

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : A61K 35/60, 31/355, 31/375, 31/60</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/32210</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 8. Juni 2000 (08.06.00)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/06408</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 1. September 1999 (01.09.99)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 198 55 426.5 2. Dezember 1998 (02.12.98) DE</p> <p>(71)(72) Anmelder und Erfinder: LANGHOFF, Wolfgang [DE/DE]; Robert-Koch-Strasse 15, D-53879 Euskirchen (DE). LAUMANN, Udo [DE/DE]; Viehhofstrasse 7, D-42117 Wuppertal (DE).</p> <p>(74) Anwälte: WEBER, Thomas usw.; Deichmannhaus am Haupt- bahnhof, D-50667 Köln (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: CA, CN, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></p>	
<p>(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING FISH OIL, VITAMIN E AND C AND ACETYLSALICYL ACID AGAINST ARTERIOSCLEROSIS</p> <p>(54) Bezeichnung: PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNG ENTHALTEND FISCHÖL, VITAMIN E UND C UND ACETYLSALICYLSÄURE GEGEN ARTERIOSKLEROSE</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention relates to a pharmaceutical composition containing fish oil, vitamin E and/or the physiologically acceptable derivatives thereof, L ascorbic acid (vitamin C) and/or the physiologically acceptable derivatives thereof and acetylsalicyl for the treatment of arteriosclerosis.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Die Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung umfassend Fischöl, Vitamin E und/oder dessen physiologisch akzeptablen Derivate, L-Ascorbinsäure (Vitamin C) und/oder deren physiologisch akzeptablen Derivate und Acetylsalicylsäure zur Behandlung von Arteriosklerose.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNG ENTHALTEND FISCHÖL, VITAMIN E UND C UND ACETYLSALICYLSÄURE GEGEN ARTERIOSKLEROSE

- 5 Die Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Therapie und Prophylaxe von Arteriosklerose.

Erkrankungen an Arteriosklerose stellen in unserer Gesellschaft einen erheblichen Teil der zu behandelnden Fälle dar. Dadurch entsteht ein nicht unerheblicher volkswirtschaftlicher Schaden durch Krankheitstage und Frühverrentung.

Unter Arteriosklerose versteht man eine mit Verdickung und Verhärtung einhergehende chronische Erkrankung der arteriellen Gefäßwand. Die mit der Arteriosklerose einhergehenden Symptome sind insbesondere schlechte Durchblutung, erhöhter Blutdruck sowie allgemeine Leistungs- und Konzentrationsschwäche. Die verbreitetste Form der Arteriosklerose ist die *Atherosklerose*, die die häufigste Todesursache in den westlichen Industrienationen darstellt. Die Gefäßwandveränderungen führen durch Lipid-Einlagerung, Bindegewebsvermehrung und Verkalkung mit unregelmäßiger Verteilung zur Wandinstabilität, Gefäßverengung und zur Ablagerung von Gerinnseln. Je nach bevorzugter Lokalisation sind Durchblutungsstörungen im Gehirn (cerebrovasculäre Insuffizienz, Schlaganfall), im Herzen (coronare Herzerkrankungen, Herzinfarkt) und in den peripheren Arterien (arterielle Verschlusskrankheit) die Folge. Theorien zur Entstehung der Arteriosklerose beinhalten die chemische, mechanische oder immunologische Störung der Integrität der Gefäßinnenwand, Störung der Wachstumskontrolle von glatten Muskelzellen der Gefäßwand und Beeinträchtigung des Abbaus gealterter Zellbestandteile. Als ursächliche Bedingungen der Arteriosklerose-Entstehung gelten Faktoren, die häufig mit der Arteriosklerose korreliert sind, die sogenannten *Risikofaktoren*. Nach diesem Konzept erhöhen abgesehen von Alter und genetischen Faktoren vor allem Hyperlipidämie, Hypertonie, Zigarettenrauchen, erhöhter Blutzuckerspiegel und Diabetes mellitus, Fettsucht und physische Inaktivität das Erkrankungsrisiko. Das Ziel ärztlicher Bemühungen ist daher die Vorbeugung durch Verminderung der Risikofaktoren und Gesunderhaltung der Gefäße.

Es ist bekannt, daß die tägliche Zufuhr von Fischöl (enthaltend Eicosapentaen- und Docosahexaensäure in Form ihrer Triglyceride) diese Art der Gefäßerkrankungen positiv beeinflusst. Auf diese Fettsäuren wurde man dadurch aufmerksam, daß Eskimos, die viel

Fisch essen, kaum zu Herzerkrankungen neigen, obwohl sie sich hochkalorisch und fettreich ernähren.

Von der Acetylsalicylsäure ist bekannt, das in einer Konzentration von ca. 75mg/Person und Tag eine fördernde Bildung des hocheffizienten, körpereigenen, intrazellularen Radikalfängers Ferritin besitzt. Ferritin ist als cytoprotektives antioxidatives Protein bekannt,
5 das im Zellstoffwechsel freie Eisen-Ionen abfängt und dadurch der sauerstoffabhängigen Radikalbildung entgegenwirkt. Dies führt dazu, daß der Bildung gefäßschädigender Radikale der Katalysator (Eisen-Ionen) entzogen wird.

10 Das US-Patent 5,648,380 beschreibt entzündungshemmende Zusammensetzungen zur Wundheilung, die neben einer entzündungshemmenden Verbindung auch eine Zusammensetzung zur Wundheilung umfassen. Die Zusammensetzung zur Wundheilung umfaßt neben Antioxidantien, wie Vitamin A, Carotin, Vitamin C, Vitamin E und deren Derivate auch eine Mischung aus gesättigten und ungesättigten Fettsäuren. Die ungesättigten
15 Fettsäuren weisen dabei bis zu 3 Doppelbindungen auf. In verschiedenen Ausgestaltungen können die Zusammensetzungen zur Wundheilung noch α -Ketopropionsäure oder ihre Derivate (Pyruvate) oder Milchsäure oder ihre Derivate (Lactate) enthalten. Als entzündungshemmender Wirkstoff werden Nicht-Steroide und Steroide sowie Salicylsäure-Derivate vorgeschlagen. Die beschriebenen Zusammensetzungen werden im Zusammenhang mit einer Vielzahl von therapeutischen Anwendungen beschrieben, jedoch nicht
20 zur Behandlung oder Prophylaxe von Arteriosklerose.

Die FR-A-2720647 beschreibt eine Zusammensetzung zur Verabreichung zur Prophylaxe von Arteriosklerose umfassend Fischöl (90 mg/Tag), Öl der Kerne der schwarzen Johannisbeere (60 mg/Tag), Aspirin (150 mg/Tag), Selen (0,050 mg/Tag), organisch gebundenes Chrom (0,030 mg/Tag), Vitamin E (30 mg/Tag), Vitamin B3 (20 mg/Tag) und Cystin (25 mg/Tag). Besonders nachteilig bei dieser bevorzugten Zusammensetzung ist, daß die vorgeschlagene tägliche Dosierung von Aspirin (150 mg/Tag) so hoch ist, daß eine Einnahme über einen längeren Zeitraum hinweg nicht ohne negative Folgen für den Magen
30 bleibt.

Es war nun eine Aufgabe der Erfindung, eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Verfügung zu stellen, welche in ihrer Wirkung bei der Behandlung und Prophylaxe von Arteriosklerose verbessert ist.

Im einzelnen betrifft die vorliegende Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung umfassend

- (a) Fischöl
- (b) Vitamin E und/oder seine physiologisch akzeptablen Derivate,
- 5 (c) L-Ascorbinsäure (Vitamin C) und/oder seine physiologisch akzeptablen Derivate und
- (d) Acetylsalicylsäure.

Die erfindungsgemäße Zusammensetzung enthält weder α -Ketopropionsäure oder Pyruvate noch Milchsäure oder Lactate.

In einer bevorzugten Ausgestaltung ist die pharmazeutische Zusammensetzung dadurch gekennzeichnet, daß sie zusätzlich (e) L-Prolin und/oder (f) L-Lysin enthält.

15 Bevorzugt betrifft die Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung umfassend

- (a) 60 bis 70 Gew.-% Fischöl
- (b) 17,5 bis 23 Gew.-% Vitamin E und/oder seine physiologisch akzeptablen Derivate
- (c) 11 bis 13 Gew.-% Vitamin C und/oder seine physiologisch akzeptablen Derivate
- 20 und
- (d) 1,5 bis 4 Gew.-% Acetylsalicylsäure,

bezogen auf die Zusammensetzung bestehend aus (a), (b), (c) und (d), enthält.

In einer weiter bevorzugten Ausgestaltung umfaßt die erfindungsgemäße Zusammensetzung, bezogen auf 100 Gew.-Teile der Zusammensetzung (a) bis (d), (e) 5 bis 30 Gew.-Teile L-Prolin und/oder (f) 5 bis 30 Gew.-Teile L-Lysin.

Es wurde überraschend gefunden, daß die Kombination der Wirkstoffe (a) bis (d) bei der Therapie und Prophylaxe von Arteriosklerose gegenüber den einzelnen Hauptbestandteilen Fischöl, Vitamin E und Vitamin C und/oder der physiologisch akzeptablen Derivate von Vitamin E bzw. C sowie Acetylsalicylsäure stark verbessert ist. Eine weitere Verbesserung der Wirksamkeit wird gefunden, wenn die Zusammensetzung außerdem L-Prolin und/oder L-Lysin enthält.

Bekanntermaßen enthalten Fischöle die ω -3-ungesättigte Fettsäuren, Eicosapentaensäure (EPA; 20:5, n-3) und Docosahexaensäure (DHA; 22:6, n-3) in Form ihrer jeweiligen Triglyceride, regelmäßig als Gemisch der Triglyceride.

- 5 Die erfindungsgemäß eingesetzten Fischöle enthalten die Triglyceride der Eicosapentaensäure und der Docosahexaensäure in gereinigter Form in Anteilen von bis zu 40 Gew.-%, vorzugsweise 10 bis 35 Gew.-%, besonders bevorzugt 15 bis 35 Gew.-%. Geeignete, bereits gereinigte und gegebenenfalls aufkonzentrierte Fischöle sind im Handel erhältlich [z.B. Ameu® (18 Gew.-% EPA und 12 Gew.-% DHA) oder Bilatin® (14 Gew.-%
- 10 EPA und 10 Gew.-% DHA)]. Bevorzugte Fischöle sind insbesondere Lachsöl, Makrelenöl, Sardinenöl oder Sardellenöl. Die erfindungsgemäße Zusammensetzung ist frei von Lebertran. Die erfindungsgemäße Zusammensetzung enthält vorzugsweise bis zu 65 Gew.-% Fischöl.
- 15 Das Vitamin E wird in reiner Form und/oder in Form seiner physiologisch akzeptablen Derivate eingesetzt. Die erfindungsgemäße Zusammensetzung enthält 17,5 bis 23 Gew.-%, vorzugsweise 15% bis 20% Gew.-% des Vitamin E, bezogen auf die Zusammensetzung, bestehend aus (a) bis (d). Bevorzugte physiologisch akzeptable Derivate sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Vitamin E-Acetat und Vitamin E-Nicotinat.
- 20 Vitamin C wird in Reinform und/oder in Form seiner physiologisch akzeptablen Derivate eingesetzt. Die erfindungsgemäße Zusammensetzung enthält 11 bis 13 Gew.-%, vorzugsweise 12 Gew.-% Vitamin C und/oder die oben genannten Derivate bezogen auf die Zusammensetzung, bestehend aus (a) bis (d). Bevorzugte physiologisch akzeptable Derivate der L-Ascorbinsäure sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus deren C₁₂-C₂₂-Carbonsäureester, Natrium-, Kalium-, und Magnesium L-Ascorbat. Die Carbonsäureester-Gruppe bildende C₁₂-C₂₂-Carbonsäure ist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Laurin-, Myristin-, Palmitin-, Stearin-, Arachin- und Behensäure.
- 25 Acetylsalicylsäure (Aspirin, ASS) kann in Reinform und/oder als magensaftresistente und/oder als Retard-Form eingesetzt werden. Die erfindungsgemäße Zusammensetzung umfaßt 1,5 bis 4 Gew.-% ASS, vorzugsweise 2 bis 3,5 Gew.-%, bezogen auf die Zusammensetzung bestehend aus (a) bis (d).
- 30 Vorzugsweise wird ASS in Form einer magensaftresistenten Formulierung eingesetzt,
- 35 also einer Formulierung, die den Wirkstoff nicht im Magen, sondern erst im Dünndarm

freisetzt, z.B. in Form einer üblichen, aus dem Stand der Technik bekannten mikroverkapselten Darreichungsform.

Die erfindungsgemäße Zusammensetzung ist zur oralen Verabreichung bestimmt und kann demgemäß in Form eines Puders, einer Tablette, eines Dragees, einer Kapsel, einer Lösung, eines Konzentrates, eines Sirups, einer Suspension, eines Gels oder in Form einer Dispersion vorliegen. Des weiteren kann es in einer Retard-Form auch bezüglich einzelner Bestandteile bzw. in einer magensaftresistenten Formulierung auch bezüglich einzelner Bestandteile vorliegen.

10

Die erfindungsgemäße Zusammensetzung wird im allgemeinen vorzugsweise so dosiert, daß die Gesamtmenge der dem Körper zugeführten Menge an Fischöl (a) bei der Therapie zwischen 1000 und 2000 mg/Tag, vorzugsweise 1200 bis 1800 mg, besonders bevorzugt 1400 bis 1600 mg pro Tag (und Person mit einem Körpergewicht von 75 kg) liegt. Zur Prophylaxe sind Dosierungen von 1000 bis 1400 mg/Tag ausreichend und bevorzugt. Die mengenmäßigen Anteile der Bestandteile (b) bis (d) können auf Basis der Menge Fischöl auf der Grundlage ihrer oben genannten prozentualen Anteile berechnet werden.

15

Die erfindungsgemäße Zusammensetzung kann in mehreren Einzeldosierungen über den Tag hinweg verabreicht werden. Darüber hinaus ist es auch möglich, die Komponenten (a) bis (d) nicht nur im Gemisch, sondern auch einzeln zu verabreichen.

20

Hierzu kann die Wirkstoffkombination in einer Anordnung zur Verfügung gestellt werden, in der die Einzelkomponenten getrennt voneinander vorliegen und vor Verabreichung gemischt oder getrennt voneinander verabreicht werden können (Kit-of-Parts).

25

Die erfindungsgemäße Zusammensetzung kann ferner in physiologisch verträglichen Mengen noch zusätzlich und unabhängig voneinander Coenzym Q, Beta-Carotin, biologisch wirksames Selen, ein oder mehrere wasserlösliche Vitamine, physiologisch wertvolle Elemente, Knoblauch- und/oder Weissdorn-Extrakt sowie zur Formulierung (Galenik) üblicherweise gängige Bestandteile enthalten. In einer bevorzugten Ausführungsform ist die erfindungsgemäße Zusammensetzung frei von Vitamin A und Vitamin K.

30

Lediglich beispielhaft sei erwähnt, daß die erfindungsgemäße Zusammensetzung, bezogen auf 100 Gew.-Teile der Zusammensetzung bestehend aus (a), (b), (c) und (d), außerdem unabhängig voneinander enthalten kann:

35

- 5
- 0,1 bis 1 Gew.-Teile, vorzugsweise 0,4 bis 0,8 Gew.-Teile Coenzym Q;
 - 0,1 bis 1 Gew.-Teile, vorzugsweise 0,4 bis 0,8 Gew.-Teile Beta-Carotin;
 - 1×10^{-3} bis 3×10^{-3} Gew.-Teile, vorzugsweise $1,3 \times 10^{-3}$ bis $2,7 \times 10^{-3}$ Gew.-Teile biologisch wirksames Selen;
 - ein oder mehrere der wasserlöslichen Vitamine Thiamin, Riboflavin, Niacin, Pyridoxin, Panthotensäure, Biotin, Cobalamin und Folsäure, insbesondere in den nachfolgenden Gewichtsteilen:

Vitamine	von	bis	bevorzugt von	bevorzugt bis
Thiamin	0,1	0,5	0,11	0,21
Riboflavin	0,1	0,5	0,11	0,21
Niacin	1	5	1,1	2,1
Pyridoxin	1	5	1,1	2,1
Pantothersäure	0,4	1,2	0,5	1
Biotin	6×10^{-3}	2×10^{-2}	8×10^{-3}	$1,2 \times 10^{-2}$
Cobalamin	1×10^{-4}	5×10^{-4}	2×10^{-4}	4×10^{-4}
Folsäure	1×10^{-2}	5×10^{-2}	2×10^{-2}	4×10^{-2}

10

- ein oder mehrere der Elemente in seiner physiologisch verträglichen Form ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Magnesium, Eisen, Kupfer, Iod, Mangan, Zink, Molybdän und Chrom, insbesondere in den nachfolgenden Gewichtsteilen:

Element	von	bis	bevorzugt von	bevorzugt bis
Mg	3	10	4	9
Fe	0,01	0,1	0,02	0,4
Cu	0,01	0,1	0,02	0,4
I	2×10^{-3}	9×10^{-3}	4×10^{-3}	8×10^{-3}
Mn	0,03	0,2	0,05	0,11
Zn	0,01	0,6	0,02	0,5
Mo	5×10^{-4}	4×10^{-3}	1×10^{-3}	3×10^{-3}
Cr	5×10^{-4}	4×10^{-3}	1×10^{-3}	3×10^{-3}

15

- sowie weitere übliche Bestandteile, wie Antioxidantien, Dispersions- und/oder Suspensionsmittel und weitere, für die Galenik üblichen Hilfsmittel, wie beispielsweise

Geschmacksstoffe, Farbstoffe, Verdicker und gängige physiologisch unbedenkliche Trennmittel.

5 Bevorzugt als Zusatz zur Zusammensetzung bestehend aus den Komponenten (a), (b), (c) und (d) sowie gegebenenfalls (e) und/oder (f) ist eine Kombination bestehend aus Betacarotin, Coenzym Q, Carnitin, Thiamin, Riboflavin, Niacin, Pyridoxin, Biotin, Cobalamin, Folsäure, Magnesium, Kupfer, Mangan, Zink, Molybdän und Chrom, jeweils in den oben angegebenen Anteilen.

10 Die erfindungsgemäße Zusammensetzung kann ferner, bezogen auf 100 Gew.-Teile der Zusammensetzung bestehend aus (a), (b), (c) und (d), enthalten:

- 0,1 bis 1 Gew.-Teile, vorzugsweise 0,2 bis 0,8 Gew.-Teile Knoblauchextrakt;
 - 0,1 bis 1 Gew.-Teile, vorzugsweise 0,2 bis 0,8 Gew.-Teile Weissdorn-Extrakt;
- oder
- 15 - 0,1 bis 2 Gew.-Teile, vorzugsweise 0,2 bis 1,8 Gew.-Teile von Kombinationen aus Knoblauch- und Weissdorn-Extrakt.

20 Die oben beschriebene pharmazeutische Zusammensetzung kann zur Prophylaxe und/oder Therapie von Arteriosklerose im menschlichen Körper eingesetzt werden. Die erfindungsgemäße Zusammensetzung kann in Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln, zur Behandlung und/oder Prophylaxe der oben genannten Erkrankung unter Verwendung dieser Zusammensetzung eingesetzt werden und kann dann in den oben genannten Dosierungen zur Anwendung kommen.

25 Für die erfindungsgemäße Zusammensetzung wird überraschenderweise gefunden, daß die Kombination von Fischöl, Vitamin E, Vitamin C und/oder der physiologisch akzeptablen Derivate von Vitamin E bzw. C sowie Acetylsalicylsäure zu einer Wirkung gegen Arteriosklerose führt, die weit über das zu erwartende Maß hinausgeht, d.h. zu einem synergistischen Effekt führt.

30 Die Gabe von Fischöl, Vitamin E, Vitamin C und/oder der physiologisch akzeptablen Derivate von Vitamin E bzw. C sowie Acetylsalicylsäure in Kombination mit L-Lysin und/oder L-Prolin führte zu einem Effekt, der im Vergleich zur Gabe der Einzelkomponenten noch weiter verstärkt ist, manifestiert, neben einer verbesserten Durchblutung und erniedrigtem Blutdruck, durch langfristig höhere Mobilität sowie verbesserter Konzentrations- und Leistungssteigerung.

35

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen sind also als Mittel zur Behandlung und Therapie von Arteriosklerose besonders geeignet.

Beispiele:

5

Für die nachfolgenden Beispiele wurden die jeweiligen Gaben über 25 Wochen 30 Versuchspersonen verabreicht.

Verglichen wurden die Wirkungen folgender Formulierungen bei 30 Personen
10 (Körpergewicht etwa 75 kg +/- 10 %), die primär an Arteriosklerose leiden:

A) 100 mg Acetylsalicylsäure (ASS, handelsüblich)

B) 1500 mg Lachsöl (Ameu® - Kapseln zu 500 mg Fischöl)

15

C) 100 mg ASS
400 mg Vitamin E (handelsüblich)

D) 150 mg ASS
30 mg Vitamin E
150 mg Lachsöl

20

E) 90 mg ASS
300 mg Vitamin C (handelsüblich)

25

1500 mg Lachsöl

F) 90 mg ASS
300 mg Vitamin C
400 mg Vitamin E

30

1500 mg Lachsöl

G) Zusammensetzung F) plus 600 mg L-Lysin und 300 mg L-Prolin

Die Verabreichung der o.a. Gesamtmengen erfolgte jeweils täglich, gegebenenfalls in
35 Einzeldosen über einen Zeitraum von 25 Wochen. In einer Bewertung (1 = sehr gut, 2 = gut, 3 = befriedigend, 4 = ausreichend, 5 = kaum spürbar, 6 = keine Linderung, 6' = Ab-

bruch der Testreihe) hatten die Versuchspersonen die Wirkung der obigen Zusammensetzungen wie folgt beschrieben:

Bewertung

5

Zusammensetzung	A	B	C	D	E	F	G
Person							
1	5	4	4	2	2	2	2
2	4	3	4	3	2	2	1
3	6	2	4	4	2	2	2
4	3	4	3	2	2	2	2
5	5	4	3	3	4	3	1
6	5	3	5	2	2	3	3
7	4	3	5	3	2	1	4
8	2	3	4	6	3	2	2
9	5	4	3	3	3	2	1
10	6	2	3	2	3	2	2
11	4	3	3	3	2	2	1
12	5	3	3	6	3	2	1
13	5	3	3	6	4	3	2
14	4	4	3	3	3	1	2
15	4	5	3	3	2	3	1
16	3	4	3	3	3	3	1
17	3	4	5	3	4	3	2
18	4	4	4	4	3	2	2
19	5	3	4	2	3	2	2
20	5	3	3	3	3	2	2
21	5	5	3	4	3	3	1
22	6	5	4	4	3	2	2
23	6	6	4	4	3	2	1
24	5	4	3	6	3	2	1
25	5	4	4	3	3	2	2
26	6	6	3	6	3	3	3
27	4	5	2	3	3	2	2
28	6	5	2	2	3	2	1
29	5	4	3	6	3	3	2
30	4	4	2	3	4	2	2

Es wurde jeweils gefunden, daß eine orale Gabe von den Zusammensetzungen A, B, C und F einen geringeren Effekt (Durchblutung, Blutdruck, Mobilität sowie Konzentrations- und Leistungsfähigkeit) zeigte als eine Gabe von G.

- 5 Eine Verabreichung von D führte wegen gastrointestinaler Beschwerden zu einem vorzeitigen Abbruch der Testreihe. Derartige Nebenwirkungen konnten in den anderen aufgeführten erfindungsgemäßen Testreihen nicht beobachtet werden.

10 Die Versuchsreihe E zeigte eine geringfügig bessere Wirkung als die Testreihen A, B, C zuvor.

Die Kombination F zeigte gegenüber den Kombinationen A bis E eine verbesserte Wirkung, die Kombination G zeigt gegenüber der Kombination F eine noch stärker verbesserte Wirkung.

Patentansprüche:

1. Pharmazeutische Zusammensetzung umfassend
 - (a) Fischöl,
 - 5 (b) Vitamin E und/oder seine physiologisch akzeptablen Derivate,
 - (c) L-Ascorbinsäure (Vitamin C) und/oder seine physiologisch akzeptablen Derivate und
 - (d) Acetylsalicylsäure.
- 10 2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie zusätzlich
 - (e) L-Prolin und/oder
 - (f) L-Lysinenthält.
- 15 3. Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die physiologisch akzeptablen Derivate des Vitamin E ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Vitamin E-Acetat und Vitamin E-Nicotinat.
- 20 4. Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die physiologisch akzeptablen Derivate der L-Ascorbinsäure ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus deren C₁₂-C₂₂ Carbonsäureester, Natrium-, Kalium- und Magnesium-L-Ascorbat.
- 25 5. Zusammensetzung nach irgend einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Fischöl Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA) oder deren Gemische in Form ihrer Triglyceride enthält.
- 30 6. Zusammensetzung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Fischöl 10 - 40 Gew.-% Eicosapentaensäure und Docosahexaensäure in Form ihrer Triglyceride, bezogen auf das Fischöl, enthält.
7. Zusammensetzung nach irgend einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Fischöl ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Lachsöl, Makrelenöl, Sardinenöl und Sardellenöl.

8. Zusammensetzung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die C₁₂-C₂₂ Carbonsäureester-Gruppe bildende Carbonsäure ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Laurin-, Myristin-, Palmitin-, Stearin-, Arachin- und Behensäure.

5 9. Zusammensetzung nach irgend einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Zusammensetzung

(a) 60 bis 70 Gew.-% Fischöl

(b) 17,5 bis 23 Gew.-% Vitamin E und/oder seine physiologisch akzeptablen Derivate

(c) 11 bis 13 Gew.-% Vitamin C und/oder seine physiologisch akzeptablen Derivate,
10 und

(d) 1,5 bis 4 Gew.-% Acetylsalicylsäure,

bezogen auf die Zusammensetzung bestehend aus (a), (b), (c) und (d), enthält.

15 10. Zusammensetzung nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß sie jeweils 5 Gew.-Teile bis 30 Gew.-Teile L-Prolin und/oder L-Lysin, bezogen auf 100 Gew.-Teile der Zusammensetzung bestehend aus (a) bis (d), enthält.

20 11. Zusammensetzung nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Zusammensetzung ferner Coenzym Q, Beta-Carotin, biologisch wirksames Selen, ein oder mehrere wasserlösliche Vitamine, ein oder mehrere Elemente in ihrer physiologisch akzeptablen Form, oder Gemische dieser Komponenten enthält.

25 12. Zusammensetzung nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß sie zusätzlich Knoblauch-Extrakt und/oder Weissdorn-Extrakt enthält.

30 13. Zusammensetzung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Gesamtmenge an Knoblauch-Extrakt und/oder Weissdorn-Extrakt in der pharmazeutischen Zusammensetzung 0,1 bis 2,0 Gew.-Teile, bezogen auf 100 Gew.-Teile der Zusammensetzung bestehend aus (a), (b), (c) und (d) enthält.

14. Mittel umfassend die Zusammensetzung nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 13 zur Therapie und Prophylaxe von Arteriosklerose.

35 15. Verwendung der Zusammensetzung wie in irgendeinem der Ansprüche 1 bis 13 definiert zur Therapie und Prophylaxe von Arteriosklerose.

16. Verwendung der Zusammensetzung wie in irgendeinem der Ansprüche 1 bis 13 definiert zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Arteriosklerose.
- 5 17. Verfahren zur Behandlung von Arteriosklerose, gekennzeichnet durch Verabreichung der Zusammensetzung gemäß irgendeinem der Ansprüche 1 bis 13 in einer Dosierung von 1400 bis 2000 mg Fischöl pro Person und Tag.
- 10 18. Verfahren zur Prophylaxe von Arteriosklerose, gekennzeichnet durch Verabreichung der Zusammensetzung gemäß irgendeinem der Ansprüche 1 bis 13 in einer Dosierung von 1000 bis 1400 mg Fischöl pro Person und Tag.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 99/06408

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K35/60 A61K31/355 A61K31/375 A61K31/60

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>SIMON H B: "PATIENT-DIRECTED, NONPRESCRIPTION APPROACHES TO CARDIOVASCULAR DISEASE" ARCHIVES OF INTERNAL MEDICINE, vol. 154, 24 October 1994 (1994-10-24), pages 2283-2296, XP002051976 page 2284, column 2, paragraph 2 page 2287, column 2 page 2289</p>	1-18
Y	<p>SOEYLAND, ELISABETH ET AL: "Very long chain n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids inhibit proliferation of human T-lymphocytes in vitro" EUR. J. CLIN. INVEST. (1993), 23(2), 112-21, XP000878879 page 117, column 2; tables 7,10</p>	1-18
	-/--	

Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

<p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>
--	--

Date of the actual completion of the international search 15 February 2000	Date of mailing of the international search report 28/02/2000
--	---

Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Gonzalez Ramon, N
--	--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 99/06408

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>KHALFOUN B ET AL: "Docosahexaenoic and eicosapentaenoic acids inhibit human lymphoproliferative responses in vitro but not the expression of T cell surface activation markers." SCANDINAVIAN JOURNAL OF IMMUNOLOGY, (1996 MAR) 43 (3) 248-56. , XP000878923 abstract page 251, paragraph 1; figure 4</p>	1-18
Y	<p>BRUDE I R ET AL: "Peroxidation of LDL from combined -hyperlipidemic male smokers supplied with omega-3 fatty acids and antioxidants." ARTERIOSCLEROSIS, THROMBOSIS, AND VASCULAR BIOLOGY, (1997 NOV) 17 (11) 2576-88. , XP000878909 abstract page 2585, column 2</p>	1-18
T	<p>FOEGH M L ET AL: "Free radicals, arachidonic acid metabolites, and nutrition." JPEN. JOURNAL OF PARENTERAL AND ENTERAL NUTRITION, (1990 SEP-OCT) 14 (5 SUPPL) 218S-222S. REF: 23 , XP000878920 page 220S, line 16-22</p>	1-18
X	<p>FR 2 761 887 A (ASMAR ROLAND) 16 October 1998 (1998-10-16) abstract page 4 -page 6 page 11</p>	1-18
Y	<p>WO 98 47376 A (VIVA AMERICA MARKETING INC) 29 October 1998 (1998-10-29) abstract; claims 1,16-18; examples 1-4</p>	1-18
A	<p>EP 0 699 437 A (PROSPA BV) 6 March 1996 (1996-03-06) abstract; claims 1,3; examples 1,2,4,5</p>	1-18
A	<p>EP 0 273 407 A (ROSHDY ISMAIL) 6 July 1988 (1988-07-06) abstract; examples 7,8,12,15,16</p>	1-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No
PCT/EP 99/06408

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2761887 A	16-10-1998	NONE	
WO 9847376 A	29-10-1998	AU 7126898 A	13-11-1998
EP 0699437 A	06-03-1996	IT 1274734 B	24-07-1997
		DE 69506642 D	28-01-1999
		DE 69506642 T	22-07-1999
		DE 699437 T	07-11-1996
		JP 8175988 A	09-07-1996
		US 5776978 A	07-07-1998
EP 0273407 A	06-07-1988	DE 3644677 A	14-07-1988
		AT 110274 T	15-09-1994
		DE 3750426 D	29-09-1994

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 99/06408

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES		
IPK 7 A61K35/60 A61K31/355 A61K31/375 A61K31/60		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 A61K		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	SIMON H B: "PATIENT-DIRECTED, NONPRESCRIPTION APPROACHES TO CARDIOVASCULAR DISEASE" ARCHIVES OF INTERNAL MEDICINE, Bd. 154, 24. Oktober 1994 (1994-10-24), Seiten 2283-2296, XP002051976 Seite 2284, Spalte 2, Absatz 2 Seite 2287, Spalte 2 Seite 2289	1-18
Y	SOEYLAND, ELISABETH ET AL: "Very long chain n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids inhibit proliferation of human T-lymphocytes in vitro" EUR. J. CLIN. INVEST. (1993), 23(2), 112-21, XP000878879 Seite 117, Spalte 2; Tabellen 7,10	1-18
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/>	Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen	<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie
<p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem Internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem Internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>		
Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche		Absenddatum des Internationalen Recherchenberichts
15. Februar 2000		28/02/2000
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3018		Bevollmächtigter Bediensteter Gonzalez Ramon, N

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>KHALFOUN B ET AL: "Docosahexaenoic and eicosapentaenoic acids inhibit human lymphoproliferative responses in vitro but not the expression of T cell surface activation markers." SCANDINAVIAN JOURNAL OF IMMUNOLOGY, (1996 MAR) 43 (3) 248-56. , XP000878923 Zusammenfassung Seite 251, Absatz 1; Abbildung 4</p>	1-18
Y	<p>BRUDE I R ET AL: "Peroxidation of LDL from combined -hyperlipidemic male smokers supplied with omega-3 fatty acids and antioxidants." ARTERIOSCLEROSIS, THROMBOSIS, AND VASCULAR BIOLOGY, (1997 NOV) 17 (11) 2576-88. , XP000878909 Zusammenfassung Seite 2585, Spalte 2</p>	1-18
T	<p>FOEGH M L ET AL: "Free radicals, arachidonic acid metabolites, and nutrition." JPEN. JOURNAL OF PARENTERAL AND ENTERAL NUTRITION, (1990 SEP-OCT) 14 (5 SUPPL) 218S-222S. REF: 23 , XP000878920 Seite 220S, Zeile 16-22</p>	1-18
X	<p>FR 2 761 887 A (ASMAR ROLAND) 16. Oktober 1998 (1998-10-16) Zusammenfassung Seite 4 -Seite 6 Seite 11</p>	1-18
Y	<p>WO 98 47376 A (VIVA AMERICA MARKETING INC) 29. Oktober 1998 (1998-10-29) Zusammenfassung; Ansprüche 1,16-18; Beispiele 1-4</p>	1-18
A	<p>EP 0 699 437 A (PROSPA BV) 6. März 1996 (1996-03-06) Zusammenfassung; Ansprüche 1,3; Beispiele 1,2,4,5</p>	1-18
A	<p>EP 0 273 407 A (ROSHDY ISMAIL) 6. Juli 1988 (1988-07-06) Zusammenfassung; Beispiele 7,8,12,15,16</p>	1-18

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 99/06408

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
FR 2761887 A	16-10-1998	KEINE	
WO 9847376 A	29-10-1998	AU 7126898 A	13-11-1998
EP 0699437 A	06-03-1996	IT 1274734 B	24-07-1997
		DE 69506642 D	28-01-1999
		DE 69506642 T	22-07-1999
		DE 699437 T	07-11-1996
		JP 8175988 A	09-07-1996
		US 5776978 A	07-07-1998
EP 0273407 A	06-07-1988	DE 3644677 A	14-07-1988
		AT 110274 T	15-09-1994
		DE 3750426 D	29-09-1994