



①



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
EIDGENÖSSISCHES INSTITUT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑪ **CH 694 687 A5**

⑤ Int. Cl.⁷: **A 61 K 035/78**
A 61 P 031/12

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT A5**

②① Gesuchsnummer:	01539/01	⑦③ Inhaber:	Willem Adriaan Van Zyl, 107 Monene Street Hartbeespoort 0210 (ZA)
②② Anmeldungsdatum:	19.01.2000	⑦② Erfinder:	Willem Adriaan Van Zyl, 107 Monene Street Hartbeespoort 0210 (ZA)
③① Priorität:	21.01.1999 ZA 99/0417 21.07.1999 ZA 99/4671	⑦④ Vertreter:	ALTHOFF Patentanwaltsbüro, Lättenstrasse 6a 8185 Winkel (CH)
②④ Patent erteilt:	15.06.2005	⑧⑥ Internationale Anmeldung:	PCT/IB 2000/000045 (En)
④⑤ Patentschrift veröffentlicht:	15.06.2005	⑧⑦ Internationale Veröffentlichung:	WO 2000/043025 27.7.2000

⑤④ **Arzneimittel zur Behandlung von Virusinfektionen aus Vernonia Oligocephalus.**

⑤⑦ Die Erfindung offenbart ein neues Arzneimittel zur Behandlung von Virusinfektionen, welches auch als Immunstimulans Anwendung findet. Seit vielen Jahren waren Immunmangel und Virusinfektionen ein weltweites Problem. Immunmangel entsteht auf Grund eines Versagens des Immunsystems des Körpers, das normalerweise den Körper gegen ansteckende Organismen schützt und, zum Beispiel, auch gegen Krebsentwicklung. AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome) und andere immunmangelnde Störungen steigern die Anfälligkeit für bestimmte Erkrankungsarten, Krebs und sich wiederholende oder hartnäckige Infektionen. Die Erfindung schlägt eine Arzneimittel zur Behandlung von Virusinfektionen vor, welches Pulver aus der Pflanzenart Vernonia Oligocephalus, insbesondere der Luftteile, enthält. Das Extrakt gewonnen aus der Pflanzenart Vernonia Oligocephalus kann 8 α -(2-Hydroxymethylacryloyloxy)-Hirsutinolid-13-O-Acetat sein.



Beschreibung

Technisches Gebiet

- 5 Diese Erfindung betrifft ein Arzneimittel zur Behandlung von Virusinfektionen.
Die Erfindung betrifft weiterhin ein Arzneimittel zur Behandlung von Virusinfektionen, welches auch als Immunstimulans Anwendung findet.

Stand der Technik

- 10 Seit vielen Jahren waren Immunmangel und Virusinfektionen ein weltweites Problem. Immunmangel entsteht auf Grund eines Versagens des Immunsystems des Körpers, das normalerweise den Körper gegen ansteckende Organismen schützt und zum Beispiel, auch gegen Krebsentwicklung. AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome) und andere immunmangelnde Störungen steigern die Anfälligkeit bestimmter Erkrankungsarten, Krebs und wiederholende oder hartnäckige Infektionen.
- 15 Aufgabe der Erfindung ist die Bereitstellung eines neuen Arzneimittels zur Behandlung von Virusinfektionen.

Zusammenfassung der Erfindung

- 20 Gemäss der Erfindung, ist ein Arzneimittel zur Behandlung von 20 Virusinfektionen dadurch gekennzeichnet, dass es Pulver gewonnen aus, der Pflanzenart Vernonia Oligocephalus enthält.
Das Pulver kann aus den Luftteilen der Pflanzenart Vernonia Oligocephalus bestehen.
Das Arzneimittel kann als Pulver vorliegen.
- 25 Ferner gemäss der Erfindung, ist ein Arzneimittel zur Behandlung von Virusinfektionen dadurch gekennzeichnet, dass es ein Extrakt aus der Pflanzenart Vernonia Oligocephalus enthält.
Der Extrakt kann 8 α -(2-Hydroxymethylacryloyloxy)-Hirsutinolid-13-O-Acetat gewonnen aus der Pflanzenart Vernonia Oligocephalus sein.
Das Arzneimittel kann als Tablette vorliegen.
- 30 Eine Tablette kann 50–800 mg des Pulvers, zum Beispiel 275 mg des Pulvers, enthalten.
Das Arzneimittel kann als Kapsel vorliegen.
Eine Kapsel kann 50–800 mg des Pulvers, zum Beispiel 275 mg des Pulvers enthalten.
Das Arzneimittel kann als Salbe vorliegen.
Die Salbe kann 0.2–0.8 g/ml, zum Beispiel 0.4 g/ml des Extrakts in einer Cremebase, enthalten.
- 35 Das Arzneimittel kann als Tonikum vorliegen.
Das Tonikum kann 0.1–0.8 g/ml des Extrakts 30–80% Alkohol enthalten.
Das Tonikum kann etwa 0.2 g/ml des Extrakts in etwa 40% Alkohol enthalten.

Ausführungsbeispiele

- 40 Zubereitung des Produktes.
- Das natürliche Pflanzenmaterial, bestehend aus 100% getrockneten Luftteilen der Vernonia Oligocephalus, wird getrocknet und mit einer kleinen Hammerrmühle gemahlen. Nur die Luftteile der Pflanze werden verwendet.
- 45 Danach wird das Pulver in der Zubereitung folgender Anwendungsformen verwendet:

Kapseln:	Weisse Kapseln, Grösse «0». Etwa 500 mg des getrockneten Pulver-Pflanzenmaterials pro Kapsel. Nur für orale Anwendung.
50 Creme:	100-ml-Tuben etwa 0.4 g/ml eingeschlossen in einer Cremebase im 50:50-Verhältnis. Nur für topische Applikation.
Tonikum/Tinctura:	50-ml-Flaschen. Etwa 0.2 g/ml in 40% Alkohol. Nur für orale Applikation.

- 55 Die Dosis für Kapseln (275 mg gepulvertes Pflanzenmaterial in jeder Kapsel) besteht aus der Einnahme einer Kapsel 3-mal täglich, d.h. in Zeitabschnitten von je 8 Stunden vor oder nach Mahlzeiten.
Experimente zeigten keine negativen Wirkungen auf Menschen.
Das Arzneimittel wurde einem Patienten mit Labornachgewiesener HIV-Infektion (männlich, 46 Jahre alt) oral verabreicht.
- 60 Bei der ersten Blutentnahme hatte der Patient schon das Extrakt zu sich genommen. Die (CD8+) Zellzählung, der (CD8+) Zellprozent und auch die Feststellung der gesamten Lymphozytenzahl gemäss der (CD8+) Zellzahl und des Zellprozentes sind entscheidende Faktoren.
Die Blutuntersuchung fand am Anfang statt und danach in regelmässigen Zeitabschnitten, die letzte Untersuchung fand nach etwa einem Jahr ab Behandlungsanfang statt.
- 65

CH 694 687 A5

Die Ergebnisse sind wie folgt:

Blutprobe 1

5		T-Lymphozyt	
		Teilmenge	Normal
	Gesamte Lymphozytenzahl	2674 /cmm	[1000–4000]
10	Helfer-(CD4+)-Zellzahl	348 /cmm	[600–1500]
	Helfer-(CD4+)-Zellprozent	13%	[30–60]
	Suppression (CD8+) Zellzahl	1765/cmm	[400–1000]
	Suppression (CD8+) Zellprozent	66%	[22–51]
15	CD4+ : CD8+ Verhältnis	0.2	[1.0–2.0]
	Virusladung:		
	<u>Parameter</u>	<u>Ergebnis:</u>	<u>Referenzbereich:</u>
20	HIV-1 Virusladung	8844	Nicht zutreffend

Blutprobe 2

25		T-Lymphozyt	
		Teilmenge	Normal
	Gesamte Lymphozytenzahl	3120 /cmm	[1000–4000]
	Helfer-(CD4+)-Zellzahl	437 /cmm	[600–1500]
30	Helfer-(CD4+)-Zellprozent	14%	[30–60]
	Suppression (CD8+) Zellzahl	2122/cmm	[400–1000]
	Suppression (CD8+) Zellprozent	68%	[22–51]
35	CD4+ : CD8+ Verhältnis	0.2	[1.0–2.0]
	Virusladung:		
	<u>Parameter</u>	<u>Ergebnis:</u>	<u>Referenzbereich:</u>
40	HIV-1 Virusladung	13780	Nicht zutreffend

Blutprobe 3

45		T-Lymphozyt	
		Teilmenge	Normal
	Gesamte Lymphozytenzahl	3438 /cmm	[1000–4000]
	Helfer-(CD4+)-Zellzahl	447 /cmm	[600–1500]
50	Helfer-(CD4+)-Zellprozent	13%	[30–60]
	Suppression (CD8+) Zellzahl	2303 /cmm	[400–1000]
	Suppression (CD8+) Zellprozent	67%	[22–51]
55	CD4+ : CD8+ Verhältnis	0.2	[1.0–2.0]
	Virusladung:		
	<u>Parameter</u>	<u>Ergebnis:</u>	<u>Referenzbereich:</u>
60	HIV-1 Virusladung	17420	Nicht zutreffend

65

CH 694 687 A5

Blutprobe 4

		T-Lymphozyt	
		Teilmenge	Normal
5	Gesamte Lymphozytenzahl	2804 /cmm	[1000–4000]
	Helfer-(CD4+)-Zellzahl	336 /cmm	[600–1500]
	Helfer-(CD4+)-Zellprozent	12%	[30–60]
10	Suppression (CD8+) Zellzahl	1738 /cmm	[400–1000]
	Suppression (CD8+) Zellprozent	62%	[22–51]
	CD4+ : CD8+ Verhältnis	0.2	[1.0–2.0]
15	Virusladung:		
	<u>Parameter</u>	<u>Ergebnis:</u>	<u>Referenzbereich:</u>
	HIV-1 Virusladung	3684	Nicht zutreffend

20 Blutprobe 5

		T-Lymphozyt	
		Teilmenge	Normal
25	Gesamte Lymphozytenzahl	3105 /cmm	[1000–4000]
	Helfer-(CD4+)-Zellzahl	342 /cmm	[600–1500]
	Helfer-(CD4+)-Zellprozent	11%	[30–60]
30	Suppression (CD8+) Zellzahl	2111 /cmm	[400–1000]
	Suppression (CD8+) Zellprozent	68%	[22–51]
	CD4+ : CD8+ Verhältnis	0.2	[1.0–2.0]
35	Virusladung:		
	<u>Parameter</u>	<u>Ergebnis:</u>	<u>Referenzbereich:</u>
	HIV-1 Virusladung	5716	Nicht zutreffend

40 Blutprobe 6

		T-Lymphozyt	
		Teilmenge	Normal
45	Gesamte Lymphozytenzahl	3108 /cmm	[1000–4000]
	Helfer-(CD4+)-Zellzahl	342 /cmm	[600–1500]
	Helfer-(CD4+)-Zellprozent	11%	[30–60]
50	Suppression (CD8+) Zellzahl	2051 /cmm	[400–1000]
	Suppression (CD8+) Zellprozent	66%	[22–51]
	CD4+ : CD8+ Verhältnis	0.2	[1.0–2.0]
55	Virusladung:		
	<u>Parameter</u>	<u>Ergebnis:</u>	<u>Referenzbereich:</u>
	HIV-1 Virusladung	<500	Nicht zutreffend

60 Die obengeführte Experimente werden in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

65

Tabelle I: Ergebnisse der Experimente

		HIV RNA	CD4+-Zellzahl	CD8+-Zellprozent	Gesamte Lymphozyten
5	Referenzbereich	Nicht zutreffend	600–1500	400–1000	1000–4000
	Experiment 1	8844	348	1765	2674
	Experiment 2	13780	437	2122	3120
10	Experiment 3	17420	447	2303	3438
	Experiment 4	3684	336	1738	2804
	Experiment 5	5716	342	2111	3105
	Experiment 6	<500	342	2051	3108

15 Von besonderer Bedeutung ist die Abnahme der HIV RNA von 8844 zu weniger als 500 in einer Zeitdauer von einem Jahr.

Ferner ist das Weiterbestehen der CD4-Zahl und die Zunahme in der gesamten Lymphozytenzahl massgeblich. Angeblich besagen neuere Erkenntnisse, dass eine Teilmenge von CD8-Zellen für die Bekämpfung von HIV-Infektionen sehr wichtig ist. In diesem Sinne ist es bemerkenswert, dass die absolute CD8-Zahl sich auch vermehrte, welches andeutet, dass die Immunstimulans und der Metabolismus gesteigert werden.

Demnach wurde festgestellt, dass:

- die HIV RNA stetig abnahm
- die CD4 stabil blieb
- die CD8 sich vermehrte
- die gesamte Lymphozytenzahl sich vermehrte.

Blutentnahme-Ergebnisse eines Patienten

Tabelle II:

	Anfang	Nach 9 Monate
35 Experimente		
Urea (1.4–8.6)	4.5	6.0
Calcium (2.1–2.57)	2.52	2.52
Creatinin (40–110)	90	95
40 Albumin (33–39)	38	43
Amylase (1–88)	45	48
Phosphor (0.71–1.65)	0.81	1.12
45 AlkPhos (31–110)	70	74
ALT (SGPT) 6–43	36	19
ASAT (SGOT)(11–36)	42	34
50 Gesamte billi (2–21)	9	9
CK (22–198)	187	141
LDH (53–234)	271	229
Glucose (3.9–6.4)	7.2	4.4
55 Triglyceride (0.62–3.69)	4.96	3.75
Cholesterin (4.19–7.24)	5.38	5.25
LDL Choles	Ungültige hohe Triglyceride	2.83
60 HDL Dex-s (0.78–1.66)	0.78	0.70
Natrium (132–147)	139	136
Kalium (4.4–5.4)	4.4	4.5
65 Chlorid (94–112)	101	99

	Erythrozyt (4.5–6.4)	5.1	5.2
	Leukozyt (3.80–10.70)	10.6	9.46
5	HGB (127–181)	178	185
	HCT (0.39–0.54)	0.52	0.56
	Erythrozytenvolumen (79–96)	103	108
	Neutrophile (1.96–7.23)	5.03	5.20
10	Lymphozyte (0.91–4.28)	3.70	3.22
	Monozyte (0.12–0.92)	0.75	0.76
	Eosinophile (0.00–0.57)	0.45	0.28
15	Basophile (0.00–0.20)	0.12	0.00
	Thrombozyten (140–400)	170	185

Die obenangeführte Tabelle zeigt keine toxischen Auswirkungen während der Behandlung des Patienten an.

1) Festgestellte Immunstimulans- und Modulationseigenschaften:

Die Kombination der Erhaltung der CD4+-Zellzahl, und die Verminderung der HIV-Viruslast, die Zunahme in der CD8+-Zellzahl und die Steigerung in der zugehörigen gesamten Lymphozytenzahl und der Mangel an Toxizität, wird als einen therapeutischen Vorteil für den Patienten betrachtet.

2) Antivirale Aktivität:

Die Ergebnisse der Viruslastverminderung, welche antivirale Aktivitäten gegen den HIV/AIDS-Virus andeuten, die durch die obengenannten Forschungsexperimente erhalten wurden, sind massgebend, wenn berücksichtigt wird, dass das verabreichte Arzneimittel weder konzentriert noch verstärkt wurde. Folglich bestehen bestimmte Andeutungen der antiviralen Aktivitäten als gegenwärtig in dem Arzneimittel gemäss der Erfindung.

Krankheiten und medizinische Indikationen, die behandelt werden können

Es wurde festgestellt, dass der Extrakt der Pflanze Vernonia Oligocephalus als Immunstimulans/-modulator zur Unterstützung des körperlichen Immunsystems angewandt werden kann und für die Behandlung oder Beistand in der Behandlung von:

Üblichen variablen Immundefizit (CVID):

CVID, deren Haupteigenschaften folgende sind: Beginn ab jeglichem Alter, Hypogammaglobulinämie mit Antikörperdefekten, variable Defekte in Zellvermittelte Immunität, klinische Triade – Infektionen, – Autoimmunkrankheiten/Entzündliche Krankheiten, – Malignität.

Ätiologie:

CVID ist immunologisch heterogen.

Klinische Erscheinungsformen:

CVID-Ergebnisse in charakteristischen Kategorien von Krankheitskomplikationen, nämlich 1) akute und rezidivierende bakterielle Infektionen, 2) Autoimmunkrankheiten, 3) gastrointestinale Krankheiten, 4) Granulomatose Krankheiten, 5) Krebs, 6) Hepatitis.

Infektionen:

Mit CVID assoziierten Infektionen:

Rekurrierende Bronchitis, Sinusitis, Otitis, Bindehautentzündung, Pneumonia, Hepatitis, Meningitis, schwere Herpeszoster, Pneumocystis carinii.

Autoimmunität:

Die Mehrheit der üblichen Autoimmunkrankheiten, die in der Population eines Patienten festgestellt werden, sind Autoagglutinationsanämie, Idiopathisch Thrombozytopenisch-Purpura, chronische Polyarthrit, Sicca-Syndrom, Perniziosa, Crohn-Krankheit, Ulzerös-Colitis, Sprueische Krankheiten, Anti-IgA-Antikörper, Alopecia-totalis, Neutropenie, jugendliche chronische Polyarthrit, Primäre Gallen-Zirrhose, Mischkollagenose, Hyperthyreoidismus.

Krebs:

In Patienten mit CVID vorkommende Malignitäten.

Krebsarten in CVID:

Lymphoma, Hodgkin-Krankheit, Adenokarzinoma des Colons, Adenokarzinoma des Magens, Zungenkrebs, Plattenepithelkarzinom der Scheide, Adenokarzinoma des Ovars.

Sonstiger Immunglobulinmangel:

Transitorische Hypogammaglobulinämie im Säuglingsalter, gewöhnlicher variable Immundefizienz, X-Chromosomale Gammaglobulinämie, IgG-Teilklassen-Defekten, IgA-Defekten.

HIV/AIDS-Virusinfektionen:

Der Infektionsspektrum einer HIV-positiven Person deutet einen erheblichen Mangel an CD4-Zellen an. Das erfinderische Arzneimittel hilft dem natürlichen Schutzmechanismus des Körpers in dem das Immunsystem geschützt wird.

Das erfinderische Produkt kann zur Behandlung von Viruskrankheiten und zur Verminderung von viralen Ladungen verwendet werden durch die erhaltenen antivirale Aktivitäten in dem Extrakt.

Krankheiten und Störungen: Viruskrankheiten:

Arboviren Infektionen, Ermüdungssyndrom, DNA-Virusinfektionen, Menschliche Virushepatitis, Hepatitis B, andere RNA-Virusinfektionen, Virusbronchiolitis, Virusenzephalitis, Virusmeningitis, Viruspneumonia, Virale Geschlechtskrankheiten, Virale Hautkrankheiten, Virämie, Zoonose.

Folgende Genomtypen (Viren) können mit Hilfe des erfinderischen Arzneimittels behandelt werden:

DNA-Viren: dsDNA-Viren, ssDNA-Viren. Reverse-Transkriptase-RNA-Viren: dsRNA-Viren, (-)ssRNA-Viren, (+)ssRNA-Viren. Nicht zugewiesene Viren, Subvirale Agenten, Prionen, Satelliten, Viroiden.

Allgemeine Krankheiten:

Antidepressiva, nervöse Zustände, Alkoholismus, Leberkrankheiten, allgemeine Hepatitis, Atemprobleme, Pneumonie.

Allgemeine Bemerkungen:

Der Wirkstoff der Pflanzenart Vernonia Oligocephalus darf 8 α -(2-Hydroxymethylacryloyloxy)-Hirsutinolid-13-O-Acetat sein.

Die Vernonia Oligocephalus, auch bekannt als Vernonia Oligocephalus (DC) Walp., und unter dem weitbenutzten Name Vernonia Kraussii Sch. Bip. müssen als Synonymen dafür angenommen werden.

Patentansprüche

1. Arzneimittel zur Behandlung von Virusinfektionen gekennzeichnet dadurch, dass es Pulver aus der Pflanzenart Vernonia Oligocephalus enthält.

2. Arzneimittel nach Anspruch 1, gekennzeichnet dadurch, dass das Pulver aus den Luftteilen der Pflanzenart Vernonia Oligocephalus besteht.

3. Arzneimittel nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, gekennzeichnet dadurch, dass es als Pulver vorliegt.

4. Arzneimittel zur Behandlung von Virusinfektionen gekennzeichnet dadurch, dass es ein Extrakt aus der Pflanzenart Vernonia Oligocephalus enthält.

5. Arzneimittel nach Anspruch 4, gekennzeichnet dadurch, dass der Extrakt 8 α -(2-Hydroxymethylacryloyloxy)-Hirsutinolid-13-O-Acetat erhalten aus der Pflanzenart Vernonia Oligocephalus ist.

6. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 5, gekennzeichnet dadurch, dass es als Tablette vorliegt.
7. Arzneimittel nach Anspruch 6, gekennzeichnet dadurch, dass eine Tablette 50–800 mg des Pulvers enthält.
- 5 8. Arzneimittel nach Anspruch 7, gekennzeichnet dadurch, dass eine Tablette 275 mg des Pulvers enthält.
9. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 5, gekennzeichnet dadurch, dass es als Kapsel vorliegt.
- 10 10. Arzneimittel nach Anspruch 9, gekennzeichnet dadurch, dass eine Kapsel 50–800 mg des Pulvers enthält.
11. Arzneimittel nach Anspruch 10, gekennzeichnet dadurch, dass eine Kapsel 275 mg des Pulvers enthält.
12. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 5, gekennzeichnet dadurch, dass es als Salbe vorliegt.
- 15 13. Arzneimittel nach Anspruch 12, gekennzeichnet dadurch, dass die Salbe 0.2–0.8 g/ml des Extrakts in einer Cremebase, enthält.
14. Arzneimittel nach Anspruch 13, gekennzeichnet dadurch, dass die Salbe etwa 0.4 g/ml des Extrakts in einer Cremebase enthält.
- 20 15. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 5, gekennzeichnet dadurch, dass es als Tonikum vorliegt,
16. Arzneimittel nach Anspruch 15, gekennzeichnet dadurch, dass das Tonikum 0.1–0.8 g/ml des Extrakts 30–80% Alkohol enthält.
17. Arzneimittel nach Anspruch 16, gekennzeichnet dadurch, dass das Tonikum etwa 0.2 g/ml des Extrakts in etwa 40% Alkohol enthält.
- 25

30

35

40

45

50

55

60

65