



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
EIDGENÖSSISCHES INSTITUT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(11) **CH 701 576 B1**

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

(51) Int. Cl.: **A61K 31/60** (2006.01)
A61K 36/82 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61K 127/00 (2006.01)
A61K 133/00 (2006.01)
A61K 135/00 (2006.01)

(12) **PATENTSCHRIFT**

(21) Anmeldenummer: 00655/07

(73) Inhaber:
Andreas Bockelmann, Ringstrasse 47
4106 Therwil (CH)

(22) Anmeldedatum: 20.04.2007

(24) Patent erteilt: 15.02.2011

(45) Patentschrift veröffentlicht: 15.02.2011

(72) Erfinder:
Andreas Bockelmann, 4106 Therwil (CH)

(54) **Wirkstoffkombination zur Prophylaxe von okklusiven Gefässkrankheiten und Krebs.**

(57) Ein Cyclooxygenase-Inhibitor, z.B. Acetylsalicylsäure (Aspirin), als Thrombozytenaggregationshemmer, wird mit Grüntee-Extrakt kombiniert, um die alleinige Wirkung von Acetylsalicylsäure mittels anderer Mechanismen zu verbessern. Das Grüntee-Extrakt enthält epigallocatechin-gallat, welches, wie auch Aspirin, die Entstehung von Krebs hemmt.

Beschreibung

Einleitung

[0001] Die vorliegende Wirkstoffkombination dient der Prophylaxe von okklusiven Gefässkrankheiten, insbesondere Herzinfarkt, aber auch Schlaganfall oder Thrombose. Ziel dieser Zusammensetzung von Wirkstoffen ist es, durch verschiedene Mechanismen auf die Pathogenese Einfluss zu nehmen und so die Wirksamkeit der üblichen Therapie zu verbessern, d.h. die Rate von Re-Infarkten und gleichzeitig das Krebsrisiko zu senken.

Stand der Technik

[0002] Zurzeit wird niedrig dosiertes Aspirin (80–100 mg/Tag) zur Prophylaxe von okklusiven Gefässkrankheiten wie Herzinfarkt eingesetzt.

[0003] PCT/CH 99/00482 (resp. WO 021 507) beschreibt Aspirin zusammen mit, unter vielen anderen, EGCG als einem «antioxidativ wirkenden Polyphenol» (Anspruch 6). Aufgrund neuer Erkenntnisse wird nachfolgend ein anderer Mechanismus vorgeschlagen.

Beschreibung der Erfindung

[0004] Die erste Komponente der Wirkstoffkombination ist Aspirin (Acetylsalicylsäure), welches durch Inhibierung der Cyclooxygenase (COX1) bekanntermassen die Thrombozytenaggregation hemmt. Das Aspirin kann als freie Säure vorliegen oder als deren Salz.

[0005] Da aber Aspirin nur zu knapp 50% einen Re-Infarkt zu inhibieren vermag, wird hier vorgeschlagen, Aspirin mit einer therapeutisch wirksamen Dosis von Grüntee-Extrakt zu kombinieren, um dadurch die Wirkung gegenüber der alleinigen Aspirin-Einnahme zu verbessern. Grüntee-Extrakt wirkt nicht durch Inhibierung der Cyclooxygenase, sondern über mindestens drei andere Mechanismen. Der technische Effekt, der durch die Kombination beider Wirkstoffe erwartet wird, ist der, dass ein Re-Infarkt zu einem deutlich höheren Prozentsatz verhindert wird als durch alleinige Aspirin-Verabreichung, was den Patienten zugutekommt und Wettbewerbsvorteile verschafft.

[0006] Das Grüntee-Extrakt der Pflanze Camellia Sinensis enthält Tee-Catechine. Den grössten Anteil bildet dabei (-)-epigallocatechin-3-gallat (EGCG), das auch die beste erfindungsgemässe Wirkung zeigt. EGCG wirkt als Thrombozytenaggregationshemmer, je nach Literaturangaben, von gleich gut wie Aspirin bis sechsmal besser. EGCG ist sehr gut verträglich (besser als Aspirin) und physiologisch unbedenklich.

[0007] Grüntee-Extrakte werden in sehr verschiedenen Prozentsätzen des EGCG-Gehaltes von 10% bis hin zu >90% EGCG gehandelt. Da ausserdem die Wirkung von EGCG, resp. Grüntee-Extrakt, dosisabhängig ist, kann eine eindeutige Mengenangabe für eine therapeutisch wirksame Tagesdosis so nicht gemacht werden. Literaturangaben beziehen sich oft auf eine Spanne von 20–600 mg EGCG pro Tag.

[0008] Reines EGCG gilt erfindungsgemäss auch als Grüntee-Extrakt.

[0009] Eine zweite Eigenschaft von EGCG ist folgende:

Bei Ischemia/Reperfusion, der Okklusion und Wiederaufnahme des Blutflusses durch das Myocardium entstehen entzündliche Schäden, die zu Zelltod durch Apoptosis führen und die Grösse des Infarktes bestimmen. EGCG inhibiert die Phosphorylierung von STAT-1 (Signal Transducers and Activators of Transcription) und dadurch dessen Aktivierung, welche normalerweise als pro-apoptotischer Faktor den Zelltod fördert. Die Infarktgrösse wird mit EGCG beschränkt und die Myocyten erholen sich schneller.

[0010] Eine dritte Eigenschaft von EGCG ist, dass es das Wachstum von *H. pylori* hemmt, des Bakteriums, welches oft als Nebenwirkung von Aspirin auftaucht und Magengeschwüre hervorruft, welche im schlimmsten Fall als Magenkrebs enden könnten.

[0011] Als vierte Eigenschaft von EGCG sei genannt, dass diese Substanz, wie auch Aspirin, die Angiogenese, und damit die Bildung von Krebsgeschwüren hemmt und den meist älteren Patienten nebst reduziertem Infarktrisiko auch noch ein etwas längeres Leben beschert.

Beispiele

[0012] Da Aspirin und Grüntee-Extrakt beides Feststoffe sind, können die Komponenten vermischt und in Kapseln abgefüllt werden oder mit üblichen Tablettierungs-Hilfsstoffen zu Tabletten verpresst werden.

a) eine Kapsel mit einer Tagesdosis enthält beispielsweise 100 mg Aspirin und 350 mg Grüntee-Extrakt mit > 90% EGCG.
b) eine Tagesdosis enthält 80 mg Aspirin und 2000 mg Grüntee-Extrakt mit 10% EGCG. Aufgrund des grossen Volumens wird die Mischung auf mehrere Tabletten verteilt oder als Pulver in heissem Wasser gelöst.

Patentansprüche

1. Wirkstoffkombination zur Prophylaxe von okklusiven Gefässkrankheiten und Krebs bestehend aus: einem Cyclooxygenase-Inhibitor als Thrombozytenaggregationshemmer und einer therapeutisch wirksamen Dosis von Grüntee-Extrakt der Pflanze *Camellia Sinensis*, welches epigallocatechin gallat enthält.
2. Wirkstoffkombination gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Cyclooxygenase-Inhibitor Acetylsalicylsäure oder deren Salz ist.
3. Wirkstoffkombination gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Grüntee-Extrakt 5–99.9% epigallocatechin gallat enthält.