

19



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
EIDGENÖSSISCHES INSTITUT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

11 CH 694 549 A5

51 Int. Cl.⁷: A 61 K 031/375
A 61 K 031/195

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

12 PATENTSCHRIFT A5

21 Gesuchsnummer: 00054/01

22 Anmeldungsdatum: 16.01.2001

24 Patent erteilt: 31.03.2005

45 Patentschrift
veröffentlicht: 31.03.2005

73 Inhaber:
Dr. Matthias Rath, Ambachtstraat 29
7609 KL Almelo (NL)

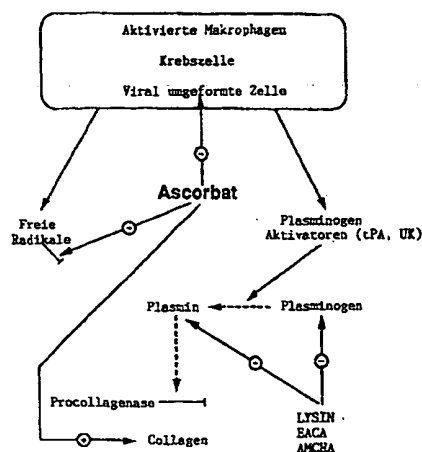
72 Erfinder:
Dr. Matthias Rath, Ambachtstraat 29
7609 KL Almelo (NL)

74 Vertreter:
Patentanwälte Schaad, Balass, Menz & Partner AG
Dufourstrasse 101
8034 Zürich (CH)

54 Verwendung einer synergistischen Zusammensetzung, die Ascorbat und Lysin für Zustände enthält zur Behandlung extrazellulärer Matrixdegeneration.

57 Eine Zusammensetzung für die Vorbeugung und Behandlung von Erkrankungen oder pathologischen Zuständen, die mit dem Abbau der extrazellulären Matrix zusammenhängen, nämlich ohne Einschränkung solche wie degenerative Erkrankungen, insbesondere Arteriosklerose, Krebs, Infektionen oder andere entzündliche Erkrankungen wird offenbart, umfassend vorzugsweise Verbindungen von Lysin, Prolin, Ascorbat und deren Derivaten und synthetischen Analogen sowie Vitaminen, Pro-Vitaminen und Spurenelementen.

Therapeutische Synergismen von
Ascorbat- und Proteaschemmern
bei der Eindämmung von Krankheiten



Beschreibung

Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung von Substanzen und Zusammensetzungen zur Herstellung eines Medikamentes für die Vorbeugung und Behandlung von Krankheiten oder pathologischen Zuständen, die mit der Degeneration der extrazellulären Matrix, insbesondere mit degenerativen Erkrankungen, Asteriosclerose, Krebs, Infektionen und anderen entzündlichen Krankheiten in Zusammenhang stehen.

Nach Studien der Ovulation in weiblichen Säugetieren scheint es, dass Gondadotropine, Prostaglandine und bestimmte andere Substanzen die Freisetzung von Plasminogenaktivatoren (PA) aus Eizellen anregen, die in Eileitern eingebettet sind (Strickland, S., *et al.*, (1976) J. Biol. ehem. 751:5694-5702) (Fig. 1). PA regt dann die extrazelluläre Aktivierung von Plasminogen zu Plasmin an. Plasmin ist bekannt, Procollagenase zu Collagenase zu aktivieren, die dann Collagen abbaut.

Unter pathologischen Bedingungen wird PA auch von Krebszellen, Makrophagen und viral umgeformten Zellen in gleicher Weise freigesetzt, wie dies bei Eizellen hormonell angeregt wird (Unkeless, *et al.* (1974) J. Biol. Chem. 249:4295-4305) (Fig. 2). PA ist in hohen Konzentrationen in metastasierenden Lungentumoren gefunden worden (Skriver, *et al.* (1984) J. Cell Biol. 99: 753-758). PA ist im Zusammenhang mit einer Reihe von menschlichen Tumoren wie auch bei Nieren- und Blasenkarzinomen gefunden worden (Corasanti, *et al.* (1980) J. Natl. Canc. Inst. 65:345-351 Ladehoff, A. (1962) Act. Path. Micro. Scand. 55:273-280).

Eine besondere Rolle in dem Ablauf dieses Mechanismus spielt Lipoprotein (a) Lp(a), ein LDL-ähnliches Partikel, das ein einzigartiges Glykoprotein, genannt Apoprotein (a) (apo(a)) trägt. Es ist angenommen worden, dass dieser Partikel an der Wundheilung und der allgemeinen Zellreparatur teilnimmt (Brown, M., *et al.*, (1987) Nature 330:113-114). Die cDNA-Sequenz von apo(a) zeigt eine erstaunliche Ähnlichkeit mit Plasminogen mit vielfältigen Wiederholungen des Kringel 4, einem Kringel 5 und einer Protease Domäne. Die Isoformen von apo(a) variieren in der Grössenordnung von 300-800 kDa und unterscheiden sich hauptsächlich in ihrer genetisch bestimmten Anzahl von Kringel 4 Strukturen (McLean, J.W., *et al.* (1987) Nature 300:132-137). Während apo(a) keine plasminähnliche Proteaseaktivität hat (Eaton, D.L., *et al.* (1987) Proc. Natl. Acad. Sei. USA 84:3224-3228) ist Serin-Proteaseaktivität dargestellt worden (Salonen, E., *et al.* (1989) EMBO J. 8:4035-4040).

Trotz des Mangels funktioneller Homologie ist die starke strukturelle Ähnlichkeit zu Plasminogen entscheidend in dem Verständnis der physiologischen und pathologischen Rolle von Lp(a). Wie Plasminogen hat Lp(a) gezeigt, Lysin-Sepharose, immobilisiertes Fibrin und Fibrinogen und den Plasminogenrezeptor an Endothelzellen zu binden (Harpel, P.C. *et al.* (1989) Proc. Natl. Acad. Sei. USA 86:3847-3851; Gonzalez-Gronow, M. *et al.* (1989) Biochemistry 28:2374-2377 Miles, L. *et al.* (1989) Nature 339:301-302 Hajjar, K.A., *et al.* (1989) Nature 339:303-305). Darüber hinaus ist gefunden worden, dass Lp(a) andere Komponenten der Arterienwand wie Fibronectin und Glycosaminoglycan bindet. Die genauen Zusammenhänge dieser Bindungen sind jedoch kaum verständlich. Es ist gefunden worden, dass bei Krebs, Arteriosklerose und anderen Erkrankungen der Plasmagehalt zur Lp(a) erhöht ist. Umgekehrt sind mit dem starken Vorkommen dieser Krankheiten niedrige Ascorbatgehalte festgestellt worden (Knox, E.A. (1973) Lancet, i.e. 1465-1467; Wright, L.C. *et al.* (1989) Int. J. Cancer 43:241-244). Auf der Basis dieser und anderer Beobachtungen ist angenommen worden, dass Lp(a) ein Surrogat für Ascorbat ist (Rath, M. & L. Pauling (1990) Proc. Natl. Acad. Sei. USA 87:6204-6207).

Es besteht ein Bedürfnis für eine therapeutische Zusammensetzung, die den Abbau der extrazellulären Matrix durch Proteolyse bzw. Fibrinolyse die insbesondere durch Plasmin und freie Radikale veranlasst worden ist, zu verringern. Von besonderem Wert wäre eine Zusammensetzung, die gleichzeitig den Abbau verringert und die Collagensynthese fördert, den wichtigsten Bestandteil der extrazellulären Matrix, und dadurch hilft, die Entwicklung dieser Erkrankungen zu verhindern.

Die Lösung dieser Aufgabe wird in der Verwendung einer pharmazeutischen Zusammensetzung für die Herstellung eines Medikamentes gesehen, das für die Behandlung degenerativer Erkrankungen geeignet ist, die ihre Ursache in dem Abbau der extracellulären Matrix haben und die wenigstens einen Fibrinolysehemmer umfasst in einer Menge, die ausreicht, um durch Plasmin und freie Radikale verursachte Erzeugung von Collagenase zu verringern. Ein weiterer Aspekt der Erfindung wird in der Verwendung einer Zusammensetzung für die Herstellung eines Medikamentes gesehen, die einen Aktivator umfasst, der geeignet ist, die Collagensynthese zu fördern.

Ein weiterer Aspekt der Erfindung sieht die Verwendung einer Zusammensetzung für die Herstellung eines Medikamentes vor, die Ascorbat und evtl. eine oder mehrere Antioxydantien umfasst. Der Ausdruck Antioxydantien wird hier in der Beschreibung und in den Ansprüchen mit Ausschluss von Ascorbat gemeint, das selbst ein starkes Antioxydant ist.

Als ein weiterer Gesichtspunkt der Erfindung wird eine therapeutische Zusammensetzung verstanden, die wenigstens einen Fibrinolysehemmer, einen Collagensyntheseaktivator, Ascorbat und evtl. einen oder mehrere Antioxydantien umfasst in Mengen, die ausreichend sind, um die durch Plasmin und freie Radikale veranlasste Erzeugung von Collagenase zu verringern.

Zur weiteren Erläuterung der Erfindung wird auf die beigefügten Zeichnungen und die in der Beschreibung dargestellten Ausführungsbeispiele der Erfindung verwiesen.

Fig. 1 zeigt ein Schema des Plasmin-verursachten Abbaues des Bindegewebes unter physiologischen Bedingungen, die zum Eisprung führen;

Fig. 2 zeigt ein Schema der Physiologie der Entstehung des Abbaues der extracellulären Matrix als Ergebnis einer durch freie Radikale veranlassten Proteolyse;

Fig. 3 zeigt ein Schema der physiologischen Rolle von apo(a) im Zusammenhang mit durch Plasmin und freie Radikale veranlassten Proteolyse;

Fig. 4 zeigt ein Schema des synergistischen Effektes von Ascorbat und Fibrinolysehemmern in der Therapie gegen durch Plasmin und freie Radikale veranlasste Proteolyse.

Die Erfindung bezieht sich auf Verfahren und Zusammensetzungen, die den Abbau der extrazellulären Matrix verhindern oder verlangsamen und dadurch nützlich sind für die Behandlung von Krebs, degenerativen Erkrankungen, Infektionen und anderen Entzündungen oder pathologischen Zuständen, die mit dem Abbau der extrazellulären Matrix verbunden sind. Bei einer Vielzahl dieser Erkrankungen scheint die Entstehung oder Verschlimmerung des Krankheitsbildes ein Ergebnis des Abbaues der extrazellulären Matrix zu sein. Krebs zum Beispiel wird höchst lebensbedrohend, wenn ein einzelner Tumor metastasiert hat, also nachdem einzelne Zellen den Verbund im Bindegewebe überwunden haben und in andere Teile des Körpers verbracht worden sind, wo sie die Erkrankung ausbreiten. Neben Krebs zeigen andere degenerative Erkrankungen wie fortgeschrittene Arteriosklerose ähnliche Mechanismen, durch die die Erkrankung ausgebreitet wird. Der hier benutzte Ausdruck «Collagenase-veranlasste degenerative Erkrankungen» umfasst degenerative Erkrankungen, neoplastische Erkrankungen, Infektionen oder andere Entzündungen oder pathologische Zustände, die mit dem Abbau der extrazellulären Matrix verbunden sind. Wie in Fig. 2 gezeigt, sind zwei wesentliche Pathomechanismen die durch Plasmin und freie Radikale veranlasste Proteolyse, die durch Synergieeffekte zu einer erheblichen Verschlimmerung der Erkrankung führen. Besonders im Falle von Krebs hat sich die Behandlung konzentriert auf die Entfernung oder Abtötung des Tumors, während der Verhinderung der Ausbreitung des Krebses wenig Aufmerksamkeit gewidmet wurde. Zudem wurden andere Methoden als die chirurgische für die Eindämmung der Tumorbildung gefunden. Diese Eindämmung kann durch Substanzen erreicht werden, die diese Pathomechanismen durch Fibrinolysehemmer einschränken oder verhindern. In einigen Fällen allerdings, in denen Tranexamsäure benutzt wurde in einem Versuch, die Krebsausbreitung zu verhindern, sind wenig überzeugende Ergebnisse erzielt worden (Marcus, G. (1984) Sem. Thromb. Hemost. 10:61-70V)

Die Erfindung beruht teilweise auf der Entdeckung, dass durch Plasmin veranlasste Proteolyse ein wesentlicher physiologischer Umstand ist, der für den Ablauf vieler, anscheinend nicht miteinander verbundener physiologischer Prozesse verantwortlich ist. Im Besonderen Krebszellen und normales Bindegewebe innerhalb des Körpers sondern PA ab, das die Bildung von Plasmin aktiviert und schliesslich zum Collagenabbau und der Degeneration der extrazellulären Matrix führt, was auch vorteilhaft sein kann. Beispielsweise im Falle der Ovulation muss das Bindegewebe abgebaut werden, um das Ei in die Gebärmutter austreten zu lassen. Eizellen sondern PA ab, was Plasminogen aktiviert um Plasmin zu erzeugen. Plasmin aktiviert die Collagenase, die zur Proteolyse des Bindegewebes führt und somit die Ausdehnung und den Riss des Follikels und damit die Lösung des Eis erlaubt. Viele Krebszellen produzieren auch grosse Mengen von PA, das dann in dem gleichen physiologischen Ablauf evtl. zur Degeneration von Collagen und der extrazellulären Matrix führt. In diesem Falle hat die Degeneration den schädlichen Effekt, dass einzelne Zellen eines Tumors sich daraus befreien, so dass sie in entfernte Teile des Körpers geraten können. Es scheint so, dass Metastasen in allen Krebserkrankungen zu einem grossen Teil vom Abbau der extrazellulären Matrix abhängig sind. Es ist festgestellt worden, dass bestimmte Substanzen mit Plasminogen und Lp(a) für die Bindungsstellen an den Endothelzellen von Blutgefässen im Wettbewerb stehen. Es ist nun entdeckt worden, dass diese Substanzen, die bisher als Lp(a)-Bindungshemmer und hier als Fibrinolysehemmer bezeichnet werden, Antagonisten zu Plasmin und der Umwandlung zu Procollagenase in Collagenase sind. Dies zeigt, dass die Verabreichung dieser Fibrinolysehemmer, besonders in Kombination mit Ascorbat, das die Collagensynthese fördert, den Abbau der extrazellulären Matrix aufgrund vermehrter Aktivierung von Plasmin verhindern oder zumindest verzögern kann.

Der Ausdruck Fibrinolysehemmer innerhalb der Beschreibung und der Ansprüche soll alle Substanzen umfassen, die als Antagonisten für plasminveranlasste proteolytische Aktivitäten gelten, insbesondere die durch Fibrinolyse erzeugte Herstellung von Collagenase. Einige dieser Verbindungen werden in hoher Dosis bei der klinischen Behandlung von hyperfibrinolytischen Zuständen benutzt.

Bei der Entstehung und Ausbreitung der meisten pathologischen Zustände spielen aktivierte Makrophagen eine wesentliche Rolle. Sind diese Zellen aktiviert, so scheiden sie eine Vielzahl von Produkten einschliesslich von Enzymen wie Collagenase aus. Darüber hinaus, wie aus Fig. 2 ersichtlich, sondern sie reaktive Sauerstoffverbindungen wie Superoxyd, Hydrogenperoxyd und Hydroxylradikale ab, die als freie Radikale bezeichnet werden (Nathan, C. (1987) J. Clin. Invest. 79:319-326). Auf diese Weise wird ein anderer Mechanismus der Krankheitsausbreitung durch freie Radikale eingeleitet. Diese oxydativen Radikale können durch aktivierte Makrophagen und andere Zellen bei pathologischen Zuständen erzeugt werden. Ähnlich wie die plasminveranlasste Proteolyse veranlassen freie Radikale den Abbau der extrazellulären Matrix und fördern dadurch die Ausbreitung von Erkrankungen. Es ist bekannt, dass freie

Radikale Proteolyse auf verschiedene Art veranlassen. Eine wesentliche davon ist die Aktivierung von Procollagenase zu Collagenase. Ascorbat ist ein starkes Antioxydantium und ist daher ein wesentliches therapeutisches Mittel für die Einschränkung von durch freie Radikale veranlassten Proteolysen. Wie in Fig. 4 dargestellt lassen die vorteilhaften Wirkungen von Ascorbat vermuten, dass Ascorbat in Verbindung mit diesen Fibrinolysehemmern einen synergistischen Effekt aufweisen und plasminveranlasste als auch durch freie Radikale veranlasste Proteolyse verhindern. Ascorbat fördert die Bildung von Collagen (Murad, *et al.* 1981 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78:2879-2882) und regt auch die Bildung von Lymphozyten an, die benutzt werden können, um bereits bestehende Krebszellen zu bekämpfen (Yonemoto, *et al.* 1976 Proc. Amer. Assoc. Canc. Res. 17:288).

Fibrinolysehemmer verhindern die Auflösung von Blutgerinnseln und haben damit eine procoagulative Wirkung. Diese Eigenschaften haben bisher die Benutzung dieser Substanzen in der Behandlung von Krebs und anderen Erkrankungen eingeschränkt oder verhindert, seitdem bekannt ist, dass Neoplasmen häufig mit thromboembolytischen Komplikationen verbunden sind. Es ist bekannt, dass Ascorbat anti-coagulative Eigenschaften hat, durch die beispielsweise Prostacyclin angeregt und damit Thrombosen verhindert werden. So ist ein wesentlicher Gesichtspunkt dieser Erfindung, nach der Fibrinolysehemmer mit Ascorbat kombiniert werden, dass die Verwendung dieser Therapie wesentlich dazu beiträgt, unerwünschte Nebenwirkungen von Monotherapien auszuschliessen. Die Erfindung umfasst also Verfahren und Zusammensetzungen für die Behandlung und Vorbeugung von Erkrankungen, die mit dem Abbau der extrazellulären Matrix in Verbindung stehen.

Die Erfindung gestattet ein Verfahren und die Verwendung einer Zusammensetzung für die Herstellung eines Medikamentes für die Behandlung und Vorbeugung von degenerativen Erkrankungen wie Krebs und viele andere durch die Verabreichung einer wirksamen Menge von wenigstens einem Fibrinolysehemmer der durch Plasmin und freie Radikale verursachte Umwandlungen von Procollagenase zu Collagenase verhindert. Auf diese Weise ist die Zerstörung der extrazellulären Matrix, die vornehmlich aus Collagen besteht, eingeschränkt oder verhindert.

Vorzugsweise umfassen ohne Einschränkung Fibrinolysehemmer ϵ -Aminocaprensäure (EACA), Lysin, Tranexamsäure (4-Aminomethylcyclohexan Carboxylsäure), P-Aminomethylbenzolsäure (PAMPA), α -N-Acetyl-Lysin-Methyl Ester, Cis/Trans-4-Aminomethylcyclohexan Carboxylsäure (AMCHA), Trans-4-Aminomethylcyclohexan Carboxylsäure (AMCA) und 4-aminomethyl-Bicyclo-2, 2,2-Oktan Carboxylsäure (AMBOCA). Eine wirksame Menge eines Fibrinolysehemmers oder eine Mischung aus einem oder mehreren Fibrinolysehemmern kann verwendet werden. Durch die Kombination von zwei oder mehr Fibrinolysehemmern kann die therapeutische Wirkung erheblich vergrößert werden, während gleichzeitig die Toxizität verringert wird, weil verschiedene fibrinolytische Substanzen auf verschiedenen catabolischen Wegen wirksam werden. Zusätzlich können die Zusammensetzungen Ascorbat in Kombination mit Fibrinolysehemmern umfassen. Die Bezeichnung «Ascorbat» umfasst jedes pharmazeutisch akzeptable Salz von Ascorbat einschliesslich Natriumascorbat als auch Ascorbinsäure selbst. Andere Substanzen, die in der Behandlung von Herz-Kreislaufkrankungen verwendet werden, können zusätzlich verabreicht werden einschliesslich von Oxydantien wie Tocopherol, Karotin, Selenium, N-Acetylstein, Probucool und verwandten Substanzen; Vitamine, Pro-Vitamine und Spurenelemente. Obwohl Ascorbat wegen seiner fördernden Wirkung auf die Collagensynthese allein verwendet werden kann, ist es vorteilhaft, bei der Behandlung von vorexistierenden degenerativen Erkrankungen Ascorbat mit wenigstens einem Fibrinolysehemmer und Antioxydantien zu verwenden in Dosierungen, wie sie in Tafel 2 vorgesehen sind. Es sollte vermerkt werden, dass Tafel 2 abhängig davon, ob die Zusammensetzung oral oder parenteral verabreicht wird, sich in den Dosierungen unterscheidet. Die unterschiedlichen Dosierungen entsprechen den unterschiedlichen Krankheitserscheinungen. Im Falle der Diagnose eines fortgeschrittenen Zustandes einer bestimmten degenerativen Erkrankung sollten höhere Dosierungen verwendet werden. Wenn es jedoch nur um die Vorbeugung eines Collagenabbaus geht bevor ernstere Symptome auftreten, sollte die Dosierung auf niedrigerem Range verwendet werden.

Alternativ kann eine pharmazeutische Zusammensetzung, die mit der oben beschriebenen identisch ist, auch unter Weglassung von Ascorbat benutzt werden. Wo Ascorbat und Fibrinolysehemmer in der gleichen Zusammensetzung benutzt werden, können sie einfach gemixt oder durch bekannte synthetische Methoden chemisch miteinander verbunden sein z.B. Verbindungen, in denen Ascorbat und der Hemmstoff kovalent verbunden sind oder ionisch gebundene Salze bilden. Z.B. kann Ascorbat kovalent mit Lysin oder anderen Aminosäuren oder ϵ -Aminocaprensäure durch Esterverbindungen gebunden sein. Aminocaproat oder Ascorbyl-Aminomethylcyclohexan Carboxylsäure sind solche Beispiele. In dieser Form mag der Ascorbatanteil besonders wirksam sein in der Vorbeugung unerwünschter Lipidperoxydationen.

Ascorbat und Fibrinolysehemmer alleine oder in irgendeiner Kombination können mit anderen Substanzen zusammen in der Chemotherapie von Krebs benutzt werden. Diese Substanzen umfassen ohne Einschränkung Verbindungen aus den Gruppen antibiotischer Derivative, Antiestrogen, Antimetabolica, Hormone, cytotoxische Substanzen, Trichlormethin-Derivate oder Steroide und Kombinationen davon. Im Falle einer oralen Verabreichung werden pharmazeutisch akzeptable inerte Träger verwendet. Im Falle oraler Verabreichung können die aktiven Bestandteile in Tablettenform verabreicht werden. Die Tabletten können als Bindemittel Tragacanth, Maisstärke oder Gelatine enthalten; als Lösemittel wie Algininsäure und/oder als Gleitmittel können Magnesiumstearate verwendet werden. Falls die Verabreichung in flüssiger Form gewünscht ist, können Süsstoffe oder Aromastoffe verwendet werden. Im Falle der Ver-

abreichung durch parenterale Injektion können isotonische Salze, phosphatgepufferte Lösungen oder Ähnliches als pharmazeutisch akzeptable Träger verwendet werden.

Die Ratsamkeit der Benutzung von Fibrinolysehemmern in der Behandlung von Krebs, Angiohämatomen und anderen solchen Erkrankungen ist bis zu einem gewissen Ausmass von dem allgemeinen Gesundheitszustand des Patienten abhängig, insbesondere mit Rücksicht auf hyperfibrinolytische Bedingungen. Es ist daher empfehlenswert, das Coagulationssystem und das fibrinolytische System des Patienten vor und während der Behandlung zu steuern. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass hämostatische Komplikationen unwahrscheinlich sind, da diese Fibrinolysehemmer allgemeine Proteasehemmer sind, die, wie auch gezeigt wurde, die Coagulation verhindern Aoki, N. *et al.* (1978) Blood 52:1-12. Langzeitverabreichungen von Fibrinolysehemmern erfordert Formulierungen, in denen die Dosierung von Fibrinolysehemmern im unteren Bereich der in der Tafel 2 angegebenen Dosierungen sind. Wie oben dargestellt, ist bekannt, dass das Ascorbat die Prostaglandin- und Prostacyclinsynthese anregt und Thromboxan-Gehalt vermindert und auf diese Weise einen Anti-Aggregationseffekt bewirkt. Diese Eigenschaften können in Kombination mit der Benutzung von Fibrinolysehemmern wünschenswert sein um potentiellen coagulativen Nebenwirkungen entgegenzuwirken.

Ascorbat und Fibrinolysehemmer wie oben beschrieben mögen voneinander getrennt verabreicht werden. Eine weitere Verbesserung der therapeutischen Wirkung kann dadurch gewonnen werden, dass zum Erreichen relativ gleichmässiger Serumkonzentrationen retardierende Zusammensetzungen verwendet werden.

Tafel 2

Dosierungen von Substanzen in den Zusammensetzungen gem. der Erfindung

	Oral Verabreichung	Parenteral Verabreichung
<u>Ascorbat:</u>	5-500 mg/kg Körpergewicht/Tag	25-2500 mg/kg
EACA	1-1500 mg/kg Körpergewicht/Tag	gleich
Tranexamsäure	1-1500 mg/kg Körpergewicht/Tag	gleich
Para-Aminomethyl Benzolsäure	1-1500 mg/kg Körpergewicht/Tag	gleich
Lysin	1-1500 MG/kg Körpergewicht/Tag	gleich
<u>Antioxidantien:</u>		
Tocopherol	0,1-500 IU/kg Körpergewicht/Tag	gleich
Karotin	0,1-10.000 IU/kg Körpergewicht/Tag	gleich
N-acetyl Cystein	0,1-500 mg/kg Körpergewicht/Tag	gleich

Unter Bezug auf Fig. 3 ist ein weiterer Aspekt der Erfindung die Entdeckung, dass LP(a) Co-Regulator der plasminveranlassten Proteolyse ist, der kritisch eingebunden ist in die Umwandlung und Reparatur im Bindegewebe. Mit Hinblick auf die Homologie mit Plasminogen und Plasmin ist LP(a) ein physiologisch kompetitiver Hemmstoff der plasminveranlassten Proteolyse. Darüber hinaus hat Apoprotein (a) über 100 Sulfidbindungen und deshalb Funktionen als Antioxydantium wie andere Proteinverbindungen.

Zusammenfassend ergibt sich, dass die Verwendung der Zusammensetzungen und therapeutischen Verfahren dieser Erfindung zur Herstellung eines Medikamentes für die Vorbeugung und Behandlung pathologischer Zustände bezogen auf die Degeneration der extracellulären Matrix markante Verbesserungen über bekannte Methoden darstellen, und es wird angenommen, dass, obwohl bevorzugte Anwendungen offenbart, illustriert und beschrieben worden sind, andere Offenbarungen möglich sind, ohne davon abzuweichen, was in dieser Erfindung beschrieben ist. Es ist daher beabsichtigt, dass die Erfindung durch die Ansprüche sowie die zugehörigen Äquivalente davon definiert wird.

Patentansprüche

1. Verwendung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Herstellung eines Medikamentes für die Behandlung Collagenase-bedingter degenerativer Erkrankungen die Ascorbat, mindestens einen Fibrinolysehemmer und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger umfasst, wobei die Menge des Ascorbats und des Fibrinolysehemmers in einer Menge vorhanden ist, die zur Behandlung Collagenase-bedingter degenerativer Erkrankungen ausreicht.

2. Verwendung einer Zusammensetzung gem. Anspruch 1, in der Ascorbat aus der Gruppe pharmazeutisch akzeptabler Ascorbatsalze, Ascorbinsäure und Mischungen davon ausgewählt ist.

3. Verwendung einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 2, in der als ein Fibrinolysehemmer eine Verbindung verwendet wird, die als Bindungsinhibitor von Lipoprotein (a) bekannt ist.

4. Verwendung einer Zusammensetzung gem. den Ansprüchen 1 bis 3, in der ein Fibrinolysehemmer mindestens ein Bestandteil aus der Gruppe ist, die aus Lysin, oder einer Verbindung von Lysinsalzen oder synthetischen Analogon einschl. der ϵ -Aminocaprensäure, Tranexamsäure, p-Aminomethylbenzolsäure, p-Benylamin schweflige Säure, α -N-Acetyl-Lysin-Methylester, CIS/Trans-4-Aminomethylcyclohexan-Carboxylsäure, trans-4-Aminomethylcyclohexan-Carboxylsäure und 4-Aminomethyl-Bicyclo-2,2,2-Oktan-Carboxylsäure ausgewählt ist.

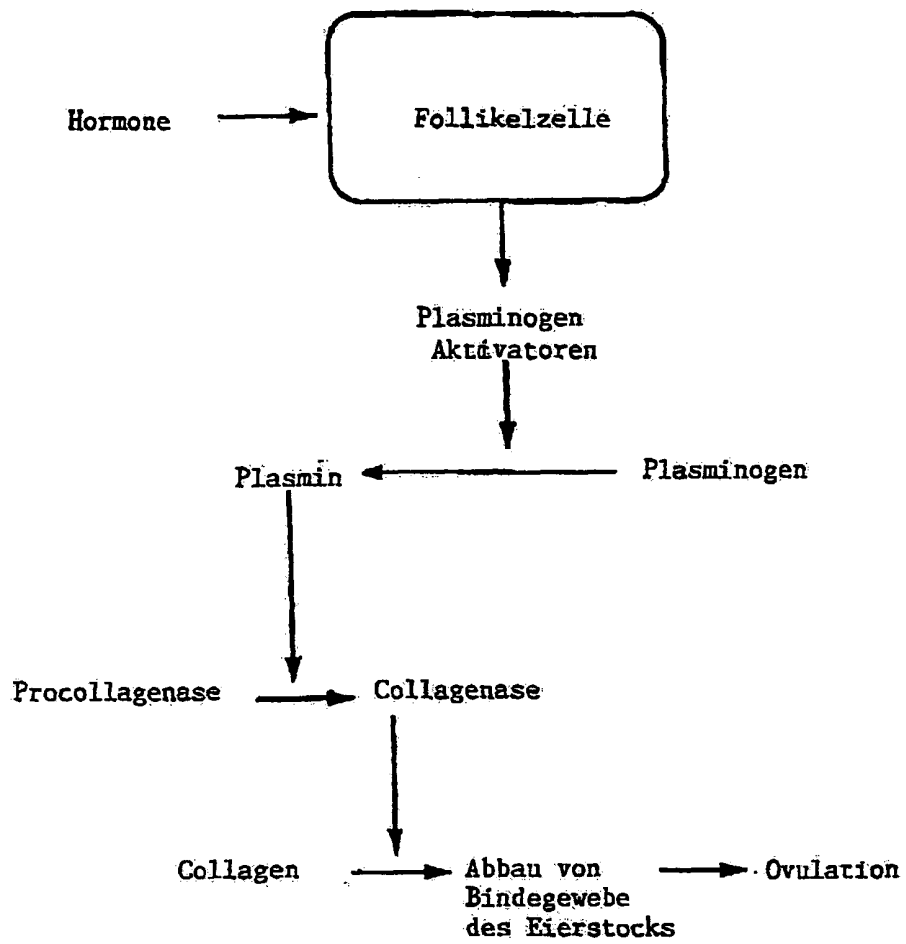
5. Verwendung einer Zusammensetzung gem. den vorstehenden Ansprüchen, die wenigstens ein Antioxydans umfasst.

6. Verwendung einer Zusammensetzung gemäss Anspruch 5, in der das Antioxydans wenigstens eine Substanz umfasst aus der Gruppe, die aus Tocopherol, Karotin, Selenium, N-Acethylsystein, Pro-bucol und Mischungen davon besteht.

7. Verwendung einer Zusammensetzung gem. den vorangehenden Ansprüchen, die aktive Bestandteile für die Vorbeugung und Behandlung von collagenbedingten degenerativen Erkrankungen umfasst und aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Vitaminen, Pro-Vitaminen und Spurenelementen besteht.

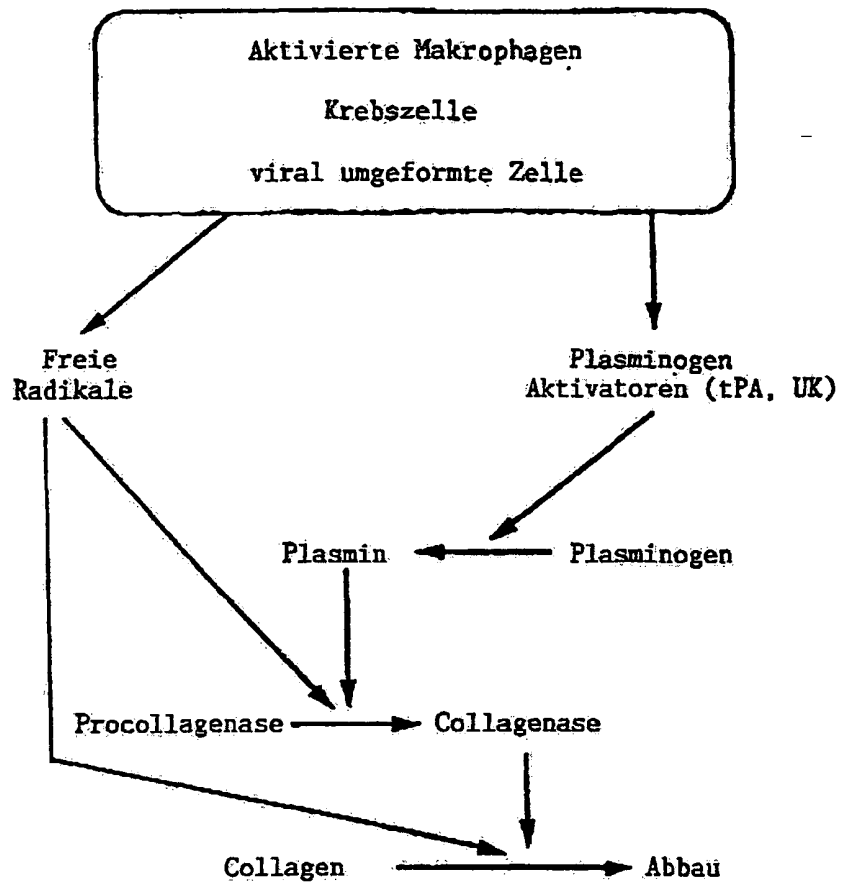
FIGUR

Durch Plasmin verursachte Proteolyse ¹



FIGUR

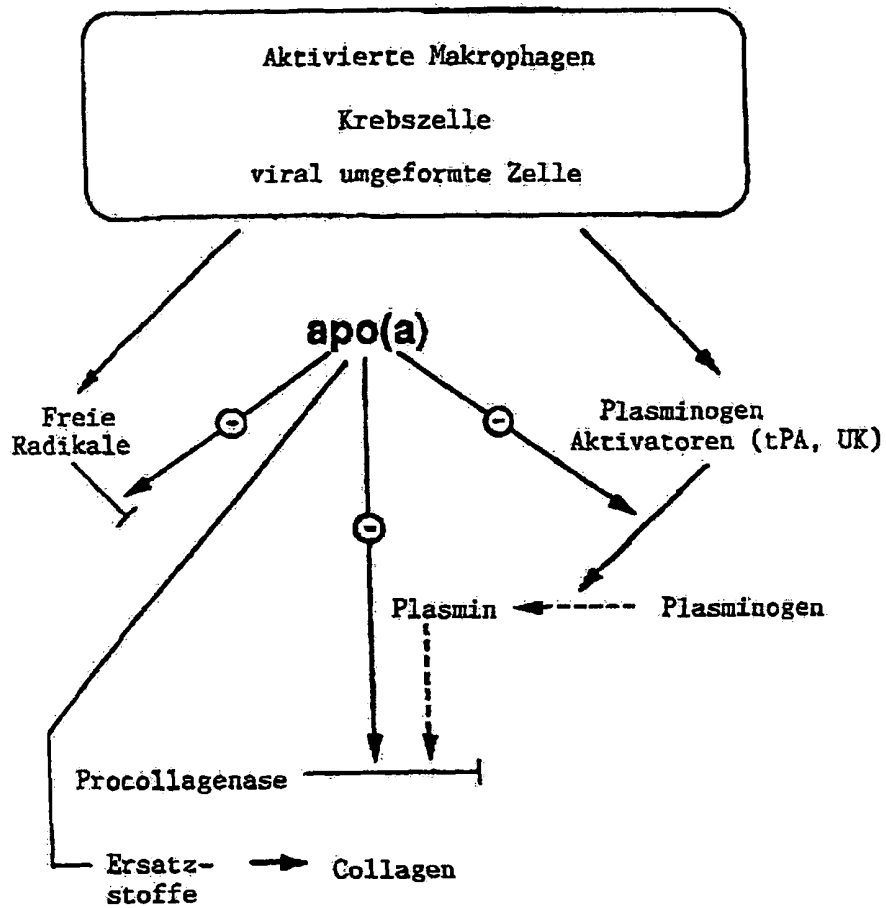
Bahnen der Proliferation von Krankheiten: 2
Durch Plasmin verursachter Abbau
von extrazellulärer Matrix



FIGUR

3

Funktionen des Apoprotein(a) bei der Eindämmung von Krankheiten



FIGUR
4

**Therapeutische Synergismen von
Ascorbat- und Proteasehemmern
bei der Eindämmung von Krankheiten**

