



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 14 509 T2** 2007.05.31

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 349 553 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 14 509.0**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/IB02/00081**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 715 601.7**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2002/055087**

(86) PCT-Anmeldetag: **14.01.2002**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **18.07.2002**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **08.10.2003**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **06.09.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **31.05.2007**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 31/575** (2006.01)

A61K 31/045 (2006.01)

A61P 37/02 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

200100049	12.01.2001	DK
261168 P	16.01.2001	US

(73) Patentinhaber:

BSP Pharma A/S, Aarhus, DK

(74) Vertreter:

**Patent- und Rechtsanwälte Kraus & Weisert,
80539 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:

WEIDNER, Sloth, Morten, DK-2830 Virum, DK

(54) Bezeichnung: **Dihydrotriterpene bei der Behandlung von viralen Infektionen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Entzündungen, Überempfindlichkeit oder Schmerzen**

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

Gebiet der Erfindung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft Zusammensetzungen, umfassend Dihydrobutyrospermol, Dihydro-lupeol oder Dihydroparkeol oder Gemische davon. Die Zusammensetzung kann mit pharmazeutisch annehmbaren Trägern und/oder Exzipienten für die orale, parenterale oder topische Verabreichung formuliert werden. Die Zusammensetzung kann als Arzneimittel, als Nahrungsmittelergänzung bzw. Nahrungsergänzungsmittel oder als kosmetische Zubereitung bzw. Kosmetikum Verwendung finden. Die vorliegende Erfindung betrifft auch die Verwendung von solchen Zusammensetzungen zur Herstellung eines Medikaments für die Immunomodulierung, wie die Unterdrückung einer Hypersensitivität von entzündlichen bzw. inflammatorischen Reaktionen und von viralen Infektionen.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Die Hypersensitivität ist als ein Zustand einer veränderten Reaktivität definiert, bei dem der Körper mit einer übertriebenen Immunreaktion auf eine Substanz (Antigen) reagiert. Die Hypersensitivität kann durch exogene oder durch endogene Antigene hervorgerufen sein.

[0003] Hypersensitivitätsreaktionen liegen einer großen Anzahl von Erkrankungen zugrunde. Unter diesen sind allergische und das Autoimmunsystem betreffende Zustände von großer Wichtigkeit. Eine Klassifizierung von Hypersensitivitätserkrankungen findet sich in dem Lehrbuch Clinical Medicine (Kumar, P. und Clark, M.: „Clinical Medicine“, 3. Auflage, S. 147–150, 1994, Bailliere Tindall, London). Typischerweise werden die Hypersensitivitätsreaktionen in vier Typen eingeteilt:

- Hypersensitivitätsreaktionen vom Typ I (durch IgE-vermittelte allergische Reaktionen) werden durch Allergene (speziell exogene Antigene), z.B. Pollen, Hausstaub, tierische Schuppen, Schimmelpilze etc., hervorgerufen. Allergische Erkrankungen, bei denen die Reaktionen vom Typ I eine signifikante Rolle spielen, schließen Asthma, Ekzeme (atopische Dermatitis), Urticaria, allergische Rhinitis und Anaphylaxie ein.
- Hypersensitivitätsreaktionen vom Typ II werden durch an die Zelloberfläche oder an das Gewebe gebundene Antikörper (IgG und IgM) hervorgerufen und sie spielen eine signifikante Rolle bei der Pathogenese von Myasthenia gravis, dem Goodpasture-Syndrom und der perniziösen Addison-Anämie.
- Hypersensitivitätsreaktionen (Immunkomplex) vom Typ III werden durch Autoantigene oder exogene Antigene, wie bestimmte Bakterien, Pilze und Parasiten, hervorgerufen. Erkrankungen, bei denen Hypersensitivitätsreaktionen vom Typ III eine signifikante Rolle spielen, schließen Lupus erythematosus, rheumatoide Arthritis und Glomerulonephritis ein.
- Hypersensitivitätsreaktionen (verzögert) vom Typ IV werden durch an die Zelle oder das Gewebe gebundene Antigene hervorgerufen. Dieser Typ von Hypersensitivität spielt eine signifikante Rolle bei einer Anzahl von Zuständen, z.B. Graft-versus-host-Krankheit, Lepra, Kontaktdermatitis und Reaktionen, die auf Insektenbisse zurückzuführen sind.

[0004] Hypersensitivitätsreaktionen vom Typ I bis Typ IV sind klassische allergische Reaktionen, die zu einer Histaminfreisetzung führen können. Jedoch sind die Hypersensitivitätsreaktionen auch solche, bei denen eine Histaminfreisetzung durch eine direkte Wirkung einer „auslösenden Substanz“ mit der Zellmembran ausgelöst wird. Beispiele für „auslösende Substanzen“ sind, jedoch ohne Einschränkung darauf, Toxine, Nahrungsmittelbestandteile und bestimmte Arzneimittel.

[0005] Es ist eine Anzahl von Arzneimittelklassen zur Behandlung von Hypersensitivitätsreaktionen verfügbar. Unter diesen sind die Corticosteroide einige der am meisten angewendeten Wirkstoffe. Die Corticosteroide üben ihre pharmakologische Wirkung in erster Linie durch eine nicht-selektive Hemmung der Funktion und der Proliferation von verschiedenen Klassen von Immunzellen aus, was zu einer Unterdrückung von Hypersensitivitätsreaktionen führt. Nachteiligerweise sind die Corticosteroide mit einer Anzahl von schweren Nebenwirkungen, z.B. einer Immunsuppression, einer Osteoporose und einer Hautatrophie behaftet.

[0006] Viren sind kleine infektiöse Agentien, die entweder DNA oder RNA enthalten. Da die Viren metabolisch inert sind, müssen sie intrazellulär leben, wobei sie eine Wirtszelle für die Synthese von viralen Proteinen und von Nucleinsäuren benutzen. Die Viren haben einen zentralen Nucleinsäurekern ("nucleic core"), umgeben von einem Proteinüberzug, der für einen bestimmten Virus antigenisch einzigartig ist. Einige Viren besitzen auch eine Hülle, die aus Protein und Lipid besteht.

[0007] Die zwei Hauptklassen von Viren sind DNA-Viren und RNA-Viren.

[0008] Eine relativ begrenzte Anzahl von Arzneimitteln ist für die Behandlung von viralen Infektionen verfügbar:

- Die Interferone (INFs) stellen potente Cytokine dar, die antivirale immunomodulierende und antiproliferative Wirkungen besitzen. Diese Proteine werden durch die Zellen in Reaktion auf verschiedene Induktionsmittel synthetisiert und bewirken ihrerseits biochemische Veränderungen, die zu einem antiviralen Zustand in den Zellen der gleichen Art führen. Derzeit sind drei Hauptklassen von Interferonen mit signifikanter antiviraler Aktivität bekannt, nämlich die alpha-Klasse (von der es mehr als 24 individuelle Arten gibt), die beta- und die gamma-Klasse. Klinisch verwendete rekombinante alpha-Interferone sind nicht-glycosylierte Proteine mit ungefähr 19,5 kDa.

[0009] Sowohl rekombinante als auch natürliche alpha-Interferone sind je nach dem speziellen Interferon-Typ in den Vereinigten Staaten von Amerika für die Behandlung von Condyloma Acuminatum, chronischer Hepatitis C, chronischer Hepatitis B, Kaposi-Sarkom von mit HIV infizierten Patienten und multipler Sklerose zugelassen.

- Acyclovir ist ein acyclisches Guanin-Nucleosid-Analoges, das topisch und systemisch für die Behandlung von Herpes-Virus-Erkrankungen verwendet wird. Valacyclovir ist ein Prodrug von Acyclovir.
- Weitere Anti-Herpes-Virusmittel sind Famciclovir, Penciclovir und Ganciclovir, die ebenfalls acyclische Guanin-Nucleosid-Analoga darstellen. Weitere Herpes-Virusmittel sind Foscarnet, das ein anorganisches Pyrophosphat-Analoges ist, Idoxuridin, das ein iodiertes Thymidin-Analoges ist, Trifluridin, das ein fluoriertes Pyrimidinnucleosid ist, Vidarabin, das ein Adenosin-Analoges ist und Sorivudin, das ein Pyrimidin-Nucleosid-Analoges ist.
- Unter den derzeit verfügbaren antiretroviralen Mitteln ist das Zidovudin ein Thymidin-Analoges (aktiv gegen HIV-1, HIV-2 und HTLV-1), das Didanosin ist ein Purin-Nucleosid-Analoges (aktiv gegen HIV-1 und HIV-2), das Stavudin ist ein Thymidin-Nucleosid-Analoges (aktiv gegen HIV-1) und das Zalcitabin ist ein Cytosin-Nucleosid-Analoges (aktiv gegen HIV-1).
- Unter weiteren antiviralen Mitteln finden sich das Amantadin und das Rimantadin, die in einzigartiger Weise konfigurierte tricyclische Amine sind. Beide Mittel werden für die Behandlung von viralen Influenza-A-Virus-Infektionen verwendet. Die Triterpene stellen eine große diverse Gruppe von Naturprodukten dar, die sich von Squalen ableiten (Abe, F. und Yamauchi, T. 1987. Chem. Pharm. Bull. 35, 1833–1838). Bislang sind mehr als 4000 Triterpene isoliert worden und es sind mehr als 40 unterschiedliche Skeletttypen isoliert worden. Die Triterpene sind im Pflanzenreich weit verbreitet und sie treten in zahllosen Pflanzen auf.

[0010] Die Triterpenalkohole Butyrospermol, Lupeol und Parkeol treten in weitem Umfang in vielen Pflanzen auf, mit Einschluss von Theaceae (z.B. *Camellia japonica* L., *Camellia sasanqua* Thunb. und *Thea sinensis* L.) und *Butyrospermum parkii* (Karite-Baum).

[0011] Die Triterpenalkohole Dihydrobutyrospermol (T. Itoh, T. Tamura und T. Matsumoto, *Lipids*, 1974, Bd. 9, Nr. 3, 173–184), Dihydrolupeol (H. Budzikiewicz, J. M. Wilson und C. Djerassi, *J. Am. Soc.*, 1963, Bd. 85, 3688–3699) und/oder Dihydroparkeol (T. Itoh, T. Tamura und T. Matsumoto, *Lipids*, 1974, Bd. 9, Nr. 3, 173–184) sind Hydrierungsprodukte von Butyrospermol, Lupeol bzw. Parkeol.

[0012] Zahlreiche pharmakologische Wirkungen sind den Triterpenen zugeschrieben worden.

[0013] Solche Wirkungen sind hochdivers und sie hängen von der speziellen Struktur der Triterpene ab.

[0014] Pharmakologische Wirkungen oder irgendwelche pharmazeutischen, die Diät betreffenden oder kosmetischen Verwendungen der Triterpene Dihydrobutyrospermol, Dihydrolupeol und Dihydroparkeol oder von Derivaten davon sind bislang in der Literatur noch nicht beschrieben worden.

[0015] Somit sind nach besten Kenntnissen der Erfinder erfindungsgemäße Zusammensetzungen, umfassend ein Gemisch aus Triterpenen, umfassend zwei oder drei der Triterpene, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Dihydrobutyrospermol, Dihydrolupeol und Dihydroparkeol, bislang weder in der Form von freien Alkoholen noch in der Form von Derivaten, wie Estern und Ethern, beschrieben worden.

[0016] Die WO 01/03712 beschreibt Zusammensetzungen, umfassend ein Gemisch aus Butyrospermol, Lupeol und Parkeol.

[0017] Toshihiro et al, *Lipids*, 9; 1974; 173–184 beschreiben die Reinigung von mehreren Triterpenen aus verschiedenen Samenölen.

[0018] Die GB 932 662 beschreibt die narbenbildenden und bakteriellen Eigenschaften von Zusammensetzungen, enthaltend Butyrospermol, das aus Butyrospermum parkii isoliert worden ist.

[0019] Toshihiro et al., Chem. Pharm. Bull. 45: 1997; 2016–2023 beschreiben Triterpenalkohole, erhalten aus Camellia sowie ihre entzündungshemmenden Eigenschaften.

[0020] Die WO 95/35103 beschreibt pharmazeutische Zusammensetzungen, umfassend β -Lupeolderivate für die Behandlung von viralen Infektionen und von Entzündungen.

[0021] Yasukawa et al. in „Some lupane-type triterpenes inhibit tumor promotion 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetat in two stage carcinogenesis in mouse skin phytomedicine“, Gustav Fisher Verlag, Stuttgart, DE, Bd. 4, 1995, Seiten 309–313.

[0022] Weil die existierenden therapeutischen Mittel keine Wirksamkeit haben und weil sie mit einer Anzahl von unangenehmen Nebenwirkungen verbunden sind, besteht ein starker Bedarf nach neuen antiviralen und entzündungshemmenden Wirkstoffen.

Zusammenfassung der Erfindung

[0023] Es ist gefunden worden, dass Dihydrobutyrospermol (7(8)-En-4,4,14-trimethylcholestan-3-ol), Dihydrolupeol (Lupan-3-ol) und/oder Dihydroparkeol (9(11)-En-4,4,14-trimethylcholestan-3-ol), wobei die genannten Triterpene in der Form von freien Alkoholen oder von Derivaten, insbesondere von Zimtsäureestern, Essigsäureestern oder Fettsäureestern, vorhanden sein können, überraschende entzündungshemmende Effekte, welche als entzündungshemmende Wirkungen relevant sind, und Effekte gegenüber Hypersensitivitätskrankungen zeigen und dass sie weiterhin überraschende antivirale Effekte besitzen und für die Behandlung von viralen Infektionen relevant sind. Im Vergleich zu den existierenden antiviralen Arzneimitteln haben Dihydrobutyrospermol, Dihydrolupeol und/oder Dihydroparkeol den Vorteil, dass sie gegen einen breiten Bereich von Viren aktiv sind und dass sie nicht von irgendwelchen schweren Nebenwirkungen begleitet werden. Weiterhin hemmen Dihydrobutyrospermol, Dihydrolupeol und/oder Dihydroparkeol die Sekretion von Entzündungshervorrufenden Cytokinen und sie haben palliative Eigenschaften bezüglich der Entzündung oder Reizung, wodurch ihr therapeutisches Potential erhöht wird.

[0024] Die vorliegende Erfindung stellt neue Zusammensetzungen, umfassend zwei oder drei der oben genannten Triterpene, zur Verfügung. Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen oder zwei oder drei der Triterpene, die in einem Extrakt vorhanden sind, welcher von einer natürlichen Quelle erhältlich ist, können weiterhin mit allen beliebigen anderen pharmakologischen Wirkstoffen kombiniert werden, um die pharmakologische Wirkung zu potenzieren.

[0025] Von dem benannten Erfinder ist gefunden worden, dass eine Zusammensetzung, umfassend zwei oder drei der Triterpene, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Dihydrobutyrospermol, Dihydrolupeol und/oder Dihydroparkeol, oder Derivaten davon, wie z.B. Ester davon, insbesondere Zimtsäure-, Essigsäure- oder Fettsäureester, in signifikanter Weise Hypersensitivitätsreaktionen unterdrücken, wenn sie nach einer oralen, parenteralen oder topischen Verabreichung systemisch absorbiert worden sind. Gegebenenfalls enthalten solche Zusammensetzungen einen oder mehrere pharmazeutisch annehmbare Träger oder Exzipientien, die für die systemische Absorption der genannten Triterpene geeignet sind.

[0026] Weiterhin ist von dem benannten Erfinder gefunden worden, dass eine pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend zwei oder drei der Triterpene, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Dihydrobutyrospermol, Dihydrolupeol und Dihydroparkeol, die für die topische Verabreichung formuliert worden ist, wobei ein oder mehrere pharmazeutisch annehmbare Träger und/oder Exzipientien verwendet worden sind, in signifikanter Weise Entzündungen oder Hypersensitivitätserscheinungen der Haut oder der Schleimhautmembranen nach der topischen Verabreichung hemmen. Die topische Verabreichung kann es ermöglichen, dass die Triterpene in der Schleimhaut oder in der Dermis über einen angemessenen Zeitraum zum Erhalt des therapeutischen Effekts vorhanden sind.

[0027] Im Vergleich zu den existierenden therapeutischen Wirkstoffen, wie den Corticosteroiden oder den nicht-steroidalen entzündungshemmenden Arzneimitteln, haben die pharmazeutischen Zusammensetzungen und Nahrungsmittelergänzungen gemäß der vorliegenden Erfindung den Vorteil, dass sie mit keinerlei schwerwiegenden Nebenwirkungen assoziiert sind, da alle ihre Komponenten nicht-toxisch sind und da sie vom Organismus in pharmakologisch relevanten Dosen gut vertragen werden.

[0028] Gemäß einer ersten Ausführungsform stellt daher die Erfindung eine Zusammensetzung zur Verfügung, die ein Gemisch von Triterpenen, umfassend zwei oder drei der Triterpene, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Dihydrobutyrospermol, Dihydrolupeol und Dihydroparkeol, umfasst, wobei die genannten Triterpene in der Form der freien alkoholischen Form oder in derivatisierter Form vorliegen können.

[0029] Gemäß einer weiteren Ausführungsform stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung einer Zusammensetzung, umfassend ein Gemisch von Triterpenen, umfassend zwei oder drei der Triterpene, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Dihydrobutyrospermol, Dihydrolupeol und Dihydroparkeol, zur Verfügung, wobei die genannten Triterpene in der Form der freien alkoholischen Form oder in derivatisierter Form vorhanden sein können, das die folgenden Stufen umfasst:

- i) Bereitstellung eines Extrakts aus einer natürlichen Quelle, umfassend zwei oder drei der Triterpene, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Butyrospermol, Lupeol, Parkeol, und Derivaten davon; und
- ii) Hydrierung des genannten Extrakts durch irgendein geeignetes Hydrierungsverfahren.

[0030] Gemäß einer weiteren Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung eine Zusammensetzung, die durch das erfindungsgemäße Verfahren erhältlich ist.

[0031] Die Derivate von Dihydrobutyrospermol, Dihydrolupeol und Dihydroparkeol sind so beschaffen, dass die Alkoholgruppierung derivatisiert werden kann. Somit können die Triterpene in der Form ihrer freien Alkohole (OH) oder in der Form der Ether, Ester vorliegen oder in einer Form, bei der das freie Alkoxid als Salz vorhanden ist. Wie es dem Fachmann bekannt ist, kann eine Alkoholgruppierung leicht so derivatisiert werden, dass eine Vielzahl von pharmakologischen und pharmakokinetischen Zielverbindungen erhalten werden kann. So sind Prodrugs der Triterpene geeignete Ausführungsformen von Derivaten. Weiterhin können die Triterpene entweder in der Form der freien Alkohole oder in der Form von derivatisierten Triterpenen, wie von Estern oder Ethern der Triterpene, weiterhin in der Form eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes in verschiedenen stereoisomeren Formen mit Einschluss von racemischen Gemischen vorliegen.

[0032] Geeignete Ausführungsformen von Estern können aus der Gruppe, bestehend aus Zimtsäureestern, Essigsäureestern und Fettsäureestern, ausgewählt werden.

[0033] Aufgrund der oben erwähnten pharmakologischen Effekte betreffend die Immunomodulierung, können die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen für eine Anzahl von therapeutischen Verwendungen eingesetzt werden.

[0034] Demgemäß betrifft eine weitere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung eine Zusammensetzung gemäß der Erfindung zur Verwendung als Arzneimittel.

[0035] Gemäß einer weiteren Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung einer erfindungsgemäßen Zusammensetzung für die Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Hypersensitivität und/oder von entzündlichen Reaktionen in einem Säugetier einschließlich eines Menschen.

[0036] Gemäß einer weiteren Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung einer erfindungsgemäßen Zusammensetzung zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Hypersensitivität-Hauterkrankungen bzw. empfindlicher Hautkrankheit in einem Säugetier einschließlich eines Menschen.

[0037] Gemäß einer weiteren Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung einer erfindungsgemäßen Zusammensetzung zur Herstellung eines Medikaments für die Behandlung von durch IgE-vermittelten allergischen Reaktionen in einem Säugetier einschließlich eines Menschen.

[0038] Gemäß einer weiteren Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung einer erfindungsgemäßen Zusammensetzung zur Herstellung eines Medikaments für die Behandlung von Erkrankungen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Asthma, allergischer Rhinitis und Anaphylaxie, in einem Säugetier einschließlich eines Menschen.

[0039] Gemäß einer weiteren Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung einer erfindungsgemäßen Zusammensetzung zur Herstellung eines Medikaments für die Behandlung von Erkrankungen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Autoimmunerkrankungen und chronischen entzündlichen Erkrankungen in einem Säugetier einschließlich eines Menschen.

[0040] Gemäß einer weiteren Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung einer erfin-

dungsgemäßen Zusammensetzung zur Herstellung eines Medikaments für die Behandlung von Erkrankungen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Prostatitis und benigner Prostatahypertrophie bzw. gutartiger prostaticer Hypertrophie in einem Säugetier einschließlich eines Menschen.

[0041] Gemäß einer weiteren Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung einer erfindungsgemäßen Zusammensetzung zur Herstellung eines Medikaments für die Behandlung von Schmerzen in einem Säugetier einschließlich eines Menschen.

[0042] Gemäß einer weiteren Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung einer erfindungsgemäßen Zusammensetzung zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen in einem Säugetier einschließlich eines Menschen.

[0043] Gemäß einer weiteren Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung einer erfindungsgemäßen Zusammensetzung zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von viralen Infektionen in einem Säugetier einschließlich eines Menschen.

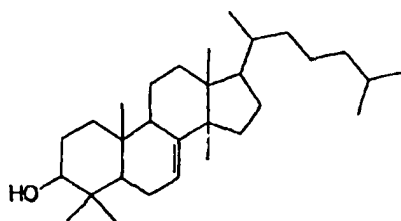
[0044] Gemäß einer noch weiteren Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung einer erfindungsgemäßen Zusammensetzung zur Herstellung eines Medikaments für die Behandlung von Krebs in einem Säugetier einschließlich eines Menschen.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

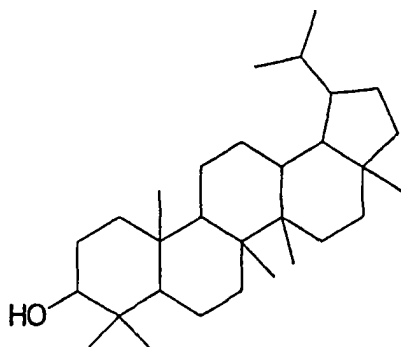
[0045] Überraschenderweise ist gefunden worden, dass Zusammensetzungen, enthaltend ein Gemisch aus Triterpenen, umfassend zwei oder drei der Triterpene, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Dihydrobutyrospermol, Dihydrolupeol und Dihydroparkeol, wobei die genannten Triterpene in Form der freien Alkohole oder in Form von Derivaten davon, insbesondere der Ester mit Zimtsäure, Essigsäure oder Fettsäuren, vorhanden sein können, die Entzündungen hervorrufenden Cytokine, TNF- α und IL-6 hemmen und überraschende entzündungshemmende Effekte sowie antivirale Effekte aufweisen. Im Vergleich zu den derzeit existierenden entzündungshemmenden Wirkstoffen, wie Steroiden und Ibuprofen, und den antiviralen Wirkstoffen haben die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen den Vorteil, dass sie bei einem breiten Bereich von entzündlichen Erkrankungen und gegenüber Viren aktiv sind und dass sie nicht von irgendwelchen schwerwiegenden Nebenwirkungen begleitet werden. Weiterhin haben die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen palliative Eigenschaften bezüglich der Entzündung oder Reizung, wodurch ihr therapeutisches Potential erhöht wird.

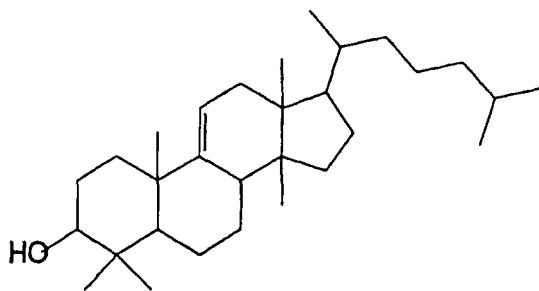
[0046] Die Strukturen von Dihydrobutyrospermol, Dihydrolupeol und/oder Dihydroparkeol sind in den Formeln I, II bzw. III gezeigt.

Formel I: 24(25)-Dihydrobutyrospermol



Formel II: 20(29)-Dihydrolupeol





[0047] Genauer gesagt ergeben die Verbindungen Dihydrobutyrospermol, Dihydrolupeol und/oder Dihydroparkeol wie oben beschrieben bei der Verabreichung an lebende Organismen die folgenden pharmakologischen Effekte:

- Unterdrückung von Entzündungen, Hypersensitivität und Reizung
- Direkte antivirale Wirkung gegenüber einem breiten Bereich von pathogenen Viren
- Palliative Effekte bei Entzündungen oder Reizung, die durch virale Infektionen hervorgerufen worden sind

[0048] Im Beispiel 3 und 4 werden die topischen und systemischen entzündungshemmenden Effekte der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen in einem Testmodell demonstriert. Der topische und systemische entzündungshemmende Effekt war gerade etwa derjenige von Hydrocortison bzw. Ibuprofen. Weiterhin hat sich gezeigt, dass die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen und Triterpene die Sekretion der Entzündungen-hervorrufenden Cytokine, TNF- α und IL-6, hemmen. Wie es dem Fachmann bekannt ist, ist zu erwarten, dass unter der Voraussetzung, dass die Sekretion von bestimmten Entzündungen-hervorrufenden Cytokinen in vitro durch die Triterpene und die Zusammensetzungen gemäß der Erfindung inhibiert werden, dass die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen auch andere Cytokine, die entzündliche und hypersensitive Effekte hervorrufen, hemmen.

[0049] Der antivirale Effekt von erfindungsgemäßen Zusammensetzungen wurde in einem gut etablierten Modell für virale Infektionen in Zellen (Herpes simplex-Infektion in Vero-Zellen und Infektion mit Influenza A in MDCK-Zellen) bestimmt. Bei diesem Experiment hemmt die erfindungsgemäße Zusammensetzung dosisabhängig sowohl Herpes simplex als auch Influenza-A-Infektion in Konzentrationen von 8–200 $\mu\text{g/ml}$. In einem gesonderten Experiment (vergleiche Beispiel 2) wurde gezeigt, dass bei der Ratte die LD_{50} -Werte unter Verwendung der gleichen Zusammensetzung gemäß der Erfindung oberhalb 2000 mg/kg lagen. Dies zeigt einen sehr günstigen therapeutischen Index der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen gegenüber viralen Infektionen an.

[0050] Das heißt, vom benannten Erfinder wurde überraschenderweise gefunden, dass eine Zusammensetzung, umfassend ein Gemisch von Triterpenen, umfassend zwei oder drei der Triterpene, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Dihydrobutyrospermol, Dihydrolupeol und Dihydroparkeol, wobei die genannten Triterpene in Form der freien Alkohole oder in Form von Derivaten davon vorzugsweise als Ester mit Zimtsäure, Essigsäure oder Fettsäuren vorliegen können, in signifikanter Weise virale Infektionen sowie Entzündungen oder Hypersensitivitätsreaktionen unterdrückt.

[0051] Die genannte Zusammensetzung kann in geeigneter Weise als pharmazeutisches Präparat für die orale, topische, transdermale oder parenterale Verabreichung, vorzugsweise für die topische und transdermale Verabreichung, formuliert werden. Die Zusammensetzung kann auch in geeigneter Weise als Nahrungsmittelergänzung oder als Kosmetikum formuliert werden.

[0052] Eine „Nahrungsmittelergänzung“ wird gemäß der U.S. Food and Drug Administration in dem Gesetz mit der Bezeichnung Dietary Supplement Health and Education Act von 1994 (DSHEA) definiert.

[0053] Das DSHEA gibt die folgende formale Definition einer „Nahrungsmittelergänzung“: „Eine Nahrungsmittelergänzung“:

- ist ein Produkt (kein Tabak), das als Ergänzung für Nahrungsmittel vorgesehen ist und das einen oder mehrere der folgenden Nahrungsmittelbestandteile enthält: ein Vitamin, einen Mineralstoff, eine Pflanze oder ein anderes botanisches Produkt einer Aminosäure, eine Nahrungsmittelsubstanz zur Verwendung durch den Menschen zur Ergänzung der Ernährung durch Erhöhung der gesamten täglichen Aufnahme oder es ist ein Konzentrat, ein Metabolit, ein Bestandteil, ein Extrakt oder Kombinationen dieser Stoffe;

- wird für die Aufnahme in Form von Pillen, Kapseln, Tabletten oder in flüssiger Form vorgesehen.

[0054] Ähnliche Definitionen existieren in anderen Teilen der Welt, z.B. in Europa. Verschiedene Bezeichnungen, betreffend „Nahrungsmittelergänzungen“, werden auf der Welt verwendet, wie „Nahrungsmittelergänzungen“, „Nutra ceuticals“ („neutraceuticals“) „funktionelle Nahrungsmittel“ oder der Einfachheit halber „Nahrungsmittel“. Im vorliegenden Zusammenhang umfasst die Bezeichnung „Nahrungsmittelergänzung“ alle beliebigen derartigen Bezeichnungen oder Definitionen.

[0055] Bei der topischen Anwendung der pharmazeutischen Zusammensetzung hemmt diese Entzündungen oder Hypersensitivität der Haut oder der Schleimhautmembranen. Somit werden die Triterpene aus der Zusammensetzung in die Dermis oder in die Schleimhaut freigesetzt und in der Dermis oder in der Schleimhaut in ausreichenden Mengen und/oder über einen angemessenen Zeitraum, um einen pharmakologischen Effekt zu entfalten, freigesetzt. Beispielsweise unterdrückt die erfindungsgemäße Zusammensetzung diejenige Art einer topischen Entzündung, die auch mit dem Steroid Hydrocortison-17-butytrat behandelt wird.

[0056] Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen sind auch für die Unterdrückung von entzündlichen oder Hypersensitivitätsreaktionen nach systemischer Absorption geeignet. Wie hierin beschrieben, haben die Erfinder dahingehende Beweise erbracht, dass die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen Entzündungen nach systemischer Aufnahme hemmen.

[0057] Somit ergeben, ungeachtet, ob eine orale, parenterale oder topische Verabreichung erfolgt, diese Zusammensetzungen eine überraschend gute Anti-Hypersensitivitätswirkung und einen überraschend guten entzündungshemmenden Effekt mit einem überraschend guten Sicherheitsprofil. Daher sind die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen tatsächlich nicht-toxisch und doch sehr stark therapeutisch wirksam.

[0058] Die richtige Menge der Triterpene in der Zusammensetzung kann zum Erhalt von günstigen Effekten, entsprechend den individuellen Bedürfnissen des Patienten, dem Schweregrad Symptome und der Erkrankung variieren. Somit enthalten die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen Dihydrobutyrospermol, Dihydrolupeol oder Dihydroparkeol einzeln oder in Gemischen in folgenden, als Gew.-% ausgedrückten Mengen (Gew./Gew.) von typischerweise mindestens 0,1%, z.B. mindestens 0,5%, mindestens 1%, wie mindestens 2%, mindestens 5%, z.B. mindestens 10%, mindestens 15%, wie mindestens 20%, z.B. mindestens 25%, mindestens 30%, z.B. mindestens 35%, wie mindestens 40% oder mindestens 45%, mindestens 50%, z.B. mindestens 55%, mindestens 60% oder mindestens 65%, wie mindestens 70%, z.B. mindestens 75%, mindestens 80%, z.B. mindestens 85%, mindestens 90%, wie mindestens 91%, z.B. mindestens 92%, mindestens 93%, z.B. mindestens 94%, mindestens 95% oder mindestens 96%, mindestens 97%, z.B. mindestens 98%, mindestens 99%, z.B. mindestens 100%. Alternativ ausgedrückt beträgt die individuelle, in Gew.-% ausgedrückte Menge (Gew./Gew.) von Dihydrobutyrospermol, Dihydrolupeol oder Dihydroparkeol oder die in Gew.-% ausgedrückte Menge (Gew./Gew.) der Gemische davon in der Zusammensetzung typischerweise höchstens 100%, z.B. 99%, höchstens 98%, z.B. höchstens 97%, z.B. höchstens 96%, z.B. höchstens 95%, z.B. höchstens 90%, z.B. höchstens 85%, z.B. höchstens 80%, z.B. höchstens 75%, z.B. höchstens 70%, höchstens 65%, z.B. höchstens 60%, z.B. höchstens 55%, z.B. höchstens 50%, z.B. höchstens 45%, höchstens 40%, z.B. höchstens 35%, z.B. höchstens 30%, z.B. höchstens 25%, z.B. höchstens 20%, z.B. höchstens 15%, z.B. höchstens 10%, z.B. höchstens 9%, z.B. höchstens 8%, z.B. höchstens 7%, z.B. höchstens 6%, z.B. höchstens 5%, z.B. höchstens 2%, z.B. höchstens 1%, z.B. höchstens 0,5%, z.B. höchstens 0,1%.

[0059] Somit umfassen die Zusammensetzungen zwei oder drei der Verbindungen aus der Gruppe Dihydrobutyrospermol, Dihydrolupeol oder Dihydroparkeol in einer Menge, entsprechend einer in Gew.-% ausgedrückten Menge (Gew./Gew.) im Bereich von 0,1–100%, wie in dem Bereich von 1–98%, wie in dem Bereich von 2–96%, beispielsweise in dem Bereich von 5–94%, wie in dem Bereich von 7–92%, wie in dem Bereich von 10–90%, beispielsweise in dem Bereich von 12–88%, beispielsweise in dem Bereich von 14–86%, wie in dem Bereich von 16–84%, wie in dem Bereich von 18–82%, beispielsweise in dem Bereich von 20–84%.

[0060] Wie bereits zum Ausdruck gebracht wurde, umfassen die Zusammensetzungen Gemische der Triterpene. Sie können in jeder beliebigen Kombination vorhanden sein, wobei beispielsweise zwei oder alle drei Triterpene enthalten sein können. Weiterhin können die Gemische ausschließlich die Triterpene in alkoholischer Form oder in derivatisierter Form enthalten oder Gemische aus alkoholischer und derivatisierter Form. Weiterhin können die Gemische mehrere Derivate von isomeren Formen jedes Triterpens enthalten, so dass die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen zwei oder mehr Substanzen aus der Gruppe, Dihydrobutyrospermol, Dihydrolupeol und/oder Dihydroparkeol und/oder Derivate davon, wie 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 von solchen Triterpenen enthalten können. Es kann sich auch um Gemische handeln, die die Triterpenalkohole so-

wie ihre Derivate umfassen. Bevorzugte Derivate gemäß der Erfindung sind Dihydrobutyrospermilacetat, Dihydrolupeylacetat, Dihydroparkeylacetat, Dihydrobutyrospermilcinnamat, Dihydrolupeylcinnamat, Dihydroparkeylcinnamat.

[0061] Erfindungsgemäß können Dihydrobutyrospermol, Dihydrolupeol und/oder Dihydroparkeol und/oder die Derivate davon durch synthetische Maßnahmen erhalten werden oder sie sind aus natürlichen Quellen erhältlich. Somit können die genannten Triterpene synthetisch oder biosynthetisch durch jede beliebig geeignete chemische Reaktion hergestellt werden. Auch können erfindungsgemäß diese Substanzen in der Form eines Extrakts vorliegen, der aus einer natürlichen Quelle erhältlich ist, beispielsweise in der Form eines Extrakts, erhalten aus Pflanzen durch eine beliebige Sequenz von Extraktion, Fraktionierung und gegebenenfalls Hydrierung. Zahllose Pflanzen können als Quellen für die Herstellung von Dihydrobutyrospermol, Dihydrolupeol und/oder Dihydroparkeol und/oder Derivaten davon geeignet sein.

[0062] Somit ist gemäß bestimmten Ausführungsformen der Erfindung das Triterpen oder das Gemisch der Triterpene ein Extrakt, erhältlich aus einer natürlichen Quelle, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus *Butyrospermum parkii*, *Camellia japonica*, *Camellia sasanqua* und *Thea sinensis*.

[0063] Wie es dem Fachmann bekannt ist, kann ein Extrakt der genannten Triterpene durch Zugabe von synthetisch hergestellten Triterpenen zu dem Extrakt angereichert werden.

[0064] Wenn die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen sich von einer Pflanze ableiten, dann kann jeder beliebige Teil der Pflanze verwendet werden, z.B. die Frucht (Nuss), die Blätter, die Stängel, die Rinden oder die Wurzeln. Insbesondere sind die Öle oder die Fette von geeigneten Pflanzen relevante Quellen für die erfindungsgemäß verwendeten Triterpene. Die erfindungsgemäßen Triterpene können von einer Pflanze durch ein beliebiges Extraktionsverfahren oder Fraktionierungsverfahren erhalten werden, z.B. in dem unverseiften Anteil eines Pflanzenöls. Eine derartige Extraktion kann mit dem frischen oder mit dem getrockneten Pflanzenmaterial durchgeführt werden, z.B. durch Destillation (z.B. Hydro-, Wasserdampf- oder Vakuumdestillation). Die Extraktion kann mit einer Anzahl von verschiedenen Lösungsmitteln, vorzugsweise nicht-polaren Lösungsmitteln, wie organischen Lösungsmitteln, durchgeführt werden. Jedoch sind auch polare Lösungsmittel, wie wässrige Lösungen oder polare organische Lösungsmittel, anwendbar. Die Extraktion kann heiß oder kalt unter Verwendung einer beliebigen Extraktionstechnologie, z.B. einer Mazerations-, Perkulations- oder superkritischen Extraktion (z.B. mit Kohlendioxid) durchgeführt werden.

[0065] Nicht-einschränkende Beispiele für bevorzugte Extraktions-Lösungsmittel sind Aceton, Methylethylketon, Methylacetat, Ethylacetat, niedere Alkanole mit 1–4 Kohlenstoffatomen, Pentan, Hexan, Heptan und Gemische davon. Die bevorzugte Extraktionstemperatur liegt nahe am Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels aufgrund der Extraktionsleistung. Jedoch sind auch niedrigere Temperaturen geeignet, wobei jedoch längere Extraktionszeiten erforderlich sind.

[0066] Durch Variierung der Zusammensetzung des verwendeten Lösungsmittels kann die Extraktion für bestimmte Bestandteilsstoffe selektiver gemacht werden, wodurch der Gehalt davon in dem fertigen Extrakt oder Konzentrat erhöht oder verringert wird.

[0067] Nach dem primären Extraktionsprozess kann eine zweite Prozessstufe, beispielsweise eine Flüssig-Flüssig-Extraktion, Ausfällung, Säulenchromatographie oder ein beliebiger Typ von Destillation, angewendet werden, um einen beliebigen Bestandteil des Extrakts zu entfernen oder zu konzentrieren. Hierdurch kann in der fertigen erfindungsgemäßen Zusammensetzung jeder beliebige Bestandteil entweder vermieden oder konzentriert werden. Somit kann der Gehalt jeder beliebigen Komponente standardisiert werden und das Verhältnis zwischen Dihydrobutyrospermol, Dihydrolupeol und/oder Dihydroparkeol und/oder den Derivaten davon kann in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen in erheblichem Umfang variiert werden und in speziellen Fällen kann jede beliebige Verbindung aus einer speziellen Zusammensetzung gemäß der vorliegenden Erfindung weggelassen werden.

[0068] Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäß verwendeten Triterpene als Butyrospermol, Lupeol und/oder Parkeol und/oder Derivate davon extrahiert und danach durch ein geeignetes Hydrierungsverfahren zu Dihydrobutyrospermol, Dihydrolupeol und/oder Dihydroparkeol und/oder Derivaten davon hydriert, wobei die genannten Triterpene aus den folgenden nicht-einschränkenden Pflanzenquellen erhalten worden sind: *Butyrospermum parkii*, *Camellia japonica*, *Camellia sasanqua* oder *Thea sinensis*.

[0069] Wenn die Triterpene aus Pflanzen erhalten worden sind, dann können die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen oder Extrakte andere Triterpene als Dihydrobutyrospermol, Dihydrolupeol und/oder Dihydroparkeol und/oder Derivate davon enthalten. Nicht-einschränkende Beispiele für solche Triterpene sind Butyrospermol, Lupeol, Parkeol, Germanicol, Dammaradienol, 24-Methylendammarenol, α -Amyrin, β -Amyrin und Faradiol. Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können auch Sterine, von denen nicht-einschränkende Beispiele β -Sitosterin, Campesterin, Brassicasterin, Stigmasterin, Avenasterin („avanasterol“), 24-Methylcholest-7-enol, Karitesterin A, Karitesterin B und α -Spinasterin enthalten. Derartige zusätzliche Triterpenalkohole und Sterine können in jeder beliebigen Form vorhanden sein, z.B. in der Form von freien Alkoholen oder von Derivaten davon, wie insbesondere von Zimtsäureestern, Essigsäureestern oder Fettsäureestern.

[0070] In den erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen, Nahrungsmittelergänzungen oder Kosmetika kann der Anteil dieser zusätzlichen Triterpene und Sterine quantitativ den Anteil von Dihydrobutyrospermol, Dihydrolupeol und/oder Dihydroparkeol und/oder der Derivate davon übersteigen. In einigen Fällen können solche zusätzlichen Triterpene und Sterine in signifikanter Weise zu den pharmakologischen Effekten der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen beitragen. Somit können gemäß der Erfindung Additive oder synergistische Effekte zwischen Dihydrobutyrospermol, Dihydrolupeol und/oder Dihydroparkeol und den optionalen zusätzlichen Triterpenen und Sterinen auftreten.

[0071] Die wie oben beschriebenen pharmakologischen Wirkungen ergeben einen Teil der Begründung für die folgenden therapeutischen Anwendungen der erfindungsgemäßen Triterpene oder der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen.

[0072] Somit betrifft eine zweite Ausführungsform der Erfindung die Verwendung eines Triterpens oder Gemisches aus Triterpenen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Dihydrobutyrospermol, Dihydrolupeol und Dihydroparkeol, oder Derivaten davon für die Herstellung eines Medikaments, eines Kosmetikums oder einer Nahrungsmittelergänzung für die Immunomodulierung eines Säugetiers, wie eines Menschen. Vorzugsweise umfasst das Medikament eine Zusammensetzung wie hierin definiert.

[0073] Gemäß einer weiteren Ausführungsform können die erfindungsgemäßen Triterpene oder Zusammensetzungen dem Individuum verabreicht werden, um erfindungsgemäß relevante Erkrankungen zu behandeln.

[0074] Somit betrifft die Erfindung auch ein Verfahren zur Immunomodulierung eines Säugetiers, wie eines Menschen, das die Verabreichung eines Triterpens oder eines Gemisches aus Triterpenen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Dihydrobutyrospermol, Dihydrolupeol und Dihydroparkeol, oder Derivaten davon an das genannte Säugetier umfasst.

[0075] Die erfindungsgemäß durchgeführte Immunomodulierung wird aus der Gruppe, bestehend aus einer Unterdrückung der Hypersensitivität und der Unterdrückung von entzündlichen Reaktionen ausgewählt. Typischerweise ist die Immunomodulierung mit Erkrankungen und Störungen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus viralen Infektionen, bakteriellen Infektionen, Hypersensitivitäts-Erkrankungen der Haut, atopischen Ekzemen, Kontaktdermatitis, seborrhoischen Ekzemen, Psoriasis, von IgE-vermittelten allergischen Reaktionen, Asthma, allergischer Rhinitis, Anaphylaxie, Autoimmunerkrankungen, chronischen entzündlichen Erkrankungen, Morbus Crohn, ulcerativer Colitis, Proctitis, rheumatoider Arthritis, Gicht, Osteoarthritis, Prostatitis, benigner Prostatahypertrophie, kardiovaskulären Erkrankungen, Hyperlipidämie oder Atherosklerose, Schmerzzuständen oder Krebs, assoziiert.

[0076] Das genannte Triterpen oder das Gemisch von Triterpenen, das in dem genannten Medikament enthalten ist, kann aus der Gruppe, bestehend aus Dihydrobutyrospermol, Dihydrolupeol und Dihydroparkeol oder Derivaten davon, ausgewählt werden, wobei die Derivate davon aus freien Alkoholen und Esterderivaten der Triterpene, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Dihydrobutyrospermol, Dihydrolupeol und Dihydroparkeol, ausgewählt werden. Weiterhin kann das genannte Triterpen oder das genannte Gemisch aus den Triterpenen, das in dem genannten Medikament enthalten ist, durch synthetische Maßnahmen erhalten werden oder es kann ein Extrakt sein, der aus einer natürlichen Quelle erhältlich ist, die aus der Gruppe, bestehend aus *Butyrospermum parkii*, *Camellia japonica*, *Camellia sasanqua* und *Thea sinensis*, ausgewählt worden ist.

[0077] Somit betreffen erfindungsgemäße Ausführungsformen, wie i) Zusammensetzungen, umfassend die genannten Triterpene, oder ii) die Verwendung der genannten Triterpene für die Herstellung eines Medikaments für die Immunomodulierung eines Säugetiers, die folgenden Erkrankungen, Störungen oder Zustände, bei denen eine Immunomodulierung beteiligt ist.

- Hypersensitivitäts- und/oder Entzündungsreaktionen. Erfindungsgemäß sind alle bekannten Zustände

und Erkrankungen, die mit Entzündungen und Hypersensitivitätsreaktionen einhergehen, relevant, mit Einschluss von Hypersensitivität vom Typ I–IV, und von solchen, die durch direkte Histaminfreisetzung hervorgerufen werden. Beispiele sind, jedoch ohne Einschränkung darauf, die Folgenden: Infektionen (viral, bakteriell, fungal, parasitisch etc.), Erkältungen und Grippe, Kontaktdermatitis, Insektenstiche, allergische Vasculitis, postoperative Reaktionen, Abstoßungen von Transplantaten (Graft-versus-host-Krankheit), Asthma, Ekzeme (z.B. atopische Dermatitis), Urticaria, allergische Rhinitis, Anaphylaxie, autoimmune Hepatitis, primäre biliäre Leberzirrhose, primäre sklerosierende Cholangitis, hämolytische Autoimmunanämien, Morbus Grave, Myasthenia gravis, Diabetes Mellitus Typ-I, entzündliche Myopathien, multiple Sklerose, Hashimoto-Thyreoiditis, Autoimmun-Adrenitis, Morbus Crohn, ulcerative Colitis, Glomerulonephritis, progressive systemische Sklerose (Sklerodermie), Morbus Sjögren, Lupus Erythematosus, primäre Vaskulitis, rheumatoide Arthritis, juvenile Arthritis, Mischkollagenose, Psoriasis, Pemphigus, Pemphigoid, Dermatitis Herpetiformis etc.

- Entzündungen und/oder Hypersensitivität der Haut, wie der Dermis und der Schleimhaut. Dieser Effekt kann bezüglich jeder beliebigen Hauterkrankung oder bezüglich jeder beliebigen Erkrankung, die solche Symptome der Haut hervorruft, erhalten werden. Beispiele von solchen Zuständen, die jedoch nicht eine Einschränkung hervorrufen sollen, sind atopische Ekzeme, Kontaktdermatitis, seborrhoische Ekzeme, Infektionen und/oder Psoriasis.

- Durch IgE-vermittelte allergische Reaktionen und Zustände. Die Anmelderin stellt die Hypothese zur Disposition, dass die therapeutische Wirkung auf den unterdrückenden Effekt der Hypersensitivitätsreaktion durch die oben beschriebenen Zusammensetzungen zurückzuführen ist. Die therapeutische Wirkung kann für alle bekannten, durch IgE vermittelten allergischen Reaktionen und Zustände relevant sein. Hierfür werden, ohne Einschränkung darauf, die folgenden Beispiele angegeben: Asthma, Ekzem (z.B. atopische Dermatitis), Urticaria, allergische Rhinitis, Anaphylaxie etc.

- Autoimmun-Erkrankungen und/oder chronische entzündliche Erkrankungen. Die Anmelderin stellt die Hypothese zur Disposition, dass die therapeutische Wirkung auf den immunmodulierenden und unterdrückenden Effekt der Hypersensitivitätsreaktion der oben beschriebenen Zusammensetzungen zurückzuführen ist. Die therapeutische Wirkung kann für alle bekannten Autoimmunstörungen relevant sein. Hierfür werden, ohne Einschränkung darauf, die folgenden Beispiele angegeben: Autoimmun-Hepatitis, primäre biliäre Leberzirrhose, primäre sklerosierende Cholangitis, hämolytische Autoimmunanämien, Morbus Grave, Myasthenia gravis, Diabetes Mellitus Typ 1, entzündliche Myopathien, multiple Sklerose, Hashimoto-Thyreoiditis, Autoimmun-Adrenitis, Morbus Crohn, ulcerative Colitis, Glomerulonephritis, progressive systemische Sklerose (Sklerodermie), Morbus Sjögren, Lupus Erythematosus, primäre Vaskulitis, rheumatoide Arthritis, juvenile Arthritis, Mischkollagenose, Psoriasis, Pemphigus, Pemphigoid, Dermatitis Herpetiformis etc.

- Virale oder bakterielle Infektionen. Speziell können die viralen Infektionen durch die hierin beschriebenen Viren hervorgerufen werden. Die viralen Infektionen betreffen ein breites Spektrum von viralen Infektionen, insbesondere Herpes-Infektionen, insbesondere Herpes simplex-Infektionen, wie Herpes labialis, übliche Erkältungen oder Grippe, virale Pharyngitis, virale Pneumonie, virale Hepatitis, Bronchitis oder andere Erkrankungen, die mit einer Entzündung oder Reizung des respiratorischen Systems assoziiert sind. Auch bakterielle Infektionen können mit diesen Triterpenen behandelt werden, da die genannten Infektionen oftmals sekundäre Infektionen nach viralen Infektionen sind, und die viralen Infektionen können ebenfalls sekundäre Infektionen als Ergebnis von bakteriellen Infektionen sein. Somit kann eine bakterielle Infektion oftmals wirksam nur dadurch behandelt werden, dass die virale Infektion behandelt wird.

- Prostatitis oder benigne Prostatahypertrophie, Entzündungen von verschiedenen Geweben, z.B. Entzündungen der Prostata, insbesondere Prostatitis. Die „Prostatitis“ ist als ein entzündlicher Zustand, der die Prostata beeinträchtigt, definiert, mit Einschluss von akuten und chronischen Infektionen mit spezifischen Bakterien. Häufiger gibt es Fälle, bei denen zwar Anzeichen und Symptome einer Prostata-Entzündung vorhanden sind, wo jedoch kein spezieller Organismus festgestellt werden kann. Demgemäß können die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen auch für die Beherrschung der benignen Prostatahypertrophie oder von Bedingungen, die mit einer Schwellung der Prostata assoziiert sind, eingesetzt werden.

- Kardiovaskuläre Erkrankungen, insbesondere Hyperlipidämie und Atherosklerose

- Krebs

- Milderung von Schmerzen. Die Anmelderin stellt die Hypothese zur Diskussion, dass die therapeutische Wirkung im Zusammenhang mit der Immunomodulierung steht, möglicherweise mit einem unterdrückenden Effekt auf Hypersensitivitätsreaktionen.

[0078] Neben diesen speziellen therapeutischen Gebieten sind die oben beschriebenen Triterpene und Zusammensetzungen für alle Zustände und Erkrankungen relevant, die mit einer Hypersensitivitätsreaktion assoziiert sind. Hierfür werden, ohne Einschränkung darauf, die folgenden Beispiele angeführt:

Infektionen (viral, bakteriell, fungal, parasitisch etc.), Erkältungen und Grippe, Kontaktdermatitis, Insektensti-

che, allergische Vaskulitis, postoperative Reaktionen, Abstoßung von Transplantaten (Graft-versus-host-Krankheit) etc.

[0079] Ohne dass eine Einschränkung auf eine spezielle Theorie erfolgen soll, kann doch davon ausgegangen werden, dass die Unterdrückung von entzündlichen und Hypersensitivitätsreaktionen durch die erfindungsgemäßen Triterpene und Zusammensetzungen mindestens zum Teil auf die Hemmung der Sekretion von entzündlichen Cytokinen zurückzuführen ist. Speziell haben die benannten Erfinder Beweise für die Hemmung der Sekretion von TNF- α und IL-6 erbracht. Jedoch ist es so, dass, wie es dem Fachmann bekannt ist, auch andere entzündliche Cytokine existieren können. Unter der Voraussetzung, dass die Sekretion dieser anderen Cytokine durch die erfindungsgemäßen Triterpene und Zusammensetzungen gehemmt wird, kann angenommen werden, dass auch entzündliche Erkrankungen und Hypersensitivitätsreaktionen, die auf solche Cytokine zurückzuführen sind, durch die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen und Triterpene unterdrückt werden können.

[0080] Bei interessanten Ausführungsformen gemäß der Erfindung kann die erfindungsgemäße Zusammensetzung für die Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von viralen Infektionen verwendet werden, wie von solchen, die durch verschiedene Typen von Herpes simplex oder anderen Viren, wie hierin diskutiert, hervorgerufen sind. Weiterhin können in manchen Fällen die viralen Infektionen mit Grippe oder wenigstens einigen Symptomen der Grippe im Zusammenhang stehen.

[0081] Jedoch gibt es viele potentielle virale Ziele, die voneinander stark verschieden sind, jedoch ist eine Unterscheidung der Viren in RNA-Viren und DNA-Viren offensichtlich. Wichtige Familien der DNA-Viren sind die Herpes-Viren, wie der Herpes simplex-Virus (HSV). Zwei Typen von HSV sind identifiziert worden: HSV-1 ist die Ursache für Herpes labialis (Fieberbläschen), herpetische Stomatitis, Keratokonjunktivitis, Encephalitis, während HSV-2 Genital-Herpes hervorruft und auch für eine systemische Infektion verantwortlich sein kann. Die Aufteilung von HSV-1- gegenüber HSV-2-Viren ist nicht starr, weil HSV-1 Genital-Herpes hervorrufen kann und HSV-2 eine Pharyngitis hervorrufen kann. Ungefähr 70% der Bevölkerung sind mit HSV-1 infiziert und bei einem Drittel der Patienten treten wiederkehrende Infektionen auf.

[0082] Ein weiteres Mitglied der Familie der Herpes-Viren ist der Varicella-Zoster-Virus (VZV). VZV verursacht zwei unterschiedliche Erkrankungen: Varicella (Hühnerpocken) und Herpes zoster (Gürtelrose).

[0083] Noch ein weiteres Mitglied der Familie der Herpes-Viren ist Cytomegalovirus (CMV). Die Infektion mit CMV wird weltweit gefunden und sie hat den stärksten Effekt als eine opportunistische Infektion in immungeschwächten Patienten, insbesondere bei Empfängern von Knochenmark- oder festen Organtransplantaten und bei Patienten mit AIDS. Neunzig Prozent der Patienten mit AIDS sind mit CMV infiziert.

[0084] Ein anderes Mitglied der Herpes-Virus-Familie ist das Epstein-Barr-Virus (EBV). Dieses Virus bewirkt eine akute fieberartige Erkrankung, die als Mononucleose (Drüsenfieber) bekannt ist. Dies tritt bei Heranwachsenden und jungen Erwachsenen weltweit auf. Die Symptome sind Fieber, Kopfschmerzen, Unbehagen und Entzündungen des Rachens. Die Erkrankung ist üblicherweise mit milder Hepatitis assoziiert.

[0085] Ein weiteres Mitglied der Familie der Herpes-Viren ist der humane Herpes Virus-Typ 6 (HHV-6). Dieses Virus, das weltweit auftritt, infiziert die T-Lymphozyten und existiert als eine latente Infektion bei mehr als 90% der erwachsenen Bevölkerung. Der HHV-6 bewirkt Roseola infantum (Exanthem subitum), das sich als hohes Fieber, gefolgt von einem generalisierten makulösen Ausschlag bei Kindern, äußert. Bei immungeschwächten Individuen kann das Virus zu schwerer Lungenentzündung führen.

[0086] Eine weitere Familie von DNA-Viren sind die Adenoviren. Eine Adenovirus-Infektion präsentiert sich üblicherweise als akute Pharyngitis. Bei Erwachsenen kann das Adenovirus eine akute follikuläre Konjunktivitis und seltener eine Lungenentzündung bewirken.

[0087] Eine weitere Familie von DNA-Viren sind die Papovaviren. Diese kleinen Viren neigen dazu, chronische Infektionen hervorzurufen. Ein wichtiges Mitglied der Papovaviren ist der humane Papilloma-Virus (HPV). Es gibt viele Typen von HPV, die für die üblichen Warzen verantwortlich sind und von denen angenommen worden ist, dass sie für die Ätiologie von Cervix-Karzinom (Typ 16 und 18) verantwortlich sind. Weitere Mitglieder der Papovavirus-Familie sind das BK-Virus (ein Polyomavirus) und das JC-Virus, die in immunsupprimierten Individuen auftreten.

[0088] Eine weitere Familie von DNA-Viren sind die Parvoviren. Ein wichtiges Mitglied dieser Familie ist der

humane Parvovirus B19, der Erythema infectiosum (fünfte Krankheit), eine übliche Infektion von Schulkindern, hervorruft. Eine chronische Infektion mit einer Anämie tritt bei immungeschwächten („pcompromised“) Patienten auf.

[0089] Eine wichtige Familie von RNA-Viren sind die Picornaviren. Unter diesen bewirken die Polioviren eine Poliomyelitis, die auftritt, wenn eine empfängliche Person mit dem Poliovirus vom Typ 1, 2 oder 3 infiziert wird. Weitere Mitglieder der Picornaviren-Familie sind das Coxsackievirus, Echovirus und Enterovirus, die jeweils eine Anzahl von verschiedenen Subtypen aufweisen und die über die fäkal-orale Route ausgebreitet werden. Sie sind für ein breites Spektrum von Erkrankungen, die die Haut, die Schleimhautmembranen, die Muskeln, die Nerven, das Herz und seltener auch andere Organe, wie die Leber und die Bauchspeicheldrüse, betreffen, verantwortlich. Ein besonders wichtiges Mitglied der Picornavirus-Familie ist das Rhinovirus, von dem es mehr als 120 Subtypen gibt. Die Rhinoviren sind für die üblichen Erkältungen verantwortlich und aufgrund der vielen Immunotypen ist eine Kontrolle durch Impfung in der Praxis nicht möglich.

[0090] Eine weitere Familie von RNA-Viren sind die Reoviren. Eine Reovirus-Infektion tritt hauptsächlich bei Kindern auf und bewirkt leichte Symptome des respiratorischen Systems und Diarrhöe. Ein Mitglied der Reovirus-Familie, das Rotvirus, ist weltweit für sowohl sporadische Fälle wie auch Epidämien von Diarrhöe verantwortlich und stellt derzeit einen der wichtigsten Gründe für Diarrhöen bei Kindern dar.

[0091] Eine weitere Familie von RNA-Viren sind die Togaviren. Unter diesen ist das Rubella-Virus der Grund für die Röteln („German measles“). Während die Erkrankung sporadisch weltweit auftritt, sind Epidemien nicht unbekannt. Ein weiteres Mitglied der Togavirus-Familie ist das Arbovirus. Über 385 Viren werden als Arboviren eingeordnet. Es sind zoonotische Viren, mit der möglichen Ausnahme des O'nyong-nyong-Virus, für den der Mensch der einzige bekannte Wirbeltier-Wirt ist. Obgleich die meisten Arbovirus-Erkrankungen im Allgemeinen leicht verlaufen, sind Epidemien häufig, und wenn sie auftreten, dann ist die Mortalität hoch. Eine Gruppe der Arboviren sind die Alphaviren, die alle durch Moskitos übertragen werden. Die Infektion des Menschen ist durch Fieber, Hautausschlag, Myalgie und manchmal Enzephalitis charakterisiert. Eine weitere Gruppe von Arboviren sind die Flaviviren, von denen einige durch Wanzen und andere durch Moskitos übertragen werden. Gelbfieber ist eine der am besten bekannten Flavivirus-Erkrankungen und es hat einen weit variierenden Schweregrad. Die Erkrankung ist durch hohes Fieber charakterisiert und die Mortalitätsrate in schweren Fällen beträgt bis zu 40%. Eine weitere Flavovirus-Erkrankung ist das Denguefieber, das hauptsächlich in Afrika und Asien gefunden wird. Die Erkrankung ist üblicherweise endemisch, jedoch sind schon Epidemien berichtet worden.

[0092] Die japanische Enzephalitis ist eine von Moskitos übertragene Enzephalitis, bewirkt durch einen Flavivirus. Das Auftreten dieser Krankheit wurde am häufigsten in den Reis anbauenden Ländern von Südostasien und des Fernen Ostens berichtet. Wie im Falle von anderen viralen Infektionen sind die klinischen Manifestationen variabel. Die Mortalität variiert von 7 bis 40% und ist bei Kindern höher.

[0093] Eine weitere Gruppe von RNA-Viren sind die Bunyaviren, die eine Familie von mehr als 200 Viren bilden, von denen die meisten von Arthropoden verbreitet werden. Hämorrhagisches Kongo-Krim-Fieber, das durch das Bunyavirus hervorgerufen wird, findet sich hauptsächlich in Asien und Afrika. Die Symptome sind grippeähnlich mit Fieber und hämorrhagischen Manifestationen. Die Mortalität beträgt 10–50%. Ein spezieller Typ des Bunyavirus ist das Hantavirus. Die Hantaviren sind enzootisch und sie werden durch Aerosol-Ausscheidungen verbreitet. Die schwerste Krankheit, die durch Hantaviren hervorgerufen wird, ist das hämorrhagische Korea-Fieber mit einer Mortalität von 5–10%. In den Vereinigten Staaten von Amerika bewirkt ein neues Hantavirus das akute Atemnot-Syndrom (ARDS).

[0094] Eine weitere Gruppe von RNA-Viren stellen die Orthomyxoviren dar, von denen es drei wichtige Typen gibt: Influenza A, B und C. Influenza A ist für Pandemien und Epidemien verantwortlich. Influenza B bewirkt kleinere oder lokalisierte und mildere Ausbrüche, z.B. in Schulen. Influenza C erzeugt beim Menschen nur selten Erkrankungen.

[0095] Eine weitere Gruppe von RNA-Viren sind die Paramyxoviren. Unter diesen haben die Parainfluenza-Viren Typen I bis IV eine weltweite Verbreitung, was die Erkrankung Parainfluenza mit Merkmalen bewirkt, die üblichen Erkältungen ziemlich ähnlich sind. Ein weiteres Paramyxovirus ist der Grund für die Masern (Rubella), die eine hoch ansteckende Erkrankung ist, die weltweit auftritt. Ein weiteres Paramyxovirus ist der Grund für Mumps, der durch Tröpfcheninfektion, durch direkten Kontakt verbreitet wird. Die Symptome sind unspezifisch und sie schließen Fieber, schlechtes Befinden, Kopfschmerzen und Appetitlosigkeit ein. Das Respiratory-syncytial-Virus ist ein Paramyxovirus, das viele respiratorische Infektionen in Epidemien jeden Winter

hervorrufen. Es ist der übliche Grund für die Bronchiolitis von Kindern, die in ungefähr 10% der Fälle durch Lungentzündung kompliziert wird.

[0096] Eine weitere Gruppe von RNA-Viren sind die Rhabdoviren. Unter diesen ist das Rabies-Virus das Hauptproblem in einigen Ländern und bewirkt eine hohe Mortalität.

[0097] Eine weitere Gruppe von RNA-Viren sind die Retroviren, die sich von anderen RNA-Viren durch ihre Fähigkeit unterscheiden, sich durch ein DNA-Intermediat unter Verwendung eines Enzyms der reversen Transkriptase zu replizieren. Zwei Retroviren, HIV-1 und HIV-2 (die Ursache von AIDS) sind wegen des langsamen Verlaufs der Erkrankung als Lentiviren klassifiziert. Ein weiteres Retrovirus ist HTLV-1, das eine tropische spastische Paraparese bewirkt.

[0098] Eine weitere Gruppe von RNA-Viren sind die Arenaviren. Der Prototyp dieser Gruppe ist lymphocytische Choriomeningitis. Diese Infektion ist eine Zoonose und das natürliche Reservoir ist die Hausmaus. Die Erkrankung ist durch Fieber, Myalgie und Kopfschmerzen charakterisiert und kann in manchen Fällen zu einer Enzephalitis führen. Eine weitere Erkrankung, die durch Arenaviren hervorgerufen wird, ist das Lassa-Fieber. Diese Erkrankung ist durch unspezifische Symptome und Fieber charakterisiert. Bei hospitalisierten Patienten tritt der Tod in 15–20% der Fälle auf.

[0099] Erkrankungen durch das Marburg-Virus und Erkrankungen durch das Ebola-Virus, die beide RNA-Viren sind, werden hier zusammen genannt, da sie in beiden Fällen Fiebererkrankungen mit ähnlichen klinischen Manifestationen ergeben. Die Krankheit ist durch das akute Einsetzen von starken Kopfschmerzen, von schwerer Myalgie und hohem Fieber, gefolgt von einer Prostration, charakterisiert. Die Diarrhöe ist profus und mit Abdominalkrämpfen und Erbrechen assoziiert. Die Mortalität ist hoch.

[0100] Interessierende Ausführungsformen gemäß der Erfindung betreffen solche, bei denen die Zusammensetzung oder das Medikament weiterhin einen oder mehrere therapeutische Wirkstoffe umfasst oder bei denen die Triterpene zusammen mit einem oder mehreren therapeutischen Wirkstoffen verabreicht werden, um die therapeutische Wirkung zu potenzieren.

[0101] Wie bereits zum Ausdruck gebracht wurde, können die Triterpene in geeigneter Weise für die orale, parenterale, transdermale, transmucosale oder topische Verabreichung formuliert werden. Die pharmazeutischen Zusammensetzungen für die orale, topische, transdermale, transmucosale oder parenterale Verabreichung können in der Form von beispielsweise festen, halbfesten oder flüssigen Zusammensetzungen vorliegen und sie können gemäß der herkömmlichen pharmazeutischen Praxis formuliert werden. Vergleiche z.B. „Remington: The science and practice of pharmacy“, 20. Aufl. Hrsg. Mack Publishing, Easton PA, 2000 ISBN 0-912734-04-3 und "Encyclopedia of Pharmaceutical Technology", herausgegeben von Swarbrick, J. & J. C. Boylan, Marcel Dekker, Inc., New York, 1988 ISBN 0-8247-2800-9.

[0102] Erfindungsgemäß können die Triterpene systemisch nach der oralen, parenteralen oder topischen Verabreichung der genannten Zusammensetzung absorbiert werden. Gemäß einer interessierenden Ausführungsform zeigen die Triterpene ihre therapeutische Wirkung lokal in der Dermis oder in der Schleimhaut nach der topischen Verabreichung der genannten Zusammensetzung oder der Triterpene.

[0103] Die Auswahl der pharmazeutisch annehmbaren Exzipienten oder Träger zur erfindungsgemäßen Verwendung und ihre optimale Konzentration erfolgt auf der Basis der Auswahl der Triterpene, der Art der gewählten Dosierungsform und der Art und Weise der Verabreichung. Entsprechende Hinweise findet der Fachmann auf dem Gebiet der pharmazeutischen Formulierung in z.B. „Remington: The science and practice of pharmacy“, 20. Aufl. Hrsg. Mack Publishing, Easton PA, 2000 ISBN 0-912734-04-3. Ein pharmazeutisch annehmbares Exzipiens ist eine Substanz, die für den Patienten im Wesentlichen harmlos ist, dem die Zusammensetzung verabreicht wird. Ein derartiges Exzipiens erfüllt in geeigneter Weise die Erfordernisse, die von den nationalen Arzneimittelbehörden aufgestellt worden sind. Offizielle Arzneibücher, wie die British Pharmacopeia, die United States of America Pharmacopeia und die europäische Pharmakopöe haben Standards für gut bekannte pharmazeutisch annehmbare Exzipienten gesetzt.

[0104] Für topische, transmucosale und transdermale Zusammensetzungen, wie die Verabreichung an die Schleimhaut oder die Haut (Dermis) können die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen herkömmliche nicht-toxische pharmazeutisch annehmbare Träger und Exzipienten mit Einschluss von Mikrokügelchen und Liposomen enthalten.

[0105] Die topische Verabreichung schließt im Allgemeinen jede beliebige Verabreichung an die Dermis oder an eine Schleimhaut, wie die Schleimhaut in der Lunge, der Nase, dem Mund, dem Gastrointestinaltrakt, der Vagina, dem Uterus und dem Rectum, ein. Die transdermale und die transmucosale Verabreichung sind Variationen der topischen Verabreichungsformen, bei denen die Triterpene die Dermis oder die Schleimhaut entweder durch passive Mittel (wie Diffusion) oder durch aktiven Transport der Triterpene durch die Dermis oder die Schleimhaut penetrieren.

[0106] Die erfindungsgemäß verwendeten topischen, transmucosalen und transdermalen Zusammensetzungen schließen eine Aufstellung von festen, halbfesten und fluiden Zusammensetzungen ein. Zusammensetzungen von besonderer Relevanz sind z.B. Pasten, Salben, hydrophile Salben, Cremes, Gele, Hydrogele, Lösungen, Emulsionen, Suspensionen, Lotionen, Resoribletten („resoriblets“), Suppositorien, Einläufe, Pessare, geformte Pessare, Vaginalkapseln, Vaginaltabletten, Shampoos, Gelees, Seifen, Sticks, Sprays, Pulver, Filme, Schaumstoffe bzw. Schäume, Pads, Schwämme (z.B. Collagenschwämme), Pads, Verbände (z.B. absorbierende Wundverbände), Arzneitränke, Bandagen, Pflaster und transdermale Abgabesysteme ein.

[0107] Die oralen Zusammensetzungen gemäß der Erfindung schließen eine Aufstellung von festen, halbfesten und fluiden Zusammensetzungen ein. Zusammensetzungen von besonderer Relevanz sind z.B. Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, unbeschichtete Tabletten, Tabletten mit sofortiger Freisetzung, Tabletten mit modifizierter Freisetzung, magensaftresistente Tabletten, orodispersible Tabletten, Brausetabletten, Kautabletten, weiche Kapseln, harte Kapseln, Kapseln mit modifizierter Freisetzung, magensaftresistente Kapseln, unbeschichtete Granulate, schäumende Granulate, Granulate für die Herstellung von Flüssigkeiten für die orale Verwendung, beschichtete Granulate, magensaftresistente Granulate, Granulate mit modifizierter Freisetzung, Pulver für die orale Verabreichung und Pulver für die Herstellung von Flüssigkeiten für die orale Verwendung.

[0108] Die Verabreichung auf dem parenteralen Weg schließt die intravenöse, die intraartikuläre, die intravenotrikuläre, die intrakapsuläre, die intraspinale, die intramuskuläre, die subkutane, die intradermale, die bukkale, die sublinguale, die nasale, die rektale, die vaginale oder die transdermale Route ein. Zusammensetzungen von besonderer Relevanz sind z.B. Flüssigkeiten, Emulsionen, Suspensionen, Öle, Brausetabletten, Kautabletten und Implantate.

[0109] Pharmazeutisch annehmbare Träger und/oder Exzipientien können Wasser oder andere Träger als Wasser sein und die genannten anderen Träger können in den Zusammensetzungen verwendet werden und sie können Feststoffe oder Flüssigkeiten, wie Lösungsmittel, Verdicker und Pulver, einschließen. Beispiele für jeden dieser Typen von Trägern, die entweder einzeln oder aus Zusammensetzungen aus einem oder mehreren Trägern verwendet werden können, sind wie folgt:

Emollientien, wie Stearylalkohol, Glycerylmonoricinoleat, Glycerylmonostearat, Propan-1,2-diol, Butan-1,3-diol, Cetylalkohol, Isopropylisostearat, Stearinsäure, Isobutylpalmitat, Isocetylstearat, Oleylalkohol, Isopropylaurat, Hexyllaurat, Decyloleat, Octadecan-2-ol, Isocetylalkohol, Cetylpalmitat, Dimethylpolysiloxan, Di-n-butylsebacat, Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Isopropylstearat, Butylstearat, Polyethylenglykol, Triethylenglykol, Lanolin, Rizinusöl, acetylierte Lanolinalkohole, Petroleum, Mineralöl, Butylmyristat, Isostearinsäure, Palmitinsäure, Isopropyllinoleat, Lauryllactat, Myristyllactat, Decyloleat, Myristylmyristat;

typische Lösungsmittel, wie Wasser, Methylenchlorid, Isopropanol, Rizinusöl, Ethylenglykolmonoethylether, Diethylenglykolmonobutylether, Diethylenglykolmonoethylether, Dimethylsulfoxid, Tetrahydrofuran, Pflanzen- und tierische Öle, Glycerin, Ethanol, Propanol, Propylenglykol und andere Glykole oder Alkohole, fette Öle; Befeuchtungsmittel oder Feuchthaltemittel, wie Glycerin, Sorbit, Natrium-2-pyrrolidon-5-carboxylat, lösliches Collagen, Dibutylphthalat, Gelatine;

Pulver, wie Kalk, Talk, Kaolin, Stärke und Derivate davon, Gummen, kolloidales Siliciumdioxid, Natriumpolyacrylat, chemisch modifiziertes Magnesiumaluminiumsilicat, hydriertes Aluminiumsilicat, Carboxyvinylpolymeres, Natriumcarboxymethylcellulose, Ethylenglykolmonostearat;

Gelierungs- oder Quellmittel, wie Pectin, Gelatine und Derivate davon, Cellulosederivate, wie Methylcellulose, Carboxymethylcellulose oder oxidierte Cellulose, Cellulosegummi, Guar gummi, Akaziengummi, Karayagummi, Traganthgummi, Bentonit, Agar, Alginate, Carbomeres, Gelatine, Blasentang, Ceratonia, Dextran und Derivate davon, Ghatti-Gummi, Hectorit, Ispaghula-Hülsen, Xanthangummi;

Polymere, wie Polymilchsäure oder Polyglykolsäurepolymere oder -copolymere davon, Paraffin, Polyethylen, Polyethylenoxid, Polyethylenglykol, Polypropylenglykol, Polyvinylpyrrolidon;

Tenside, wie nichtionische Tenside, z.B. Glykol- und Glycerinester, Macrogolether und -ester, Zuckerether und -ester, wie Sorbitanester, ionische Tenside, wie Aminseifen, Metallseifen, sulfatierte Fettalkohole, Alkylethersulfate, sulfatierte Öle und ampholytische Tenside und Lecithine;

Puffer, wie Natrium-, Kalium-, Aluminium-, Magnesium- oder Calciumsalze (wie Chlorid, Carbonat, Bicarbonat, Citrat, Gluconat, Lactat, Acetat, Gluceptat oder Tartrat).

[0110] Weiterhin wird es ersichtlich, dass bei der erfindungsgemäßen Verwendung zur Herstellung von Medikamenten oder Nahrungsmittelergänzungen die oben genannten Zusammensetzungen mit Additiven, wie Tensiden, Lösungsmitteln, Verdickern, Stabilisatoren, Konservierungsmitteln, Antioxidationsmitteln, Aromatisierungsmitteln etc., vermischt werden können, um eine erwünschte Produktformulierung zu erhalten, die für die systemische oder topische Verabreichung geeignet ist. Gleichmaßen kann das erfindungsgemäße Arzneimittel oder die erfindungsgemäße Nahrungsmittelergänzung weiterhin solche Additive enthalten. Gegebenenfalls können die Zusammensetzungen auch Tenside, wie Gallensalze, Polyoxyethylensorbitanfettsäureester oder Polyalkoholester mit Fettsäuren gemischter Kettenlänge enthalten, um die Dispergierbarkeit der Zusammensetzung in den Verdauungsflüssigkeiten zu verbessern, was zu einer verbesserten Bioverfügbarkeit führt, oder um die Enddosierungsform der Zusammensetzung zu erhalten.

[0111] Zusätzlich zu den oben beschriebenen Formulierungen können die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen auch so formuliert werden, dass die Freisetzungsrate bzw. die Freisetzungsgeschwindigkeit der Triterpene und/oder des/der optionalen weiteren Wirkstoffe/s dahingehend kontrolliert wird, dass eine rasche Freisetzung, eine Depot-Freisetzung, eine verzögerte Freisetzung oder eine langsame Freisetzung erreicht wird. Somit kann der Träger oder die Zusammensetzung auch als Depotzubereitung formuliert werden. Solche lang wirkenden Formulierungen können durch Implantation (subkutan oder intramuskulär) oder durch intramuskuläre Injektion verabreicht werden. So können z.B. die Zusammensetzungen mit geeigneten polymeren oder hydrophoben Materialien (z.B. als Emulsion in einem annehmbaren Öl) oder mit Ionenaustauscherharzen oder in Form von schlecht löslichen Derivaten, z.B. eines schlecht löslichen Salzes, formuliert werden.

[0112] Alternativ können andere pharmazeutische Verabreichungssysteme verwendet werden. Liposomen und Emulsionen sind gute Beispiele für bekannte Abgabeträger, die zur Abgabe der erfindungsgemäßen Zusammensetzung verwendet werden können. Weiterhin können die Zusammensetzungen auch unter Verwendung eines Systems mit Depot-Freisetzung verabreicht werden, wie in Form von halb-permeablen Matrizen von Polymeren, die den Wirkstoff enthalten. Verschiedene Materialien mit Depot-Freisetzung sind etabliert worden und sie sind dem Fachmann gut bekannt. Kapseln mit Depot-Freisetzung können je nach ihrer chemischen Veranlagung die Triterpene aus der Zusammensetzung innerhalb von wenigen Stunden, innerhalb von Tagen oder innerhalb von Wochen bis zu mehr als 100 Tagen freisetzen.

BEISPIELE

Beispiel 1

Zusammenfassung der Studie

[0113] Es wurde eine Zusammensetzung gemäß der Erfindung, enthaltend 3,1 % (Gew./Gew.) Dihydrobutyrospermolacetat und 2,8% (Gew./Gew.) Dihydrolupeylacetat, formuliert in Triglycerid, auf mögliche antivirale Effekte gegen das Herpes simplex-Virus und gegen das Influenza A-Virus in den Nierenzellen von Affen (Vero) bzw. MDCK-Zellen beurteilt (Plaque-Assay).

[0114] Die erfindungsgemäße Zusammensetzung hemmte dosisabhängig beide Viren mit einem IC_{50} -Wert von 40–200 μ g/ml.

Testsubstanz

[0115] Eine erfindungsgemäße Zusammensetzung wurde durch Hydrierung und Fraktionierung von Shea-Butter (*Butyrospermum parkii*) hergestellt. Die Zusammensetzung wurde durch GC-MS, EI in dem full scan-Modus analysiert. Eine HP-5-Säule 30 m, ID 0,25 mm, 0,25 μ m Filmdicke (5% Diphenyl, 95% Dimethylpolysiloxan) wurde verwendet. Die Probe wurde in Ethylacetat (1 mg/ml) aufgelöst und die Komponenten wurden unter Verwendung von Stigmasterin als internem Standard (0,02 mg/ml-Lösung in Ethylacetat) quantifiziert. Es wurde gefunden, dass die Zusammensetzung 3,1% (Gew./Gew.) Dihydrobutyrospermolacetat und 2,8% (Gew./Gew.) Dihydrolupeylacetat enthielt.

[0116] Eine Vorratslösung der erfindungsgemäßen Zusammensetzung, enthaltend 10 mg/ml in Ethanol, wurde für Experimente mit Viren hergestellt. Die Verbindung benötigte für die Auflösung eine Behandlung mit Ultraschall und ein mildes Erwärmen. Die Lösung blieb opaleszierend. Beim Abkühlen fiel die Verbindung aus. Dieser Niederschlag wurde leicht wieder aufgelöst.

Testsystem

- 1) Vero-Zellen für das Virus von Herpes simplex-Typ 1.
- 2) MDCK-Zellen für das Virus vom Influenza-Typ A.

Cytotoxizitätstest

[0117] Die Vorratslösung wurde in der gepufferten Hank'schen-Salzlösung („Hank's balanced salt solution“) (HBSS) zu Konzentrationen von 1000 µg/ml und 200 µg/ml verdünnt. Auch wurde das Lösungsmittel Ethanol auf äquivalente Konzentrationen (d.h. 10% und 2%) verdünnt. Vertiefungen in zweifacher Ausfertigung von Platten mit 6 Vertiefungen für Affennieren(Vero)-Zellen und MDCK-Zellen wurden mit der verdünnten Verbindung und dem verdünnten Lösungsmittel inokuliert. Das Inokulum wurde entfernt und es wurden 3 ml Medium zugesetzt. Die Zellen wurden täglich über einen Zeitraum von drei Tagen auf cytotoxische Effekte untersucht.

Methoden

[0118] Die Vorratslösung und das Lösungsmittel wurden jeweils in HBSS verdünnt. Die jeweiligen Konzentrationen waren 2000, 400, 80, 16, 3,2 und 0,64 µg/ml der Verbindung und die entsprechenden Konzentrationen waren 20, 4, 0,8, 0,16, 0,032 und 0,0064% Ethanol. Gleiche Volumina der verdünnten Virus-Vorratslösungen (Herpes und Influenza) wurden mit einem gleichen Volumen der verdünnten Verbindung oder von Ethanol vermischt. Die Herpes- und Influenza-Viren wurden mit den verdünnten Materialien vermischt, wobei der Bereich von 400 bis 0,64 µg/ml (4 bis 0,0064% Ethanol) umfasst wurde.

[0119] Vertiefungen in dreifacher Ausfertigung von Platten mit 6 Vertiefungen von Vero- oder MDCK-Zellen wurden mit Gemischen der Verbindung (oder Ethanol) und des Virus (mit Herpes- bzw. Influenza-Proben) inokuliert. Drei Vertiefungen wurden mit HBSS mit einer Input-Virusverdünnung inokuliert. Die Zellen, die mit HBSS inokuliert worden waren, wirkten als negative Kontrolle. Nach der Adsorption wurden die Inokula entfernt und die Zellen wurden einmal mit 3 ml HBSS gespült und es wurden 3 ml Agarose-Auflagemedium wieder zugesetzt. Nach der Entwicklung der Plaques in den positiven Kontrollvertiefungen wurden die Vertiefungen fixiert und mit Giemsa angefärbt.

Ergebnisse

[0120] Die Zusammensetzung hemmte dosisabhängig in beiden Fällen sowohl Herpes-Viren als auch Influenza-Viren mit einem IC-50-Wert zwischen 40 und 200 µg/ml. Bei den verwendeten Dosierungen wurde keine Cytotoxizität beobachtet.

Beispiel 2

Zusammenfassung

[0121] Die Zusammensetzung gemäß der vorliegenden Erfindung, die in Beispiel 1 beschrieben wurde, wurde auf die akute orale Toxizität bei der Ratte untersucht. Bei einer Dosis von 2000 mg/kg wurde gefunden, dass die Substanz keine Toxizität oder Mortalität hervorrief. Daraus wurde die Schlussfolgerung gezogen, dass der LD₅₀-Wert oberhalb 2000 mg/kg Körpergewicht lag.

Testsubstanz

[0122] Für dieses Experiment wurde die erfindungsgemäße Zusammensetzung verwendet, die in Beispiel 1 beschrieben wurde.

Beschreibung der Studie

[0123] Die akute orale Toxizität in Ratten wurde gemäß der Methode bestimmt, die in der OECD-Richtlinie Nr. 420, „Acute Oral Toxicity – Fixed Dose Method“, Juli 1992 und in der EEC-Richtlinie, veröffentlicht in: „Official Journal of the European Communities“ Nr.: L 383A, Band 35, 29.12.1992, Teil B1 „Acute Toxicity (Oral) – Fixed Dose Method“, empfohlen wurde.

[0124] Die Studie wurde mit einer Sichtstudie initiiert, bei der einem Rattenweibchen 2000 mg Zusammensetzung/kg Körpergewicht verabreicht wurden. Bei dieser Ratte wurden keine klinischen Anzeichen für eine Toxi-

zität beobachtet.

[0125] Auf der Basis der Ergebnisse der Sichtstudie wurde die Hauptstudie mit einer Gruppe, bestehend aus 5 Rattenweibchen, durchgeführt. Diese erhielten jeweils eine Dosis von 2000 mg Zusammensetzung/kg Körpergewicht.

[0126] Alle Tiere in der Hauptstudie überlebten die Behandlung und sie zeigten keine Anzeichen für eine evidente Toxizität. Die Ratten zeigten während der Studienperiode eine normale Gewichtszunahme des Körpergewichts.

[0127] Bei den in diesem Bericht beschriebenen Versuchsbedingungen wurde festgestellt, dass das getestete Dosisniveau (2000 mg Zusammensetzung/kg Körpergewicht), das höchste erforderliche Dosisniveau, keine Mortalität erzeugte. Die minimale letale Dosis lag oberhalb 2000 mg Zusammensetzung/kg Körpergewicht.

Beispiel 3

Zusammenfassung

[0128] Die in Beispiel 1 beschriebene erfindungsgemäße Zusammensetzung wurde auf einen topischen entzündungshemmenden Effekt in dem Maus-Phorbol-Öhr-Ödem-Test untersucht. Die erfindungsgemäße Zusammensetzung hemmte bei beiden Testdosierungen signifikant das Ohrödem.

Ziel

[0129] Nachdem bei einem gesonderten Experiment gezeigt worden war, dass die erfindungsgemäße Zusammensetzung, die in Beispiel 1 beschrieben wurde, in vitro die Sekretion von entzündlichen Cytokinen (TNF- α und IL-6) in Liposaccharid-stimulierten Peritonealmakrophagen (Maus) hemmte, wurde beschlossen, die Wirksamkeit der Zusammensetzung in vivo, nämlich durch topische Verabreichung, in dem Tetradecono-ylphorbolacetat (TPA)-induzierte Ohrrentzündungs-Test in der Maus zu bestimmen. Dabei handelt es sich um ein übliches Verfahren zum Screenen und zur Bewertung von entzündungshemmenden Arzneimitteln. Eine kutane Locoid®-Lösung (0,1% Hydrocortison-17-butyrate) wird als positive Kontrolle verwendet.

Testgegenstände und Träger

[0130] Die Testgegenstände sind die erfindungsgemäße, in Beispiel 1 (Verbindung 1) beschriebene Zusammensetzung und die kutane Locoid®-Lösung, die von einer Apotheke in Dänemark erhalten wurde. Der Testgegenstand wird in Aceton gelöst, das als Träger verwendet wird.

Tiere

[0131] Die Studie wird mit weiblichen SPF-NMRI-Mäusen des Stocks Bom:NMRI von M & B A/S DK-8680 Ry durchgeführt.

Unterbringung

[0132] Die Studie erfolgte in einem Tierraum, der mit filtrierter Luft versorgt wird. Die Temperatur in dem Raum wird auf 21–23°C und die relative Feuchte auf $\geq 50\%$ eingestellt. Der Raum wird so belichtet, dass ein Zyklus von 12 Stunden Licht und 12 Stunden Dunkelheit erhalten wird. Das Licht ist von 6:00 bis 18:00 h angeschaltet. Die Tiere werden in Käfigen vom Macro-Ion-Typ III (40 × 25 × 14 cm) gehalten, wobei sich in jedem Käfig neun Tiere befinden. Die Käfige werden gereinigt und die Streu wird mindestens einmal pro Woche gewechselt. Der Tierraum wird gereinigt und mit Diversol Bx desinfiziert.

Streu

[0133] Die Streu besteht aus Sägespänen (Tapvei 4HV) von der Firma Tapvei Oy, 73620 Kortteinen, Finnland.

Ernährung

[0134] Ein vollständiges pelletisiertes Futter für Nagetiere mit der Bezeichnung „Altromin 1314“ von der Firma Chr. Petersen, DK-4100 Ringsted, wird ad libitum zur Verfügung gestellt.

Trinkwasser

[0135] Die Tiere haben freien Zugang zu Flaschen mit Trinkwasser von einheimischer Qualität mit Zusatz von Citronensäure bis zu einem pH-Wert von 3.

Tier-Randomisierung und -Zuordnung

[0136] Am Tag der Ankunft werden die Tiere beliebig in Gruppen mit jeweils 10 Mäusen eingeordnet.

Identifizierung der Tiere und des Käfigs

[0137] Jedes Tier wird durch gefärbte Markierungen auf dem Schwanz identifiziert. Jeder Käfig wird mit der Studienzahl 2021, der Käfignummer, der Gruppennummer und der Tiernummer markiert.

Körpergewicht

[0138] Die Tiere werden am Tag-1 gewogen.

Verfahrensweise

[0139] Die Testsubstanzen werden in einem Volumen von 20 µl auf die innere Oberfläche des rechten Ohrs am Tag 0 20 Minuten vor und erneut 20 Minuten nach der Behandlung mit TPA aufgebracht. Alle Gruppen werden am linken Ohr mit 20 µl Aceton und am rechten Ohr mit 20 µl TPA, 400 µg/ml, behandelt.

[0140] Die Gruppen und die Dosierungen sind wie folgt:

Gruppe	Arzneimittel, linkes/rechtes Ohr	Dosis, mg pro Anwendung
A	-/Träger	-
B	Verbindung 1	1,0
C	Verbindung 1	5,0
D	Hydrocortison-17-but.	0,02

[0141] Drei Stunden nach der TPA-Verabreichung werden die Mäuse geschlachtet und die Ohren werden abgeschnitten und gewogen. Es werden die mittleren Gewichte und die Standardabweichungen errechnet. Die prozentuale Hemmung des Ödems im Vergleich zu der Gruppe A wird für die Gruppen B, C und D errechnet.

Ergebnisse

[0142] Die Schwellung des Ohrs wird als Differenz zwischen dem Gewicht des rechten und des linken Ohrs bestimmt. Die Verbindung 1 lieferte eine Hemmung der Schwellung des Ohrs von 76% und 52% bei 5,0 mg/Ohr bzw. 1,0 mg/Ohr ($p < 0,05$, Wilcoxon). Die Lösung von Hydrocortison-17-butytrat lieferte eine Hemmung der Schwellung des Ohrs von 90% ($p < 0,05$, Wilcoxon).

Schlussfolgerung

[0143] Die Verbindung 1 zeigte eine dosisabhängige Hemmung der Schwellung des Ohrs und bei höheren Dosierungen in der gleichen Größenordnung wie der Effekt, der nach Verabreichung von Hydrocortison-17-butytrat festgestellt worden war. Diese Feststellung ist deswegen erwähnenswert, weil die Verbindung 1 nicht mit den unangenehmen Nebenwirkungen assoziiert ist, die mit Glucocorticoiden, wie Hydrocortison-17-butytrat, einhergehen.

Beispiel 4

Zusammenfassung

[0144] Die erfindungsgemäße in Beispiel 1 beschriebene Zusammensetzung wurde auf einen systemischen

entzündungshemmenden Effekt beim Carrageen-induziertes Pfotenödem-Test bei der Ratte beurteilt. Die erfindungsgemäße Zusammensetzung zeigte einen signifikanten und dosisabhängigen entzündungshemmenden Effekt.

Ziel

[0145] Nachdem bei einem gesonderten Experiment gezeigt worden war, dass eine erfindungsgemäße Zusammensetzung (Verbindung 2), in vitro die Sekretion von entzündlichen Cytokinen (TNF- α und IL-6) in Liposaccharid-stimulierten Peritonealmakrophagen (Maus) hemmt, wurde beschlossen, die Wirksamkeit der Substanz in vivo bei systemischer Verabreichung beim Carrageen-induziertes Pfotenödem-Test bei der Ratte zu testen. Dabei handelt es sich um ein übliches Verfahren zum Screenen und zur Bewertung von entzündungshemmenden Arzneimitteln. Carrageen, das phlogistische Mittel der Wahl für den Test von entzündungshemmenden Arzneimitteln, ist ein Mucopolysaccharid, das von Irish Moos („Irish Sea moss“), Chondrus, abgeleitet ist. Ibuprofen wird als positives Kontrollmittel verwendet.

Testgegenstand und Träger

[0146] Der Testgegenstand ist die in Beispiel 1 beschriebene Zusammensetzung, die weiterhin so modifiziert wurde, dass die Dihydrotriterpene vorwiegend in Form der Fettsäureester (Verbindung 2) vorliegen. Das Ibuprofen wird von der Firma Astion A/S, Dänemark, erhalten. Der Testgegenstand wird in Erdnussöl, das als Träger verwendet wird, aufgelöst.

Tiere

[0147] Die Studie wird mit männlichen SPF-Sprague-Dawley-Ratten des Stocks Mol:SPRD von der Firma M & B A/S, Tornbjergvej 40, DK-4623 Lille Skensved, durchgeführt. Am Beginn der Akklimatisierungsperiode liegt das Gewicht der Ratten im Bereich von 80–100 g.

Unterbringung

[0148] Die Studie erfolgt in einem Tierraum, der mit filtrierter Luft versorgt wird. Die Temperatur in dem Raum wird auf 21–23°C und die relative Feuchte auf $\geq 50\%$ eingestellt. Der Raum wird so belichtet, dass ein Zyklus von 12 Stunden Licht und 12 Stunden Dunkelheit erhalten wird. Das Licht ist von 6:00 bis 18:00 h angeschaltet.

[0149] Die Tiere werden in Käfigen vom Macrolon-Typ III (40 × 25 × 14 cm) gehalten, wobei sich in jedem Käfig sechs Tiere befinden. Die Käfige werden gereinigt und die Streu wird mindestens einmal pro Woche gewechselt. Der Tierraum wird gereinigt und mit Diversol Bx desinfiziert.

Streu

[0150] Die Streu besteht aus Sägespänen (Tapvei 4HV) von der Firma Tapvei Oy, 73620 Kortteinen, Finnland.

Ernährung

[0151] Ein vollständiges pelletisiertes Futter für Nagetiere mit der Bezeichnung „Altromin 1314“ von der Firma Chr. Petersen, DK-4100 Ringsted, wird ad libitum zur Verfügung gestellt.

Trinkwasser

[0152] Die Tiere haben freien Zugang zu Flaschen mit Trinkwasser von einheimischer Qualität mit Zusatz von Citronensäure bis zu einem pH-Wert von 3.

Tier-Randomisierung und -Zuordnung

[0153] Am Tag der Ankunft werden die Tiere beliebig in Gruppen mit jeweils 10 Ratten eingeordnet.

Identifizierung der Tiere und des Käfigs

[0154] Jedes Tier wird durch gestanzte Markierungen im Ohr identifiziert. Jeder Käfig wurde mit der Studienzahl 2022, der Käfignummer, der Gruppennummer und der Tiernummer markiert.

Körpergewicht

[0155] Die Tiere werden an den folgenden Tagen gewogen: -2 und 0 der Verabreichung

Dosierung

[0156] Die Testgegenstände oder der Träger werden oral durch eine Sonde in einem Volumen von 20 ml pro kg Körpergewicht 0–5 Minuten vor der Injektion von Carrageen in den Fuß verabreicht.

[0157] Die Gruppen und die Dosierungen sind wie folgt:

Gruppe	Testgegenstand	Dosis, mg/kg
A	Träger - Kontrolle	-
B	Verbindung 2	1000
C	Verbindung 2	500
D	Verbindung 2	250
E	Ibuprofen	150

[0158] Carrageen (von der Firma Sigma) wird als 1 %ige Suspension in einer sterilen Lösung von NaCl mit einer Konzentration von 0,9% hergestellt. Ein Volumen von 0,1 ml wird durch eine Nadel mit 25 Gauge in das plantare Gewebe der rechten Hinterpfote der Ratten 5 Minuten nach der Behandlung mit den Testgegenständen injiziert.

Messungen

[0159] Unmittelbar vor der Verabreichung und der Carrageenin-Injektion und drei und fünf Stunden später wird das Volumen des Fußes unter Verwendung eines Plethysmometer LE 7500 von der Firma Letica Scientific Instruments, Spanien gemessen.

Klinische Anzeichen

[0160] Alle sichtbaren Anzeichen für einen schlechten Gesundheitszustand und irgendwelche Veränderungen des Verhaltens werden täglich während der Untersuchung aufgezeichnet. Irgendeine Abweichung von der Normalwerten wird bezüglich des Zeitpunkts des Beginns, der Dauer und der Intensität aufgezeichnet.

Ergebnisse

[0161] Nach drei Stunden wurde eine Hemmung von 63, 59 und 44% des Pfotenödems nach Verabreichung von 1000, 500 bzw. 250 mg/kg der Verbindung 2 festgestellt ($p < 0,05$, Wilcoxon). Nach fünf Stunden wurde eine Hemmung von 75, 56 und 44% des Pfotenödems bei einer Verabreichung von 1000, 500 bzw. 250 mg/kg der Verbindung 2 ($p < 0,05$, Wilcoxon) festgestellt. Die Verwendung von 150 mg/kg Ibuprofen lieferte eine Hemmung des Ratten-Ödems von 81 und 88% nach drei bzw. fünf Stunden ($p < 0,05$, Wilcoxon).

Interpretation

[0162] Die Verbindung 2 inhibierte in signifikanter und dosisabhängiger Weise das Pfotenödem. Bei der höheren Dosis war die Hemmung in der gleichen Größenordnung wie der Effekt, der nach der Verabreichung von 150 mg/kg Ibuprofen festgestellt wurde. Dieses Ergebnis ist deswegen bemerkenswert, weil die Verbindung 2 nicht mit den unangenehmen Nebenwirkungen behaftet ist, die mit nicht-steroidalen Antirheumatika, wie Ibuprofen, assoziiert sind.

Patentansprüche

1. Zusammensetzung, umfassend:

Mischung von Triterpenen, welche Mischung zwei oder drei der Triterpene umfasst, die aus der Gruppe bestehend aus Dihydrobutyrospermol; Dihydrolupeol; und Dihydroparkeol ausgewählt sind, worin die Triterpene in der Form der freien alkoholischen

Form oder in derivatisierter Form sein können.

2. Die Zusammensetzung nach Anspruch 1, worin das Derivat ein Ester ist.
3. Die Zusammensetzung nach Anspruch 2, worin der Ester aus der Gruppe bestehend aus Zimtsäureestern, Essigsäureestern und Fettsäureestern ausgewählt ist.
4. Die Zusammensetzung nach irgendeinem der vorhergehenden Ansprüche, worin die Mischungen von Triterpenen in einer Menge von mindestens 1,0 Gewichtsprozent sind.
5. Die Zusammensetzung nach Anspruch 4, worin die Mischung von Triterpenen in einer Menge von mindestens 2% ist.
6. Die Zusammensetzung nach Anspruch 5, worin die Mischung von Triterpenen in einer Menge von mindestens 5% ist.
7. Die Zusammensetzung nach Anspruch 6, worin die Mischung von Triterpenen in einer Menge von mindestens 10% ist.
8. Die Zusammensetzung nach irgendeinem der vorhergehenden Ansprüche, worin die Mischung von Triterpenen in einem Extrakt ist, der aus einer natürlichen Quelle erhältlich ist.
9. Die Zusammensetzung nach Anspruch 8, worin die natürliche Quelle aus der Gruppe bestehend aus *Butyrospermum parkii*, *Camellia japonica*, *Camellia sasanqua* und *Thea sinensis* ausgewählt ist.
10. Die Zusammensetzung nach irgendeinem der vorhergehenden Ansprüche, worin die Zusammensetzung ein oder mehrere akzeptable Bindemittel und/oder Trägermittel umfasst.
11. Die Zusammensetzung nach irgendeinem der vorhergehenden Ansprüche, worin die Zusammensetzung als eine pharmazeutische Zusammensetzung formuliert ist.
12. Die Zusammensetzung nach Anspruch 11, welche Zusammensetzung für orale, topische, transdermale oder parenterale Verabreichung formuliert ist.
13. Die Zusammensetzung nach Anspruch 12, für orale Verabreichung formuliert.
14. Die Zusammensetzung nach Anspruch 13, worin die Zusammensetzung als eine weiche oder harte Kapsel formuliert ist.
15. Die Zusammensetzung nach Anspruch 12, für topische Verabreichung formuliert.
16. Die Zusammensetzung nach irgendeinem der Ansprüche 1–10, worin die Zusammensetzung als ein Nahrungsergänzungsmittel formuliert ist.
17. Die Zusammensetzung nach irgendeinem der Ansprüche 1–10, worin die Zusammensetzung als ein Kosmetikum formuliert ist.
18. Verfahren zur Herstellung einer Zusammensetzung, umfassend eine Mischung von Triterpenen, welche Mischung zwei oder drei der Triterpene umfasst, die aus der Gruppe bestehend aus Dihydrobutyrospermol; Dihydrolupeol; und Dihydroparkeol ausgewählt sind, worin die Triterpene in der Form der freien alkoholischen Form oder in derivatisierter Form sein können, umfassend folgende Stufen:
 - i) Bereitstellung eines Extrakts aus einer natürlichen Quelle, welcher Extrakt zwei oder drei der Triterpene umfasst, die aus der Gruppe bestehend aus Butyrospermol, Lupeol, Parkeol und Derivaten davon ausgewählt sind; und
 - ii) Hydrierung des Extrakts durch irgendein geeignetes Hydrierungsverfahren.
19. Das Verfahren nach Anspruch 18, worin die Hydrierung so ist, dass die Zusammensetzung die Mischung von Triterpenen in einem Gewichtsprozent (Gew.-%) von mindestens 1,0% umfasst.
20. Das Verfahren nach Anspruch 19, worin die Hydrierung so ist, dass die Zusammensetzung die Mi-

schung von Triterpenen in einem Gewichtsprozent (Gew.-%) von mindestens 2,0% umfasst.

21. Das Verfahren nach Anspruch 20, worin die Hydrierung so ist, dass die Zusammensetzung die Mischung von Triterpenen in einem Gewichtsprozent (Gew.-%) von mindestens 5,0% umfasst.

22. Das Verfahren nach Anspruch 21, worin die Hydrierung so ist, dass die Zusammensetzung die Mischung von Triterpenen in einem Gewichtsprozent (Gew.-%) von mindestens 10,0% umfasst.

23. Das Verfahren nach irgendeinem der Ansprüche 18–22, worin die natürliche Quelle aus der Gruppe bestehend aus *Butyrospermum parkii*, *Camellia japonica*, *Camellia sasanqua* und *Thea sinensis* ausgewählt ist.

24. Zusammensetzung, die durch das Verfahren, das in irgendeinem der Ansprüche 18–23 definiert ist, erhältlich ist.

25. Zusammensetzung, wie in irgendeinem der Ansprüche 1–17 oder 24 definiert, zur Anwendung als ein Arzneimittel.

26. Anwendung einer Zusammensetzung, wie in irgendeinem der Ansprüche 1–17 oder 24 definiert, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Hypersensitivität und/oder inflammatorischen Reaktionen in einem Säugetier, einschließlich eines Menschen.

27. Anwendung einer Zusammensetzung, wie in irgendeinem der Ansprüche 1–17 oder 24 definiert, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von überempfindlicher Hautkrankheit in einem Säugetier, einschließlich eines Menschen.

28. Die Anwendung nach Anspruch 27, wo die überempfindliche Hautkrankheit aus der Gruppe bestehend aus atopischem Ekzem, Kontaktdermatitis, seborrhoischem Ekzem und Psoriasis ausgewählt ist.

29. Anwendung einer Zusammensetzung, wie in irgendeinem der Ansprüche 1–17 oder 24 definiert, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von IgE-vermittelnder allergischer Reaktion in einem Säugetier, einschließlich eines Menschen.

30. Anwendung einer Zusammensetzung, wie in irgendeinem der Ansprüche 1–17 oder 24 definiert, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, die aus der Gruppe bestehend aus Asthma, Rhinitis allergica und Anaphylaxie in einem Säugetier, einschließlich eines Menschen, ausgewählt sind.

31. Anwendung einer Zusammensetzung, wie in irgendeinem der Ansprüche 1–17 oder 24 definiert, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, die aus der Gruppe bestehend aus autoimmunen Krankheiten und chronischen inflammatorischen Krankheiten in einem Säugetier, einschließlich eines Menschen, ausgewählt sind.

32. Die Anwendung nach Anspruch 31, worin die autoimmune Krankheit oder chronische inflammatorische Krankheit aus der Gruppe bestehend aus Diabetes, Crohns Krankheit, ulcerative Colitis, rheumatoid Arthritis, Gicht und Osteoarthritis ausgewählt ist.

33. Die Anwendung nach Anspruch 32, worin die autoimmunen Krankheiten oder chronische inflammatorische Krankheit aus der Gruppe bestehend aus rheumatoid Arthritis, Gicht und Osteoarthritis ausgewählt sind.

34. Anwendung einer Zusammensetzung, wie in irgendeinem der Ansprüche 1–17 oder 24 definiert, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, die aus der Gruppe bestehend aus Prostatitis und gutartiger prostaticher Hypertrophie in einem Säugetier, einschließlich eines Menschen, ausgewählt sind.

35. Anwendung einer Zusammensetzung, wie in irgendeinem der Ansprüche 1–17 oder 24 definiert, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerzen in einem Säugetier, einschließlich eines Menschen.

36. Anwendung einer Zusammensetzung, wie in irgendeinem der Ansprüche 1–17 oder 24 definiert, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von kardiovaskulären Krankheiten in einem Säugetier, ein-

schließlich eines Menschen.

37. Die Anwendung nach Anspruch 36, worin die kardiovaskuläre Krankheit aus der Gruppe bestehend aus Hyperlipidämie und Atherosklerose.

38. Anwendung einer Zusammensetzung, wie in irgendeinem der Ansprüche 1–17 oder 24 definiert, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von viralen Infektionen in einem Säugetier, einschließlich eines Menschen.

39. Die Anwendung nach Anspruch 38, worin die virale Infektion Influenza und Symptome von Influenza ist.

40. Die Anwendung nach Anspruch 38, worin die virale Infektion Herpes ist.

41. Anwendung einer Zusammensetzung, wie in irgendeinem der Ansprüche 1–17 oder 24 definiert, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krebs in einem Säugetier, einschließlich eines Menschen.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen