



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
EIDGENÖSSISCHES INSTITUT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(11) **CH 719 229 B1**

(51) Int. Cl.: **A61P 31/12** (2006.01)
A61K 36/28 (2006.01)

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

(12) **PATENTSCHRIFT**

(21) Anmeldenummer:	070691/2021	(73) Inhaber:	A.Vogel AG, Grünaustrasse 9325 Roggwil TG (CH)
(22) Anmeldedatum:	09.12.2021	(72) Erfinder:	Stephan Pleschka, 135392 Giessen (DE) Roman Weishaupt, 9325 Roggwil (CH) Selvarani Vimalanathan, V6T 1Z4 Vancouver (CA) Serena Delbue, 20133 Mailand (IT) Roland Schoop, 9325 Roggwil (CH)
(43) Anmeldung veröffentlicht:	15.06.2023	(74) Vertreter:	RENTSCH PARTNER AG, Kirchenweg 8 Postfach 8034 Zürich (CH)
(24) Patent erteilt:	15.04.2025		
(45) Patentschrift veröffentlicht:	15.04.2025		

(54) **Zusammensetzung zur Prävention und/oder Behandlung viraler Zoonosen, inklusive SARS-CoV-2 und deren Varianten.**

(57) Die vorliegende Erfindung betrifft eine Zusammensetzung zur Verwendung bei der Prävention und/oder Behandlung zoonotischer viraler Infektionskrankheiten, wobei die zoonotischen viralen Infektionskrankheiten durch membranumhüllte Viren ausgelöst werden. Die Zusammensetzung umfasst mindestens ein Extrakt aus einer Echinacea Art.

Beschreibung**TECHNISCHES GEBIET**

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft eine Zusammensetzung zur Prävention und/oder Behandlung zoonotischer viraler Infektionskrankheiten, also Infektionserkrankungen, die durch Viren ausgelöst werden, welche von Tieren auf den Menschen übergehen, inklusive SARS-CoV-2 und deren Varianten.

[0002] Es ist bekannt, dass Tiere wie Kamele oder die Fledermaus ein Reservoir für neuartige Viren bilden und diese bei Verzehr oder engem Kontakt auf den Menschen übergehen können (Zoonosis). Da es sich hier um Viren handelt, welche unserem Immunsystem unbekannt sind, fehlen effiziente Abwehrreaktionen, welche den viralen Infekt eindämmen könnten. Die ungehinderte Verbreitung dieser Viren im Körper kann schwere Krankheitssymptome wie hohes Fieber, Lungenentzündung, Lungenödemen, hämorrhagischen Pneumonien, dem acute respiratory distress syndrome (ARDS), Sepsis, Atemnot, Kurzatmigkeit auslösen und wie bei Coronaviren (z.B. SARS-CoV-2) beobachtet sogar zum Lungenversagen, Herzstillstand und Tod führen.

[0003] Eine besonders grosse Gefahr geht von neuartigen Coronavirusstämmen, aber auch von Influenzaviren aus, da diese eine sehr hohe Wandlungsfähigkeit durch Mutationen aufweisen, wodurch sie der Immunabwehr entgehen und sich ungebremst im respiratorischen Trakt, in den Lungen, und dann im ganzen Körper vermehren können (Viraemie).

[0004] Zur Prävention von COVID-19 wurden Impfstoffe entwickelt, die teilweise auf mRNA-Technik basieren, und knapp 2 Jahre nach Charakterisierung von SARS-CoV-2, dem Severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2, ist eine Mehrheit der Menschen in westlichen Ländern geimpft. Dennoch gelingt es dem Coronavirus, durch Mutationen dieser gewonnenen Immunität zu entgehen, weil die gebildeten Antikörper die veränderten Viren schlechter erkennen und neutralisieren können. Verschiedene Coronavirus Varianten (beispielsweise alpha, beta, gamma, delta und Omicron) sind durch Mutationen entstanden, welche den Bevölkerungsschutz durch die Impfung herabsetzen. Diese Mutanten werden Variants of Concern (VOC's) genannt und werden als besonders gefährlich eingestuft. Zudem ist bekannt, dass der Impfschutz mit der Zeit nachlässt und 6 Monate nach Immunisierung nur noch etwa 50% an Infektionsschutz bietet.

[0005] Eine Lösung für den nachlassenden Immunschutz bietet die Auffrischungsimpfung. Diese löst die Problematik von Mutationen jedoch nicht, oder nur bedingt. Es ist anzunehmen, dass das SARS-CoV-2 Virus weiterhin mutieren wird und der Immunität durch Impfung immer mehr entgehen wird. Einem Aufruf des British Medical Journal folgend, soll die Forschung und Entwicklung von weiteren antiviral wirkenden Präparaten intensiviert werden Stokel-Walker C. British Medical Journal. 2021; 374:n216. Diese sollten möglichst unspezifisch wirken, also eine Vielzahl an Virusvarianten inhibieren, um die Wandelbarkeit des Virus zu kontrollieren. Es ist realistisch, anzunehmen, dass künftige Zoonosen durch Coronaviren oder auch Influenza folgen werden, für die keine Impfstoffe bereitstehen werden und welche ähnlich wie SARS-CoV-2 einen grossen volkswirtschaftlichen und gesundheitlichen Schaden verursachen werden.

[0006] Die Entwicklung und behördliche Zulassung von Mitteln zur Therapie viralen Zoonosen eilt dem Auftreten und Fortschreiten einer Zoonose zu einer Pandemie häufig hinterher. Es besteht deshalb eine grosse Notwendigkeit, Mittel bereitzustellen, um virale Zoonosen einzudämmen. In Zusammenhang mit der COVID-19-Pandemie stellen SARS-CoV-2 Impfungen zusammen mit hygienischen und behördlich angeordneten Massnahmen, wie Händewaschen, Social Distancing, Quarantäne oder Lock-down, die einzigen Mittel zur Prävention, respektive zur Eindämmung der Weiterverbreitung des Virus dar. Die hohe Mutationsrate und Wandelbarkeit von Corona- und Influenzaviren, die rasch nachlassende Immunität und logistisch-organisatorische Hürden bei der Verabreichung der Auffrischungsimpfung stellen mittel- bis langfristig grosse, grundsätzliche Hürden bei der Eindämmung der COVID-19 Pandemie aber auch künftigen Epi- und Pandemien dar.

[0007] Präparate, welche Extrakte oder Presssäfte aus Echinacea enthalten, sind bekannt und werden traditionell zur Prävention und akuten Behandlung von Erkältungen eingenommen. Diese traditionelle Anwendung beschränkt sich jedoch auf die Selbstmedikation verhältnismässig wenig komplexer Erkrankungen mittels rezeptfreier Medikamente und schliesst die komplexen und potentiell letalen Krankheitsbilder von Zoonosen nicht mit ein.

[0008] Daten zur Wirksamkeit von Echinacea purpurea bei der Prävention und Behandlung von Erkältungen sind gemischt und beziehen sich vornehmlich auf die bereits bekannten Krankheitskeime wie Rhinoviren, Respiratorische Synzytial Viren, Parainfluenza oder endemische Coronaviren (CoV) (Karsch-Völk M, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Feb 20;2(2)). Letztere beinhalten die Stämme CoV-NL63, OC43 oder 229E, welche üblicherweise laufende Nase, Husten oder Halsschmerzen auslösen, aber kaum mit systemischen Symptomen wie bei SARS-CoV-2 Infekten (Zoonose) assoziiert und kaum letal sind. Karsch-Voelk errechnete eine relative Risikoreduktion für Erkältungen von 10 bis 20%.

[0009] Gemäss dem Artikel von Barrett B. in Phytomedicine 2003;10:66-86 ist fraglich, ob Echinacea eine direkte antivirale und antibakterielle Wirkung zukommt oder nicht.

[0010] Hudson J. et al. Pharmaceutical Biology 2005;43(9):1-7 und Vimalanathan S, et al. Pharmaceutical Biology 2005;43(9):1-9 veröffentlichten danach widersprüchliche Resultate betreffend die antivirale Aktivität verschiedener Echinacea Präparate.

[0011] Signer J. et al. Virology Journal, 2020;17(1):136 und Pleschka S. et al. Virology Journal 2009;6:197 zeigten für Echinacea purpurea antivirale Aktivität bei Influenza, Herpes Simplex und Coronaviren, inklusive SARS-CoV-2. Die Aktivität war jedoch nur bei direktem Kontakt des Extrakts mit dem Virus zu beobachten, was auf eine viruzide Wirkung schlies-

sen lässt, und bei Coronaviren nur in höheren Konzentrationen von über 50 µg/ml zu beobachten. Ob die Ergebnisse dieser in vitro Studie, auch hinsichtlich der konkreten Konzentrationen respektive der viruziden Wirkung, überhaupt auf die erheblich komplexere Situation im menschlichen Körper, geschweige denn in der präventiven Anwendung anwendbar wären, blieb fraglich (Signer J, et al. 2020). Bei peroraler Verabreichung ist davon auszugehen, dass viruzide Konzentrationen im Rachenraum, dem Hauptinfektionsort, kurz nach Applikation zwar vorhanden sind, diese durch die Speichelproduktion und Schlucken in kurzer Zeit jedoch verdünnt werden und nach wenigen Minuten verloren gehen. Die viruzide Wirkung ist somit lediglich sehr kurz.

DARSTELLUNG DER ERFINDUNG

[0012] Es ist ein Ziel der vorliegenden Offenbarung, eine Zusammensetzung zur Verwendung bei der Prävention und/oder Behandlung zoonotischer viraler Infektionskrankheiten bereitzustellen, wobei die zoonotischen viralen Infektionskrankheiten durch membranumhüllte Viren ausgelöst werden.

[0013] Vorzugsweise soll eine Zusammensetzung zur Verwendung bei der Prävention und/oder Behandlung von Infektionskrankheiten bereitgestellt werden, welche durch SARS-CoV-2 ausgelöst werden, insbesondere durch eine oder mehrere der SARS-CoV-2 Varianten B.1.1.7, B.1.351, P.1, B.1.617.2, AV.1, B1.525 und B.1.1.529. Weiterhin soll vorzugsweise eine Zusammensetzung zur Verwendung bei der Prävention und/oder Behandlung von Infektionskrankheiten bereitgestellt werden, welche durch besorgniserregende SARS-CoV-2 Varianten ausgelöst werden (s.g. variants of concern, VOC's).

[0014] Vorzugsweise soll eine Zusammensetzung zur Verwendung bei der Prävention und/oder Behandlung zoonotischer viraler Infektionskrankheiten bereitgestellt werden, welche bereits bei einer geringen Dosierung viruzid wirkt, das heisst, die Virusinfektiosität reduziert.

[0015] Vorzugsweise soll weiterhin eine Zusammensetzung bereitgestellt werden, welche die Viruslast, beispielsweise im Rachenraum, reduzieren kann und dadurch die Weiterverbreitung von zoonotischen Viren reduzieren kann.

[0016] Vorzugsweise soll weiterhin eine Zusammensetzung bereitgestellt werden, welche Zellen, insbesondere Epithelzellen, beispielsweise im Rachenraum, prophylaktisch vor einer Infektion durch zoonotische Viren schützen (zellprotektiv).

[0017] Weiterhin soll vorzugsweise eine Zusammensetzung bereitgestellt werden, welche den Eintritt zoonotischer Viren in Zellen, insbesondere Epithelzellen, beispielsweise im Rachenraum, verhindert.

[0018] Weiterhin soll vorzugsweise eine Zusammensetzung bereitgestellt werden, welche die Vermehrung von SARS-CoV-2, insbesondere besorgniserregenden SARS-CoV-2 Varianten, zumindest unterdrückt oder sogar verhindert.

[0019] Vorzugsweise soll weiterhin eine Zusammensetzung bereitgestellt werden, welche ihre Wirkung bei entsprechender Verabreichung lokal im Rachenraum, in den Atemwegen, insbesondere im Epithelgewebe und in der Schleimhaut des Respirationstraktes, einschliesslich der Bronchien, der Bronchiolen und der Alveolen, sowie im Lungengewebe, entfaltet. Weiterhin soll vorzugsweise eine Zusammensetzung bereitgestellt werden, welche ihre antivirale oder viruzide Wirkung auch lokal an solchen Stellen ausserhalb des menschlichen oder tierischen Körpers entfaltet, an denen sich Viren niederlassen können, beispielsweise an Handflächen, Nasentamponaden, Nasal-Tampons, Schutzmasken, Medizinalmasken, Türfallen, medizinischen Vorrichtungen, Luftfiltern, beispielsweise in Klimaanlage.

[0020] Zumindest einige dieser Ziele werden durch die vorliegende Erfindung gelöst.

[0021] Gemäss einem ersten Aspekt betrifft die vorliegende Erfindung eine Zusammensetzung zur Verwendung bei der Prävention und/oder Behandlung zoonotischer viraler Infektionskrankheiten, wobei die Zusammensetzung mindestens ein Extrakt aus einer Echinacea Art umfasst.

[0022] In einer Ausführungsform sind die zoonotischen viralen Infektionskrankheiten Atemwegsinfektionskrankheiten. In einer weiteren Ausführungsform sind die zoonotischen viralen Infektionskrankheiten durch Coronaviren ausgelöst. In einer bevorzugten Ausführungsform sind die zoonotischen viralen Infektionskrankheiten durch SARS-CoV-2 ausgelöst, insbesondere durch eine oder mehrere der SARS-CoV-2 Varianten B.1.1.7, B.1.351, P.1, B.1.617.2, AV.1, B1.525 und B.1.1.529.

[0023] Die weiter unten im Detail dargelegten experimentellen Untersuchungen und klinischen Studien haben ergeben, dass die hierin offenbarte Zusammensetzung unerwartet gut geeignet ist für die Behandlung von zoonotischen viralen Infektionskrankheiten, insbesondere solchen zoonotischen viralen Infektionskrankheiten, die durch SARS-CoV-2 ausgelöst sind. Eine besonders hohe therapeutische Effektivität der offenbarten Zusammensetzung wurde für besorgniserregende Varianten von SARS-CoV-2 beobachtet, beispielsweise B.1.1.7, B.1.351, P.1, B.1.617.2, AV.1 und B1.525. Weiterhin wurde gefunden, dass die offenbarte Zusammensetzung bereits bei einer überraschend geringen Dosis eine effektive therapeutische Wirkung gegen diese Viren erzielt. Auch in in vitro Untersuchungen war eine überraschend geringe Dosis ausreichend, um eine antivirale Wirkung zu beobachten.

[0024] Überraschenderweise erwies sich die offenbarte Zusammensetzung auch als effektiv für die Prävention zoonotischer viraler Infektionskrankheiten, insbesondere solcher, die durch SARS-CoV-2 ausgelöst sind. Eine besonders hohe präventive Effektivität der offenbarten Zusammensetzung wurde für besorgniserregende Varianten von SARS-CoV-2 beobachtet, beispielsweise B.1.1.7, B.1.351, P.1, B.1.617.2, AV.1 und B1.525. Weiterhin wurde gefunden, dass die offenbarte Zusammensetzung bereits bei einer überraschend geringen Dosis eine effektive präventive Wirkung gegen diese Viren erzielt.

[0025] Klinische Studien haben gezeigt, dass die hierin offenbarte Zusammensetzung eine besonders hohe präventive Wirkung gegen Infektionskrankheiten aufweist, welche durch Coronaviren, insbesondere SARS-CoV-2 (insbesondere B.1.1.7, B.1.351, P.1, B.1.617.2), ausgelöst wurden. Der in den klinischen Studien beobachtete Schutz vor einer Infektion mit SARS-CoV-2 war mit 63% erheblich stärker ausgeprägt als der Schutz vor endemischen Viren, für die lediglich ein Schutz von 25% beobachtet wurde, ähnlich zu Beobachtungen von Karsch-Voelk von 10%-20% (Cochrane Database Syst Rev. 2014 Feb 20;2(2)). Weiterhin wurde in den weiter unten beschriebenen klinischen Studien beobachtet, dass die Viruskonzentration in Nasen-/Rachensekreten um mehr als 99% vermindert wurde.

[0026] Die weiter unten beschriebenen experimentellen Untersuchungen belegen weiterhin, dass die hierin offenbarte Zusammensetzung überraschenderweise ein Inhibitor von TMPRSS-2 ist. Ohne auf eine Theorie beschränkt sein zu wollen, scheint diese hemmende Aktivität gemäss einer Arbeitshypothese zumindest teilweise für die klinisch beobachtete potente präventive Wirkung der offenbarten Zusammensetzung bei Coronaviren zu sein, da diese TMPRSS-2 zur Infektion benötigen. Die hemmende Aktivität könnte ausserdem auch zumindest teilweise für die in vitro und klinisch beobachtete Fähigkeit der offenbarten Zusammensetzung verantwortlich sein, die Vermehrung von SARS-CoV-2, insbesondere besorgniserregenden SARS-CoV-2 Varianten, zumindest zu unterdrücken oder sogar vollständig zu verhindern. Auch die potente therapeutische Wirkung der offenbarten Zusammensetzung könnte zumindest teilweise auf die hemmende Wirkung zurückzuführen sein, da die Virenvermehrung im Akutfall potentiell reduziert wird. Die erstmalige Beobachtung, dass die offenbarte Zusammensetzung die transmembrane Serinprotease-2 (TMPRSS-2) inhibiert, ermöglicht einen neuen Wirkmechanismus, durch welchen Coronavirus Infektionen generell verhindert werden können. Ein damit einhergehender Vorteil ist, dass die Inhibition der TMPRSS-2 und die dadurch bewirkte Hemmung der Aufnahme von Coronaviren in Zellen deutlich länger anhält. Ein weiterer Vorteil ist, dass die Wirksamkeit, mit der die offenbarte Zusammensetzung Zellen vor Coronavirus Infektionen schützt, grösstenteils unabhängig von der genauen Struktur des Spike-Proteins der Corona-Viren, insbesondere der SARS-CoV-2-Viren und seiner Varianten, ist. Da diese zellprotektive Wirkung der offenbarten Zusammensetzung besonders hoch gegenüber mehreren besorgniserregenden SARS-CoV-2 Varianten ist, ist zu erwarten, dass die zellprotektive Wirkung auch gegenüber besorgniserregenden SARS-CoV-2 Varianten bestehen bleibt, welche Mutationen aufweisen, einschliesslich Mutationen, die das Spike-Protein betreffen. Es ist somit zu erwarten, dass die zellprotektive Wirkung der offenbarten Zusammensetzung grösstenteils unabhängig ist von allfälligen Mutationen von SARS-CoV-2.

[0027] Die hierin offenbarte Zusammensetzung hat folglich den Vorteil, dass sie einen übergreifenden Wirkmechanismus aufweist. Dieser Wirkmechanismus umfasst mitunter eine zellprotektive Wirkung, welche vermutlich zumindest teilweise auf die Inhibition von TMPRSS-2 zurückzuführen ist. Der Wirkmechanismus umfasst weiterhin eine viruzide Wirkung, durch welche die Viren bei Kontakt mit der offenbarten Zusammensetzung inaktiviert werden. Der übergreifende Wirkmechanismus erlaubt die Prävention, Behandlung und Verhinderung der Weiterverbreitung verschiedener Viren, insbesondere verschiedener SARS-CoV-2 Varianten.

[0028] Gemäss einem weiteren Aspekt betrifft die vorliegende Erfindung eine Zusammensetzung zur Verwendung bei der Prävention und/oder Behandlung von Zoonosen, wobei die Zusammensetzung mindestens ein Extrakt aus einer Echinacea Art umfasst.

[0029] Gemäss einem weiteren Aspekt betrifft die vorliegende Erfindung eine Zusammensetzung zur Verwendung zur Eindämmung der Weiterverbreitung zoonotischer viraler Infektionskrankheiten innerhalb einer Gruppe von mindestens zwei Menschen. Weiterhin offenbart wird die Verwendung der hierin offenbarten Zusammensetzung zur Eindämmung der Weiterverbreitung zoonotischer viraler Infektionskrankheiten innerhalb einer Gruppe von mindestens zwei Menschen.

[0030] In einigen Ausführungsformen wird die offenbarte Zusammensetzung zusammen mit einem oder mehreren Mikronährstoffen formuliert und/oder zusammen mit diesen verabreicht. In einigen Ausführungsformen wird die Zusammensetzung mit einem oder mehreren Spurenelementen co-formuliert und/oder co-verabreicht.

[0031] In einigen Ausführungsformen liegt die Zusammensetzung in einer solchen Form vor, welche zur Inhalation und/oder für die pulmonale und/oder nasale und/oder okulare und/oder parenterale, insbesondere die intravenöse oder subkutane, Verabreichung geeignet ist. In einigen Ausführungsformen liegt die Zusammensetzung in einer solchen Form vor, welche die Viren am Eindringen in den menschlichen und/oder tierischen Körper hindert, beispielsweise in einer peroralen, inhalativen, intranasalen, intraokularen, intrapulmonalen, percutanen, mucoadhäsiven, subcutanen, transdermalen oder sublingualen Form.

[0032] Bevorzugte Ausführungsformen dieser Erfindung sind in den abhängigen Ansprüchen definiert.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG

[0033] Sofern nicht anders angegeben, gelten die folgenden Definitionen.

[0034] Die Prävention einer Krankheit bezeichnet ein therapeutisches Verfahren, welches noch vor Eintritt der Krankheit an einem Patienten begonnen wurde. Das präventive therapeutische Verfahren kann optional auch nach Krankheitseintritt fortgesetzt werden.

[0035] Die Behandlung einer Krankheit bezeichnet ein therapeutisches Verfahren, welches ab Eintritt der Krankheit an einem Patienten durchgeführt wird. Der Zeitpunkt des Eintritts der Krankheit kann beispielsweise durch das Auftreten von

Symptomen und/oder durch ein Diagnostizierverfahren festgestellt werden. Der Zeitpunkt des Eintritts der Krankheit kann durch den Patienten selbst oder durch einen behandelnden Arzt festgestellt werden.

[0036] Eine Zusammensetzung wird dann als therapeutisch wirksam bezeichnet, wenn sie für die Prävention und/oder Behandlung einer Krankheit geeignet ist. Die Krankheit wird typischerweise durch einen Krankheitserreger, beispielsweise ein Virus, ausgelöst. In diesem Fall bezieht sich die therapeutische Wirkung der Zusammensetzung typischerweise auf die Fähigkeit der Zusammensetzung, dem Krankheitserreger zu schädigen oder die Infektion menschlicher Zellen durch den Krankheitserreger einzudämmen. Im Fall von viralen Infektionskrankheiten liegt eine therapeutische Wirksamkeit mitunter für solche Zusammensetzungen vor, die antiviral sind. Eine antivirale Wirkung kann beispielsweise auf die Eigenschaft einer Zusammensetzung, den Eintritt von Viren in Wirtszellen zu verhindern, zurückzuführen sein. Eine Zusammensetzung ist antiviral, wenn sie gegen ein Virus gerichtet ist oder dessen Infektiosität unterbindet. Eine Zusammensetzung ist viruzid, wenn sie die Infektiosität von Viren irreversibel unterbindet oder Viren zerstört. Für eine viruzide Wirkung ist in der Regel ein direkter Kontakt mit dem Virus erforderlich. Eine Zusammensetzung ist zellprotektiv, wenn sie eine Zelle, insbesondere eine Körperzelle, vor viraler Infektion schützt.

[0037] Zoonotische Infektionskrankheiten sind Infektionskrankheiten, die von Tier zu Mensch und optional auch von Mensch zu Tier übertragbar sind. Zoonotische virale Infektionskrankheiten sind solche zoonotischen Infektionskrankheiten, welche durch ein Virus, einschliesslich seiner Varianten und Mutationen, ausgelöst werden, wobei das Virus von Tier zu Mensch und optional auch von Mensch zu Tier übertragbar ist.

[0038] Ein Extrakt bezeichnet in der vorliegenden Offenbarung einen Stoff oder ein Stoffgemisch, welches durch Extraktion einer Pflanze oder eines Pflanzenteils, typischerweise mithilfe eines Extraktionsmittels, erhalten wird. Das Extraktionsmittel ist typischerweise ein Lösungsmittel und wird vorzugsweise zumindest teilweise entfernt, beispielsweise durch Verdampfen. Das Extrakt kann auch durch reines mechanisches Auspressen einer Pflanze oder eines Pflanzenteils gewonnen werden.

[0039] Echinacea ist die botanische Bezeichnung für eine Pflanzenart, die auch als Sonnenhut oder Scheinsonnenhut oder Igelkopf bekannt ist. Sie gehört zur Familie der Korbblütler, Unterfamilie Asteroideae. Die Art Echinacea umfasst mitunter Echinacea angustifolia (var. angustifolia und var. strigosa), Echinacea atrorubens, Echinacea laevigata, Echinacea pallida, Echinacea paradoxa (var. neglecta und var. paradoxa), Echinacea purpurea, Echinacea sanguinea, Echinacea simulata, Echinacea tennesseensis. In bevorzugten Ausführungsformen umfasst die Art Echinacea: Echinacea purpurea, Echinacea pallida, Echinacea angustifolia, insbesondere Echinacea purpurea.

[0040] Der Begriff „Mikronährstoff“ umfasst beispielsweise Vitamine und Spurenelemente. Vitamine sind organische Substanzen, die nicht vom Körper synthetisiert werden und für einen normalen Stoffwechsel notwendig sind. Man unterscheidet zwischen wasserlöslichen und fettlöslichen Vitaminen und solchen mit oder ohne Co-Enzymfunktion. Spurenelemente sind Metalle, die in sehr geringen Mengen im Körper vorhanden sind. Sie sind für normale Stoffwechselfunktionen unerlässlich und sind typischerweise Cofaktoren von Enzymen oder bilden einen integralen Bestandteil der Struktur bestimmter Enzyme.

[0041] In einigen Ausführungsformen sind die zoonotischen viralen Infektionskrankheiten Atemwegsinfektionskrankheiten. Atemwegsinfektionskrankheiten sind Krankheiten, die auf die Infektion des Atemtraktes durch einen pathogenen Erreger zurückzuführen sind. Der Atemwegstrakt umfasst mitunter die Nase, die Nasennebenhöhlen, den Rachen, die Luftröhre, die Bronchien und die Bronchiolen.

[0042] In einigen Ausführungsformen sind die Viren, die die zoonotischen viralen Infektionskrankheiten auslösen, membranumhüllte Viren. Membranumhüllte Viren sind Viren, die eine Virushülle aufweisen. Die Virushülle ist eine äussere Struktur, die das virale genetische Material schützt, insbesondere während der Transports zwischen verschiedenen Wirtszellen. Die Virushülle besteht üblicherweise aus Teilen der Membran der Wirtszelle. Die Virushülle umfasst somit typischerweise Phospholipide und kann zusätzlich Proteine und/oder virale Glycoproteine umfassen.

[0043] In einer Ausführungsformen wurde die zoonotische virale Infektionskrankheit durch Coronaviren ausgelöst. In einer weiteren Ausführungsform wurde die zoonotische virale Infektionskrankheit durch SARS-CoV-2 ausgelöst. In einer weiteren Ausführungsform wurde die zoonotische virale Infektionskrankheit durch eine oder mehrere der SARS-CoV-2 Varianten B.1.1.7, B.1.351, P.1, B.1.617.2, AV.1, B1.525 und B.1.1.529 ausgelöst. In einer weiteren Ausführungsform wurde die zoonotische virale Infektionskrankheit durch besorgniserregende Varianten von SARS-CoV-2 ausgelöst, insbesondere solche besorgniserregenden Varianten, die immunresistent sind. Der Begriff „immunresistent“ bezieht sich in diesem Kontext auf die Immunisierung, die durch Impfstoffe erzielt wird, insbesondere durch die Impfstoffe Comirnaty von Pfizer/BioNTech, COVID-19 Vaccine Janssen von Janssen-Cilag, Spikevax von Moderna und Vaxzevria von AstraZeneca.

[0044] Die weiter unten beschriebenen in vitro und klinischen Untersuchungen deuten nun darauf hin, dass sämtliche aus dem Wildtyp SARS-CoV-2 entstandene Varianten wie beispielsweise die alpha, beta, gamma, eta, und die delta-Variante, bei überraschend niedrigen Konzentrationen der offenbarten Zusammensetzung inaktiviert werden können (viruzide Wirkung). Für diese Varianten waren bereits Konzentrationen von 10 bis 25 µg/ml ausreichend für eine vollständige Inaktivierung.

[0045] Bei peroraler, lokaler und/oder bukkaler Verabreichung eines Medikaments wird die verfügbare Menge des Medikaments durch die Speichelproduktion und das Schlucken unweigerlich verringert. Insbesondere für eine solche Verabrei-

chung ist es somit wichtig, dass ein Medikament bereits in einer niedrigen Konzentration therapeutisch aktiv ist. Zusätzlich ist es für die Entfaltung der viruziden oder antiviralen Wirkung der offenbarten Zusammensetzung besonders vorteilhaft, wenn die offenbarte Zusammensetzung in direkten Kontakt mit dem Virus kommt und in einer Formulierung vorliegt, welche eine verlängerte Verweilzeit im Rachenraum bewirkt.

[0046] Die überraschende Beobachtung, dass die offenbarte Zusammensetzung bereits in äusserst geringen Konzentrationen therapeutisch aktiv und antiviral wirksam ist, ermöglicht somit die perorale, lokale oder bukkale Verabreichung der Zusammensetzung zur Prävention und/oder Behandlung von Infektionskrankheiten, die durch Coronaviren, insbesondere SARS-CoV-2 und die genannten Varianten ausgelöst wurden. Die perorale, lokale oder bukkale Verabreichung ist aus diesen Gründen auch besonders geeignet für die Verwendung der offenbarten Zusammensetzung zur Eindämmung der Weiterverbreitung der Viren.

[0047] Der Begriff „Coronaviren“ bezeichnet die Mitglieder der Virusfamilie Coronaviridae innerhalb der Ordnung Nirovirales. SARS-CoV-2 ist auch als Schweres-akutes-Atemwegssyndrom-Coronavirus Typ 2 bekannt und ist der Auslöser der Infektionskrankheit COVID-19. Die Benennung der SARS-CoV-2 Varianten basiert auf der PANGO Nomenklatur und der WHO-Nomenklatur, Stand 3. Dezember 2021. Die Variante B.1.1.7 ist auch bekannt als Alpha-Variante (WHO). Die Variante B.1.351 ist auch bekannt als Beta-Variante (WHO). Die Variante B.1.617.2 ist auch bekannt als Delta-Variante (WHO). Die Variante P.1 ist auch bekannt als Gamma-Variante (WHO). Die Variante AV.1 ist auch bekannt als Schottische Variante. Die Variante B.1.525 ist auch bekannt als Eta-Variante (WHO). Die Variante B.1.1.529 ist auch bekannt als Omicron-Variant (WHO). Der Begriff der „besorgniserregenden Varianten von SARS-CoV-2“ entspricht der Klassifizierung der von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) vorgenommenen Klassifizierung der SARS Virusvarianten. Er umfasst insbesondere diejenigen SARS-CoV-2 Varianten, die von der WHO am 7. Dezember 2021 als besorgniserregend eingestuft waren (so genannte „variants of concern“, VOC).

[0048] Ein überraschender Vorteil der offenbarten Zusammensetzung ist, dass diese in in vitro und in klinischen Studien eine unerwartet starke therapeutische Wirkung gegenüber den besorgniserregenden Varianten von SARS-CoV-2 gezeigt hat. Die starke therapeutische Wirkung wurde sowohl in der Prävention, also vor Eintreten einer Infektion, als auch in der Behandlung, also nach Eintreten einer Infektion, beobachtet. Erstaunlicherweise waren deutlich grössere Konzentrationen, respektive Dosierungen der offenbarten Zusammensetzung für eine therapeutische Wirkung gegenüber dem SARS-CoV-2 Wildtyp oder endemischen Coronaviren erforderlich als gegenüber besorgniserregenden Varianten von SARS-CoV-2, insbesondere den Varianten B.1.1.7, B1.351, P.1, B1.617.2, AV.1 und B1.525.

[0049] In klinischen Studien wurde weiterhin beobachtet, dass die Viruslast im Nasen-Rachenraum nach Einnahme der offenbarten Zusammensetzung deutlich schneller und effizienter reduziert wurde als ohne Einnahme der Zusammensetzung. Die Übertragungswahrscheinlichkeit wurde somit deutlich reduziert.

[0050] In einigen Ausführungsformen sind die Patienten, die die Prävention und/oder Behandlung mittels der hierin offenbarten Zusammensetzung erhalten, mindestens 18 Jahre und höchstens 75 Jahre alt. Die weiter unten dargelegten klinischen Studien untermauern die therapeutische Wirksamkeit der offenbarten Zusammensetzung für diese Altersgruppe. In weiteren Ausführungsformen sind die Patienten, die die Prävention und/oder Behandlung mittels der hierin offenbarten Zusammensetzung erhalten, immunsupprimiert. Die offenbarte Zusammensetzung ist besonders für diese Patientengruppe geeignet, weil die Zusammensetzung einerseits eine zellprotektive Wirkung hat, insbesondere durch Hemmung von TMPRSS-2, und andererseits antiviral wirksam ist.

[0051] In einigen Ausführungsformen ist die Echinacea Art ausgewählt aus Echinacea purpurea, Echinacea angustifolia und Echinacea pallida, vorzugsweise Echinacea purpurea.

[0052] In einigen Ausführungsformen umfasst die Zusammensetzung ein erstes Extrakt aus den oberirdischen Pflanzenteilen der Echinacea Art und ein zweites Extrakt aus den unterirdischen Pflanzenteilen der Echinacea Art. Oberirdisch bezieht sich auf diejenigen Pflanzenteile, die sich über dem Erdboden befinden. Die oberirdischen Teile einer Pflanze werden in der vorliegenden Offenbarung auch als herba bezeichnet. Unterirdisch bezieht sich auf diejenigen Pflanzenteile, die sich unter dem Erdboden befinden. Die unterirdischen Teile einer Pflanze werden in der vorliegenden Offenbarung auch als radix bezeichnet.

[0053] Die oberirdischen Pflanzenteile werden vorzugsweise zur Zeit der Blüte geerntet. In weiteren Ausführungsformen werden frische, nicht getrocknete oberirdische Pflanzenteile der Echinacea Art, vorzugsweise Echinacea purpurea, verwendet.

[0054] Die unterirdischen Pflanzenteile können zur Zeit der Blüte geerntet werden, werden aber vorzugsweise nach der Blüte geerntet, beispielsweise im Herbst oder im Winter. In weiteren Ausführungsformen werden frische, nicht getrocknete unterirdische Pflanzenteile der Echinacea Art, vorzugsweise Echinacea purpurea, verwendet.

[0055] Die oberirdischen Pflanzenteile und die unterirdischen Pflanzenteile können von verschiedenen Echinacea Arten stammen, sie stammen jedoch vorzugsweise von derselben Echinacea Art. Dies bewirkt eine kleinere Menge an ungenutztem Pflanzenabfall.

[0056] Das erste Extrakt und das zweite Extrakt können gemeinsam in einer Extraktion gewonnen werden. In diesem Fall wird vorzugsweise dasselbe Extraktionsmittel zur Extraktion des ersten und des zweiten Extrakts verwendet. Alternativ können das erste und das zweite Extrakt separat voneinander gewonnen werden.

[0057] In einigen Ausführungsformen ist das erste Extrakt erhältlich durch Extraktion der nicht getrockneten oberirdischen Pflanzenteile mithilfe eines ersten Extraktionsmittels. Die Extraktion erfolgt vorzugsweise innerhalb von weniger als 48 Stunden, insbesondere weniger als 24 Stunden ab dem Erntezeitpunkt.

[0058] In einigen Ausführungsformen wird das Pflanzenmaterial unmittelbar vor der Extraktion und/oder im Extraktionsmittel zerkleinert, beispielsweise auf eine Schnittgrösse von kleiner als 5 cm, vorzugsweise auf eine Schnittgrösse von kleiner als 2 cm.

[0059] In weiteren Ausführungsformen ist der Extrakt der oberirdischen Pflanzenteile erhältlich durch eine Mazeration in einem Verhältnis von Droge zu Extraktionsmittel von 1:12 (m/m), wobei die Trockensubstanz der Frischpflanze als Droge definiert ist, und bei einem Ethanolgehalt von 57,3 % (m/m), unter Einbezug des Pflanzenwassers als Bestandteil des Lösungsmittelgemisches. In weiteren Ausführungsformen ist der Extrakt der unterirdischen Pflanzenteile erhältlich durch eine Mazeration in einem Verhältnis von Droge zu Extraktionsmittel von 1:11 (m/m), wobei die Trockensubstanz der Frischpflanze als Droge definiert ist, und bei einem Ethanolgehalt von 57,3 % (m/m), unter Einbezug des Pflanzenwassers als Bestandteil des Lösungsmittelgemisches. Die Mazerationen werden typischerweise während einer Zeit von 5 Stunden bis 25 Tagen, insbesondere während einer Zeit von 5 Stunden bis 2 Tagen, unter gelegentlichem oder ständigem Rühren bei Raumtemperatur durchgeführt.

[0060] In einigen Ausführungsformen ist das zweite Extrakt erhältlich durch Extraktion der nicht getrockneten unterirdischen Pflanzenteile mithilfe eines zweiten Extraktionsmittels, wobei die Extraktion innerhalb von weniger als 48 Stunden, vorzugsweise weniger als 24 Stunden ab dem Erntezeitpunkt erfolgt.

[0061] In einigen Ausführungsformen wird das Pflanzenmaterial unmittelbar vor der Extraktion und/oder im Extraktionsmittel zerkleinert, beispielsweise auf eine Schnittgrösse von kleiner als 5 cm, vorzugsweise auf eine Schnittgrösse von kleiner als 2 cm.

[0062] Das erste und das zweite Extraktionsmittel sind unabhängig voneinander ausgewählt. In einer typischen Ausführungsform sind das erste und das zweite Extraktionsmittel identisch.

[0063] Das erste und das zweite Extraktionsmittel umfassen jeweils mindestens ein Lösungsmittel ausgewählt aus der Liste: CO₂ im überkritischen Zustand; Wasser; Alkohol oder Polyalkohol, insbesondere ein Alkohol oder Polyalkohol mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise Ethanol oder Glycerin; Keton, insbesondere ein Keton mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise Aceton; Ester, insbesondere ein Ester mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise Essigsäureethylester; und Ölen und Fetten, insbesondere pflanzliche Öle, beispielsweise Sonnenblumenöl. In bevorzugten Ausführungsformen umfassen das erste und das zweite Extraktionsmittel jeweils Ethanol und optional zusätzlich Wasser. In einigen Ausführungsformen ist das erste und/oder zweite Extraktionsmittel jeweils ein Gemisch von Ethanol und Wasser, vorzugsweise 65% v/v Ethanol in Wasser.

[0064] In einigen Ausführungsformen umfasst das erste und/oder das zweite Extraktionsmittel zusätzlich ein Tensid.

[0065] In einigen Ausführungsformen umfasst die hierin offenbarte Zusammensetzung 75 Gew.-% - 99 Gew.-%, insbesondere 95 Gew.-%, des ersten Extrakts und 1 Gew.-% - 25 Gew.-%, insbesondere 5 Gew.-%, des zweiten Extrakts.

[0066] In weiteren Ausführungsformen beträgt der relative Anteil des ersten Extrakts zum zweiten Extrakt, bezogen auf die jeweilige Trockenmasse, zwischen 10:1 und 30:1, vorzugsweise 19:1.

[0067] In einigen Ausführungsformen, in welchen die offenbarte Zusammensetzung für die Prävention der genannten zoonotischen viralen Infektionskrankheiten verwendet wird, beträgt die Konzentration des mindestens einen Extrakts 25 µg/mL. In den Ausführungsformen, in welchen die Zusammensetzung ein erstes und ein zweites Extrakt umfasst, bezieht sich diese Konzentration vorzugsweise auf die Gesamtheit des ersten und des zweiten Extrakts. Die Konzentration des mindestens einen Extrakts bezieht sich auf die Trockenmasse des Extrakts. Sie schliesst folglich allfällige verbleibende Lösungsmittelreste nicht mit ein.

[0068] In diesen Ausführungsformen wird eine überraschend niedrige Konzentration verwendet. Ein Vorteil dieser Ausführungsformen ist, dass der Verbrauch der offenbarten Zusammensetzung somit gering ist. Ein weiterer Vorteil ist die Senkung des allgemeinen gesundheitlichen Risikos, welches mit der Einnahme fremder Stoffe verbunden ist.

[0069] Die weiter unten im Detail beschriebenen Studien haben gezeigt, dass erstaunlicherweise die geringe Konzentration dieser Ausführungsformen ausreicht, um eine hohe therapeutische Wirksamkeit zu erzielen. Die hohe therapeutische Wirksamkeit scheint darauf zurückzuführen zu sein, dass die hierin offenbarte Zusammensetzung zoonotische Viren, insbesondere SARS-CoV-2, insbesondere die Varianten B.1.1.7, B1.351, P.1, B1.617.2, AV.1 und B1.525, effektiv am Eindringen in die Zellen, insbesondere Epithelzellen, hindert. Ohne auf eine Theorie beschränkt sein zu wollen, scheint dieser überraschende Befund teilweise auf die neu nachgewiesene Aktivität der offenbarten Zusammensetzung als TMPRSS2 Inhibitor zurückzuführen zu sein.

[0070] Ein Vorteil, der mit der Wirkung als TMPRSS2 Inhibitor auf zellulärer Ebene verbunden ist, ist, dass Gewebe durch lokale, gezielte Behandlung mit der offenbarten Zusammensetzung prophylaktisch geschützt werden kann und dieser Schutz auch dann noch anhält, wenn das Gewebe mit einem Virus Kontakt kommt und die Zusammensetzung nicht mehr vorliegt, weil sie beispielsweise bereits vom Patienten heruntergeschluckt wurde. Durch eine lokale Verabreichung wird unter anderem die Behandlung und Prävention einer durch Coronaviren induzierten Atemwegserkrankung ermöglicht.

[0071] In einigen Ausführungsformen wird die hierin offenbarte Zusammensetzung zur Prävention des Andockens von SARS-CoV-2 Viren, insbesondere B.1.1.7, B1.351, P.1, B1.617.2, AV.1 und B1.525, an menschliche Zellen im Atemtrakt, insbesondere an Epithelzellen im Atemtrakt, verwendet.

[0072] In einigen Ausführungsformen, in welchen die offenbarte Zusammensetzung zur Prävention zoonotischer viraler Infektionskrankheiten eingesetzt wird, wird die Zusammensetzung dreimal täglich verabreicht, vorzugsweise in einer Dosis von jeweils 600 mg - 1000 mg, insbesondere 800 mg, des mindestens einen Extrakts. In weitere Ausführungsformen, in welchen die offenbarte Zusammensetzung zur Behandlung zoonotischer viraler Infektionskrankheiten eingesetzt wird, wird die Zusammensetzung fünfmal täglich verabreicht, vorzugsweise in einer Dosis von jeweils 600 mg - 1000 mg, insbesondere 800 mg, des mindestens einen Extrakts.

[0073] Die weiter unten beschriebenen klinischen Untersuchungen belegen, dass die offenbarte Zusammensetzung auch bei derart geringen Dosierungen und Verabreichungen überraschenderweise eine hohe therapeutische Wirksamkeit aufweist, sowohl in der Prävention, als auch in der Behandlung.

[0074] In einigen Ausführungsformen umfasst die offenbarte Zusammensetzung ferner eine Natriumchlorid Lösung.

[0075] In einigen Ausführungsformen liegt die offenbarte Zusammensetzung in Form eines Nasen-Sprays, einer Nasen-Spülung, einer Nasen-Salbe, eines Nasen-Pulvers, einer Augendusche, einer Bronchiallavage, eines Pulmonal-Sprays, eines Pumpzerstäubers, eines Inhalators, beispielsweise eines Pulverinhalators, eines Nebulisators oder eines Aerosols vor.

[0076] In einigen Ausführungsformen wird die Zusammensetzung vom Patienten als Lösung in Wasser oral eingenommen, vorzugsweise verteilt über einen Zeitraum von mindestens 20 Minuten, beispielsweise 30 Minuten. Die orale Einnahme kann beispielsweise Trinken und/oder Gurgeln umfassen.

[0077] In einigen Ausführungsformen ist das mindestens eine Extrakt aus einer Echinacea Art die einzige therapeutisch aktive Komponente der Zusammensetzung. Die Zusammensetzung kann neben dem mindestens einen Extrakt Hilfsstoffe umfassen, beispielsweise Hilfsstoffe zur Formulierung. Mögliche Hilfsstoffe, die in der Zusammensetzung umfasst sein können, sind Sorbitol, Mannitol, Cyclodextrin und/oder Laktose. In weiteren Ausführungsformen umfasst die offenbarte Zusammensetzung ferner eine oder mehrere weitere therapeutisch aktive Substanzen, beispielsweise eine oder mehrere weitere Extrakt, insbesondere ein Cistus incanus Extrakt.

[0078] Die offenbarte Zusammensetzung kann in verschiedenen Formulierungen vorliegen. Die offenbarte Zusammensetzung kann beispielsweise als Tinktur vorliegen. Die offenbarte Zusammensetzung kann auch als Tablette vorliegen. Wenn die offenbarte Zusammensetzung als Tablette vorliegt, umfasst sie vorzugsweise mindestens einen Hilfsstoff zur Formulierung als Tablette. Es ist ein Vorteil der hierin offenbarten Zusammensetzung, dass diese nicht nur als Tinktur, sondern gerade auch als Tablette formuliert werden kann.

[0079] In einigen Ausführungsformen liegt die offenbarte Zusammensetzung in einer solchen Form vor, welche die Viren vor dem Eindringen in den menschlichen und/oder tierischen Körper hindert. Mit einer solchen Zusammensetzung können Oberflächen behandelt werden, an denen sich Viren niederlassen können, beispielsweise an Handflächen, Nasentamponaden, Nasal-Tampons, Schutzmasken, Medizinalmasken, Türfallen, medizinischen Vorrichtungen, Luftfiltern, beispielsweise in Klimaanlageanlagen. Mit einer solchen Zusammensetzung können auch Stallungen von Tieren, beispielsweise Geflügelfarmen, prophylaktisch und bei Verdacht auf Infektionen behandelt werden, insbesondere durch Besprühen.

[0080] Die vorliegende Offenbarung betrifft weiterhin die Verwendung der offenbarten Zusammensetzung zur Eindämmung der Weiterverbreitung zoonotischer viraler Infektionskrankheiten innerhalb einer Gruppe von mindestens zwei Menschen. Für diese Verwendung kann auf die Offenbarung und die technische Lehre bezüglich der zuvor beschriebenen Ausführungsformen verwiesen werden, insbesondere hinsichtlich der konkreten zoonotischen viralen Infektionskrankheiten sowie der möglichen Konzentrationen, Dosierungen und Inhaltsstoffe der Zusammensetzung. In einigen Ausführungsformen umfasst die Verwendung der offenbarten Zusammensetzung zur Eindämmung der Weiterverbreitung zoonotischer viraler Infektionskrankheiten die Verabreichung der hierin offenbarten Zusammensetzung an mindestens einen Menschen der Gruppe. In weiteren Ausführungsformen ist dieser mindestens eine Mensch der Gruppe jünger als 18 Jahre, vorzugsweise jünger als 14 Jahre. In weiteren Ausführungsformen ist dieser mindestens eine Mensch der Gruppe gegen SARS-CoV-2 immunisiert. Die Immunisierung gegen SARS-CoV-2 kann beispielsweise mittels Antikörpertiter bestimmt werden. Eine Immunisierung gegen SARS-CoV-2 kann beispielsweise durch eine Immunisierung durch Impfstoffe erzielt werden, insbesondere durch die Impfstoffe Comirnaty von Pfizer/BioNTech, COVID-19 Vaccine Janssen von Janssen-Cilag, Spikevax von Moderna und Vaxzevria von AstraZeneca. Eine Immunisierung gegen SARS-CoV-2 kann auch durch eine Genesung von einer SARS-CoV-2 Erkrankung erzielt werden.

[0081] Ein Vorteil dieser Ausführungsformen ist, dass sie den Schutz einer Gruppe von Menschen vor zoonotischen viralen Infektionskrankheiten, insbesondere Coronavirus-Erkrankungen, insbesondere durch SARS-CoV-2 und seine Varianten ausgelöste Infektionskrankheiten, ermöglichen. Ein weiterer Vorteil ist, dass auch Menschen zum Erzielen des Schutzes der Gruppe beitragen können, die selbst ein im Vergleich zu den anderen Menschen der Gruppe geringeres Gesundheitsrisiko gegenüber der Infektionskrankheiten, insbesondere SARS-CoV-2, haben.

[0082] Die vorliegende Offenbarung wird nachfolgend durch einige Ausführungsbeispiele illustriert.

[0083] Die im Folgenden beschriebenen Untersuchungen belegen, dass die hierin offenbarte Zusammensetzung i) besorgniserregende SARS-CoV-2 Varianten bereits in wesentlich tieferen Konzentrationen hemmen kann als endemische Coronaviren, wie HCoV-OC43, CoV-229E oder den SARS-CoV-2 Wildtyp (HU-1) (Beispiel 2) und ii) die menschliche Zellen virus-resistenter macht, indem die Expression der transmembranen Serinprotease 2 (TMPRSS-2) gehemmt wird (Beispiel 3). Die therapeutische Wirkung wurde zudem in einer klinischen Studie belegt (Beispiel 4). Für alle nachfolgende beschriebenen Beispiele 2-4 wurde die in Beispiel 1 beschriebene Zusammensetzung verwendet.

Beispiel 1: Herstellung der für die Studien und Untersuchungen verwendeten Zusammensetzung

[0084] Die oberirdischen Pflanzenteile der *Echinacea purpurea* werden während der Blütezeit von Hand oder maschinell sorgfältig und mit möglichst geringer mechanischer Belastung geerntet. Dabei werden die gesamten oberirdischen Pflanzenteile genommen. Dies geschieht typischerweise im Zeitraum zwischen Mitte Juli und Mitte August. Je nach Klima kann sich der Zeitraum auch etwas ausweiten. Die Wurzel verbleibt nach der Ernte der oberirdischen Teile im Boden.

[0085] Die Wurzeln der *Echinacea purpurea* werden im Spätherbst, respektive Anfang Winter aus dem Boden entnommen. Dies kann mechanisch, d.h. von Hand oder maschinell mit einem geeigneten landwirtschaftlichen Gerät geschehen.

[0086] Die geernteten Pflanzen werden frisch, d.h. ohne vorgängige Trocknung zu den primären Extrakten (Tinkturen) verarbeitet. Die *Echinacea purpurea herba* wird durch einen Häcksler auf eine Teilchengröße von ca. 0.5 - 5 cm zerkleinert und umgehend in den mit Ethanol 96 % (V/V) beschickten Extraktionsbehälter transferiert. Dies geschieht mit Hilfe eines Zyklons und eines Förderbandes. Aufgrund des Wassergehaltes in der Frischpflanze werden die noch zu addierenden Mengen an Ethanol 96 % (V/V) und gereinigtem Wasser (nach Pharmacopoea Europaea, Ph.Eur.) derart berechnet, dass nach der Zugabe auf 1 Teil Trockensubstanz der Pflanze 12 Teile an Ethanol / Wasser als Extraktionsmittel resultieren. Der Ethanolgehalt beträgt während der Extraktion (inkl. Pflanzenwasser) 57.3 % (m/m) oder ca. 65% (V/V). Zur Beschleunigung der Extraktion und zur Vereinfachung des anschließenden Pressvorgangs kann während der Extraktion mithilfe eines Unterniveau-Zerkleinerers (Rotor-Stator-Prinzip) die Teilchengröße auf < 1 cm reduziert werden. Die *Echinacea purpurea radix* wird nach dem Waschen mit Hilfe eines Kutters auf eine Teilchengröße von ca. 0.5 - 5 cm zerkleinert und umgehend in den mit Ethanol 96% (V/V) beschickten Extraktionsbehälter transferiert. Die Extraktion der oberirdischen sowie der unterirdischen Pflanzenteile geschieht in diesem Beispiel separat. Die Ansatzgröße für die Extraktion beider Pflanzenteile beträgt z.B. 80 kg in einem Edelstahlfass, 800 kg in einem Edelstahlcontainer oder 8000 kg in einem Edelstahltank mit eingebautem Rührwerk.

[0087] Nach 3 Wochen Extraktion unter 3-5 x Rühren oder 5 - 48 h Extraktion unter ständigem Rühren werden die Mazerate mit einer Packpresse oder einer Schneckenpresse abgepresst. Die von den groben, unlöslichen Pflanzenanteilen befreiten Tinkturen werden während beispielsweise 30 Tagen in einem Lagertank zur Klärung der Schwebestoffe eingelagert. Danach wird der klare Überstand mithilfe einer Pumpe in einen sauberen Lagerbehälter transferiert. Nach der Klärungszeit werden die Tinkturen separat durch einen Zellulosefilter filtriert und je nach Ansatzgröße in einem 200 Liter Fass, 1000 Liter Container oder einem 40'000 Lagerbehälter im Verhältnis 95 % (m/m) *Echinacea purpurea herba* Frischpflanzentinktur zu 5 % (m/m) *Echinacea purpurea radix* Frischpflanzentinktur bis zur vollständigen Homogenität gemischt. Die resultierende Mischung wurde in den Beispielen 2 und 3 verwendet.

[0088] Die so erhaltene Zusammensetzung (*Echinaforce®*) wird durch Destillation des Ethanol unter Vakuum (25 - 75 mbar) und Temperatur (45 °C) eingedampft. Das so erhaltene Konzentrat wird je nach Applikationsform mit flüssigen und / oder festen Hilfsstoffen in die entsprechende Darreichungsform überführt. Die resultierende Darreichungsform wurde in Beispiel 4 verwendet.

Beispiel 2: Inhibition besorgniserregender Varianten von Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)

[0089] Um die antivirale und/oder viruzide Aktivität der Zusammensetzung nach Beispiel 1 zu untersuchen, wurden 250 Plaque-bildende Einheiten (pfu's) der folgenden SARS-CoV-2 Linien in Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM) ohne fetales Kälberserum (FBS) suspendiert: B.1.1.7 (alpha), B1.351 (beta), P.1 (gamma), B1.617.2 (delta), AV.1 (Scotland) und B1.525 (eta) (Verwendung der PANGO (Phylogenetic Assignment of Named Global Outbreak Lineages) Nomenklatur). Die Zusammensetzung nach Beispiel 1 wurde in Konzentrationen von 0.1 µg/mL, 2 µg/mL, 5 µg/mL, 10 µg/mL, 25 µg/mL und 50 µg/mL (berechnet als Trockenmasse pro Volumen Medium) zugegeben und die Mischung während einer Stunde bei 37°C, 5% CO₂ inkubiert und anschliessend auf Vero-E6 Zellen gegeben. Nach einer Stunde wurde das Inokulum entfernt, die Zellen mit 1 x Phosphat gepufferte Salzlösung (PBS) gewaschen und diese 48 bis 72 Stunden inkubiert. Die Infektiosität wurde ermittelt durch Plaque-Reduktionsassay, respektive durch die Beobachtung des zytopathischen Effekts (CPE) als Endpunkt Methode. Beim Plaque-Reduktionsassay wurden Zellen mit Avicel medium (Minimal Essential Medium (MEM) mit Penizillin-Streptomycin Lösung (P/S), 2% Fetales Kälber Serum (FCS), 1.25% Avicel Zellulose (RC-591, Dupont)) für 48 h oder 72 h bei 37 °C, 5% CO₂ inkubiert. Avicel Medium wurde daraufhin entfernt und die Zellen 3x mit Phosphat gepufferte Salzlösung (PBS) gewaschen, mit 10% Formalin über 60 min fixiert und gefärbt (0.5% Crystal Violet, 20% Methanol in dH₂O) für 15 min bei Raumtemperatur. Für die Endpunktbestimmung des zytopathischen Effekts (CPE) wurden Vero-E6 Zellen in 96-well Platten bis zur 95 bis 100% Konfluenz kultiviert. 100 Plaque-bildende Einheiten (pfu)/100 µl an oben genannten Virussuspensionen wurden in Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM)

ohne Fetales Kälber Serum (FBS) suspendiert und zu den Zellen gegeben zur Inokulation während 1 Stunde bei Raumtemperatur. Das Medium wurde entfernt und Proben transferiert auf Zellkulturplatten, inkubiert bis zytopathische Effekte visuell messbar waren. In sämtlichen Experimenten wurde als Kontrolle eine 0.2% Ethanol Lösung verwendet, um den Effekt des Lösungsmittels in der Zusammensetzung nach Beispiel 1 zu bestimmen. In sämtlichen Experimenten hatte die Kontrolle keinen Einfluss auf die Resultate.

[0090] Komplette Inhibierung der Infektiosität wurde bei sämtlichen 6 als besorgniserregend eingestuften Varianten (nämlich B.1.1.7 (alpha), B1.351 (beta), P.1 (gamma), B1.617.2 (delta), AV.1 (Scotland) und B1.525 (eta)) bereits bei 25 µg/ml beobachtet, wobei ein Labor für die alpha-, beta- und gamma-Varianten selbst bei 1 µg/ml keine Replikation mehr feststellen konnte. Eine deutliche Reduktion um mehr als 90% konnte bereits bei 10 µg/ml erzielt werden. Im Vergleich dazu ist eine Konzentration bis zu 50 µg/ml der Zusammensetzung nach Beispiel 1 erforderlich, um den SARS-CoV-2 Wildtyp (HU-1) komplett zu neutralisieren (Signer J, et al. Virology Journal 2020 Sep 9;17(1):136.).

Beispiel 3: Präventive Wirkung der offenbarten Zusammensetzung und Hemmung der Transmembranen Serinprotease-2 (TMPRSS2)

[0091] Der zell-protective Effekt wurde bestimmt, indem bis zu 70% Konfluenz kultivierte, primäre humane Nasenepithelzellen (HNEpC), respektive humane Bronchialepithelzellen (HBEpC) erst mit Phosphatgepufferter Salzlösung (PBS) gewaschen und danach während bis zu 72 Stunden mit unterschiedlichen Konzentrationen (5, 10, 25, 40, 50 and 80 µg/ml) der Formulierung nach der Zusammensetzung nach Beispiel 1 inkubiert wurden. Danach wurde die Formulierung nach der Zusammensetzung nach Beispiel 1 entfernt und die Zellen mit unbehandelten SARS-CoV-2 oder endemischen OC43 Coronaviren in einer Multiplizität der Infektion (MOI) = 1 über 1 Stunde bei 34, respektive 37°C inokuliert. Nach weiteren 72 Stunden wurde die Menge an neugebildeten Viren mittels der Zytopathischer Effekt (CPE) Endpunkt Methode in Vero-E6 Zellen bestimmt. Die Formulierung nach der Zusammensetzung nach Beispiel 1 reduzierte den Virenbefall durch SARS-CoV-2 bei einer Konzentration von 20 µg/ml komplett, hingegen vom endemischen Coronavirus-Typ OC43 nur partiell.

[0092] Immunohistochemische Färbungen konnten schliesslich zeigen, dass die Transmembrane Serinprotease-2 (TMPRSS-2) in und auf primären Nasenepithelzellen durch die Formulierung nach der Zusammensetzung nach Beispiel 1 inhibiert wird. Dieses TMPRSS-2 spaltet eine Domäne des Bindungsrezeptors (Spike Protein) auf SARS-CoV-2 und befähigt dieses, die Zelle zu infizieren. Hierzu wurden humane Nasenepithelzellen (HNEpC) auf Deckgläsern kultiviert, wie oben beschrieben mit der Formulierung nach der Zusammensetzung nach Beispiel 1 behandelt, daraufhin 3 x mit Phosphatgepufferter Salzlösung (PBS) gewaschen und mit 10%-iger Formalin Lösung fixiert. Nach 3-maligem Waschen mit Phosphatgepufferter Salzlösung (PBS) wurden die Zellen mit Phosphatgepufferter Salzlösung (PBS), welches 0.1% Saponin enthielt, während 5 Minuten permeabilisiert und 3 mal 5 Minuten mit Phosphatgepufferter Salzlösung enthaltend 0.1% Tween20-Detergenz (PBST) gewaschen. Unspezifisches Antigen wurde mit 1% BSA in PBST während 1 Stunde bei Raumtemperatur blockiert. Detektion erfolgte mit primärem Antikörper (TMPRSS2-Antikörper, Novus Biologicals cat# NBP1-20984) in einer Konzentration von 5µg/ml. Am nächsten Tag wurde der Sekundäre Antikörper Rabbit-Anti-Goat IgG H&L-(Alexa Fluor488) (ab150141, Abcam, Cambridge, UK) in einer Konzentration von 1:250 beigefügt (und 1 Stunde bei Raumtemperatur inkubiert und die Zellen daraufhin mit PBST gewaschen. Bilder wurden mittels Zeiss Axio Observer invertiertem Fluoreszenzmikroskop (Zeiss, Germany) gemacht und die Fluoreszenzintensität via ImageJ software (open source) erfasst.

[0093] Bereits 40 µg/ml der Formulierung nach der Zusammensetzung nach Beispiel 1 reduzierte die Expression der Transmembranen Serinprotease-2 (TMPRSS-2) auf primären humanen Nasenepithelialzellen (HNEpC) signifikant gegenüber der Kontrollbehandlung mit 0.2% Ethanol. Mit diesem Experiment konnte erstmals aufgezeigt werden, wie die Formulierung nach der Zusammensetzung nach Beispiel 1 nicht nur Viren direkt inaktivieren kann (antiviral), sondern einen wichtigen Schritt beim zellulären Befall inhibiert und zell-protectiv wirkt.

[0094] Die Resultate zeigen neu, dass die Zusammensetzung nach Beispiel 1 besorgniserregende Varianten von SARS-CoV-2 (SARS-CoV-2 VOCs) Viren effizienter inaktiviert als den SARS-CoV-2 Wildtyp (Wuhan). Zudem schützt die Zusammensetzung nach Beispiel 1 die menschlichen Zellen, indem es die Transmembrane Serinprotease-2 inhibiert, welches den viralen Befall sonst unterstützen würde. Auch hier war der Effekt bei SARS-CoV-2 deutlicher als für die endemische Coronavirus-Variante OC43.

[0095] Die Experimente zeigen, dass selbst bei Vorinkubation der Wirtszelle und nicht des Virus, protective Effekte resultieren. Dies impliziert, dass die präventive Anwendung der hierin offenbarten Zusammensetzung die Körperzellen vor einer Virusinfektion schützt. Dieser Schutz entsteht gemäss einer Arbeitshypothese, indem die hierin offenbarte Zusammensetzung eine zelluläre Serinprotease (TMPRSS-2) inhibiert, welche den Viruseintritt in die Zelle unterstützt. Diese Erkenntnisse zeigen also völlig neue Wirkmechanismen auf, wie Coronavirus Infektionen verhindert werden können.

Beispiel 4: Klinische Studie

[0096] Neueste klinische Untersuchungen konnten nun belegen, dass die Zusammensetzung nach Beispiel 1i) Inzidenzen von Atemwegsinfektionen durch respiratorische Virusarten, ii) Inzidenzen von Atemwegsinfektionen durch membranumhüllten (membranumhüllte: Virenstämme/arten, deren Viruskapsid mit einer Doppelhülle aus Phospholipidschichten um-

hüllt/umgeben sind) respiratorische Virusarten, iii) Inzidenzen von Atemwegsinfektionen durch Coronavirusarten und iv) Inzidenzen von Atemwegsinfektionen durch SARS-CoV-2 Viren reduziert. Weiter konnten diese klinischen Untersuchungen nun ebenfalls belegen, dass die Formulierung nach der Zusammensetzung nach Beispiel 1 die Viruslast in behandelten und infizierten Individuen deutlich senkt im Vergleich zu Nichtbehandlung i) im Falle einer Infektion mit respiratorischen Virusarten, ii) im Falle von membranumhüllten respiratorischen Virusarten, iii) im Falle von Coronavirusarten und iv) im Falle von SARS-CoV-2 Viren.

[0097] Dazu wurde eine randomisierte, parallele, offene, nicht-behandlungskontrollierte, monozentrische klinische Studie durchgeführt in Sofia-Bulgarien im Beobachtungszeitraum vom 30. November 2020 (erster Proband, erster Besuch) bis 29. Mai 2021 (letzter Proband, letzter Besuch). Eingeschlossen, und zu gleichen Teilen in die Behandlungsgruppe oder Nichtbehandlungsgruppe randomisiert wurden Probanden mit Wohnsitz in Sofia und benachbarten Regionen, nach Erhalt der schriftlichen Teilnahmezustimmung. Die folgenden Ausschlusskriterien wurden für die Probandenselektion angewandt: Alter <18 Jahre; >75 Jahre; Schwangerschaft; Langzeiteinnahme von Antibiotika, antiviralen Mitteln oder Immunsuppressoren (Substanzen und/oder Behandlungen, die das Immunsystem unterdrücken); Chirurgischer Eingriff innerhalb von 3 Monaten vor Studienbeginn oder während Studie geplant; Diabetes mellitus; Bronchopulmonale (die Lunge und die Bronchien betreffend) Funktionsstörungen oder Krankheiten; Bekannte Immunsystem und Stoffwechselstörungen; Schwerwiegende Gesundheitszustände; Bekannte Allergien gegen Inhaltsstoffe der Studienmedikation; Teilnahme an einer klinischen Studie innerhalb von 30 Tagen vor Studienbeginn oder während Studie geplant.

[0098] Im Zeitraum der Durchführung der klinischen Studie herrschten im Land Bulgarien die folgenden SARS-CoV-2 Varianten vor, wobei in Klammern ihre prozentualen Anteile gezeigt sind:

- Alpha Variante (bis 8. Februar 2021 zwischen 1% und 30%; ab 8. Februar 2021 bis 14. Juni 2021 durchgehend über 30%, durchschnittlich über den gesamten Zeitraum ungefähr 50%).
- Beta Variante (bis 8. Februar 2021 zwischen 0% und 1.5%; ab 8. Februar 2021 bis 14. Juni 2021 zwischen 2.9% und 1%; durchschnittlich über den gesamten Zeitraum ungefähr 1.2%).
- Gamma Variante (zwischen 0% und 2%; durchschnittlich über den gesamten Zeitraum ungefähr 1%).
- Delta Variante (bis 1. Mai 2021 zwischen 0% und 5%; zwischen 1. Mai 2021 und 14. Juni 2021 zwischen 5% und 19%).

[0099] N=120 Probanden wurden in die Studie eingeschlossen und N=60 in die Behandlungsgruppe und N=60 in die Nichtbehandlungsgruppe randomisiert. Die Probanden in beiden Studiengruppen wurden gemäss Demographie, viraler Präexposition und Impfstatus während des Beobachtungszeitraums in der klinischen Studie als vergleichbar identifiziert.

[0100] Eingeschlossene Probanden sowohl in der Behandlungs-, als auch in der Nichtbehandlungsgruppe wurden über einen Zeitraum von insgesamt 5.5 Monaten in der Studie beobachtet. Insgesamt wurden 1252 Probandenbeobachtungswochen in der Behandlungsgruppe und 1316 Probandenbeobachtungswochen in der Nichtbehandlungsgruppe registriert. Nach einer Einführungswoche ohne Behandlung begannen die Probanden in der Behandlungsgruppe mit der Präventivbehandlung mit 3-mal täglich je 800 mg der Formulierung nach der Zusammensetzung nach Beispiel 1 (Tagesdosis der Formulierung nach Beispiel 1: 2'400 mg Extrakt) während 3 einzelnen Präventivphasen von je, 2, 2 und 1 Monat Dauer. Die einzelnen Präventivphasen wurden unterbrochen durch je 1 Woche ohne Anwendung der Präventivbehandlung.

[0101] Akute symptomatische Erkrankungsepisoden bei Probanden in der Behandlungsgruppe wurden bis zu 10 Tage lang mit 5-mal täglich je 800 mg der Formulierung nach der Zusammensetzung nach Beispiel 1 (Tagesdosis der Formulierung nach Beispiel 1: 4'000 mg Extrakt) behandelt.

[0102] In der Nichtbehandlungsgruppe wurden die Probanden parallel über den gleichen Zeitraum beobachtet. Die Probanden der Behandlungsgruppe und Nichtbehandlungsgruppen waren frei in der Wahl der Anwendung zusätzlicher Prävention und Behandlung akuter symptomatischer Erkrankungsepisoden, ausser dass die Probanden in der Behandlung keine zusätzlichen Präparate einnehmen sollten, die Bestandteile von Pflanzen der Gattung Echinacea enthalten.

[0103] Die Probanden kehrten monatlich in das Studienzentrum zurück und während akuter symptomatischer Erkrankungsepisoden zusätzlich an den Tagen 1, 2, 5 und 10. Während dieser Visiten wurden Nasopharyngeale Abstriche (Nasen-Rachenraum-Abstrich, durch die Nasengang beprobt) (NP) und Oropharyngeale Abstriche (Mund-Rachenraum-Abstrich, durch die Mundhöhle beprobt) (OP)-Abstriche und venöse Blutproben (7,0 mL) entnommen für den Virennachweis und die Quantifizierung der Virenlast. Von SARS-CoV-2-positiven Probanden, wurde zusätzlich solange jeden 5. Tag NP/OP- Proben zu entnommen, bis sie SARS-CoV-2-negativ getestet wurden.

[0104] Nasopharyngeale Abstriche (Nasen-Rachenraum-Abstrich, durch die Nasengang beprobt) (NP) und oropharyngeale Abstriche (Mund-Rachenraum-Abstrich, durch die Mundhöhle beprobt) (OP) für den Nachweis von Inzidenzen von Atemwegsinfektionen durch respiratorische Virusarten (ohne SARS-CoV-2) wurden mit sterilen Abstrich Tupfern (NP Abstriche: dünne & flexible FLOQ-swabs (608CS01P), COPAN SA, Italien; OP Abstriche: Reguläre FLOQ swabs (608CS01R)) gesammelt und in ein eNAT-Mediumröhrchen (COPAN SA, Italien) überführt. Probenvorbereitung und Messung der reversen Transkriptase - quantitative Polymerase-Kettenreaktion (RT-qPCR) wurden mit dem VIASURE RT-qP-

CR-Nachweispanel für Atemwegsviren mit dem „Respiratory Panel IV“ (CerTest BIOTEC S.L., Spanien) durchgeführt. Die gesammelten NP und OP Abstrichproben wurden auf das Vorhandensein von Rhinoviren Typ: HRV, Enteroviren Typ: HEV, Adenoviren Typ: AdV und membranhüllten Viren untersucht als zusätzliche Inzidenz zu i) & ii), einschliesslich: Influenzaviren Typ: Influenza A (einschliesslich (H1N1):2009)/B, Parainfluenzaviren Typ: PIV-1/PIV-2/PIV-3/PIV-4, Respiratory Syncytial Virus Typ: RSV A/RSV B, Metapneumovirus Typ: MPV und Bocavirus Typ: BoV als zusätzliche Inzidenz zu i), ii) & iii) und Coronavirus Typ: CoV-229E/CoV-NL63/CoV-OC43 /CoV-HKU1 als zusätzliche Inzidenz zu i), ii), iii) & iv).

[0105] Zusätzliche NP- und OP-Abstrich Proben zum Nachweis von SARS-CoV-2 Viren wurden unter Verwendung von sterilen Polyurethanschäum-Knospen Abstrich Tupfer Σ -Transwabs (Medical Wire & Equipment (MWE), Vereinigtes Königreich) mit Bruchpunkten gesammelt und in einem Röhrchen mit 1 ml flüssigem Amies-Kulturmedium (MWE, Vereinigtes Königreich) kombiniert. Probenvorbereitung und RT-qPCR-Messung wurden mit einem separaten SARS-CoV-2-RT-qPCR-Nachweispanel (Taqpath Covid 19 - ThermoFisher Scientific, USA) durchgeführt. Die gesammelten NP und OP Abstrichproben wurden auf das Vorhandensein von SARS-CoV-2 Virus untersucht (ohne Inzidenzen von Atemwegsinfektionen durch respiratorische Virusarten) als zusätzliche Inzidenz zu i), ii), iii), & iv). Eine zusätzliche serologische Analyse von venösen Blutproben wurde zum qualitativen Nachweis von SARS-CoV-2 spezifischen Immunglobulinen Klassen G und m (SARS-CoV-2 IgG/IgM) mit dem Elecsys Anti SARS-CoV-2 Kit (Roche Diagnostics Int., Schweiz) durchgeführt. Die gesammelten venösen Blutproben wurden auf das Vorhandensein von SARS-CoV-2 Virusinfektionen untersucht als zusätzliche Inzidenz zu i), ii), iii), & iv). Alle Abstrich- (NP, OP Proben) und Blutproben wurden bei -80 °C im Probenkühler bis zur Weiterverarbeitung im Studienzentrum gelagert und von Bodimed Diagnostic Laboratory (Sofia, Bulgarien) unter strikter Einhaltung der Diagnoseprotokolle der Hersteller verarbeitet und analysiert.

[0106] Die Inzidenzen an Infekten der Analysegruppen i), ii), iii), & iv) während Präventionsphasen mit der Zusammensetzung nach Beispiel 1 in der Behandlungsgruppe wurden mit den Inzidenzen in der Nichtbehandlungsgruppe während der identischen Beobachtungsperiode verglichen. Dabei hat sich eine virusprotektive Effektstärke von 25.2% (relative Risikoreduktion=RRR, Chi-Square test, $p=0.186$) gegen Infekte durch respiratorische Virusarten (i), eine virusprotektive Effektstärke von 43.2% gegen umhüllte Virenarten (ii) (Chi-Square test, $p=0.07$), eine virusprotektive Effektstärke von 48.3% gegen Coronavirusarten (iii) (Chi-Square test, $p=0.046$) und von 63.1% gegen das SARS-CoV-2-Virus (iv) (Chi-Square test, $p=0.03$) für die Behandlungsgruppe ergeben. Die virusprotektive Effektstärke der Behandlung mit der Formulierung nach der Zusammensetzung nach Beispiel 1, ausgedrückt als relative Risikoreduktion (RRR) ist demnach deutlich höher bei Infekten mit umhüllten Virenarten (ii), nimmt noch einmal zu bei Infekten mit Coronaviren (iii) und ist am höchsten bei SARS-CoV-2 Viren (iv) im Vergleich zu Infekten verursacht durch alle untersuchten respiratorischen Virusarten (i).

[0107] Zusätzlich wurden die Zyklusschwellenwerte aus den RT-qPCR-Messungen abgeleitet (Ct-Werte), um relative Differenzen in der Anzahl Virusgenomkopien, das heisst der Viruslast zu bestimmen (Differenz der Ct Werte= Δ Ct), wobei die Ct Werte der SARS-CoV-2 S-, N- und ORF1ab-Gene zur mathematischen Analyse der relativen Viruslasten mathematisch kombiniert wurden. Die Ct-Werte von Probanden, die unter die Nachweisgrenze des jeweiligen RT-qPCR-Nachweispanels fielen, nach Start der Behandlung, wurden auf die maximale Anzahl der durchgeführten PCR-Zyklen im jeweiligen eingesetzten RT-qPCR Nachweispanel gesetzt: Das RT-qPCR-Nachweispanel für den Nachweis von Atemwegsinfektionen durch respiratorische Virusarten: „Respiratory Panel IV“ = 45Ct-Werte und das RT-qPCR-Nachweispanel für den Nachweis von Atemwegsinfektionen durch SARS-CoV-2: „SARS-CoV-2 qPCR-Panel“ = 40 Ct-Werte. Fehlende Ct-Werte aufgrund eines Krankenhausaufenthalts aufgrund von schweren COVID-19 Verläufen wurden bis zum Behandlungstag 10 durch den letzten experimentell festgestellten Ct-Wert ersetzt. Danach wurden die Differenzen der Ct-Werte zwischen Referenz und Vergleichsproben (Δ Ct-Werte) berechnet. Die durchschnittlichen relativen Änderungen der Viruslast nach 5 und 10 Tagen Behandlung während akuter symptomatischer Erkrankungsepisoden, ausgedrückt als Δ Ct-Werte wurden danach logarithmiert und die relative logarithmische Änderung der Viruslast berechnet (Dargestellt als: $\log_{10}\Delta$ Ct-Wert).

[0108] Dabei hat sich gezeigt, dass die Behandlung mit der Formulierung nach der Zusammensetzung nach Beispiel 1 nach 5 und 10 Tagen die Gesamtviruskonzentration aller respiratorische Virusarten (i) im Vergleich zu Tag 1 um $-2.19\log_{10}\Delta$ Ct (Tag 5, Welch's t-test with Satterthwaite modification = t-test-Satt. mod., $p=0.003$) und um $-4.73\log_{10}\Delta$ Ct (bei Tag 10, t-test-Satt. mod., $p<0.0001$) signifikant reduzierte, während sie in der Nichtbehandlungsgruppe bis Tag 5 mit $-0.07\log_{10}\Delta$ Ct (t-test-Satt. mod., $p=0.8706$) und Tag 10 mit $-1.91\log_{10}\Delta$ Ct (t-test-Satt. mod., $p=0.0144$) leicht reduziert war (i). Die Effektstärke bei Infekten mit dem SARS-CoV-2 Virus (iv) war dabei vergleichbar hoch.

[0109] Die Behandlung mit der Zusammensetzung nach Beispiel 1 (Behandlungsgruppe) konnte für beide Messzeitpunkte (Tag 5 und 10) während akuter symptomatischer Erkrankungsepisoden die Viruslasten über alle respiratorische Virusarten (i) im direkten Vergleich zu nichtbehandelten Erkrankungsepisoden (Nichtbehandlungsgruppe), ausgedrückt durch den Term= $\Delta\log_{10}\Delta$ Ct um den Faktor $-2,12\Delta\log_{10}\Delta$ Ct (Tag 5, t-test-Satt. mod, $p=0,0018$) und um den Faktor $-2,82\Delta\log_{10}\Delta$ Ct (Tag 10, t-test-Satt. Mod., $p=0.0327$) signifikant reduzieren. Dies entsprach einer signifikanten Verringerung der relativen Viruslast um mindestens 99% unter Anwendung der Zusammensetzung nach Beispiel 1 im Vergleich zu Nichtbehandlung. Hoch vergleichbare und gleichermassen signifikante Ergebnisse unter Behandlung mit der Zusammensetzung nach Beispiel 1 wurden für die Reduktion von SARS-CoV-2-Viruslasten (iv) beobachtet, mit relativen Änderungen der logarithmierten Viruslasten von $-2,18\Delta\log_{10}\Delta$ Ct nach 5 Tagen Behandlung (t-test-Satt. Mod., $p=0,0054$) und mit $-2,21\Delta\log_{10}\Delta$ Ct nach 10 Tagen Behandlung (t-test-Satt. Mod., $p=0,0399$) im Vergleich zur Nichtbehandlung.

[0110] Im Vergleich zur Nichtbehandlung (Nichtbehandlungsgruppe) verkürzte die Behandlung mit der Zusammensetzung nach Beispiel 1 (Behandlungsgruppe) die durchschnittliche Zeit bis zum Erreichen der Virusnegativität (Def. Virusnega-

tivität: Zeitpunkt erstmaligen, labordiagnostisch nachgewiesenen Unterschreitens der Nachweisschwelle des angewandten RT-qPCR-Nachweispanels nach vorhergehenden, RT-qPCR-positiven Nachweise derselben Virusvariante für NP/OP Abstrichproben desselben Probanden in zeitlicher Abfolge) signifikant um 8.02 Tage für alle respiratorische Virusarten (i) (95%-KI: 15/1 Tage, Wilcoxon-Zweiprobentest, p=0.0194) und um 4.83 Tage (95 %-KI: 10/1 Tage, Wilcoxon- Zweiprobentest, p=0.118) im Fall von SARS-CoV-2 Infektionen (ii). Die Behandlung mit der Zusammensetzung nach Beispiel 1 konnte demnach im Vergleich zur Nichtbehandlung die Viruslast schneller und deutlicher reduzieren.

[0111] Die Gesamtanalyse der Viruslasten in allen NP und OP-Abstrichproben, die im Beobachtungszeitraum der Studie genommen wurden, hat gezeigt, dass die Viruslasten über alle respiratorische Virusarten unter Behandlung mit der Formulierung nach der Zusammensetzung nach Beispiel 1 insgesamt um -2,17ΔCt-Einheiten tiefer war als unter Nichtbehandlung (t-Test, p=0,09). Dies entsprach einer um 77% tieferen Virusgesamtlast während symptomatischer und asymptomatischer viraler Infekte unter Behandlung mit der Zusammensetzung nach Beispiel 1 im Vergleich zu Nichtbehandlung.

[0112] Zusammenfassend zeigen die klinischen Untersuchungen, dass die präventive Verabreichung der hierin offenbarten Zusammensetzung über 5 Monate Infektionen durch Corona, respektive SARS-CoV-2 signifikant reduzieren kann. Der protektive Effekt war bei SARS-CoV-2 mit 63% viel stärker ausgeprägt als bei den anderen endemischen Viren, welche um 25% verhindert wurden. Ebenso konnte die Viruskonzentration in Nasensekreten nach bereit 5 Tagen signifikant und um mehr als 99% vermindert werden, sowohl im Vergleich zum Referenztag (Tag 1), als auch im Vergleich zu Nicht- oder unspezifischer Behandlung. Oben beschriebene, präklinische Effekte scheinen auch in vivo relevant zu sein und effektiv Coronavirus Infektionen verhindern zu können.

[0113] Da die Virenlast in Nasen-/Rachensekreten direkt mit der Übertragbarkeit von viralen Erkrankungen korreliert, ist davon auszugehen, dass deren Reduktion einen direkten Einfluss auf die Weiterverbreitung von SARS-CoV-2 Infektionen haben könnte und synergistisch zu anderen präventiven Massnahmen wirken könnte, wie SARS-CoV-2 Impfungen, Maskentragen oder Abstandhalten.

[0114] Angaben über die Quelle der genetischen Ressourcen laut Art. 49a PatG:

Genetische Ressourcen	Quelle
Echinacea Pflanzen	Schweiz

Patentansprüche

1. Zusammensetzung zur Verwendung bei der Prävention und/oder Behandlung zoonotischer viraler Infektionskrankheiten, wobei die Zusammensetzung mindestens ein Extrakt aus einer Echinacea Art umfasst, wobei die zoonotischen viralen Infektionskrankheiten durch membranumhüllte Viren ausgelöst werden.
2. Zusammensetzung zur Verwendung bei der Prävention und/oder Behandlung nach Anspruch 1, wobei die zoonotischen viralen Infektionskrankheiten Atemwegsinfektionskrankheiten sind.
3. Zusammensetzung zur Verwendung bei der Prävention und/oder Behandlung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, wobei die zoonotischen viralen Infektionskrankheiten durch Coronaviren ausgelöst werden.
4. Zusammensetzung zur Verwendung bei der Prävention und/oder Behandlung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, wobei die zoonitischen viralen Infektionskrankheiten durch SARS-CoV-2 ausgelöst werden.
5. Zusammensetzung zur Verwendung bei der Prävention und/oder Behandlung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, wobei die zoonitischen viralen Infektionskrankheiten durch eine oder mehrere der SARS-CoV-2 Varianten B.1.1.7, B.1.351, P.1,B.1.617.2, AV.1, B1.525 und B.1.1.529 ausgelöst werden.
6. Zusammensetzung zur Verwendung bei der Prävention und/oder Behandlung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, wobei die Patienten mindestens 18 Jahre und höchstens 75 Jahre alt sind.
7. Zusammensetzung zur Verwendung bei der Prävention und/oder Behandlung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, wobei die Echinacea Art ausgewählt ist aus Echinacea purpurea, Echinacea angustifolia und Echinacea pallida, vorzugsweise Echinacea purpurea.
8. Zusammensetzung zur Verwendung bei der Prävention und/oder Behandlung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, wobei die Zusammensetzung ein erstes Extrakt aus den oberirdischen Pflanzenteilen der Echinacea Art und ein zweites Extrakt aus den unterirdischen Pflanzenteilen der Echinacea Art umfasst, wobei die oberirdischen Pflanzenteile vorzugsweise zur Zeit der Blüte geerntet worden sind.
9. Zusammensetzung zur Verwendung bei der Prävention und/oder Behandlung nach Anspruch 9, wobei das erste Extrakt erhältlich ist durch Extraktion der nicht getrockneten oberirdischen Pflanzenteile mithilfe eines ersten Extraktionsmittels, wobei die Extraktion innerhalb von weniger als 48 Stunden, vorzugsweise weniger als 24 Stunden ab dem Erntezeitpunkt erfolgt.
10. Zusammensetzung zur Verwendung bei der Prävention und/oder Behandlung nach einem der Ansprüche 8-9, wobei das zweite Extrakt erhältlich ist durch Extraktion der nicht getrockneten unterirdischen Pflanzenteile mithilfe eines

CH 719 229 B1

zweiten Extraktionsmittels, wobei die Extraktion innerhalb von weniger als 48 Stunden, vorzugsweise weniger als 24 Stunden ab dem Erntezeitpunkt erfolgt.

11. Zusammensetzung zur Verwendung bei der Prävention und/oder Behandlung nach einem der Ansprüche 9 und 10, wobei das erste und/oder zweite Extraktionsmittel jeweils ein Gemisch von Ethanol und Wasser ist.
12. Zusammensetzung zur Verwendung bei der Prävention und/oder Behandlung nach einem der Ansprüche 7-11, wobei die Zusammensetzung 75 Gew.-% - 99 Gew.-%, insbesondere 95 Gew.-%, des ersten Extrakts und 1 Gew.-% - 25 Gew.-%, insbesondere 5 Gew.-%, des zweiten Extrakts umfasst.
13. Zusammensetzung zur Verwendung bei der Prävention nach einem der vorangegangenen Ansprüche, wobei die Konzentration des mindestens einen Extrakts aus einer Echinacea Art 25 µg/mL beträgt.
14. Zusammensetzung zur Verwendung bei der Prävention nach einem der vorangegangenen Ansprüche, wobei die Zusammensetzung dreimal täglich verabreicht wird, vorzugsweise in einer Dosis von jeweils 600 mg - 1000 mg, insbesondere 800 mg, des mindestens einen Extrakts.
15. Zusammensetzung zur Verwendung bei der Behandlung nach einem der Ansprüche 1-13, wobei die Zusammensetzung fünfmal täglich verabreicht wird, vorzugsweise in einer Dosis von jeweils 600 mg - 1000 mg, insbesondere 800 mg, des mindestens einen Extrakts.