



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

(51) Internationale Patentklassifikation ⁵ : A61K 35/78	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 94/05307 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 17. März 1994 (17.03.94)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP93/02443 (22) Internationales Anmeldedatum: 9. September 1993 (09.09.93) (30) Prioritätsdaten: P 42 30 189.0 9. September 1992 (09.09.92) DE (71)(72) Anmelder und Erfinder: PANDALIS, Georgios [GR/DE]; Füchtenweg 3, D-49219 Glandorf (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): RIETZ, Bettina [DE/DE]; Stäuperle 24, D-72108 Rottenburg am Neckar (DE). JACOB, Ruthard [DE/DE]; Gmelinstr. 5, D-72076 Tübingen (DE). (74) Anwälte: GOLDBACH, Klara usw. ; Maximilianstr. 58, D-80538 München (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>	
(54) Title: USE OF WILD GARLIC FOR THE THERAPY OR PREVENTION OF HEART RHYTHM DISTURBANCES (54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON BÄRLAUCH ZUR THERAPIE ODER PROPHYLAXE VON HERZRHYTHMUSSTÖRUNGEN (57) Abstract <p>Disclosed is the use of <i>Allium ursinum</i> L. (wild garlic) for the therapy and prevention of hearth rhythm disturbances, specially in the case of prior lesions which cause a reduction in the blood irrigation of the heart.</p> (57) Zusammenfassung <p>Die Erfindung betrifft die Verwendung von <i>Allium ursinum</i> L. (Bärlauch) zur Behandlung und Prophylaxe von Herzrhythmusstörungen, insbesondere bei vorgeschädigtem, d.h. vermindert perfundierten Herz.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

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

AT	Österreich	FI	Finnland	MR	Mauritanien
AU	Australien	FR	Frankreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GA	Gabon	NE	Niger
BE	Belgien	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GN	Guinea	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	GR	Griechenland	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	HU	Ungarn	PL	Polen
BR	Brasilien	IE	Irland	PT	Portugal
BY	Belarus	IT	Italien	RO	Rumänien
CA	Kanada	JP	Japan	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SD	Sudan
CG	Kongo	KR	Republik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Slowakischen Republik
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CN	China	LU	Luxemburg	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LV	Lettland	TC	Togo
CZ	Tschechischen Republik	MC	Monaco	UA	Ukraine
DE	Deutschland	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DK	Dänemark	ML	Mali	UZ	Usbekistan
ES	Spanien	MN	Mongolei	VN	Vietnam

Verwendung von Bärlauch zur Therapie oder Prophylaxe von
Herzrhythmusstörungen

Beschreibung

Die Erfindung betrifft die Verwendung von *Allium ursinum* L. (Bärlauch).

Allium ursinum L. (Bärlauch, Bärenlauch, wilder Knoblauch) gehört, wie der Knoblauch, zur Familie der Liliaceae. Die Pflanze ist u.a. in fast ganz Europa beheimatet und wird auch als Heil-, Gewürz- und Gemüsepflanze kultiviert. Für Arzneimittel werden die Bärlauchzwiebel (*Allii ursini bulbosus*), das Bärlauchkraut (*Allii ursini herba*) sowie die ganze, frische zur Blütezeit gesammelte Pflanze für homöopathische Zwecke verwendet. Die Inhaltsstoffe der Zwiebel und des Krautes sind als identisch anzusehen. (s. Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, 4. Band, 5. Auflage, Springer-Verlag, im Druck).

In der Bärlauchzwiebel lassen sich abhängig von Extraktionsmedium und -verfahren unterschiedliche Muster an genuinen und nicht genuin enthaltenen Inhaltsstoffen nachweisen. Dazu gehören Cysteinsulfoxide, wie S-Methyl-L-(+)-cysteinsulfoxid und S-Allyl-L-(+)-cysteinsulfoxid (Alliin) und Thiosulfinate, die durch Fermentation aus den Cysteinsulfoxiden gebildet werden. Beispiele für die Thiosulfinate sind Allylmethylthiosulfinat bzw. Methylallylthiosulfinat, Diallylthiosulfinat (Allicin) und Dimethylthiosulfinat. Weitere, nicht genuin in der Bärlauchzwiebel enthaltene Stoffe sind Dithiine, wie Vinylthiine, Ajoen (4,5,9-Trithiododeca-1,6,11-trien-9-oxid), das durch Selbstkondensation von Allicin entsteht, sowie Ajoenhomologe. Ferner werden als wasserdampf-flüchtige Bestandteile (12 % bezogen auf die frische Bärlauchzwiebel) Methylallyltrisulfid, das den Hauptbestandteil des Wasserdampfdestillats bildet, sowie geringe Mengen an Diallyldisulfid und Diallyltrisulfid erhalten.

Diese Stoffe sind ebenfalls nicht genuin in der Bärlauchzwiebel enthalten. Weitere, genuin in der Bärlauchzwiebel enthaltene Stoffe sind beispielsweise die freien Aminosäuren L-Arginin, L-Asparaginsäure, L-Glutaminsäure, L-Asparagin, L-Glutamin, L-Glycin, L-Threonin und L-Alanin.

Die frische Zwiebel enthält nach der Fermentation etwa 0,05 bis 0,12 % Allicin.

Untersuchte Wirkungen der Bärlauchzwiebel sind eine Lipoxygenase- und Cyclooxygenasehemmung, sowie eine Hemmung im PAF-Thrombozytenaggregationstest.

Frische Bärlauchblätter enthalten nach der Fermentation etwa 0,005 % Allicin, getrocknete etwa 0,07 %. Ferner enthalten frische Bärlauchblätter etwa 0,007 % wasserdampfvlüchtige Bestandteile, die den wasserdampfvlüchtigen Bestandteilen der Bärlauchzwiebel entsprechen.

Volkstümlich werden Bärlauchblätter und -zwiebeln, ähnlich wie *Allium sativum* (Knoblauch), bei Magen-Darm-Störungen, Gärungsdyspepsien, Flatuleszenz, gegen Bluthochdruck und Arteriosklerose eingesetzt. Äußerlich finden sie Anwendung bei Hautausschlägen. Die Wirksamkeit bei den genannten Anwendungsgebieten ist nicht belegt.

Die Urtinktur aus ganzen, frischen, zu Beginn der Blütezeit gesammelten Bärlauchpflanzen HAB1 ist eine goldgelbe Flüssigkeit mit Geruch und Geschmack nach Knoblauch HAB1. Die Anwendungsgebiete entsprechen dem homöopathischen Arzneimittelbild. Dazu gehört beispielsweise Verdauungsschwäche.

Ein Einsatz von Bärlauch in der Schulmedizin erfolgt

nicht.

Wenn das Herz mit Blut und somit mit Sauerstoff unterversorgt wird, wie es beispielsweise bei einem Herzinfarkt der Fall ist, treten Herzrhythmusstörungen als häufigste Komplikation auf und erschweren die Behandlung des Patienten.

Rhythmusstörungen des Herzens sind Abweichungen der zeitlichen Folge und/oder Regelmäßigkeit der Herzaktionen von der normalen Herzfrequenz, ausgelöst durch pathologische Veränderungen des Herzmuskels oder vegetative Einflüsse. Ihrem Wesen nach handelt es sich um Störungen der Erregungsbildung (normo- oder heterotop) sowie der Erregungsleitung. Klinisch besonders bedeutsam sind die bei beeinträchtigter Koronarperfusion auftretenden Rhythmusstörungen, die zu plötzlichem Herztod führen können (Pschyrembel, Klinisches Wörterbuch, 255. Auflage, Verlag Walter de Gruyter, Berlin, New York 1986).

Rhythmusstörungen bei vermindert perfundiertem Herz werden beispielsweise mit Beta-Rezeptorenblockern oder Calciumantagonisten behandelt.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, ein Mittel auf natürlicher Basis zur Prophylaxe oder Behandlung von Herzrhythmusstörungen zur Verfügung zu stellen.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß gelöst durch die Verwendung von *Allium ursinum* L. zur Prophylaxe oder Behandlung von Herzrhythmusstörungen.

Die Verwendung von Bärlauch ist besonders geeignet zur Prophylaxe oder Behandlung, insbesondere der unterstützenden Behandlung, von Herzrhythmusstörungen bei vorgeschädigtem, d.h. vermindert perfundiertem Herz.

Insbesondere kann Bärlauch eingesetzt werden, um einen Rückgang oder einen späteren Eintritt primärer ventrikulärer Tachykardien und ventrikulärer Fibrillationen bei einem, beispielsweise durch Minderdurchblutung im Rahmen einer koronaren Herzkrankheit (KHK), vorgeschädigten, d.h. vermindert perfundierten Herz, zu erreichen.

Zur Erzielung der antiarrhythmischen Wirkung von Bärlauch kann die ganze Pflanze in frischem oder getrocknetem Zustand, sowie einzelne frische oder getrocknete Pflanzenteile, wie die Bärlauchzwiebel oder das Bärlauchkraut, eingesetzt werden. Weiterhin sind auch verschiedene Extrakte der Bärlauchzwiebel und/oder des -krauts, die durch Wasserdampfdestillation erhaltenen Fraktionen und die Urtinktur sowie Mischungen daraus wirksam.

Erfindungsgemäß wird Bärlauch bevorzugt in Form üblicher pharmazeutischer Zubereitungen, wie Lösungen, Konzentraten, Tabletten oder Kapseln oral verabreicht. Nach erfolgter klinischer Prüfung wird die benötigte Dosierung der Wirkstoffe in Abhängigkeit von üblichen Faktoren, wie der Natur und Schwere der Erkrankung und dem Körpergewicht des Patienten, vom Arzt festgelegt.

Das folgende Beispiel zeigt die antiarrhythmische Wirkung von Bärlauch bei Wistar-Ratten.

Beispiel

Zwei Monate alte Wistar-Ratten wurden über einen Zeitraum von acht Wochen mit einer speziellen Diät ernährt. Es wurde mit zwei verschiedenen Gruppen gearbeitet:

a) Die Kontrollgruppe erhielt die Standard-Diät.

- b) Die Testgruppe erhielt einen 2 %-igen Zusatz von Bärlauch (gepulverte, getrocknete Blätter) zu der Standard-Diät.

Nach dem Fütterungszeitraum wurden die Tiere abgetötet und die Herzen sofort entnommen. Anschließend wurde sofort mit einer rückläufigen Durchspülung der Aorta, wie von Langendorff beschrieben, mit einer Krebs-Henseleit-Lösung begonnen. Die Temperatur betrug 37 °C, der Druck 5,2 kPa. Nach einer Zeit zur Einstellung des Gleichgewichts wurde die linke koronare Arterie verschlossen.

Anschließend wurde mit zwei verschiedenen Verfahren gearbeitet:

1) Occlusion

Der Arterienverschluß wurde 20 Min. aufrechterhalten. Dieser Verschluß bewirkt eine akute Ischämie des Herzens und imitiert einen Herzinfarkt.

2) Reperfusion

Die Arterie wurde nach 8 Min. wieder geöffnet. Die Reperfusion hat drei praktische Bedeutungen:

1. bei der Wiederherstellung des vorher durch Ischämie stehengebliebenen Herzens, wie bei Herzoperationen;
2. bei myocardialer Infarktbildung mit akuter Revascularisation durch Thrombolyse;
3. bei temporären schweren Koronarspasmen.

EKG

Zur Erfassung der Rhythmusstörungen wurden direkte

Ableitungen des Elektrokardiogramms am Herzen
vorgenommen . Es wurden folgende Parameter bestimmt:

- Die Dauer des Sinusrhythmus;
- Wann und wie lange ventriculare Tachycardien auftreten;
- Ab wann Flimmern auftritt

Ischämische Zone

Die ischämische Zone kann man mit einem nekrotischen Bereich im Herzmuskel vergleichen, der durch Sauerstoffmangel (Anoxie), hervorgerufen durch eine Unterbrechung der Blutzufuhr zu diesem Bereich, entstanden ist.

Nach der Verschlusszeit von 20 Min. wurde ein Bolus aus Malachitgrün-Farbstoff in die Aorta gespritzt, um den durchspülten grünen Bereich vom nicht durchspülten roten Bereich über eine Anfärbung zu unterscheiden. Der nicht durchspülte (rote) Bereich wurde herausgeschnitten, trockengetupft und gewogen, um die Größe der Risikozone prozentual zum gesamten Herzgewicht zu bestimmen.

Ergebnisse

- zu 1) - Bärlauch steigerte die Gesamtdauer des Sinusrhythmus in der Verschlussphase von 3,4 Min. (Kontrollgruppe) auf 7,2 Min. (Testgruppe).
- Außerdem trat eine signifikante Verringerung des Auftretens von Flimmern auf:
Bei 88 % der Tiere in der Kontrollgruppe wurde Flimmern hervorgerufen, das im Durchschnitt nach 11,5 Min. begann.
In der Testgruppe trat Flimmern nur bei 20 % der Ratten auf, das durchschnittlich nach 18 Min.

begann.

- Der undurchspülte ischämische Bereich der Herzen war in der Testguppe kleiner als in der Kontrollgruppe:

In der Testgruppe wurden 33,6 Gew.-% gemessen, in der Kontrollgruppe 40,9 Gew.-%.

- zu 2) - Alle Kontrolltiere zeigten ventriculare Fibrillation (Flimmern), wogegen nur bei 70 % der Testtiere Flimmern auftrat.

Patentansprüche

1. Verwendung von *Allium ursinum* L. (Bärlauch) zur Behandlung oder Prophylaxe von Herzrhythmusstörungen.
2. Verwendung nach Anspruch 1, bei vorgeschädigtem, d.h. vermindert perfundiertem Herz.
3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Bärlauch in oraler Form verabreicht wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 93/02443

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 5 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 5 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	BIOLOGICAL ABSTRACTS, vol. 95, no. 12 15 June 1993, Philadelphia, PA, US; abstract no. 134728, RIETZ B. ET AL. 'CARDIOPROTECTIVE ACTIONS OF WILD GARLIC (ALLIUM URSINUM) IN ISCHEMIA AND REPERFUSION' see abstract & MOL CELL BIOCHEM vol. 119, no. 1-2, 1993 pages 143 - 150 ---	1-3
Y	THE AMERICAN JOURNAL OF CHINESE MEDICINE vol. 7, no. 3, 1979 pages 197 - 236 V. PETKOV 'PLANTS WITH HYPOTENSIVE, ANTIATHEROMATOUS AND CORONARODILATATING ACTION' see page 202, line 11 - line 14 ---	1-3
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/>	Further documents are listed in the continuation of box C.	<input type="checkbox"/> 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	'T'
'E'	earlier document but published on or after the international filing date	'X'
'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)	'Y'
'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	
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
10 December 1993		22 -12- 1993
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 93/02443

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	PLANTA MEDICA vol. 58, no. 1 , February 1992 pages 1 - 7 A. SENDL ET AL. 'COMPARATIVE PHARMACOLOGICAL INVESTIGATIONS OF ALLIUM URSINUM AND ALLIUM SATIVUM' see the whole document -----	1-3
Y	THERAPIEWOCHE vol. 40, no. 46 , 12 November 1990 page 3349 HANS-JÜRGEN RICHTER 'PFLÜCKEN SIE SICH EINEN ACE-HEMMER !' see the whole document -----	1-3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 93/02443

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- 1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Remark: Although claims 1-3 are directed to a method for treatment of the human or animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

- 2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

- 3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

- 1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

- 2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

- 3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

- 4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 5 A61K35/78		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 5 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,P	BIOLOGICAL ABSTRACTS, vol. 95, no. 12 15. Juni 1993, Philadelphia, PA, US; abstract no. 134728, RIETZ B. ET AL. 'CARDIOPROTECTIVE ACTIONS OF WILD GARLIC (ALLIUM URSINUM) IN ISCHEMIA AND REPERFUSION' siehe Zusammenfassung & MOL CELL BIOCHEM Bd. 119, Nr. 1-2, 1993 Seiten 143 - 150 ---	1-3
Y	THE AMERICAN JOURNAL OF CHINESE MEDICINE Bd. 7, Nr. 3, 1979 Seiten 197 - 236 V. PETKOV 'PLANTS WITH HYPOTENSIVE, ANTIATHEROMATOUS AND CORONARODILATATING ACTION' siehe Seite 202, Zeile 11 - Zeile 14 --- -/--	1-3
<input checked="" type="checkbox"/>	Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen	<input type="checkbox"/> 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 erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden		
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist		
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absenddatum des internationalen Recherchenberichts	
10. Dezember 1993	22 -12- 1993	
Name und Postanschrift der Internationale 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	

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie ²	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	PLANTA MEDICA Bd. 58, Nr. 1 , Februar 1992 Seiten 1 - 7 A. SENDL ET AL. 'COMPARATIVE PHARMACOLOGICAL INVESTIGATIONS OF ALLIUM URSINUM AND ALLIUM SATIVUM' siehe das ganze Dokument -----	1-3
Y	THERAPIEWOCHE Bd. 40, Nr. 46 , 12. November 1990 Seite 3349 HANS-JÜRGEN RICHTER 'PFLÜCKEN SIE SICH EINEN ACE-HEMMER !' siehe das ganze Dokument -----	1-3

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr.
weil Sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Bemerkung: Obwohl die Ansprüche 1-3 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.