



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

<p><b>(51) Internationale Patentklassifikation</b> <sup>6</sup> : <b>A61K 35/78</b></p>	<b>A1</b>	<p><b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:</b> <b>WO 98/13053</b></p> <p><b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:</b> 2. April 1998 (02.04.98)</p>
<p><b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/EP97/05271</p> <p><b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 25. September 1997 (25.09.97)</p> <p><b>(30) Prioritätsdaten:</b> 196 39 375.2      25. September 1996 (25.09.96)    DE</p> <p><b>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):</b> AAR PHARMA [DE/DE]; Alleestrasse 11, D-42853 Remscheid (DE).</p> <p><b>(72) Erfinder; und</b> <b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US):</b> RUEPP, Michel, O. [DE/DE]; Remscheider Strasse 210, D-42855 Remscheid (DE).</p> <p><b>(74) Anwälte:</b> JÖNSSON, Hans-Peter usw.; Deichmannhaus am Dom, D-50667 Köln (DE).</p>	<p><b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, HU, ID, IL, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SL, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ARIPO Patent (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p><b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>	
<p><b>(54) Title:</b> MISTLETOE (VISCUM) EXTRACTS</p> <p><b>(54) Bezeichnung:</b> MISTEL-(VISCUM)-EXTRAKTE</p> <p><b>(57) Abstract</b></p> <p>The invention relates to a novel non parenteral use of mistletoe (viscum) extracts, specially dry extracts, if required combined with echinacea extracts, artichoke (cynara) extracts, and/or stinging nettle (urtica) extracts, in order to produce orally administered medicaments. The invention relates in particular to the oral use of mistletoe (viscum) dry extracts, also in combination with echinacea, cynara and/or urtica extracts in order to produce medicaments for the treatment of diseases of the small intestine (disorders caused by medicaments or infections), of bone marrow (aplasia and insufficiency, for instance as result of agranulosis caused by medicaments or radiation), of the thymus (dysfunction, aplasia or hypoplasia), the spleen (dysfunction), lymph nodes (aplasia or hypoplasia resulting from disorders caused by medicaments or radiation), for adjuvant treatment –also combined with chemopharmaceuticals– of analgesia, of liver, pancreas and kidney disorders as well as malign tumors, specially of breast, cervical, colon or prostate carcinoma. Viscum dry extracts can also be used to stimulate cellular immunity, to treat leucocytopenia, granulocytopenia, lymphocytopenia, erythrocytopenia as well as immunoglobulin deficiencies as a result of cancer, disorders characterized by a deficiency of the immune system, specially AIDS, in addition to bacterial and viral induced symptoms such as inflammatory disorders of the small intestine, the pancreas and the kidneys, hepatitis A, B and C, skin lesions (ulcus cruus), herpes simplex I and II as well as herpes zoster, and also to treat hyperlipoproteinemia with high levels of cholesterol, LDL cholesterol, triglycerides and low levels of HDL cholesterol.</p> <p><b>(57) Zusammenfassung</b></p> <p>Gegenstand der Erfindung ist eine neue – nicht parenterale – Verwendung von Mistel-(Viscum)-Extrakten, insbesondere Trockenextrakten, gegebenenfalls in Kombination von Echinacea-Extrakten, Artischocken-(Cynara)-Extrakten und/oder Brennessel-(Urtica)-Extrakten, zur Herstellung von oral applizierbaren Arzneimitteln. Die Erfindung betrifft insbesondere die oral applizierbare Verwendung von Mistel-(Viscum)-Trockenextrakten, auch in Kombination mit Echinacea-, Cynara- und/oder Urtica-Extrakten zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Erkrankungen des Dünndarms (medikamenten- oder infektionsbedingte Schädigungen), des Knochenmarks (Aplasie und Insuffizienz, zum Beispiel als Folge von medikamenten- oder strahlenbedingter Agranulozytose), des Thymus (Dysfunktion, Aplasie oder Hypoplasie), der Milz (Dysfunktion), Lymphknoten (Aplasie oder Hypoplasie infolge medikamenten- oder strahlenbedingter Schädigung) – zur adjuvanten Behandlung – auch in Kombination mit Chemopharmaka – der Analgesie-, der Leber-, der Bauchspeicheldrüsen- und Nierenkrankheiten sowie maligner Tumoren, insbesondere von Mamma-, Portio-, Kolon- oder Prostatakarzinom. Viscum-Trockenextrakte sind weiterhin zur zellulären Immunstimulation, zur Therapie von Leukozytopenie, Granulozytopenie, Lymphozytopenie, Erythrozytopenie sowie Immunglobulin-Mangelzuständen, infolge von Krebs, Erkrankungen mit supprimiertem Immunsystem, insbesondere AIDS; außerdem bei bakteriell und viral induzierten Krankheitsbildern, wie entzündlichen Erkrankungen des Dünndarms, der Bauchspeicheldrüse und der Nieren, Hepatitis A, B und C, Hautläsionen (Ulcus cruus), Herpes simplex I und II wie auch Herpes zoster geeignet, außerdem zur Behandlung von Hyperlipoproteinämien mit erhöhten Werten von Cholesterin, LDL-Cholesterin, Triglyzeriden sowie erniedrigten Werten von HDL-Cholesterin.</p>		

### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

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

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

## MISTEL-(VISCUM)-EXTRAKTE

Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung von (*Viscum album*) Mistel-Trockenextrakten zur Herstellung oral applizierbarer Arzneimittel.

5 Aus Römpp Chemielexikon, 9. Auflage, S. 2808, (1991) ist zu entnehmen, daß die Mistel ein einheimischer Vertreter der etwa 1100 Arten umfassenden, meist in den Tropen vorkommenden Mistelgewächse ist, der als immergrüner Halbschmarotzer auf verschiedenen Bäumen vorkommt, beispielsweise auf Linde, Pappel, Tanne, Kiefer, Apfel, Eiche und dort, insbesondere in winterlich entlaubten Bäumen als circa 25 bis 100 cm großes mehr oder weniger kugeliges Gewächs aufwächst.  
10 Misteln enthalten neben Viskotoxin Acetylcholin, Cholin und Lektine, Flavonoide, Lingane, Inosit, Saponine und Phenylpropan-Derivate.

Die Mistel ist als Arznei- und Zaubermittel schon seit altersher in Gebrauch. Mistelextrakte und *Herba Visci* in Teemischungen werden auch heute noch als  
15 blutdrucksenkende, Cholin-ähnlich wirkende Mittel sowie vor allem bei Arthrosen und rheumatischen Erkrankungen verwendet. Die (umstrittene) Wirkung von parenteral applizierten Mistelextrakten als Krebsheilmittel ist auf Protein-Fractionen, die Glykoproteide enthalten, zurückzuführen.

20 Der Stand der Technik zeigt, daß die Mistel überwiegend in der Form von standardisierten, parenteral applizierbaren Präparaten auf der Basis von Lektinkonzentraten aus Mistelextrakten zubereitet wird und in der Tumor-Therapie Verwendung findet. Demgegenüber besteht die Aufgabe der vorliegenden Erfindung in der Bereitstellung eines oral applizierbaren Arzneimittels.

25 Die vorstehend genannte Aufgabe wird erfindungsgemäß gelöst durch die Verwendung von Mistel-(*Viscum*)-Extrakten, insbesondere Trockenextrakten zur Herstellung von oral applizierbaren Arzneimitteln zur Behandlung von strahlen-,

infektions- und chemisch bedingten Organ- und Gewebeschädigungen, insbesondere des O-MALT-Systems des Dünndarms (entzündliche Erkrankungen, Enteritis regionalis Crohn), des Knochenmarks (Knochenmarkaplasie), des Thymus (Dysfunktion, Aplasie oder Hypoplasie), der Milz (Dysfunktion) und der  
5 Lymphknoten (Aplasie oder Hypoplasie infolge medikamenten- oder strahlenbedingter Schädigung), der Leber (Atrophie, Nekrose), Hepatitis A, B und C, der Bauchspeicheldrüse (Insuffizienz der exokrinen, sekretorischen Funktion von Proteasen, Esterasen, Carbohydrasen und Nukleasen sowie der endokrinen Funktionsstörung des Kohlenhydratstoffwechsels [Langerhanssche Inseln]) und  
10 der Nieren (Insuffizienz) sowie von allgemein immunsupprimierten Zuständen, zur zellulären Immunstimulation, zur Therapie von Leukozytopenie, Granulozytopenie, Lymphozytopenie, Thrombozytopenie, Erythrozytopenie und bei Immunglobulinmangelzuständen, auch infolge von AIDS und Tumoren sowie zur Therapie von Hyperlipoproteinämien, Hyperproteinämie und Hperlipidämie.

15

Gegenstand der Erfindung ist somit insbesondere ein oral applizierbarer Mistel- (Viscum)-Trockenextrakt, auch in Kombination mit Echinacea-, Cynara- und/oder Urtica-Extrakten zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von  
20 Erkrankungen des Dünndarms (medikamenten- oder infektionsbedingte Schädigungen), des Knochenmarks (Aplasie und Insuffizienz, zum Beispiel als Folge von medikamenten- oder strahlenbedingter Agranulozytose), des Thymus (Dysfunktion, Aplasie oder Hypoplasie), der Milz (Dysfunktion), Lymphknoten (Aplasie oder Hypoplasie infolge medikamenten- oder strahlenbedingter Schädigung) - zur adjuvanten Behandlung - auch in Kombination mit  
25 Chemopharmaka - der Analgesie -, der Leber -, der Bauchspeicheldrüsen- und Nierenkrankheiten sowie malignen Tumoren, insbesondere von Mamma-, Portio-, Kolon- oder Prostatakarzinom. Viscum-Trockenextrakte sind weiterhin zur zellulären Immunstimulation, zur Therapie von Leukozytopenie, Granulozytopenie, Lymphozytopenie, Erythrozytopenie sowie Immunglobulin-Mangelzuständen,  
30 infolge von Krebs, Erkrankungen mit supprimiertem Immunsystem, insbesondere

AIDS; außerdem bei bakteriell und viral induzierten Krankheitsbildern, wie entzündlichen Erkrankungen des Dünndarms, der Bauchspeicheldrüse und der Nieren, Hepatitis A, B und C, Hautläsionen (Ulcus cruris), Herpes simplex I und II wie auch Herpes zoster geeignet, außerdem zur Behandlung von  
5 Hyperlipoproteinämien mit erhöhten Werten von Cholesterin, LDL-Cholesterin, Triglyzeriden sowie erniedrigten Werten von HDL-Cholesterin.

Erfindungsgemäß konnten in einer In-vivo-Studie an Ratten mit einer Zubereitung nach peroraler Applikation aus Viscum album Trockenextrakt (VN), insbesondere  
10 von Mistelkraut (visci herba nach dem Deutschen Arzneibuch (DAB)), definierte Parameter des Kreislaufsystems einschließlich Blutdruck- sowie des Immun- und Neurotransmittersystems beeinflusst werden.

Die verwendeten Mistel-Trockenextrakte (100 mg kg/KGW) induzierten:

15

- keinen von der Kontrollgruppe abweichenden Effekt der durchschnittlichen Körpergewichtsentwicklung
- keine Änderungen der durchschnittlichen Organgewichte von Milz und Thymus  
20
- eine Zunahme immunkompetenter Zellen, nämlich von Erythrozyten, segmentkernigen Granulozyten, Thrombozyten und Leukozyten sowie der Lymphozyten, T-, B-, Helfer-, Suppressor- und NK-Zellen  
25
- eine Erhöhung des Hämoglobingehalts, Hämatokrit- und Kaliumwertes
- eine Abnahme der Gehaltswerte von GLDH, GOT, GPT, AP und  
30 Gamma-GT sowie von Cholesterin und Triglyceriden

- eine Senkung des Plasma-Noradrenalinwertes als mögliche Komponente hypotoner und analgetischer Wirkung
- 5 - eine Abnahme systolischer normo- und hypertensiver Blutdruckwerte.

Als therapeutisch wünschenswert werden angesehen:

- 10 - die klinisch nachweisbare Abnahme des systolischen Blutdrucks
- die Senkung der Cholesterin- und Triglyzeridwerte zur Verbesserung der Fließeigenschaft des Blutes
- 15 - die Zunahme der Erythrozytenzahl, des Hämoglobingehaltes im peripheren Blut und die Zellmehrproduktion des roten Knochenmarks in der Spongiosa des Sternums als Ausdruck einer verbesserten Sauerstoffversorgung, aber auch als aktueller Nachweis einer hämostyptischen Wirkung - diese unterscheiden sich offensichtlich von der Wirkungsart lokaler und parenteraler Hämostyptika
- 20 - die Zunahme definierter immunkompetenter Zellen als Adjuvanz für eine entzündungshemmende Wirkung: stabile relative Zellzahlverhältnisse bei T-Lymphozyten, Helfer- und Suppressorzellen
- 25 - sowie die prozentuale gleichmäßige Zunahme aller lymphatischen Zellen - generell als Ausdruck einer physiologischen Zellzahlvermehrung

- der Rückgang der leberspezifischen Aktivitätswerte von GLDH, GOT, GPT, AP und Gamma-GT als Ausdruck eines hepatokurativen Effektes
- 5 - fehlende Anzeichen unerwünschter Wirkungen.

Aus den experimentellen Ergebnissen kann die Schlußfolgerung gezogen werden, daß die registrierten Änderungen definierter hämodynamischer, hämatologischer und klinisch-chemischer Analysenwerte im Sinne der in der Literatur beschriebenen antihypertensiven Effekte einer Misteltherapie interpretiert werden können, wie sie zum Beispiel auch mit Handelspräparaten nachgewiesen wurden.

10

Auch klinisch überzeugende Untersuchungsergebnisse an 120 Patienten belegen eine signifikante systolische und diastolische Blutdrucksenkung von 9 % (gemessen im Sitzen) nach sechswöchiger Behandlung mit einem Mistelextrakt-Präparat. Diese therapeutische Wirkung geht mit einer deutlichen Verbesserung kontrollierter sowie hypertoniebedingter Verlaufsparemeter wie Beeinträchtigung allgemeiner Befindlichkeit, Kopfschmerz, Schwindel sowie rascher Ermüdbarkeit einher.

15

Die oral applizierten Mistel-Trockenextrakte-Dragees einer erfindungsgemäß behandelten Gruppe und ein handelsüblicher Extrakt zur parenteralen Applikation zeigten hinsichtlich der Zellzunahme aller lymphatischen Zellen bioäquivalente Potentiale.

20

Mistel-Trockenextrakte, oral verabreicht, zeigten im Vergleich mit der parenteralen Applikation von Mistelzubereitungen ein deutlich unterschiedliches Wirkprofil:

25

- keine Zunahme des Milz- und Thymusgewichtes
- 30 - keine selektive Hemmung bezüglich der Zellzahlzunahme spezi-

fischer lymphatischer Zelltypen wie Suppressor-Zellen oder gar temporäre Suppression von Helfer-Zellen.

5 Die Mistel-Trockenextrakte zeigten somit in der vorliegenden experimentellen Studie bei der geprüften Dosierung von 100 mg/kg KGW und den zur Auswertung gelangten Parametern keine unerwünschten Wirkungen.

10 Die Untersuchungen wurden mit den entsprechenden standardisierten Pflanzenextrakten in calciumcarbonat- und sacchardhaltiger Granulatform durchgeführt (Hilfsstoffe für die Granulatform: Calciumcarbonat, Eisenoxid, Magnesiumstearat, Celluloseacetatphthalat, Natriumcarboxymethylcellulose, Talkum, Triacetin, Arabisches Gummi, Carnaubawachs, Saccharose, Lactose und Siliciumdioxid, Kartoffelstärke).

15 Gegebenenfalls können die Dragees an sich bekannte Überzüge enthalten, um einen gewünschten Auflösungsort nach der Applikation, beispielsweise im Dünndarm, zu erreichen. Beispielsweise sind Überzüge aus Schellack, Celluloseacetatphthalat, Cellulosederivate und andere bekannt.

20 Die Extraktion zur Herstellung der Trockenextrakte kann mit Wasser, mit organischen Lösungsmitteln oder mit überkritischem Kohlendioxid durchgeführt werden. Besonders bevorzugt im Sinne der vorliegenden Erfindung wird als Auszugsmittel der Pflanze Methanol eingesetzt.

25 Als Applikationsform bietet sich die Frischpflanze, insbesondere Preßsaft, in getrockneter Form, insbesondere Pulver, Granulat, insbesondere Kapsel, und als Tablette, insbesondere Dragee oder Pastille an.

30



Ausführungsbeispiel 1:

## Tiere und Tierhaltung

5 Männliche Wistar-Ratten mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 310 g wurden unter konventionellen Bedingungen bei Raumtemperatur ( $21 \pm 1^\circ\text{C}$ ) in einer relativen Luftfeuchtigkeit von etwa 60 % und einem 12 Std.-Tag/Nacht-Rhythmus gehalten. Sie unterlagen vor Versuchsbeginn einer Akklimatisation von 12 Tagen an diese Haltungsbedingungen.

10

Die Ernährung erfolgte mit einer pelletierten Standarddiät Altromin C 1000 Misch. Nr. 100 (Firma Altrogge, Lage).

Als Trinkwasser erhielten die Tiere Leitungswasser ad libidum.

15

## Prüfsubstanzen und Dosierung:

Drageekerngranulat mit Trockenextrakt aus Mistelkraut auf der Basis Calciumcarbonat/Saccharose

20

Auszugsmittel: Gereinigtes Wasser DAB 10

Ausgangsdroge: Mistelkraut (Herba visci) DAB 10

1 Drageekern mit 240 mg enthielt nativen Viscumextrakt (4-7:1) 150 mg (VN);

25

Applikationsform: Drageekern-Granulat 1,6 mg ( $\approx$  1 mg nativer Trockenextrakt VN) wurden in 0,02 ml Aqua dest. suspendiert (VNS)  
0,5 ml VNS = 25 mg VN/250 mg KGW.

30

Applikation:

Die Prüfsubstanzen wurden einmal täglich 7 Tage lang den nicht sedierten Tieren intragastral mit Hilfe einer starren Knopfsonde verabreicht. Die Suspension wurde  
 5 unmittelbar vor ihrer Applikation frisch hergestellt und homogen appliziert. Die Kontrolltiere erhielten physiologische NaCl-Lösung im äquivalenten Volumen.

12 männliche Wistar-Ratten wurden zur Untersuchung in folgende Behandlungsgruppen eingeteilt:

10

Gruppe:	Dosis: (mg/kg KGW)	Tierzahl:
I Kontrollgruppe (Vergleich)	--	5
II VN (Erfindung)	100	5

15

Blutentnahme:

Am 7. Behandlungstag wurde den Tieren 2 Stunden nach der Applikation 2 x 500 µl Blut aus dem retroorbitalen Venenplexus entnommen, in Natrium EDTA beschichtete Gefäße gefüllt und gut durchmischt.  
 20

Die vorliegenden Untersuchungen verfolgten das Ziel mit Hilfe eines definierten In-vivo-Modells spezifische Marker simultan zu erfassen, die die therapeutische Wirkung als synergistischen Effekt unterschiedlich beeinflusster physiologischer  
 25 Regelkreise frühzeitig anzeigten.

Im einzelnen wurden im peripheren Blut erfaßt:

- kombiniert:  
 30 Erythrozyten (RBC), Leukozyten (WBC), Thrombozyten (Plt),

Hämoglobin (HGB), Hämatokrit (HCT), Erythrozytenindizes: Mittleres Zellvolumen (MCV), Mittleres korpuskuläres Hämoglobin (MCH), Mittlere Hämoglobinkonzentration der Erythrozyten (MCHC) und Erythrozytenverteilungsbreite (RDW)

5

- durchflußzytometrisch:  
Leukozytendifferenzierung: Granulozyten, Monozyten, Lymphozyten, B-, T-Zellen, Helfer- und Suppressor-Zellen

10

- säulenchromatographisch:  
Adrenalin, Noradrenalin

15

- kombiniert:  
GPT, GOT, AP,  
Glukose,  
Cholesterin, Triglyceride,  
Na, K, Cl, Ca,  
Kreatinin, Harnstoff, Gesamtprotein.

20 Mit Hilfe des vollautomatischen Hämatologie-Analysegerätes Sysmex K-1000 konnten bestimmt werden: WBC, RBC, Plt, HGB, HCT, MCV, MCH, MCHC. Die Haupteinheit dieses Gerätes bestand im wesentlichen aus einem hydraulischen (HS) und einem elektronischen System (ES). Mit Hilfe des HS wurde angesaugt, pipettiert, verdünnt, gemischt und lysiert. Das ES analysierte und wandelte die  
25 Signale des HS um und übermittelte die Ergebnisse an den Drucker. Das ES überwachte mit Hilfe von Mikroprozessoren ebenso die Testabläufe, die Teststation und führte die Qualitätskontrolle durch.

30

Der Hämatokritwert gab den prozentualen Volumenanteil der Erythrozyten im Blut an. Hämoglobin, das in den Erythrozyten enthaltene Chromoprotein war neben

der Erythrozytenzahl und dem Hämatokritwert ein wichtiges Kriterium der Diagnostik von Anämien. Die Klassifizierung erfolgte durch die Erythrozytenindizes. Erythrozytengröße und Hämoglobingehalt wurden durch das Erythrozytenvolumen (MCV = mean corpuscular volume), den Hämoglobingehalt der Erythrozyten (MCH = mean corpuscular haemoglobin) und die mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration (MCHC = mean corpuscular haemoglobin concentration) gekennzeichnet. Die Erythrozyten-Verteilungsbreite (RDW = red cell distribution width) war ein Maß der Anisozytose.

Die Parameter wie Enzyme, Glukose, Lipide, Elektrolyte, Kreatinin, Harnstoff und Protein wurden mit Hilfe des Analysengerätes Cobas Mira selektiv, methodenorientiert, photometrisch oder ionenselektiv erfaßt.

Die Leukozytendifferenzierung wurde mit Hilfe des Durchflußzytometers FACScan nach entsprechender Lysierung der Vollblutprobe durchgeführt (Streulichtmessung).

Die Lymphozytendifferenzierung erfolgte nach spezifischer monoklonaler Inkubation mittels fluoreszenzaktivierter Zellorientierung (Fluoreszenzmessung).

Quantitativ wurden am 7. Behandlungstag analysiert:

Leukozyten (gesamt), Lymphozyten (gesamt),  
T-Lymphozyten (CD2+/CD45 RA-),  
B-Lymphozyten (CD2-/CD45 RA+),  
Helfer-Lymphozyten (CD4-/CD8b+),  
sowie NK-Zellen (CD8a+/CD8b-).

Zur Phänotypisierung der Lymphozyten wurden diese mit folgenden Antikörpern der Fa. Pharmingen, San Diego, USA inkubiert, an welche ein Fluorochrom gekoppelt ist:

Fluorescein Isothiocyanate (FITC) conjugated Mouse Anti-Rat CD 2 Monoclonal Antibody, -Phycoerythrin (RPE) conj. Mouse Anti-Rat CD45RA OR A/B Monoclonal Antibody, Fluorescein Isothiocyanate (FITC) Mouse Anti-Rat CD4 Monoclonal Antibody, R-Phycoerythrin (RPE) conj. Mouse Anti-Rat CD 8 ( $\beta$ -Chain) Monoclonal Antibody, Fluorescein Isothiocyanate (FITC) conj. Mouse Anti-Rat CD8A Monoclonal Antibody.

Ansatz: a) CD/2CD45RA = T- und B-Zellen  
b) CD4/CD8b = T<sub>4</sub>- und T<sub>8</sub>-Zellen  
c) CD8a/CD8b = NK-Zellen

Je 5  $\mu$ l Antikörper wurden mit 50  $\mu$ l Na-EDTA-Blut bei Raumtemperatur im Dunkeln 20 min lang inkubiert. Die Suspension wurde mit 2 ml Lyses Reagenz der Fa. Becton-Dickinson geschüttelt und wie beschrieben 10 min lang inkubiert. 6 min lang wurde anschließend bei 400 G zentrifugiert, der Überstand abgegossen. Das Sediment wurde mit 3 ml Cell-Wash gewaschen und 6 min lang bei 400 G zentrifugiert. Das Sediment wurde in 100  $\mu$ l Cell-Wash aufgenommen. Die Suspension wurde mit Hilfe des Durchflußzytometers analysiert.

Adrenalin und Noradrenalin wurden on-line mittels Phenylborsäure aus der Matrix isoliert, anschließend mit Hilfe einer Ionenpaarphase auf einer HPLC-Säule getrennt, zu Trihydroxyindolen (THT) in Reaktionskapillaren derivatisiert und fluorimetrisch detektiert.

Klinische Beobachtungen:

Während der Akklimatisation vor Versuchsbeginn und im Verlauf der gesamten Versuchsdauer wurde das Allgemeinbefinden der Tiere kontrolliert. Zusätzlich erfolgte täglich eine Bestimmung des Körpergewichts.

### Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten

Das Potential der Prüfsubstanz VN wurde indirekt durch ihre Stimulationswirkung auf die Anzahl der Leukozyten (WBC), Erythrozyten (RBC) und Thrombozyten (Plt) bestimmt.

Für die Prüfsubstanz VN wurde gemessen:

- deutliche Zunahme der Leukozytenzahl um 25 %<sup>1)</sup>
- eine geringe Zunahme der Erythrozytenzahl um 7,2 % und der Thrombozytenzahl um 7,3 %.

<sup>1)</sup> entsprechende Werte der Kontrollgruppe = 100 %

### Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozytenindizes

Die prozentuale Zunahme des Hämoglobingehaltes wie auch des Hämatokritwertes in der Behandlungsgruppe (VN) korrelierte mit der entsprechenden Zunahme der Erythrozyten.

Die Indexwerte MCV (Quotient aus Hämatokrit und Erythrozytenzahl) und MCH (Quotient aus Hämoglobin und Erythrozytenzahl) waren unter dem Einfluß der Prüfsubstanz VN hinsichtlich der prozentualen Veränderungen geringgradig niedriger, von MCHC geringgradig höher.

### Bilirubin, Kreatinin, Harnstoff, Glukose, Lipide, Elektrolyte und Eiweiß

Folgende klinisch-chemische Stoffwechsel-Meßgrößen wurden kombiniert methodenspezifisch analysiert:

Bilirubin, Kreatinin, Harnstoff, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), Alkalische Phosphatase (AP), Gamma-Glutamyltransferase (GGT), Glukose, Cholesterin, Triglyzeride, Calcium, Natrium, Kalium, Chlorid und Gesamtprotein.

5

Für die Prüfsubstanz VN wurde gemessen:

- eine deutliche Abnahme von:

	GLDH	um 9,5 %
10	GPT	um 19,4 %
	AP	um 12,8 %
	GGT	um 16,7 %
	Cholesterin	um 27,7 %
	Triglyzeride	um 47,1 %

15

- eine geringe Abnahme von:

	GOT	um 4,9 %
	Calcium	um 5,8 %
	Chlorid	um 3,9 %
20	Protein	um 3,6 %

- eine deutliche Zunahme von:

	Kalium	um 15,3 %
--	--------	-----------

25

In der Behandlungsgruppe II wurde im Vergleich mit der Kontrollgruppe die Zellzahlen der segmentkernigen Granulozyten, Monozyten, T- und B-Lymphozyten, Helfer, Suppressor- und NK-Zellen gemessen.

30

Für die Prüfsubstanz VN wurde gemessen:

- Zunahme der Leukozyten in der Gruppe II um 20,4 %<sup>1)</sup>
- Zunahme der T-Lymphozyten in der Gruppe II um 24,6 %
- 5 - Zunahme der B-Lymphozyten in der Gruppe II um 10,4 %
- Zunahme der Helfer-Zellen in der Gruppe II um 28,2 %
- Zunahme der Suppressor-Zellen in der Gruppe II um 29,4 %
- 10 - Zunahme der NK-Zellen in der Gruppe II um 101 %
- Zunahme der Monozyten in der Gruppe II um 201 %

15

#### Bestimmung von Catecholaminen

Die Prüfsubstanz VN zeigte im Vergleich mit der Kontrollgruppe einen ausgeprägten Einfluß auf den Noradrenalinegehalt. Dieser wurde in der Behandlungsgruppe II (VN) im Vergleich zur Kontrollgruppe um 60 % gesenkt. Im Gegensatz hierzu nimmt der Gehalt von Adrenalin in der Behandlungsgruppe leicht zu.

20

#### Ausführungsbeispiel 2:

25

In einer offenen multizentrischen Untersuchung wurden 64 Patienten (31 Frauen, 33 Männer) im Alter von durchschnittlich 58 Jahren mit Grenzwerthypertonie, d. h. diastolischem Blutdruck (DB) 90 - 94 mm Hg  $\approx$  20 Patienten, milder Hypertonie, DB 95 - 104 mm Hg  $\approx$  32 Patienten, mittelschwerer Hypertonie, DB 105 - 114 mm Hg  $\approx$  12 Patienten, durchschnittlich 2,5 Monate lang mit Dragees behandelt. Die

30



Dragees enthielten 150 mg Mistel-Trockenextrakt auf einer Basis von Calciumcarbonat und Saccharose.

5 Der mittlere systolische Wert konnte von 165 auf 136 mm Hg um 18,2 % und der diastolische Wert von 95 auf 80 mm Hg um 15,8 % gesenkt werden. Eine Senkung des systolischen Blutdruckes um mehr als 10 mm Hg wurde bei 56 % der Patienten beobachtet, im diastolischen Bereich bei 31 %.

10 Das Patientenkollektiv kann retrospektiv nach der Behandlung in drei Gruppen eingeteilt werden. 25 Patienten einer Gruppe nahm vor der Behandlung kein Arzneimittel zur Senkung des Blutdrucks ein. Bei dieser lag der systolische Wert bei 172 mm Hg und der diastolische bei 99 mm Hg. Mit den Dragees konnte eine Senkung auf 143 mm Hg bzw. 78 mm Hg erreicht werden. Im systolischen Bereich wurde somit ein Rückgang um 17 % und im diastolischen Bereich um 22 %  
15 registriert.

Des weiteren wurde eine Gruppe mit Patienten gebildet, die vor ihrer Behandlung mit den Dragees bereits mit  $\beta$ -Blockern, Calciumantagonisten bzw. ACE-Hemmern  
20 behandelt wurden. Diese Patienten litten trotz dieser Arzneimittelaufnahme unter Hypertonie. Aufgrund dieser Diagnose wurde das chemisch definierte Arzneimittel abgesetzt und durch die Dragees ersetzt. Auch hier ist eine deutliche Senkung der mittleren Blutdruckwerte zu erkennen. Der systolische Wert sank von 172 mm Hg auf 141 mm Hg (-19 %), der diastolische von 98 mm Hg auf 71 mm Hg (-28 %).

25 9 Patienten nahmen während der Behandlung mit den Dragees zusätzlich noch zuvor verordnete Arzneimittel ein. Auch in dieser Gruppe war eine Abnahme der Blutdruckwerte zu erkennen, wobei die Kombination der Dragees mit einem chemisch definierten Antihypertonicum die Blutdruckwerte deutlicher beeinflusste als die alleinige Gabe chemisch definierter Antihypertonika. Der systolische Wert  
30 sank von 170 mm Hg auf 145 mm Hg (-15 %) und der diastolische Wert von 99

mm Hg auf 90 mm Hg (-10 %).

5 Eine Besserung der allgemeinen Befindlichkeit gaben 48 % des Patientenkollektivs an. Dazu zählen die Verminderung von Kopfschmerzen, die Abnahme einer raschen Ermüdbarkeit sowie der Symptome von Schwindel.

10 Bei 20 Probanden wurde ein anderes Beschwerdebild, nämlich Tinnitus, mitgeteilt. Nach einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 2,5 Monaten berichteten 16 Patienten (-80 %) über eine Besserung. Weitere Patienten machten Angaben zur Wirksamkeit der Dragees bei Herpes simplex. Nach der Behandlung gaben 3 Patienten an, daß die Rezidivhäufigkeit deutlich zurückgegangen sei. Abschließend sei vermerkt, daß für 2 Patienten Resultate über additive Effekte im Rahmen einer Karzinombehandlung nach oraler Applikation der Dragees vorliegen.

15 Der positive Einfluß der Dragees konnte auch bei den blutchemischen Werten ermittelt werden. So wurden der Cholesterinwert von 257 auf 230 mg/dl gesenkt (-11 %) und der Triglyzeridwert von 196 auf 158 mg/dl (-20 %). Auch der Glukose-Spiegel im Blut fiel unter der Behandlung mit den Dragees von 102,55 auf 93,6 mg/dl (-9 %). Der Harnsäure-Wert im Blut zeigte ebenfalls einen Rückgang von  
20 6,3 auf 5,5 mg/dl (-13 %).

25 Die Mistel-Trockenextrakt-Dragees senkten - weniger ausgeprägt als chemisch definierte Antihypertonika - erhöhte systolische und diastolische Blutdruckwerte. Diese Wirkung wurde begleitet von lipid-, glucose- und harnsäuresenkenden Effekten. Die Dragees zeigten keine negativen Begleiterscheinungen.

30 Die Verträglichkeit chemisch definierter Pharmaka wurde nach simultaner Applikation der Dragees begünstigt, was auch auf eine hepatokurative und analgetische Komponente zurückgeführt wird. Darüber hinaus existierte ein viscumspezifisches Potential (experimentell), das sich positiv auf den Rückgang von Schwindel-

störungen, des Tinnitussyndroms und der Häufigkeit und Intensität der Kopfschmerzen auswirkte. Die bei allen Patienten deutlich ausgeprägten kurativen Effekte hinsichtlich der Befindlichkeitsstörungen wurden im Sinne einer unspezifischen Verbesserung des Immunstatus interpretiert. Patienten mit einem immunsupprimierten Status profitierten von der oralen Viscumbehandlung; wobei die  
5 Zunahme der Lymphozytenzahl mit den tierexperimentell erhobenen Daten korrelierte.

Bei einem Vergleich der Ergebnisse der tierexperimentellen mit denen der klinischen Studie imponierten gemeinsame Tendenzen, die im Falle von Cholesterin,  
10 Triglyzeriden und systolischem Blutdruck durch abnehmende Werte, im Falle von Lymphozyten und leberspezifischen Enzymen durch zunehmende Werte zum Ausdruck kamen.

15 In einer experimentellen Studie an Ratten wurde die schädigende Wirkung eines definierten Zytostatikums (hier Cyclophosphamid in einer Dosierung von 10 mg/kg KGW) auf das rote Knochenmark und die lymphatischen Organe, Thymus, Milz, Lymphknoten und Peyer-Plaques durch die gleichzeitige Behandlung mit den Dragees (Wirkstoff: Viscumextrakt 100 mg/kg KGW nach peroraler Applikation)  
20 deutlich reduziert.

Nach Applikation des alkylierenden Zytostatikums, welches Atrophie, blutbildende und lymphatische Zellschädigungen von Knochenmark, Thymus, Milz, mesenterialen und zervikalen Lymphknoten induziert, läßt sich histologisch eine partielle  
25 akzidentielle Regeneration nach simultaner Behandlung mit der Viscumpräparation nachweisen. Mikromorphologisch zeigen die entsprechenden Organe deutliche Anzeichen einer Restaurierung der organspezifischen Architektur und eine deutliche Wiederbesiedlung des retikulären Stromas mit intakten Zellen der myeloischen und insbesondere der lymphatischen Gruppe.

Diese akzidentielle Regeneration des blutbildenden und lymphoretikulären Gewebes läßt keine Anzeichen einer gesteigerten mitotischen Aktivität im Sinne einer pathologisch gesteigerten Proliferation erkennen.

- 5 Im Falle des Lymphknotens, zum Beispiel erkennt man histologisch eine Wiederbesiedlung des retikulären Gewebes mit Zellen der Lymphatischen Gruppe. In der parakortikalen Zone imponieren dichtgelagerte, intakte lymphatische Zellen, in der kortikalen Zone befinden sich locker gelagerte, intakte Lymphozyten mit deutlicher Tendenz zur subkapsulären Follikelbildung. Mit der Wiederherstellung  
10 der charakteristischen Mikrostruktur des lymphoretikulären Gewebes im Lymphknoten setzt offensichtlich auch dessen Funktion wieder ein.

- In jüngster Zeit haben die verschiedenen Reaktionsformen des Lymphknotens eine praktische Bedeutung erlangt: wird im Drainagegebiet von Karzinomen  
15 (Mammakarzinom, Portiokarzinom) eine Stimulation der T-Zellen (Parakortikalzone) beobachtet, so besteht bei den Patienten eine bessere Prognose als bei der Aktivierung der B-Zellen-Region oder keiner Reaktion des Lymphknotens.

- Die erfolgreiche Abwehr belebter äußerer Krankheitsursachen durch das körpereigene Immunsystem hängt ganz entscheidend von der Stärke und Qualität der Immunreaktion des Wirtes ab. Eine intakte, zelluläre und humorale Abwehr des Wirtsorganismus kann Entstehung und Ausbreitung eines Tumors in Schach halten. Die wesentlichste Quelle der Abwehrschwäche heutzutage ist aber die zytostatische Kortikoidtherapie bei Krebspatienten.  
20

- 25 Letztendlich kann die Schlußfolgerung gezogen werden, daß die Viscumpräparation in oraler Applikationsform therapeutisch als Adjuvanz der malignen Tumorbehandlung sowie der chemozytostatischen und radiologischen Tumorbehandlung geeignet ist.

Obwohl unterschiedliche sekundäre Surrogate das pharmakodynamische Wirkprofil extraktspezifisch beschreiben, ist ein "Grundschema allgemeiner Reaktionen" in der Wirkung zu erkennen. In Abhängigkeit von Wirkstoff, Dosis und Dauer der Applikation wurden Targetorgane aufgrund von Wechselwirkungen zwischen

5 Endokrinum, Nerven- und Immunsystem beeinflusst.

## PATENTANSPRÜCHE

1. Verwendung von Mistel-(*Viscum*)-Extrakten, insbesondere Trockenextrakten zur Herstellung von oral applizierbaren Arzneimitteln zur Behandlung von strahlen-, infektions- und chemisch bedingten Organ- und Gewebeschädigungen, insbesondere des O-MALT-Systems des Dünndarms (entzündliche Erkrankungen, Enteritis regionalis Crohn), des Knochenmarks (Knochenmarkaplasie), des Thymus (Dysfunktion, Aplasie oder Hypoplasie), der Milz (Dysfunktion) und der Lymphknoten (Aplasie oder Hypoplasie infolge medikamenten- oder strahlenbedingter Schädigung), der Leber (Atrophie, Nekrose), Hepatitis A, B und C, der Bauchspeicheldrüse (Insuffizienz der exokrinen, sekretorischen Funktion von Proteasen, Esterasen, Carbohydrasen und Nukleasen sowie der endokrinen Funktionsstörung des Kohlenhydratstoffwechsels [Langerhanssche Inseln]) und der Nieren (Insuffizienz) sowie von allgemein immunsupprimierten Zuständen, zur zellulären Immunstimulation, zur Therapie von Leukozytopenie, Granulozytopenie, Lymphozytopenie, Thrombozytopenie, Erythrozytopenie und bei Immunglobulinmangelzuständen, auch infolge von AIDS und Tumoren sowie zur Therapie von Hyperlipoproteinämien, Hyperproteinämie und Hyperlipidämie.
2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die zelluläre Immunstimulation eine Zunahme der Zellzahlen von Leukozyten, Thrombozyten, Erythrozyten, segmentkernigen Granulozyten und Lymphozyten, T-, B-, Helfer-, Suppressor- und NK-Zellen, insbesondere von B-Lymphozyten in der terminalen Strombahn bewirkt, daß eine Zunahme vitaler Lymphozyten in der Rindenzone und den -follikeln in den Peyersche Plaques (Dünndarm) zu erkennen ist, die mit einer sekretorischen Induktion von sIGA in den Dünndarm verbunden ist, daß

- 5 eine Zunahme aller Blutbildungselemente im Knochenmark feststellbar ist, daß eine zelluläre Stimulation immunkompetenter Zellen in Thymus, Milz und mesenterialen Lymphknoten nachweisbar ist und/oder daß die Stoffwechselfunktionen von Leber, Pankreas und Nieren (Senkung der Serumwerte von Kreatinin, Harnsäure, Glukose, GOT, GPT und GGT) deutlich aktiviert werden.
- 10 3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2 zur Behandlung von Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels und der Leber- und Nierenfunktion, zur Behandlung von prädiabetischen, insbesondere senilen Verlaufsformen, zur Behandlung von latenter diabetischer Stoffwechsellage, insbesondere bei Schwangerschaft, zur Behandlung von Infektionen, Streß und/oder Fettleibigkeit, zur Behandlung von Bluthochdruck als synergistisches Adjuvanz nach simultaner Applikation mit chemisch definierten Antihypertonika und als adjuvante Therapie der Diabetes mellitus bei vorhandener Restfunktion der Pankreas.
- 15 4. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2 als orale Adjuvanzen der malignen Tumorbehandlung, - insbesondere der Behandlung von Mamma-, Portio-, Kolon- oder Prostatakarzinomen, auch in Kombination mit Cytostatika, insbesondere Cyclophosphamid oder Strahlentherapie -, der Behandlung von Erkrankungen mit supprimiertem Immunsystem, insbesondere AIDS.
- 20 5. Verwendung nach Anspruch 1 zur Steigerung der Verträglichkeit von chemo-, zytostatischer, radiologischer Therapie, insbesondere in Kombination mit chemisch definierten Substanzen, ausgewählt aus Clofibrat, ACE-Hemmern,  $\alpha$ -2-Rezeptor-Antagonisten, Ca-Antagonisten und/oder Diuretika, als Adjuvanz der Analgesie, insbesondere als pharmakologische Komponente der positiven Beeinflussung der Wech-
- 30

selwirkungen zwischen Endokrinum, Nerven- und Immunsystem.

- 5 6. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2 als Adjuvanz bei der Behandlung von bakteriell und viral induzierten Krankheitsbildern, insbesondere entzündlichen Erkrankungen des Dünndarms (Enteritis regionalis Crohn), der Bauchspeicheldrüse und der Nieren, Leberatrophy, Hepatitis A, B und C, Hautläsionen (Ulcus cruris), wie auch Herpes simplex I und II und Herpes zoster.
- 10 7. Verwendung nach Anspruch 1 zur Behandlung von Hyperlipoproteinämien, insbesondere Hypercholesterinämie und/oder Hypertriglyceridämie.
- 15 8. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2 zur Behandlung von hämorrhagischen Störungen, insbesondere Metrorrhagie oder hormonellen Dystinktionen, insbesondere Amenorrhoe und Dysmenorrhoe, zur Senkung des erhöhten Blutungsrisikos, insbesondere infolge der gegebenenfalls simultanen Einnahme von Ca-Antagonisten und rekombinatem Gewebe-Plasminogenaktivator (PA), zur Behandlung von
- 20 Anämie - insbesondere bei Tumorpatienten, - zur Abnahme des Plasma-Noradrenalinwertes, als Adjuvanz der Analgesie- und Tinnitus-Behandlung, insbesondere als pharmakologische Komponente der positiven Beeinflussung der Wechselwirkungen zwischen Endokrinum, Nerven- und Immunsystem.
- 25 9. Verwendung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8 als Frischpflanze, insbesondere Preßsaft in extrahierter Form mit Hilfe von wäßrigen, organischen und/oder überkritischen Lösungsmitteln, insbesondere Kohlendioxid, in getrockneter Form, insbesondere Pulver,
- 30 Trockenextrakte aus der Frischpflanze oder Droge (getrocknete Pflanz-



ze), Granulat, insbesondere Kapsel und als Tablette, insbesondere Dragee oder Pastille.

- 5 10. Verwendung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß man Mistel-(*Viscum*)-Extrakte mit einem Droge-Extrakt-Verhältnis (DEV nativ) von 4 zu 1 bis 7 zu 1, entsprechend 20 zu 1 bis 35 zu 1 bei der Frischpflanze einsetzt.
- 10 11. Verwendung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß man die Mistel-(*Viscum*)-Extrakte in Kombination mit Echinacea-Extrakten, insbesondere Trockenextrakten (*E. pallida* und *E. angustifolia*), Artischocken-(*Cynara*)-Extrakten und/oder mit Brennessel-(*Urtica*)-Extrakten, insbesondere Trockenextrakten aus den Wurzeln, Blättern oder Kraut einsetzt.
- 15 12. Verwendung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß man Echinacea-Extrakte, mit einem Droge-Extrakt-Verhältnis von 4 zu 1 bis 8 zu 1 einsetzt.
- 20 13. Verwendung nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß man Artischocken-(*Cynara*)-Extrakte mit einem Droge-Extraktverhältnis von 4 zu 1 bis 8 zu 1, entsprechend 25 zu 1 bis 35 zu 1 bei der Frischpflanze einsetzt.
- 25 14. Verwendung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß man Brennessel-(*Urtica*)-Extrakte mit einem Droge-Extrakt-Verhältnis von 6 zu 1 bis 15 zu 1 einsetzt.
- 30 15. Oral applizierbares Arzneimittel enthaltend Mistel-(*Viscum*)-Trockenextrakte, wie in einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 14 definiert,

in Calciumcarbonat- und Saccharid-haltiger Granulatform.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter    nal Application No  
PCT/EP 97/05271

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 6    A61K35/78

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

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 6    A61K

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

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

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE WPI Section Ch, Week 8850 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 88-358885 XP002053152 &amp; RO 94 491 A (INTR MEDICAMENTE BIOFARM) , 30 June 1988 see abstract</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1
X	<p>PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 016, no. 375 (C-0973), 12 August 1992 &amp; JP 04 120019 A (TAKAO MATSUNO; OTHERS: 01), 21 April 1992, see abstract</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1
X, P	<p>WO 97 11967 A (DAVID THOMAS ; GALFI PETER (HU); NEOGRADY SUSAN (HU)) 3 April 1997 see page 3, line 10 - page 6, line 2</p> <p style="text-align: center;">---</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	1, 8

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

" Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 January 1998

Date of mailing of the international search report

05/02/1998

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

Authorized officer  
  
Rempp, G

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 97/05271

**C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>DATABASE WPI                      Section Ch, Week 9719                      Derwent Publications Ltd., London, GB;                      Class B04, AN 97-211058                      XP002053153                      &amp; RO 110 907 B (PLANTAVOREL SC CCPPM SA) ,                      30 May 1996                      see abstract</p> <p style="text-align: center;">---</p>	11
A	<p>EP 0 602 686 A (MADAUS AG) 22 June 1994</p> <p style="text-align: center;">---</p>	
A	<p>US 5 547 674 A (KHWAJA TASNEEM A) 20                      August 1996</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	

1

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/EP 97/05271

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9711967 A	03-04-97	NONE	
EP 0602686 A	22-06-94	DE 4242902 A JP 7002685 A	23-06-94 06-01-95
US 5547674 A	20-08-96	AU 5532396 A WO 9632121 A	30-10-96 17-10-96

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/05271

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 A61K35/78

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 8850 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 88-358885 XP002053152 & RO 94 491 A (INTR MEDICAMENTE BIOFARM), 30. Juni 1988 siehe Zusammenfassung ---	1
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 016, no. 375 (C-0973), 12. August 1992 & JP 04 120019 A (TAKAO MATSUNO; OTHERS: 01), 21. April 1992, siehe Zusammenfassung ---	1
X,P	WO 97 11967 A (DAVID THOMAS ; GALFI PETER (HU); NEOGRADY SUSAN (HU)) 3. April 1997 siehe Seite 3, Zeile 10 - Seite 6, Zeile 2 ---	1,8
	-/--	

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

23. Januar 1998

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

05/02/1998

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Rempp, G

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/05271

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DATABASE WPI Section Ch, Week 9719 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 97-211058 XP002053153 & RO 110 907 B (PLANTAVOREL SC CCPPM SA) , 30.Mai 1996 siehe Zusammenfassung ----	11
A	EP 0 602 686 A (MADAUS AG) 22.Juni 1994 ---	
A	US 5 547 674 A (KHWAJA TASNEEM A) 20.August 1996 -----	

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/05271

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9711967 A	03-04-97	KEINE	
EP 0602686 A	22-06-94	DE 4242902 A JP 7002685 A	23-06-94 06-01-95
US 5547674 A	20-08-96	AU 5532396 A WO 9632121 A	30-10-96 17-10-96