



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 01 824 T2 2005.03.31**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 383 399 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 01 824.2**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US02/08451**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 728 516.2**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 02/076242**

(86) PCT-Anmeldetag: **19.03.2002**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **03.10.2002**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **28.01.2004**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **03.11.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **31.03.2005**

(51) Int Cl.7: **A23L 1/303**

**A23L 1/304, A61K 31/375, A61K 31/355,**

**A61K 31/07, A61K 33/30, A61K 33/34**

(30) Unionspriorität:

**816284 23.03.2001 US**

(73) Patentinhaber:

**Bausch & Lomb Inc., Rochester, N.Y., US; The Government of the United States of America c/o as represented by the Secretary of the Department of Health and Human Services and his Successors, Washington, D.C., US; Wyeth, Madison, N.J., US**

(74) Vertreter:

**Grünecker, Kinkeldey, Stockmair & Schwanhäusser, 80538 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR**

(72) Erfinder:

**BARTELS, Paul, Stephen, Pittsford, US; BAUSTIAN, Lorraine, Cara, Palisades, US; SOUERWINE, A., David, Gibsonia, US; BUNCE, Edwin, George, Blacksburg, US; ELLENBOGEN, Leon, New City, US; FERRIS, L., Federick, Columbia, US; KINOSHITA, Jin, El Macero, US; SMITH, Cecil, James, Glenn Dale, US**

(54) Bezeichnung: **NAHRUNGSERGÄNZUNG ZUR BEHANDLUNG VON MAKULADEGENERATION**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

**Beschreibung**

## Stand der Technik

**[0001]** Eine Makuladegeneration, die mit dem Alter und mit Drusen zusammenhängt, ist die wichtigste Ursache des schweren Sehschärfeverlusts in den Vereinigten Staaten und im westlichen Europa bei Personen im Alter von 55 Jahren oder älteren Personen. Die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) stellt eine Reihe von klinisch erkennbaren okularen Befunden dar, die zur Blindheit führen können. Die Befunde umfassen Drusen, Störungen des Netzhautpigmentepithels (RPE), umfassend Verklumpen und/oder Ausfallen des Pigments, RPE-Ablösung, geographische Atrophie, subretinale Neovaskularisation und scheibenförmige Narbe. Nicht alle diese Manifestationen müssen vorliegen, dass eine AMD in Betracht gezogen werden kann. Die Prävalenz von Personen mit ophthalmoskopisch oder fotografisch identifizierbaren Drusen nimmt mit dem Alter zu, und die meisten Definitionen von AMD umfassen Drusen als eine notwendige Bedingung. Jedoch scheinen Drusen alleine nicht direkt mit einem Visusverlust assoziiert zu sein. Vielmehr ist es eher der Zusammenhang von Drusen und den das Sehvermögen bedrohenden Läsionen der AMD, d. h. der geographischen Atrophie, RPE-Ablösung und subretinalen Neovaskularisation, der dazu geführt hat, dass sie in der Definition der AMD enthalten sind. Obwohl kürzliche Studien den Nutzen einer Laser-Photokoagulation bei denjenigen Individuen mit Makuladegeneration gezeigt haben, die eine akute extrafoveale Choroidea-Neovaskularisation entwickeln, konnte noch keine Behandlung gefunden werden, die der Mehrzahl der an AMD leidenden Patienten hilft. Die Ursache der Makuladegeneration ist unbekannt.

**[0002]** US Patent Nr. 5 976 568 betrifft eine orale tägliche Dosis-Zusammensetzung zur Verwendung zum Verhindern und Behandeln der koronaren Herzkrankheit. Die Zusammensetzung ist ein Modellsystem mit Multivitamin- und Mineralzusätzen.

**[0003]** Die Deutsche Patentveröffentlichung Nr. 20012510 U beschreibt eine Multivitamin- und Mineralzusammensetzung, die zum Bereitstellen einer ausgeglichenen Quelle von Vitaminen und Mineralien geeignet ist, ohne dass Iodid oder Fluorid zugesetzt werden muss.

**[0004]** Die Internationale Veröffentlichung Nr. WO-A-01/19383 betrifft perlenförmige Zusammensetzungen und ihre Verwendung als diätetische Ergänzungstoffe. Die Perlen umfassen Xanthophylle; Carotine und/oder Retinoide; Antioxidantien und Excipienten. Sie eignen sich besonders dazu, die Ernährung der Augen zu verbessern.

**[0005]** Die Europäische Patentanmeldung Nr. 0 930 072 beschreibt Vitamin- und Mineralenthaltende Zusammensetzungen zum Behandeln von trockenen Augen. Die Zusammensetzungen umfassen 1 bis 500 µg elementares Selen und 1 bis 50 mg Betacaroten.

**[0006]** Die Patentanmeldung des Vereinigten Königreichs Nr. 2 301 775 betrifft eine Zusammensetzung zum Behandeln der altersabhängigen Makuladegeneration. Hohe Dosen von Lutein und Zeaxanthin sind erforderlich, um hohe Serumspiegel sicherzustellen, die für die Aufnahme der Carotinoide durch die Makula erforderlich sind.

**[0007]** Health Foods Business 1997, Bd. 43, Nr. 8, Seiten 29–30, betrifft die Wirkung von Vitamin E und Vitamin C auf die Katarakt-Prävention; die Wichtigkeit von Lutein und Betacaroten für die Gesundheit der Augen; den Wert von Sojaproteinen, die Isoflavone enthalten, für ein gesundes Sehvermögen; die Rolle von Zink, Kupfer und Cadmium beim Aufrechterhalten der Gesundheit der Augen; und die wichtige Rolle von Glutathion beim Verhindern vieler Augenkrankheiten.

**[0008]** Eye (London, England) 1998, Bd. 12, Teil 1, Seiten 127–133, beschreibt die antioxidativen Vitamine A, C und E zum Bereitstellen eines Schutzes für das Auge. Außerdem beschreibt es Zink, das im Netzhaut-Stoffwechsel eine Rolle spielt und möglicherweise bei der Makuladegeneration nützlich sein kann, und es erwähnt, dass Kupfer und andere Mineralien weniger gut definierte Rollen spielen.

**[0009]** Journal of the American College of Nutrition 1991, Bd. 10, Nr. 5, S. 550, beschreibt eine diätetische antioxidative Zusammensetzung zum Verabreichen an Patienten, die an einer Makuladegeneration leiden.

**[0010]** Kürzlich wurde die Aufmerksamkeit auf eine mögliche Beteiligung verschiedener Mineralien an Erkrankungen der Netzhaut gelenkt. In dieser Hinsicht wurde dem Zink besondere Beachtung geschenkt, und zwar aufgrund der Feststellung, dass hohe Konzentrationen von Zink im Augengewebe vorliegen, insbesondere in

der Netzhaut, dem Pigmentepithel und der Choroidea. Zink ist ein wichtiger Mikronährstoff, der beim Wachstum und bei Funktionen des Menschen eine essentielle Rolle spielt. Zink ist für die Aktivität von über hundert Enzymen erforderlich, einschließlich Kohlendäureanhydrase, Superoxiddismutase und alkalischer Phosphatase. Zink wirkt als Cofaktor für zahlreiche Metalloenzyme, umfassend Retinol-Dehydrogenase und Katalase. Außerdem ist Zink ein Cofaktor in der Synthese von extrazellulären Matrixmolekülen, es ist für die Stabilität der Zellmembran essentiell, es ist für die normale Immunfunktion erforderlich, es ist mit Melanin assoziiert und es wird durch das Netzhautpigmentepithel in geförderter Weise aufgenommen. Trotz der Hinweise, die dafür sprechen, dass Zink für den Metabolismus des Retinochoroidea-Komplexes essentiell sein muss, ist relativ wenig über seine Rolle bekannt, die es beim Aufrechterhalten der normalen Augenfunktion spielt.

**[0011]** Auch die Toxizität aus freien Radikalen und Oxidationsmitteln ist hinsichtlich der Makuladegeneration und ihrer Progression auf großes Interesse gestoßen. Diesbezügliche Hinweise zeigen, dass ein Schutz gegen Phototoxizität und Oxidationsmittel, wie er durch Antioxidantien bereitgestellt werden könnte, den Beginn und die Progression sowohl der altersabhängigen Makuladegeneration als auch der Katarakte verlangsamen könnte. Wenn ein Behandlungsverfahren die Progression von Makuladegeneration und/oder Katarakten verlangsamen könnte, hätte dies eine enorme Wirkung auf die Zahl von Individuen, die an solchen Problemen leiden, und zwar aufgrund der Tatsache, dass solche Probleme im Allgemeinen in einem signifikant fortgeschrittenen Alter auftreten.

#### Zusammenfassung der Erfindung

**[0012]** Die Erfindung entspricht der Definition in den Patentansprüchen. Die vorliegende Erfindung ist eine Zusammensetzung als Nahrungsergänzung oder diätetische Ergänzung zum Verabreichen an Menschen oder andere Tiere, wodurch die Gesundheit der Netzhaut gestärkt und gefördert wird durch Verhindern, Stabilisieren, Umkehren und/oder Behandeln des Sehschärfeverlusts bei Personen mit bestimmten Augenkrankheiten. Die vorliegende Zusammensetzung als Nahrungsergänzung oder diätetische Ergänzung kann auch verabreicht werden, um die Entwicklung von Katarakten zu verhindern, zu stabilisieren, umzukehren und/oder zu behandeln. Die vorliegende Zusammensetzung als Nahrungsergänzung oder diätetische Ergänzung umfasst eine wirksame Menge von spezifischen Antioxidantien und hochdosiertem Zink, um den Sehschärfeverlust herabzusetzen. Der Verlust der Sehschärfe wird durch die Verwendung der vorliegenden Zusammensetzung herabgesetzt, indem das Risiko, ein spätes Stadium oder eine fortgeschrittene altersabhängige Makuladegeneration zu entwickeln, bei Personen mit einer frühen altersabhängigen Makuladegeneration reduziert wird. Die vorliegende Erfindung kann genauso das Risiko eines mit der Entwicklung von Katarakten einhergehenden Sehschärfeverlusts reduzieren.

**[0013]** Außerdem wird ein Verfahren zum Behandeln eines Menschen oder eines anderen Tiers durch Verabreichen einer Zusammensetzung als Nahrungsergänzung oder diätetische Ergänzung, umfassend eine wirksame Menge von spezifischen Antioxidantien und hochdosiertem Zink, zum Herabsetzen eines Sehschärfeverlusts beschrieben. Dies umfasst das Ergänzen der Diät von Menschen oder Tieren durch Verabreichen der entsprechenden Formulierung aus dem vorliegenden Antioxidans und hochdosiertem Zink über orale, intraperitoneale, intravenöse, subkutane, transkutane oder intramuskuläre Routen.

**[0014]** Außerdem wird ein Verfahren zum Herstellen einer Zusammensetzung als Nahrungsergänzung oder diätetische Ergänzung beschrieben, die eine wirksame Menge von spezifischen Antioxidantien und hochdosiertem Zink umfasst, um den Sehschärfeverlust herabzusetzen.

**[0015]** Demgemäß besteht eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung darin, eine Zusammensetzung als Nahrungsergänzung oder diätetische Ergänzung bereitzustellen, die wirksam eine Makuladegeneration und/oder einen Sehschärfeverlust verhindert, stabilisiert, umkehrt und/oder behandelt.

**[0016]** Eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht darin, eine sichere Zusammensetzung als Nahrungsergänzung oder diätetische Ergänzung zum Verhindern, Stabilisieren, Umkehren und/oder Behandeln einer Makuladegeneration und/oder eines Sehschärfeverlusts bereitzustellen.

**[0017]** Außerdem wird die Bereitstellung eines wirksamen Verfahrens zum Verhindern, Stabilisieren, Umkehren und/oder Behandeln einer Makuladegeneration und/oder eines Sehschärfeverlusts beschrieben.

**[0018]** Weiterhin wird ein sicheres Verfahren zum Verhindern, Stabilisieren, Umkehren und/oder Behandeln einer Makuladegeneration und/oder eines Sehschärfeverlusts diskutiert.

**[0019]** Außerdem wird ein Verfahren zum Herstellen einer sicheren Zusammensetzung als Nahrungsergänzung oder diätetische Ergänzung zum Verhindern, Stabilisieren, Umkehren und/oder Behandeln einer Makuladegeneration und/oder eines Sehschärfeverlusts diskutiert.

**[0020]** Außerdem wird ein Verfahren zum Herstellen einer Zusammensetzung als Nahrungsergänzung oder diätetische Ergänzung beschrieben, die wirksam eine Makuladegeneration und/oder einen Sehschärfeverlust verhindert, stabilisiert, umkehrt und/oder behandelt.

**[0021]** Diese und andere Aufgaben und Vorteile der vorliegenden Erfindung, von denen einige spezifisch beschrieben werden und andere nicht, sind aus der genauen Beschreibung und den folgenden Patentansprüchen ersichtlich.

#### Genauere Beschreibung

**[0022]** Die folgende genaue Beschreibung wird bereitgestellt, um einen beliebigen Fachmann des Fachgebiets, das die Erfindung betrifft, in die Lage zu versetzen, diese herzustellen und zu verwenden, und sie beschreibt die nach Meinung der Erfinder beste Art und Weise zum Durchführen der vorliegenden Erfindung.

**[0023]** Die bevorzugte Zusammensetzung als Nahrungsergänzung oder diätetische Ergänzung der vorliegenden Erfindung ist eine Formulierung von fünf essentiellen Bestandteilen, vorzugsweise in Mengen von nicht weniger als den in Tabelle 1 angegebenen Mengen, die täglich eingenommen werden soll.

Tabelle 1

Zusammensetzung	Tägliche Dosierung
Ascorbinsäure	450 Milligramm (mg)
dl- $\alpha$ -Tocopherylacetat	400 Internationale Einheiten (IU)
Betacaroten	17,2 mg
Zinkoxid	68 mg
Kupfer(II)-oxid	1,6 mg

**[0024]** Die vorliegende Zusammensetzung wird so formuliert, dass die vorstehend angegebenen essentiellen Bestandteile in vorzugsweise nicht weniger als den vorstehend angegebenen Tagesdosis-Mengen bereitgestellt werden. Für diese besondere Formulierung der vorliegenden Zusammensetzung wurde in einer prospektiven Multicenter-Studie an 4757 Personen, unterstützt vom „National Eye Institute“ der „National Institutes of Health“, überraschenderweise gezeigt, dass sie eine größere Schutzwirkung auf die Gesundheit der Augen bereitstellt als diejenige Schutzwirkung, die durch die unabhängige Verabreichung eines Placebo, der Antioxidans-Bestandteile oder der Zink/Kupfer-Bestandteile erreicht wird. Die vorliegende Zusammensetzung wird vorzugsweise für die orale Verabreichung in Form von lackierten Tabletten, unlackierten Tabletten, „Caplets“ oder Kapseln bereitgestellt. Nur der Einfachheit halber werden im restlichen Teil dieser genauen Beschreibung lackierte Tabletten, unlackierte Tabletten, „Caplets“ oder Kapseln jeweils einfach als „Tabletten“ bezeichnet, ohne dass zwischen ihnen in Form oder Funktion unterschieden wird.

**[0025]** Die bevorzugte tägliche Dosis der vorliegenden Zusammensetzung, wie vorstehend angegeben, kann in Form von zwei oder mehr Tabletten verabreicht werden. Am stärksten bevorzugt wird die tägliche Dosis der vorliegenden Zusammensetzung in Form einer Tablette bereitgestellt, die zweimal pro Tag eingenommen wird, dies ergibt insgesamt zwei Tabletten pro Tag, oder sie wird in Form von zwei Tabletten bereitgestellt, die zweimal pro Tag eingenommen werden, dies ergibt insgesamt vier Tabletten pro Tag. Im Vergleich zur Einnahme der täglichen Dosis einmal pro Tag stellt die zweimal pro Tag verabreichte Dosis der Hälfte der Gesamt-Tagesdosis in einer oder mehreren Tabletten pro Dosis eine verbesserte Absorption und ein besseres Aufrechterhalten der Blutspiegel der essentiellen Bestandteile bereit. Wenn also zwei Tabletten der bevorzugten Formulierung der vorliegenden Zusammensetzung pro Tag eingenommen werden sollen, wird jede Tablette so formuliert, dass sie vorzugsweise nicht weniger als etwa 225 mg Ascorbinsäure, etwa 200 IU dl- $\alpha$ -Tocopherylacetat, etwa 8,6 mg Betacaroten, etwa 34 mg Zinkoxid und etwa 0,8 mg Kupfer(II)-oxid bei oraler Verabreichung bereitstellt. Wenn vier Tabletten der bevorzugten Formulierung der vorliegenden Zusammensetzung pro Tag eingenommen werden sollen, wird jede Tablette so formuliert, dass sie vorzugsweise nicht weniger als etwa 112,5 mg Ascorbinsäure, etwa 100 IU dl- $\alpha$ -Tocopherylacetat, etwa 4,3 mg Betacaroten, etwa 17 mg Zinkoxid und etwa 0,4 mg Kupfer(II)-oxid bei oraler Verabreichung bereitstellt.

**[0026]** Tabletten der bevorzugten Formulierung der vorliegenden Zusammensetzung enthalten größeren

Mengen von essentiellen Bestandteilen pro Tablette als die vorstehend angegebenen minimalen Mengen pro Tablette. Die vorstehend angegebenen minimalen Mengen pro Tablette stellen die minimale Menge jedes essentiellen Bestandteils dar, die bei oraler Verabreichung bis zum Verfallsdatum der Tablette bereitgestellt werden muss und die auf dem Verkaufsetikett der Tablette angegeben ist. Da jedoch essentielle Bestandteile mit der Zeit einem Abbau unterworfen sind, müssen die Tabletten größere Mengen der essentiellen Bestandteile enthalten, um den Abbau der Bestandteile zu kompensieren. Durch Bereitstellen von größeren Mengen der essentiellen Bestandteile in jeder Tablette wird sichergestellt, dass auch bei einem Abbau eines Bestandteils noch 100% der Menge des Bestandteils, die auf dem Verkaufsetikett der Tablette angegeben ist, bei der oralen Verabreichung der Tablette bis zum angegebenen Verfallsdatum der Tablette bereitgestellt werden. Eine weitere Überlegung beim Formulieren der vorliegenden Zusammensetzung besteht darin, dass, abhängig vom Ursprung der einzelnen Bestandteile, die Abbauraten der einzelnen Bestandteile variieren können. Z. B. kann, abhängig vom Ursprung des Betacaroten, eine Menge von etwa 10% bis zu einer Menge von etwa 60% mehr Betacaroten pro Tablette erforderlich sein, um die spezifizierte Menge von Betacaroten pro Tablette, die auf dem Verkaufsetikett der Tablette angegeben ist, bis zum Verfallsdatum des Produkts bereitzustellen. Demgemäß kann die spezifische Formulierung der vorliegenden Zusammensetzung variieren, abhängig vom jeweiligen Ursprung der einzelnen Bestandteile und der angegebenen Länge der Haltbarkeit des Produkts vor dem Verfall. Typischerweise beträgt die Haltbarkeit von Produkten für Nahrungsergänzung oder diätetische Ergänzung etwa zwei bis drei Jahre. Entsprechende Überschüsse der Bestandteile, wodurch der Abbau der Bestandteile kompensiert wird, sind jeweils im bevorzugten prozentualen Gewicht pro Tablette, wie nachstehend angegeben, berücksichtigt. Tablettenformulierungen können auch abhängig von leichten Abweichungen von den Herstellungsspezifikationen innerhalb kontrollierter Toleranzbereiche variieren, wie es im Fachgebiet üblich ist.

**[0027]** Variationen, die beim Verabreichen der vorliegenden Zusammensetzung an Menschen oder andere Tiere in Betracht gezogen werden, umfassen, sind jedoch nicht beschränkt auf das Bereitstellen von Tabletten mit einer zeitabhängigen Freisetzung oder Tabletten, die so hergestellt wurden, dass sie als Einzeldosis oder als andere, aus mehreren Teilen bestehende Dosierungen verabreicht werden können. Außerdem werden hier neben der oralen Verabreichung noch andere Verabreichungswege berücksichtigt, z. B., jedoch nicht beschränkt auf intraperitoneale, intravenöse, subkutane, sublinguale, transkutane, intramuskuläre und ähnliche Verabreichungsformen. Jede Tablette der vorliegenden Zusammensetzung enthält vorzugsweise die folgenden essentiellen Bestandteile in den Mengen, die nachstehend einschließlich der Überschüsse zum Kompensieren des Abbaus der Bestandteile angegeben sind. Nur der Einfachheit halber werden Formulierungen der vorliegenden Zusammensetzung nachstehend gemäß eines oralen Dosierungsschemas mit vier Tabletten pro Tag wie vorstehend beschrieben bereitgestellt.

#### Vitamin C

**[0028]** Vitamin C ist ein bekanntes wasserlösliches Antioxidans. Menschen sind von äußeren Vitamin-C-Quellen abhängig, um ihren Bedarf an Vitamin C zu decken. Vitamin C ist in Form von Ascorbat im Augenkammerwasser des Menschen zu finden. Eine hohe Konzentration von Ascorbat im Augenkammerwasser wird durch einen aktiven Transport von Ascorbat aus dem Blutstrom zur hinteren Augenkammer aufrechterhalten. Die maximale Ascorbatkonzentration im Kammerwasser wird durch einen Ascorbatspiegel im Blutplasma im Bereich von etwa 0,3 bis 0,5 Milligramm/Deziliter (mg/dl) erreicht.

**[0029]** Die US-empfohlene Nährstoffzufuhr (RDA) für Vitamin C in Form von Ascorbinsäure beträgt 60 mg. Sehr große Tagesdosen von Vitamin C wurden über viele Jahre ohne oder mit nur geringen unerwünschten Effekten eingenommen. Täglich können Mengen von 1000 mg oder mehr Vitamin C eingenommen werden, ohne dass bekannte Nebenwirkungen auftreten. Die vorliegende Zusammensetzung stellt eine tägliche Dosis von nicht weniger als vorzugsweise etwa 450 mg Vitamin C bereit. Demgemäß setzt jede Tablette eines Dosierungsschemas mit vier Tabletten pro Tag der vorliegenden Zusammensetzung vorzugsweise nicht weniger als etwa 112,5 mg Vitamin C, jedoch stärker bevorzugt etwa 125 mg Vitamin C, in Form von Ascorbinsäure frei. Eine solche Formulierung stellt eine Gesamt-Tagesdosis von vorzugsweise nicht weniger als etwa 450 mg, jedoch stärker bevorzugt etwa 500 mg, und vorzugsweise nicht mehr als etwa 600 mg Vitamin C bereit. Diese Tagesdosis von Vitamin C entspricht etwa der 7- bis 10-fachen Menge der RDA. Um etwa 112,5 mg Vitamin C pro Tablette bereitzustellen, stellt die Ascorbinsäure etwa 5 bis 50%, jedoch stärker bevorzugt 5 bis 25%, jedoch am stärksten bevorzugt etwa 10 bis 12 oder 10,5 Gew.-% jeder Tablette dar, die sowohl Wirkstoffe als auch nicht-wirksame Bestandteile umfasst. Dieser Gewichts-Prozentsatz für Vitamin C kann einen Überschuss pro Tablette von bis zu 20% oder etwa 22,5 mg zusätzliche Ascorbinsäure pro Tablette darstellen, um den natürlichen Abbau von Ascorbinsäure während der Haltbarkeit der Tablette zu kompensieren.

**[0030]** Ascorbinsäure ist die bevorzugte Quelle von Vitamin C in den vorliegenden Tabletten, wobei jedoch

als Alternative auch andere Quellen, z. B. Natriumascorbat, eingesetzt werden können.

#### Vitamin E

**[0031]** Vitamin E ist auch ein bekanntes Antioxidans. Vitamin E kann zusammen mit Vitamin C synergistisch wirken, indem es die vitale Funktion der Zellen vor normalen Oxidationsmitteln schützt. Vitamin E ist ein relativ ungiftiges fettlösliches Vitamin. Vitamin E wird einfach oxidiert, wodurch seine Aktivität während der Lagerungszeit vor der Einnahme signifikant reduziert wird. Sobald es eingenommen wurde, wird Vitamin E innerhalb des Körpers gespeichert und kann bis zu ein Jahr zum Gesamtkörperpool von Vitamin E beitragen.

**[0032]** Die RDA von Vitamin E in Form von dl- $\alpha$ -Tocopherylacetat beträgt 30 IU. Keine Nebenwirkungen wurden bei hohen dl- $\alpha$ -Tocopherylacetat-Spiegeln von 800 mg festgestellt, wobei 1,0 mg dl- $\alpha$ -Tocopherylacetat 1 IU dl- $\alpha$ -Tocopherylacetat entspricht. Vorzugsweise stellt jede Tablette eines Dosierungsschemas mit vier Tabletten pro Tag der vorliegenden Zusammensetzung nicht weniger als etwa 100 IU Vitamin E in Form von dl- $\alpha$ -Tocopherylacetat bereit. Eine solche Formulierung stellt eine Gesamt-Tagesdosis von vorzugsweise nicht weniger als etwa 400 IU und vorzugsweise nicht mehr als etwa 540 IU Vitamin E bereit. Diese Tagesdosis von Vitamin E entspricht etwa der 13- bis 18-fachen Menge der RDA für Vitamin E. Demgemäß macht Vitamin E etwa 5 bis 45%, jedoch stärker bevorzugt etwa 5 bis 35%, jedoch am stärksten bevorzugt etwa 8 bis 11 oder 9,7 Gew.-% jeder Tablette aus, die sowohl Wirkstoffe als auch nicht-wirksame Bestandteile umfasst, wie nachstehend noch ausführlicher beschrieben wird. Dieser Gewichts-Prozentsatz für dl- $\alpha$ -Tocopherylacetat kann einen Überschuss pro Tablette von bis zu etwa 30% oder etwa 30 IU zusätzliches dl- $\alpha$ -Tocopherylacetat pro Tablette darstellen, um den natürlichen Abbau davon während der Haltbarkeit der Tablette zu kompensieren.

**[0033]** dl- $\alpha$ -Tocopherylacetat ist die bevorzugte Quelle von Vitamin E in den vorliegenden Tabletten, wobei jedoch als Alternative auch andere Quellen von Vitamin E, z. B. Trimethyltocopherylacetat und/oder Vitamin-E-Succinat, eingesetzt werden können.

#### Betacaroten

**[0034]** Betacaroten, eine Vorstufe von Vitamin A, ist ein lipidlösliches oranges Pigment, das in zahlreichen Pflanzen zu finden ist. Betacaroten wird im Körper mit einer Wirksamkeit von etwa 50% zu Vitamin A umgewandelt. Die RDA von Vitamin A beträgt 5000 IU. Betacaroten zählt zu den am stärksten antioxidativ wirkenden Antioxidantien. Keine Nebenwirkungen lassen sich für Betacaroten in hohen Dosierungen von 25 mg pro Tag bei gesunden Nichtrauchern feststellen. Jedoch wurden ein erhöhtes Risiko von tödlichen koronaren Herzinfällen bei Männern mit einem früheren Myokardinfarkt und ein erhöhtes Risiko von Lungenkrebs bei männlichen Rauchern bei Individuen beobachtet, die 20 mg Betacaroten pro Tag erhalten. Vorzugsweise stellt jede Tablette eines Dosierungsschemas mit vier Tabletten pro Tag der vorliegenden Zusammensetzung nicht weniger als etwa 4,3 mg, jedoch stärker bevorzugt etwa 6 mg, Betacaroten bereit. Eine solche Formulierung stellt eine Gesamt-Tagesdosis von vorzugsweise nicht weniger als etwa 17,2 mg, jedoch stärker bevorzugt etwa 24 mg, Betacaroten und vorzugsweise nicht mehr als etwa 28 mg Betacaroten bereit. Bei einer Wirksamkeit von 1667 IU Vitamin A pro mg Betacaroten entspricht diese Tagesdosis von Betacaroten der etwa 6- bis 10-fachen Menge der RDA für Vitamin A. Etwa 4,3 mg Betacaroten stellen etwa 0,2 bis 4%, jedoch stärker bevorzugt etwa 0,2 bis 3%, jedoch am stärksten bevorzugt etwa 0,51 Gew.-% jeder Tablette dar, die sowohl Wirkstoffe als auch nicht-wirksame Bestandteile umfasst, wie nachstehend noch ausführlicher beschrieben wird. Dieser Gewichts-Prozentsatz für Betacaroten kann einen Überschuss pro Tablette von etwa 30 bis 70% oder etwa 1 bis 2,5 mg zusätzliches Betacaroten pro Tablette darstellen, um den natürlichen Abbau davon während der Haltbarkeit der Tablette zu kompensieren.

**[0035]** Betacaroten ist in der vorliegenden Zusammensetzung bevorzugt, da es im Handel einfach verfügbar ist, wobei jedoch genauso auch andere Carotinoid-Vorstufen von Vitamin A verwendet werden können.

#### Zink

**[0036]** Zink ist wichtig, um die Augennetzhaut gesund zu erhalten, und außerdem ist es ein essentieller Bestandteil von mehr als 100 Enzymen, die an der Verdauung, dem Stoffwechsel, der Reproduktion und der Wundheilung beteiligt sind. Die RDA für Zink beträgt etwa 15 mg. In einer Studie wurde gezeigt, dass 80 mg Zink signifikant besser wirken als Placebo, die Veränderungen der Makuladegeneration zu verlangsamen (Newsome, Arch. Ophthalmol. 106: 192–198, 1988). Es wurde gezeigt, dass eine Dosis von etwa 200 mg Zink pro Tag, die zwar gut vertragen wird, mögliche Nebenwirkungen wie Anämie hat. Die Anämie, die mit einer Einnahme von hochdosiertem Zink einhergeht, ist einem Kupfermangel zuzuschreiben. Eine diätetische Ergän-

zung mit Kupfer scheint keine ungünstige Wirkung auf die Absorption von Zink zu haben. Demgemäß stellt vorzugsweise jede Tablette eines Dosierungsschemas mit vier Tabletten pro Tag der vorliegenden Zusammensetzung nicht weniger als etwa 17 mg, jedoch stärker bevorzugt 20 mg, Zink bereit. Eine solche Formulierung stellt eine Gesamt-Tagesdosis von nicht weniger als etwa 68 mg, jedoch stärker bevorzugt 80 mg, Zink und vorzugsweise nicht mehr als etwa 100 mg Zink bereit. Diese Tagesdosis Zink entspricht der etwa 4- bis 7-fachen RDA für Zink. Demgemäß stellt Zink etwa 0,8 bis 8%, jedoch stärker bevorzugt etwa 0,8 bis 4%, jedoch am stärksten bevorzugt 1,69 Gew.-% jeder Tablette bereit, die sowohl Wirkstoffe als auch nicht-wirksame Bestandteile umfasst, wie nachstehend noch ausführlicher beschrieben wird. Dieser Gewichts-Prozentsatz für Zink kann einen Überschuss pro Tablette von etwa 15 bis 35% oder etwa 3 bis 6 mg zusätzliches Zink pro Tablette darstellen, um die Wirksamkeit des Produkts während der Haltbarkeit der Tablette sicherzustellen.

**[0037]** Zink ist in den vorliegenden Tabletten in Form von Zinkoxid bevorzugt, und zwar aufgrund der Tatsache, dass Zinkoxid die am stärksten konzentrierte Form für elementares Zink bereitstellt und im Verdauungssystem gut vertragen wird. Jedoch können in der vorliegenden Zusammensetzung auch andere Formen von Zink, z. B. Zinkgluconat, alternativ verwendet oder in Kombination mit Zinkoxid eingesetzt werden.

#### Kupfer

**[0038]** Kupfer ist wie Zink ein weiterer wichtiger Cofaktor für Metalloenzyme und ein zweiter erforderlicher Cofaktor für die Superoxiddismutase. Die RDA für Kupfer beträgt 2 mg. Demgemäß enthält vorzugsweise jede Tablette eines Dosierungsschemas mit vier Tabletten pro Tag nicht weniger als etwa 0,4 mg, jedoch stärker bevorzugt etwa 0,5 mg, Kupfer. Eine solche Formulierung stellt eine Gesamt-Tagesdosis von nicht weniger als etwa 1,6 mg, jedoch stärker bevorzugt etwa 2 mg, Kupfer und vorzugsweise nicht mehr als etwa 2,4 mg Kupfer bereit, um mögliche unerwünschte Effekte von hochdosiertem Zink zu eliminieren oder zu minimieren. Demgemäß stellt Kupfer etwa 0,02 bis 0,2%, jedoch vorzugsweise etwa 0,02 bis 0,1%, jedoch am stärksten bevorzugt etwa 0,04 Gew.-% jeder Tablette dar, die sowohl Wirkstoffe als auch nicht-wirksame Bestandteile umfasst, wie nachstehend noch ausführlicher beschrieben wird. Dieser Gewichts-Prozentsatz für Kupfer stellt einen Überschuss pro Tablette von etwa 25 bis 60% oder etwa 0,10 bis 0,25 mg zusätzliches Kupfer pro Tablette dar, um die Wirksamkeit des Produkts während der Haltbarkeit der Tablette sicherzustellen.

**[0039]** In den vorliegenden Tabletten ist Kupfer in Form von Kupfer(II)-oxid bevorzugt, um dazu beizutragen, eine Zink-induzierte Kupfermangelanämie zu verhindern, jedoch können in der vorliegenden Zusammensetzung auch andere Formen von Kupfer, z. B. Kupfergluconat, alternativ verwendet oder in Kombination mit Kupferoxid eingesetzt werden.

**[0040]** Genauso können auch andere Bestandteile zu der Nahrungs- oder diätetischen Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung zugefügt werden, von denen angenommen wird, dass sie für die Gesundheit des Auges von Nutzen sind, sofern dies gewünscht wird. Solche Bestandteile umfassen z. B., sind jedoch nicht beschränkt auf Lutein, Zeaxanthin, alpha-Liponsäure, Phenolverbindungen, z. B., jedoch nicht beschränkt auf oligomere Proanthocyanidine, Anthocyanoside und Kombinationen davon, wie nachstehend noch ausführlicher diskutiert wird.

#### Lutein

**[0041]** Lutein ist wie Betacaroten ein Carotinoid. Lutein ist eines der am häufigsten vorkommenden Carotinoide, die in Früchten und Gemüse zu finden sind. Lutein ist auch ein Antioxidans, das in der Netzhaut gesunder Augen vorliegt. Vorzugsweise könnte jede Tablette eines Dosierungsschemas mit vier Tabletten pro Tag etwa 0,25 bis 10 mg Lutein für eine Gesamt-Tagesdosis von 1 bis 40 mg bereitstellen, abhängig davon, ob Lutein zum Ergänzen oder Substituieren von Betacaroten und/oder Zeaxanthin verwendet wird. Wie beim Betacaroten findet auch beim Lutein vor der Einnahme während der Lagerung ein Abbau statt. Demgemäß sind in einer Tablette größere Mengen von Lutein erforderlich als die gewünschte tägliche Dosismenge von Lutein, die bei der Einnahme bereitgestellt werden soll.

#### Zeaxanthin

**[0042]** Zeaxanthin ist wie Lutein und Betacaroten ein Carotinoid. Zeaxanthin ist in der Natur in Früchten und Gemüse zu finden. Zeaxanthin ist auch ein Antioxidans, das in der Netzhaut gesunder Augen vorliegt. Vorzugsweise könnte jede Tablette eines Dosierungsschemas mit vier Tabletten pro Tag etwa 0,01 bis 10 mg Zeaxanthin für eine Gesamt-Tagesdosis von etwa 0,04 bis 40 mg bereitstellen, abhängig davon, ob Zeaxanthin zum Ergänzen oder Substituieren von Betacaroten und/oder Lutein verwendet wird. Wie beim Betacaroten findet

auch beim Zeaxanthin vor der Einnahme während der Lagerung ein Abbau statt. Demgemäß sind in einer Tablette größere Mengen von Zeaxanthin erforderlich als die gewünschte tägliche Dosismenge von Zeaxanthin, die bei der Einnahme bereitgestellt werden soll.

#### Lutein-Zeaxanthin

**[0043]** Genauso können zu der vorliegenden Zusammensetzung Lutein-Zeaxanthin-Rohstoffkombinationen zugefügt werden, die gezielt, aufgrund der normalen Zusammensetzung oder durch Rohstoffverunreinigungen erhalten werden, falls dies gewünscht wird. Bevorzugte Verhältnisse von Lutein-Zeaxanthin umfassen z. B. 90 bis 99% Lutein und 1 bis 10% Zeaxanthin, oder 90 bis 99% Zeaxanthin und 1 bis 10 Lutein. Vorzugsweise könnte jede Tablette eines Dosierungsschemas mit vier Tabletten pro Tag etwa 0,01 bis 10 mg Lutein-Zeaxanthin für eine Gesamt-Tagesdosis von etwa 0,04 bis 40 mg bereitstellen, abhängig davon, ob Lutein-Zeaxanthin zum Ergänzen oder Substituieren von Betacaroten verwendet wird.

#### Alpha-Liponsäure

**[0044]** Alpha-Liponsäure stellt einen ausgezeichneten Antioxidans-Schutz bereit, und zwar aufgrund der Tatsache, dass sie die Wirksamkeit anderer Antioxidantien im Körper verstärkt. Alpha-Liponsäure kann zu der Zusammensetzung als Nahrungsergänzung oder diätetische Ergänzung der vorliegenden Erfindung zugefügt werden, falls dies gewünscht wird. Falls es so gewünscht wird, würde vorzugsweise jede Tablette eines Dosierungsschemas mit vier Tabletten pro Tag etwa 0,25 bis 5 mg alpha-Liponsäure für eine Gesamt-Tagesdosis von etwa 1 bis 20 mg bereitstellen.

#### Phenolverbindungen

**[0045]** Phenolverbindungen, z. B., jedoch nicht beschränkt auf oligomere Proanthocyanidine, sind weitere nützliche Antioxidantien. Oligomere Proanthocyanidine sind in der Natur in den Samen von Weintrauben zu finden. Phenolverbindungen können zu der Zusammensetzung als Nahrungsergänzung und diätetische Ergänzung der vorliegenden Erfindung zugefügt werden, falls dies gewünscht wird. Falls es so gewünscht wird, würde vorzugsweise jede Tablette eines Dosierungsschemas mit vier Tabletten pro Tag etwa 0,25 bis 5 mg Phenolverbindungen für eine Gesamt-Tagesdosis von etwa 1 bis 20 mg bereitstellen.

#### Anthocyanoside

**[0046]** Anthocyanoside sind nützliche Antioxidantien, die in der Natur in Heidelbeerfrüchten vorkommen. Anthocyanoside können zu der Zusammensetzung als Nahrungsergänzung und diätetische Ergänzung der vorliegenden Erfindung zugefügt werden, falls dies gewünscht wird. Falls es so gewünscht wird, würde vorzugsweise jede Tablette eines Dosierungsschemas mit vier Tabletten pro Tag etwa 0,25 bis 5 mg Anthocyanoside für eine Gesamt-Tagesdosis von etwa 1 bis 20 mg bereitstellen.

**[0047]** Wie vorstehend angegeben liegen in den vorstehenden Tabletten vorzugsweise nicht-wirksame Bestandteile vor, die dem Fachmann bekannt sind und die das Herstellen der vorliegenden Zusammensetzung in Tablettenform erleichtern sollen. Z. B. können nicht-wirksame Bestandteile Bindemittel, Gleitmittel und Zerfallshilfsmittel umfassen, sind jedoch nicht hierauf beschränkt, z. B. Cellulose, Gelatine, Magnesiumstearat, Wasser, pflanzliches Öl, Glycerin, Bienenwachs und Silica.

**[0048]** Für die einzigartige Formulierung von essentiellen Bestandteilen der Zusammensetzung als Nahrungsergänzung und diätetische Ergänzung der vorliegenden Erfindung wurde in einer Multicenter-Kohortenstudie des „National Eye Institute“ (NIH/ADAMHA) an 4757 Teilnehmern gezeigt, dass sie einen Nutzen für ein sicheres und wirksames Verhindern, Stabilisieren, Umkehren und/oder Behandeln der Makuladegeneration oder des Sehschärfeverlusts bereitstellt. Es war schon bekannt, dass die essentiellen Bestandteile der vorliegenden Zusammensetzung als Nahrungsergänzung oder diätetische Ergänzung bestimmte physiologische Effekte bereitstellen. Jedoch waren die vorliegende einzigartige Formulierung und die Effekte davon auf die Augengesundheit bisher noch nicht bekannt.

**[0049]** Ein sicheres und wirksames Verfahren zum Verhindern, Stabilisieren, Umkehren und/oder Behandeln der Makuladegeneration oder des Sehschärfeverlusts durch Reduzieren des Risikos, ein spätes Stadium oder eine fortgeschrittene altersabhängige Makuladegeneration zu entwickeln, bei Personen mit einer frühen altersabhängigen Makuladegeneration und/oder durch Reduzieren des Risikos des Verlusts des Sehvermögens, der mit der Bildung von Katarakten in Zusammenhang steht, gemäß der vorliegenden Erfindung besteht darin, ei-



nem Menschen oder einem anderen Tier eine tägliche Dosis von nicht weniger als etwa 450 mg Vitamin C, etwa 400 IU Vitamin E, etwa 17,2 mg Betacaroten, etwa 68 mg Zink und etwa 1,6 mg Kupfer bereitzustellen. Vorzugsweise wird die tägliche Dosis in Form von zwei Tabletten, die zweimal pro Tag eingenommen werden, oder alternativ in Form von einer Tablette, die zweimal am Tag eingenommen wird, bereitgestellt.

**[0050]** Ein Verfahren zum Herstellen der Zusammensetzung als Nahrungsergänzung oder diätetische Ergänzung der vorliegenden Erfindung, die sicher und wirksam ist beim Verhindern, Stabilisieren, Umkehren und/oder Behandeln der Makuladegeneration oder des Sehschärfeverlusts durch Reduzieren des Risikos, ein spätes Stadium oder eine fortgeschrittene altersabhängige Makuladegeneration zu entwickeln, bei Personen mit einer frühen altersabhängigen Makuladegeneration und/oder durch Reduzieren des Risikos des Verlusts des Sehvermögens, der mit der Bildung von Katarakten in Zusammenhang steht, umfasst das Bereitstellen der essentiellen Bestandteile gemäß der vorstehend angegebenen Formulierung. Die essentiellen Bestandteile der vorliegenden Zusammensetzung und außerdem gewünschte nicht-wirksame Bestandteile und/oder zusätzliche Bestandteile werden bezogen auf Gewicht wie vorstehend beschrieben kombiniert und mechanisch vereinigt, z. B. unter Verwendung eines Mischers, so dass ein Gemisch entsteht. Anschließend wird das Gemisch gegebenenfalls so lange bewegt, bis es einheitlich vorliegt. Danach wird das Gemisch unter Verwendung einer Tablettenpresse zu Tabletten gepresst. Gegebenenfalls kann eine Beschichtung auf die Tabletten gesprüht werden und die Tabletten dann so lange bewegt werden, bis sie trocken sind. Andererseits kann das Gemisch in Mineralöl eingeführt werden, so dass eine Aufschlammung zum Füllen in eine weiche Gelkapsel hergestellt wird, das Gemisch kann in eine Gelatinekapsel gefüllt oder das Gemisch kann in andere Dosierungsformen eingebracht werden, die dem Fachmann bekannt sind.

### Patentansprüche

1. Zusammensetzung, umfassend auf einer täglichen Dosierungsgrundlage:  
7- bis 10-mal die RDA (60 mg) von Vitamin C;  
13- bis 18-mal die RDA (30 IU) von Vitamin E;  
6- bis 10-mal die RDA (5 000 IU) von Vitamin A in Form von Betacaroten;  
4- bis 7-mal die RDA (15 mg) von Zink; und  
mindestens 1,6 mg Kupfer.
2. Zusammensetzung zum Stärken der Gesundheit der Retina, umfassend die Zusammensetzung nach Anspruch 1.
3. Zusammensetzung als Nahrungsergänzung oder diätetische Ergänzung für ein sicheres und wirksames Verhindern, Stabilisieren, Umkehren und/oder Behandeln des Verlusts der Sehschärfe durch Reduzieren des Risikos, ein spätes Stadium oder eine fortgeschrittene altersabhängige Makuladegeneration zu entwickeln, bei Personen mit einer frühen altersabhängigen Makuladegeneration und durch Reduzieren des Risikos des Verlusts des Sehvermögens, der mit der Bildung von Katarakten und der Progression einer altersabhängigen Makuladegeneration in Zusammenhang steht, wobei die Zusammensetzung die Zusammensetzung nach Anspruch 1 umfasst.
4. Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche, worin die Zusammensetzung nicht weniger als etwa 450 mg Vitamin C, nicht weniger als etwa 400 IU Vitamin E, nicht weniger als etwa 17,2 mg Betacaroten, nicht weniger als etwa 68 mg Zink und nicht weniger als etwa 1,6 mg Kupfer enthält.
5. Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche, worin das Vitamin C in Form von Ascorbinsäure bereitgestellt wird.
6. Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche, worin das Vitamin E in Form von dl-alpha-Tocopherylacetat bereitgestellt wird.
7. Zusammensetzung nach Anspruch 1, 2 oder 3, worin das Betacaroten mit Lutein, Zeaxanthin oder einer Rohmaterial-Kombination davon angereichert ist.
8. Zusammensetzung nach Anspruch 1, 2 oder 3, worin die Zusammensetzung mit alpha-Liponsäure, Phenolverbindungen, Anthocyanosiden oder einer Kombination davon angereichert ist.
9. Zusammensetzung nach Anspruch 1, 2 oder 3, worin das Zink in Form von Zinkoxid, Zinkgluconat oder einer Kombination davon bereitgestellt wird.

10. Zusammensetzung nach Anspruch 1, 2 oder 3, worin das Kupfer in Form von Kupfer(II)-oxid, Kupfergluconat oder einer Kombination davon bereitgestellt wird.

11. Zusammensetzung nach Anspruch 1, 2 oder 3, worin die Zusammensetzung zu einer oder mehreren Tabletten für die tägliche orale Einnahme durch einen Menschen oder einen Säuger geformt wird.

12. Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche, worin die Zusammensetzung zu vier Tabletten für die orale Einnahme von zwei Tabletten zweimal pro Tag durch einen Patienten geformt wird.

13. Verwendung einer Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche zum Herstellen eines Medikaments für ein sicheres und wirksames Verhindern, Stabilisieren, Umkehren und/oder Behandeln des Verlusts der Sehschärfe durch Reduzieren des Risikos, ein spätes Stadium oder eine fortgeschrittene altersabhängige Makuladegeneration zu entwickeln, bei Personen mit einer frühen altersabhängigen Makuladegeneration und durch Reduzieren des Risikos des Verlusts des Sehvermögens, der mit der Bildung von Katarakten und der Progression einer altersabhängigen Makuladegeneration in Zusammenhang steht.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen