae folium*, dans une étape c) un mélange contenant des extraits de *Cardui mariae fructus* et de *Matricariae flos* est ajouté et dans une étape d) l'ajout d'un mélange contenant des extraits d'*Iberis amara* et de *Chelidonii herba* a lieu.

Un mode de réalisation également préféré se caractérise par le fait que dans une étape b) le mélange de l'étape a) est mélangé avec un mélange contenant des extraits de *Menthae piperitae folium*, de *Carvi fructus* et de *Melissae folium*, dans une étape e) un mélange contenant des extraits de *Cardui mariae fructus* et de *Matricariae flos* avec un mélange contenant des extraits d'*Iberis amara* et de *Chelidonii herba* sont mélangés ensemble et dans une étape f) les mélanges des étapes b) et e) sont mélangés ensemble.

A partir d'un mélange initial d'extrait d'*Angelicae radix* et d'extrait de *Liquiritiae radix* à l'étape a) selon un rapport des volumes de 1:6 à 3:1, il s'est avéré également préférable d'ajouter en plus une proportion particulière d'extrait de *Liquiritiae radix* dans une étape ultérieure. Ainsi, un mode de réalisation préféré de la présente invention se caractérise par le fait que le mélange contenant un extrait de *Menthae piperitae folium*, un extrait de *Carvi fructus* et un extrait de *Melissae folium* contient en plus un extrait de *Liquiritiae radix*. Il est particulièrement préférable ici que le mélange, qui contient un extrait de *Menthae piperitae folium*, un extrait de *Carvi fructus* et un extrait de *Melissae folium*, contienne en plus un extrait de *Liquiritiae radix*, où le rapport du volume de l'extrait de *Liquiritiae radix* contenant

au volume de l'extrait de *Liquiritiae radix* contenu dans le mélange d'extrait d'*Angelicae radix* et d'extrait de *Liquiritiae radix* de l'étape a) est 1:1.

Conformément à l'invention, le procédé de production concerne la production d'un médicament à base de plantes, qui contient

- 5 15 à 40 % vol. d'*Iberis amara*,
5 à 30 % vol. de *Menthae piperitae folium*,
20 à 40 % vol. de *Matricariae flos*,
10 à 30 % vol. de *Carvi fructus*,
10 à 30 % vol. de *Melissae folium*,
- 10 5 à 30 % vol. d'*Angelicae radix*,
10 à 30 % vol. de *Liquiritiae radix*,
5 à 30 % vol. de *Cardui mariae fructus* et
5 à 30 % vol. de *Chelidonii herba* en forme d'extraits alcooliques. Le procédé
concerne de préférence la production d'un médicament à base de plantes, qui
15 contient
- 15 % vol. d'*Iberis amara*,
5 % vol. de *Menthae piperitae folium*,
20 % vol. de *Matricariae flos*,
10 % vol. de *Carvi fructus*,
- 20 10 % vol. de *Melissae folium*,
10 % vol. d'*Angelicae radix*,
10 % vol. de *Liquiritiae radix*,
10 % vol. de *Cardui mariae fructus* et
10 % vol. de *Chelidonii herba* en forme d'extraits alcooliques.
- 25 Il est préférable d'utiliser des extraits provenant de plantes fraîches ou des extraits
de médicaments. En particulier, il est préférable si l'extrait d'*Iberis amara* est un
extrait de plante fraîche d'*Iberis amara totalis* (fleurs, feuilles, tige et racines). La
récolte de plante fraîche d'*Iberis amara* avec ses fleurs, feuilles, tige et racines a lieu
à un moment où la teneur en flavonoïdes atteint son optimum. Dans le contexte des
30 flavonoïdes, les glycosides de kaempférol sont particulièrement pertinents à titre
d'antiphlogistiques. L'extrait de plante fraîche contient à titre de flavonoïde de
grande importance le kaempférol-3,4-di-O- β -glucopyranoside-7-O- α -
rhamnopyranoside. La plante fraîche contient de préférence au moins 100 $\mu\text{g/g}$ de
flavonoïdes, en particulier kaempférol-3,4'-di-O- β -glucopyranoside-7-O- α -
rhamnopyranoside. En ce qui concerne l'extrait de plante fraîche d'*Iberis amara*, il
35 est préférable si celui-ci a une teneur en kaempférol-3,4'-di-O- β -glucopyranoside-7-
O- α -rhamnopyranoside (flavonoïde) de 0.05 à 0.2 mg/ml.

La matière végétale conformément à l'invention contient en plus une teneur limitée en cucurbitacines, en particulier la cucurbitacine I et E. De préférence, la plante fraîche contient une teneur en cucurbitacine I de 500 µg/g au maximum et une teneur en cucurbitacine E également de 500 µg/g au maximum. Des valeurs supérieures ne sont pas souhaitées car, en dessus d'une certaine valeur seuil, ces substances ont un effet secondaire potentiel. A l'égard de l'extrait, il est préférable que l'extrait d'Iberis amara soit un extrait de plante fraîche qui a une teneur en cucurbitacines de 0 à 200 µg/ml. Il est particulièrement préférable dans ce contexte que l'extrait d'Iberis amara soit un extrait de plante fraîche qui a une teneur en cucurbitacines de 35 à 185 µg/ml. En particulier, il est préférable que l'extrait d'Iberis Amara soit un extrait de plantes fraîches qui a une teneur en cucurbitacine I de 0 à 100 µg/ml et une teneur en cucurbitacine E de 0 à 100 µg/ml.

Comme c'est déjà mentionné, des extraits provenant de plantes fraîches ou des extraits de médicaments peuvent être utilisés. De préférence, le procédé conformément à l'invention se caractérise par le fait que les extraits de *Menthae piperitae folium*, de *Matricariae flos*, de *Carvi fructus*, de *Melissae folium*, d'*Angelicae radix*, de *Liquiritiae radix*, de *Cardui mariae fructus* et de *Chelidonii herba* sont des extraits de médicaments.

A l'égard de l'extrait de plante fraîche d'Iberis amara totalis, il est préférable que le rapport de la plante macérée/percolée à l'extrait soit de 1 gramme : 10 ml (10 grammes) à 1 gramme : 1 ml (1 gramme). En particulier, il est préférable qu'avec l'extrait de plante fraîche, le rapport de plante macérée/percolée à l'extrait soit de 1 gramme : 1.5 ml (1.5 grammes) à 1 gramme : 2.5 ml (2.5 grammes).

De préférence, avec les extraits de médicaments, le rapport des médicaments à l'extrait est de 1 gramme : 1 ml (1 gramme) à 1 gramme : 10 ml (10 grammes). Il est particulièrement préféré ici si, avec les extraits de médicaments, le rapport des médicaments à l'extrait est de 1 gramme : 2 ml (2 grammes) à 1 gramme : 4 ml (4 grammes). Dans un mode de réalisation préféré, le rapport dans le cas d'extraits de médicaments à l'extrait est de 1 gramme : 2.5 ml (2.5 grammes) à 1 gramme : 3.5 ml (3.5 grammes).

Le solvant d'extraction préféré comprend l'eau et l'éthanol aqueux avec une concentration de 0.1 à 60 % vol. d'éthanol. Fort préférablement, le solvant d'extraction comprend l'éthanol aqueux avec une concentration de 30 à 50 % vol. d'éthanol. Dans un mode de réalisation préféré, le solvant d'extraction pour l'extrait de plante fraîche comprend l'éthanol aqueux avec une concentration de 50 % vol. d'éthanol et le solvant d'extraction pour les extraits de médicaments est l'éthanol aqueux avec une concentration de 30 % vol. d'éthanol.

La présente invention concerne également un médicament à base de plantes qui est produit par le procédé conformément à l'invention.

De même, la présente invention concerne l'utilisation de ce médicament à base de plantes pour le traitement de troubles du tractus gastro-intestinal, en particulier pour le traitement de la dyspepsie fonctionnelle.

En plus, l'utilisation du médicament à base de plantes est préférée pour l'inhibition de la production du suc gastrique et pour le traitement des ulcères.

5 Le médicament est de préférence utilisé à titre d'anti-inflammatoire et/ou d'antiphlogistique. De même, l'utilisation à titre d'antioxydant et/ou de capteurs de radicaux est préférée.

Une autre utilisation préférée est l'emploi du médicament conformément à l'invention à titre de modulateur de la mobilité gastro-intestinale.

10 La formation cristalline est fortement inhibée lorsqu'on adhère à la séquence de mélange conformément à l'invention. Sans adhérer à cette séquence, les valeurs de la teneur en osthol sont bien hors de la limite autorisée à la fois dans l'extrait de médicament à base d'angelicae et aussi dans le produit fini, ceci signifie que la rétablissement de la substance principale (osthol) n'est pas comprise dans la marge de 95 à 105% de la valeur cible. Les lots produits avec une adhérence à la séquence de mélange conformément à l'invention n'ont plus de déviations. De même, 15 lorsqu'on adhère à la séquence, à peine remarque-t-on une formation cristalline. Par exemple, les figures 1 et 2 montrent l'homogénéité des lots quant aux ingrédients végétaux examinés (osthol) avec une séquence arbitraire (Figure 1) et avec la séquence de mélange conformément à l'invention des extraits d'herbes individuels d'après les exemples 1, 2 et 3 (Figure 2) . Les exemples 1, 2 et 3 conformément à 20 l'invention n'affichent pas de différences significatives, d'où s'est-on passé d'une représentation séparée.

L'invention est expliquée davantage ci-dessous à l'aide d'exemples.

EXEMPLES

Formule de production

Ingrédients	Quantité en g	Quantité en ml
Extrait de médicament à base de fleurs de camomilles (1 : 2 - 4)	1980	2000
Extrait de plantes fraîches à base d'ibéride amère (1 : 1.5 - 2.5)	1455	1500
Extrait de médicament à base de carvi (1 : 2.5 - 3.5)	975	1000
Mélange d'extrait de médicament à base de racine de réglisse (1 : 2.5 - 3.5)	990	1000
Extrait de médicament à base de racine d'angélique (1 : 2.5 - 3.5)	990	1000
Extrait de médicament à base du fruit du chardon-marie (1 : 2.5 - 3.5)	970	1000
Extrait de médicament à base de feuilles de menthe poivrée (1 : 2.5 - 3.5)	495	500
Extrait de médicament à base de feuilles de mélisse (1 : 2.5 - 3.5)	990	1000
Extrait de médicament à base de	990	1000

chélidoine (1 : 2.5 - 3.5)

Solvant d'extraction pour Iberis amara : éthanol 50% (V/V)

Solvant d'extraction pour tous les autres extraits de médicament : éthanol 30% (V/V)

- 5 Les ingrédients individuels doivent être mélangés de façon homogène avant de peser. Les ingrédients sont pesés et mélangés successivement d'après la formule de production dans des récipients en acier de haute qualité et en plastique.

Exemple 1 - Séquence A

- 10 Pré-mélange : Un pré-mélange d'extrait de racine de réglisse et d'extrait de racine d'angélique est produit selon un rapport de 1:1. Les ingrédients sont pesés successivement et mélangés d'après la formule de production.

- 15 Mélange final : Les ingrédients, un extrait de médicament à base de feuilles de menthe poivrée, un extrait de médicament à base de carvi et un extrait de médicament à base de mélisse, sont mélangés. Le pré-mélange y est ensuite ajouté. Les ingrédients, un extrait de médicament à base de camomille et un extrait de médicament à base de chardon-Marie, ainsi qu'un extrait de médicament à base de chélidoine et un extrait végétal frais à base d'ibéride sont pesés à l'intérieur. Les extraits sont mélangés.

Exemple 2 - Séquence B

- 20 Pré-mélange : Un extrait de racine d'angélique et un extrait de racine de réglisse sont mélangés selon un rapport de 1:1.

- 25 Mélange final : Les ingrédients, un extrait de médicament à base de feuille de menthe poivrée, un extrait de médicament à base de carvi et un extrait de médicament à base de mélisse, sont mélangés. A ce mélange on ajoute le mélange d'extrait de racine d'angélique et d'extrait de racine de réglisse. Un mélange d'extrait de médicament à base du fruit de chardon-Marie et d'extrait de médicament à base de camomille est produit séparément avec un mélange d'extrait de médicament à base de chélidoine et d'extrait végétal frais à base d'ibéride. Les mélanges sont finalement mélangés ensemble.

Exemple 3 - Séquence C

- 30 Pré-mélange : Un pré-mélange d'extrait de racine de réglisse et d'extrait de racine d'angélique est produit selon un rapport 1 : 2 (1 partie : 2 parties). Les ingrédients sont pesés successivement et mélangés d'après la formule de production.

- 35 Mélange final : Une autre partie d'extrait de racine de réglisse est mélangée avec un extrait de médicament à base de feuilles de menthe poivrée, un extrait de médicament à base de feuille de mélisse et un extrait de médicament à base de carvi. Le mélange obtenu est mélangé avec le pré-mélange. Un extrait de médicament à base de camomille et un extrait de médicament à base de mélisse ainsi qu'un extrait végétal frais d'ibéride et un extrait de médicament à base de chélidoine sont ensuite ajoutés.

Les solutions obtenues des exemples 1, 2 et 3 sont stockées dans des récipients en acier de haute qualité ou en plastique à la température ambiante (15 - 25°C) pendant 14 jours au moins (y compris les jours de stockage et de rétablissement).

5 La teneur en osthol est déterminée pour les échantillons qui sont produits d'après les séquences de mélange des exemples 1, 2 et 3. Une comparaison est faite avec les échantillons qui sont basés sur une séquence de mélange arbitraire d'extraits d'herbes individuels. Les résultats des mesures sont affichés dans les figures 1 (séquence de mélange arbitraire, sans pré-mélange) et 2 (séquences de mélange conformément à l'invention). Comme on peut le remarquer d'après la figure 2, la

10 séquence de mélange empêche la formation de cristaux des ingrédients (substances végétales secondaires) des extraits d'herbes.

La formation cristalline est examinée au microscope, où les mesures ont lieu après un stockage de 2 et 6 semaines respectivement. Les résultats sont affichés dans les tableaux 1 et 2.

15 **Tableau 1 : Stockage de deux semaines à la température ambiante**

Exemple 1	Exemple 2	Exemple 3
Sédiment clair, foncé, poudreux ; surnageant colloïdal, très trouble ; particules uniformes de 2 µm approximativement, petits cristaux isolés jusqu'à 2 µm	Sédiment mince, foncé, poudreux ; surnageant colloïdal, très trouble ; particules uniformes de 2 µm approximativement, en partie agglomérées ; petits cristaux isolés de 1 µm approximativement	Sédiment mince, foncé, poudreux ; surnageant colloïdal, très trouble ; particules uniformes de 2 µm approximativement, quelques unes agglomérées ; petits cristaux

Tableau 2 : Stockage de six semaines à la température ambiante

Exemple 1	Exemple 2	Exemple 3
Sédiment clair, foncé, poudreux ; surnageant colloïdal, légèrement trouble ; sédiment de particules uniformes, connectées à la manière d'un gel, de 2 µm approximativement, plusieurs petits cristaux jusqu'à 4 µm	Sédiment clair, foncé, poudreux ; surnageant colloïdal, légèrement trouble; particules uniformes de 2 µm approximativement, en partie agglomérées à la manière d'une muqueuse, petits cristaux isolés de 1 µm approximativement, quelques uns jusqu'à 2 µm	Sédiment clair, foncé, poudreux ; surnageant faiblement colloïdal, à peine trouble ; particules uniformes de 2 µm approximativement, quelques unes agglomérées, plusieurs cristaux tout à fait petits de 1 µm, quelques aiguilles jusqu'à 2 µm

Revendications

1. Un procédé de production d'un médicament à base de plantes qui contient Iberis amara, Menthae piperitae folium, Matricariae flos, Carvi fructus, Melissae folium, Angelicae radix, Liquiritiae radix, Cardui mariae fructus et Chelidonii herba en forme d'extraits alcooliques, qui se caractérise par le fait que dans une première étape a) un extrait d'Angelicae radix et un extrait de Liquiritiae radix sont mélangés ensemble selon un rapport des volumes de 1:6 à 3:1 et par la suite dans une autre étape au moins le mélange de l'étape a) est mélangé avec les extraits d'autres ingrédients ou mélanges les contenant, qui sont produits séparément et, si applicable, qui contiennent en plus Liquiritiae radix.
5
2. Un procédé de production d'un médicament à base de plantes conformément à la revendication 1, qui se caractérise par le fait qu'à l'étape b) un mélange contenant des extraits de Matricariae flos, d'Iberis amara et de Carvi fructus est produit, que le mélange de l'étape a) y est ajouté et qu'à l'étape c) des extraits de Cardui mariae fructus, de Menthae piperitae folium, de Melissae folium et de Chelidonii herba sont ajoutés.
15
3. Un procédé de production d'un médicament à base de plantes conformément à la revendication 1 ou 2, qui se caractérise par le fait que des mélanges contenant des extraits de Menthae piperitae folium, de Carvi fructus et de Melissae folium ; de Cardui mariae fructus et de Matricariae flos ; et d'Iberis amara et de Chelidonii herba sont produits séparément.
20
4. Un procédé de production d'un médicament à base de plantes conformément à l'une des revendications 1 à 3, qui se caractérise par le fait qu'un extrait d'Angelicae radix et un extrait de Liquiritiae sont mélangés ensemble à l'étape a) selon un rapport des volumes de 1:2 à 2:1.
25
5. Un procédé de production d'un médicament à base de plantes conformément à l'une des revendications 1 à 4, qui se caractérise par le fait qu'un extrait d'Angelicae radix et un extrait de Liquiritiae radix sont mélangés ensemble à l'étape a) selon un rapport des volumes de 1:1.
30
6. Un procédé de production d'un médicament à base de plantes conformément à l'une des revendications 1 à 5, qui se caractérise par le fait qu'à l'étape b) le mélange de l'étape a) est mélangé avec un mélange contenant des extraits de Menthae piperitae folium, de Carvi fructus et de Melissae folium, qu'à l'étape c) un mélange contenant des extraits de Cardui mariae fructus et de Matricariae flos est ajouté et qu'à l'étape d) l'ajout d'un mélange contenant des extraits d'Iberis amara et de Chelidonii herba a lieu.
35
7. Un procédé de production d'un médicament à base de plantes conformément à l'une des revendications 1 à 6, qui se caractérise par le fait qu'à l'étape b) le mélange de l'étape a) est mélangé avec un mélange contenant des extraits de Menthae piperitae folium, de Carvi fructus et de Melissae folium, qu'à l'étape e) un mélange contenant des extraits de Cardui mariae fructus et de
40

Matricariae flos avec un mélange contenant des extraits d'Iberis amara et de Chelidonii herba sont mélangés ensemble et qu'à l'étape f) les mélanges des étapes b) et e) sont mélangés ensemble.

- 5 8. Un procédé de production d'un médicament à base de plantes conformément à l'une des revendications 1 à 7, qui se caractérise par le fait que le mélange contenant un extrait de Menthae piperitae folium, un extrait de Carvi fructus et un extrait de Melissa folium contient en plus un extrait de Liquiritiae radix.
- 10 9. Un procédé de production d'un médicament à base de plantes conformément à l'une des revendications 1 à 8, qui se caractérise par le fait que le mélange contenant un extrait de Menthae piperitae folium, un extrait de Carvi fructus et un extrait de Melissa folium contient en plus un extrait de Liquiritiae radix, où le rapport du volume d'extrait de Liquiritiae radix contenant au volume d'extrait de Liquiritiae radix contenu dans le mélange d'extrait d'Angelicae radix et d'extrait de Liquiritiae radix de l'étape a) est 1:1.
- 15 10. Un procédé de production d'un médicament à base de plantes conformément à l'une des revendications 1 à 9, qui contient
- 20 15 à 40 % vol. d'Iberis amara,
5 à 30 % vol. de Menthae piperitae folium,
20 à 40 % vol. de Matricariae flos,
10 à 30 % vol. de Carvi fructus,
10 à 30 % vol. de Melissa folium,
5 à 30 % vol. d'Angelicae radix,
10 à 30 % vol. de Liquiritiae radix,
- 25 5 à 30 % vol. de Cardui mariae fructus et
5 à 30 % vol. de Chelidonii herba
en forme d'extraits alcooliques.
- 30 11. Un procédé de production d'un médicament à base de plantes conformément à l'une des revendications 1 à 10, qui contient
- 35 15 % vol. d'Iberis amara,
5 % vol. de Menthae piperitae folium,
20 % vol. de Matricariae flos,
10 % vol. de Carvi fructus,
10 % vol. de Melissa folium,
10 % vol. d'Angelicae radix,
10 % vol. de Liquiritiae radix,
10 % vol. de Cardui mariae fructus et

10 % vol. de *Chelidonii herba*
en forme d'extraits alcooliques.

- 5 12. Un procédé de production d'un médicament à base de plantes conformément à l'une des revendications 1 à 11, qui se caractérise par le fait que des extraits de plantes fraîches ou des extraits de médicaments sont utilisés.
13. Un procédé de production d'un médicament à base de plantes conformément à l'une des revendications 1 à 12, qui se caractérise par le fait que l'extrait d'*Iberis amara* est un extrait de plante fraîche d'*Iberis amara totalis* (fleurs, feuilles, tige et racines).
- 10 14. Un procédé de production d'un médicament à base de plantes conformément à l'une des revendications 1 à 13, qui se caractérise par le fait que l'extrait d'*Iberis amara* est un extrait de plante fraîche qui a une teneur en flavonoïde de 0.05 à 0.2 mg/ml.
- 15 15. Un procédé de production d'un médicament à base de plantes conformément à l'une des revendications 1 à 14, qui se caractérise par le fait que l'extrait d'*Iberis amara* est un extrait de plante fraîche qui a une teneur en cucurbitacines de 0 à 200 µg/ml.
- 20 16. Un procédé de production d'un médicament à base de plantes conformément à l'une des revendications 1 à 15, qui se caractérise par le fait que l'extrait d'*Iberis amara* est un extrait de plante fraîche qui a une teneur en cucurbitacines de 35 à 185 µg/ml.
- 25 17. Un procédé de production d'un médicament à base de plantes conformément à l'une des revendications 1 à 16, qui se caractérise par le fait que l'extrait d'*Iberis amara* est un extrait de plante fraîche qui a une teneur en cucurbitacine I de 0 à 100 µg/ml et une teneur en cucurbitacine E de 0 à 100 µg/ml.
- 30 18. Un procédé de production d'un médicament à base de plantes conformément à l'une des revendications 1 à 17, qui se caractérise par le fait que les extraits de *Menthae piperitae folium*, de *Matricariae flos*, de *Carvi fructus*, de *Melissae folium*, d'*Angelicae radix*, de *Liquiritiae radix*, de *Cardui mariae fructus* et de *Chelidonii herba* sont des extraits de médicaments.
- 35 19. Un procédé de production d'un médicament à base de plantes conformément à l'une des revendications 1 à 18, qui se caractérise par le fait que dans l'extrait de plante fraîche, le rapport de plante macérée/percolée à l'extrait est de 1 gramme : 10 ml (10 grammes) à 1 gramme : 1 ml (1 gramme).
20. Un procédé de production d'un médicament à base de plantes conformément à l'une des revendications 1 à 19, qui se caractérise par le fait que dans l'extrait de plante fraîche, le rapport de plante macérée/percolée à l'extrait est de 1 gramme : 1.5 ml (1.5 grammes) à 1 gramme : 2.5 ml (2.5 grammes).
- 40 21. Un procédé de production d'un médicament à base de plantes conformément à l'une des revendications 1 à 20, qui se caractérise par le fait que dans

- l'extrait de médicament, le rapport de médicaments à l'extrait est de 1 gramme : 1 ml (1 gramme) à 1 gramme : 10 ml (10 grammes).
- 5 22. Un procédé de production d'un médicament à base de plantes conformément à l'une des revendications 1 à 21, qui se caractérise par le fait que dans l'extrait de médicament, le rapport de médicaments à l'extrait est de 1 gramme : 2 ml (2 grammes) à 1 gramme : 4 ml (4 grammes).
- 10 23. Un procédé de production d'un médicament à base de plantes conformément à l'une des revendications 1 à 22, qui se caractérise par le fait que dans l'extrait de médicament, le rapport de médicaments à l'extrait est de 1 gramme : 2.5 ml (2.5 grammes) à 1 gramme : 3.5 ml (3.5 grammes).
- 15 24. Un procédé de production d'un médicament à base de plantes conformément à l'une des revendications 1 à 23, qui se caractérise par le fait que le solvant d'extraction comprend l'eau et l'éthanol aqueux avec une concentration de 0.1 à 60 % vol. d'éthanol.
- 20 25. Un procédé de production d'un médicament à base de plantes conformément à l'une des revendications 1 à 24, qui se caractérise par le fait que le solvant d'extraction comprend l'éthanol aqueux avec une concentration de 30 à 50 % vol.
- 25 26. Un procédé de production d'un médicament à base de plantes conformément à l'une des revendications 1 à 25, qui se caractérise par le fait que le solvant d'extraction pour l'extrait végétal frais est l'éthanol aqueux avec une concentration de 50 % vol. d'éthanol et que le solvant d'extraction pour les extraits de médicaments est l'éthanol aqueux avec une concentration de 30 % vol. d'éthanol.
- 30 27. Un médicament à base de plantes produit d'après un procédé conformément aux revendications 1 à 26.
- 35 28. L'utilisation d'un médicament à base de plantes conformément à la revendication 27 pour le traitement de troubles du tractus gastro-intestinal.
- 40 29. L'utilisation d'un médicament à base de plantes conformément à la revendication 27 ou 28 pour le traitement de la dyspepsie fonctionnelle.
- 30 30. L'utilisation d'un médicament à base de plantes conformément à la revendication 27 ou 28 pour inhiber la production de suc gastrique.
- 35 31. L'utilisation d'un médicament à base de plantes conformément à la revendication 27 ou 28 pour le traitement d'ulcères.
- 40 32. L'utilisation d'un médicament à base de plantes conformément à la revendication 27 ou 28 à titre d'anti-inflammatoire et/ou d'antiphlogistique.
33. L'utilisation d'un médicament à base de plantes conformément à la revendication 27 ou 28 à titre d'antioxydant et/ou de capteur de radicaux.
34. L'utilisation d'un médicament à base de plantes conformément à la revendication 27 ou 28 à titre de modulateur de la mobilité gastro-intestinale.

1/2

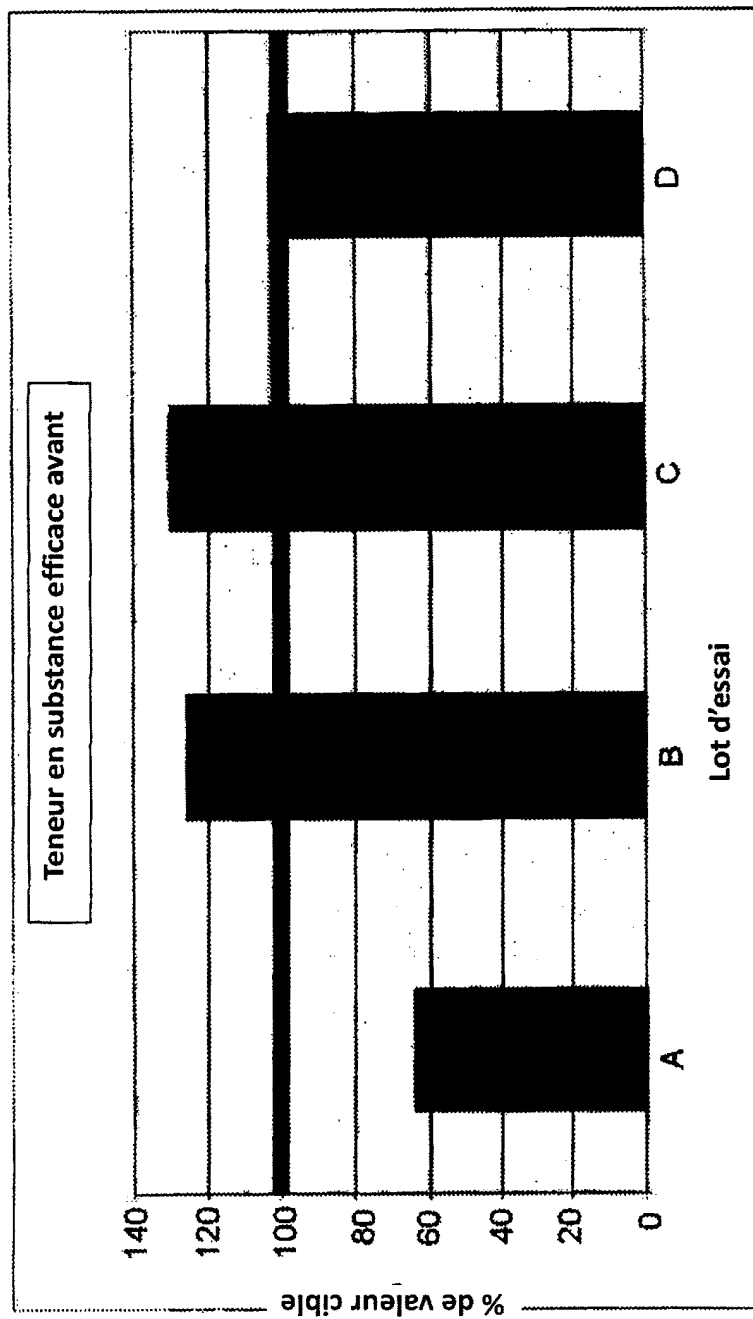


Fig. 1

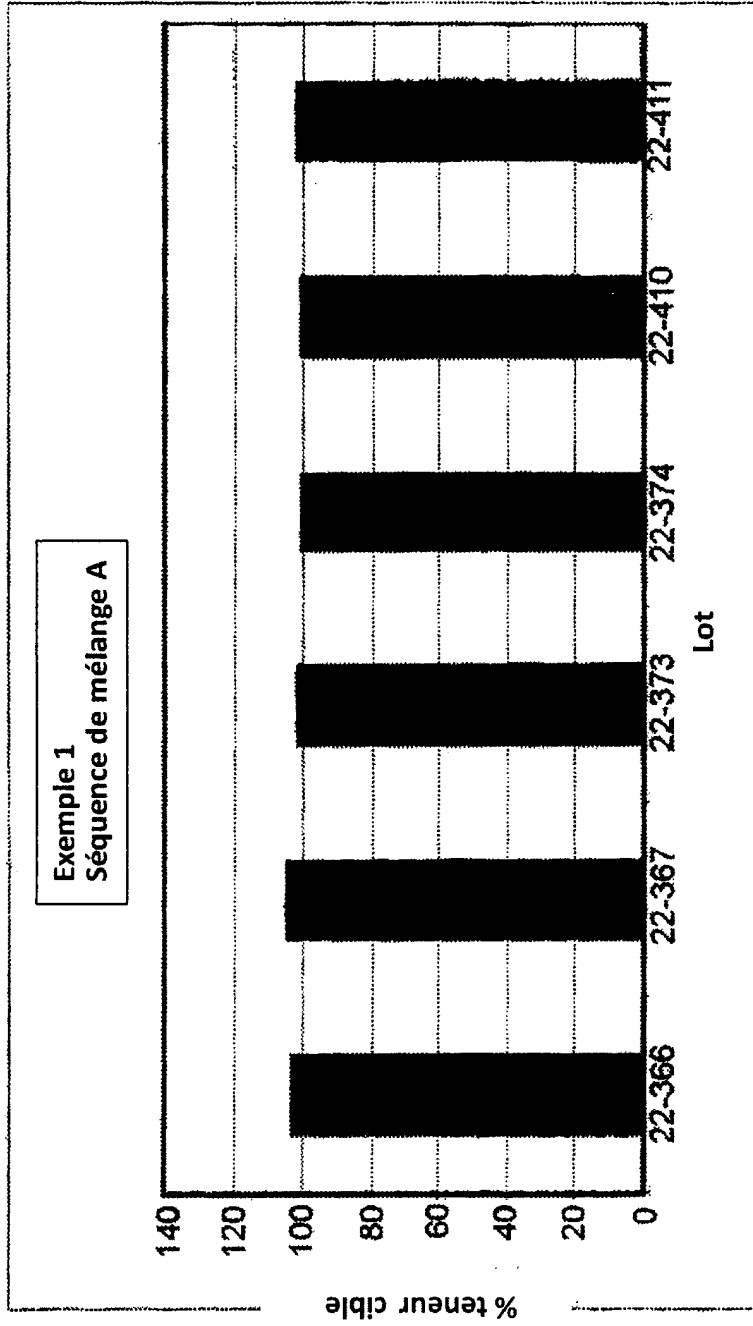


Fig. 2