

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
30. Juni 2005 (30.06.2005)

PCT

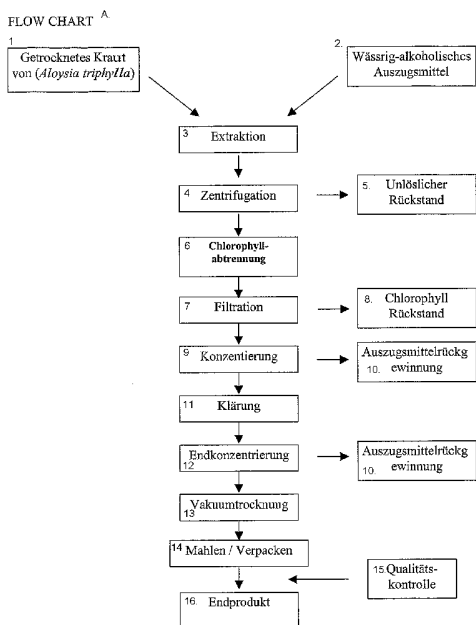
(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 2005/058338 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A61K 35/78, A61P 1/00, 17/06, 19/02, 25/28, 27/02, 29/00, 35/00
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/014499
- (22) Internationales Anmeldedatum:  
20. Dezember 2004 (20.12.2004)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:  
103 59 384.5 18. Dezember 2003 (18.12.2003) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): ANOXYMER GMBH [DE/DE]; Europaring 4, 94315 Straubing (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BALAN, Karim [DE/DE]; Anbachweg 4, 93055 Regensburg (DE). PAPER, Dietrich [DE/DE]; Ockerstr. 12, 93142 Maxhütte-Haidhof (DE).
- (74) Anwalt: SANDMANN, Wolfgang; Reinhard, Skuhra, Weise & Partner GmbH, Friedrichstr. 31, 80801 München (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: USE OF AN EXTRACT OF ALOYSIA/VERBENA/LIPPIA TRIPHYLLA/CITRIODORA FOR TREATING CHRONIC AND/OR INFLAMMATORY DISEASES

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG EINES EXTRAKTES VON ALOYSIA/VERBENA/LIPPIA TRIPHYLLA/CITRIODORA ZUR BEHANDLUNG CHRONISCHER UND/ODER ENTZÜNDLICHER ERKRANKUNGEN



- A...FLOW CHART  
1...DRIED HERB OF (ALOYSIA TRIPHYLLA)  
2...AQUEOUS/ALCOHOL EXTRACTING AGENT  
3...EXTRACTION  
4...CENTRIFUGATION  
5...INSOLUBLE REMAINDER  
6...CHLOROPHYLL SEPARATING OFF  
7...FILTRATION  
8...CHLOROPHYLL REMAINDER  
9...CONCENTRATION  
10...EXTRACTING AGENT RECOVERY  
11...CLARIFICATION  
12...FINAL CONCENTRATION  
13...VACUUM DRYING  
14...GRINDING/PACKING  
15...QUALITY CONTROL  
16...FINAL PRODUCT

(57) Abstract: The invention relates to the use of an extract of Aloysia triphylla or a fraction thereof or of a lyophilisate thereof, or of one or more active ingredients of the extract, or of an Aloysia triphylla extract as a matrix protector for inhibiting the angiogenesis of different geneses, for chemoprevention, and for treating chronic diseases such as cancer, rheumatoid arthritis, inflammatory intestinal diseases, psoriasis and neurological diseases in which the pathogenesis is caused by reactive oxygen species. The invention also relates to an extract produced from Aloysia triphylla.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft die Verwendung eines Extraktes von Aloysia triphylla oder einer Fraktion desselben bzw. eines Lyophilisates davon, oder eines oder mehrerer aktiven Inhaltsstoffe des Extraktes, bzw. eines Aloysia triphylla Extraktes als Matrixprotector zur Hemmung der Angiogenese unterschiedlicher Genese und zur Chemoprävention und zur Behandlung von chronischen Erkrankung wie z.B. Krebs, rheumatoider Arthritis, entzündlichen Darmerkrankungen, Psoriasis und neurologischen Erkrankungen mit durch reaktive Sauerstoffspezies verursachter Pathogenese. Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin einen aus Aloysia triphylla hergestellten Extrakt.

WO 2005/058338 A1



MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) **Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Veröffentlicht:**

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

5

VERWENDUNG EINES EXTRAKTES VON ALOYSIA/VERBENA/LIPPIA TRIPHYLLA/CITRIODORA ZUR BEHANDLUNG CHRONISCHER UND/ODER ENTZÜNDLICHER ERKRANKUNGEN

Die Erfindung betrifft die Verwendung eines Extraktes von *Aloysia triphylla* (L'Her.) O. Kuntze/Britt. (syn. *Lippia citriodora* H. B. K., *Lippia triphylla* (L'Her.) O. Kuntze) oder einer Fraktion desselben bzw. eines Lyophilisates davon, oder eines oder mehrerer aktiver Inhaltsstoffe des Extraktes, bzw. eines *Aloysia triphylla* Extraktes eingestellt auf z.B. Flavonoide bzw. antioxidative Eigenschaften (z.B. Troloxäquivalente) als Matrixprotector zur Hemmung der Angiogenese unterschiedlicher Genese und zur Chemoprävention und zur Behandlung von chronischen Erkrankung wie z.B. Krebs, rheumatoider Arthritis, entzündlichen Darmerkrankungen (z.B. Morbus Crohn), Psoriasis und neurologischen Erkrankungen mit durch reaktive Sauerstoffspezies verursachter Pathogenese (z.B. Alzheimer). Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin einen aus *Aloysia triphylla* hergestellten Extrakt.

20

Für *Aloysia triphylla* existieren in der Literatur verschiedene synonyme Begriffe: *Aloysia triphylla* (L'Hérit.) Britt. / *Lippia citriodora* H.B.K. / *Verbena triphylla* L'Herit., Zitronenkraut, Verbenenkraut u.v.a.

Für Extrakte von *Aloysia triphylla* (Verbenenkraut) fehlen neuere pharmakologische Untersuchungen. Die bekannten Untersuchungen befassen sich in der Regel mit dem ätherischen Öl. Die Blätter der kleinen Sträucher, die man auch Verbenen nennt, enthalten große Mengen dieses ätherischen Öls, dessen Geruch für eine weite Verbreitung als Ziergewächs gesorgt hat.

30

Die Droge bzw. Extrakte werden in Frankreich traditionell zur symptomatischen Behandlung von Verdauungsbeschwerden einerseits und Nervosität und Schlafstörungen andererseits von den Zulassungsbehörden akzeptiert.

Aloysia triphylla findet bisher in der Lebensmittelindustrie in Form von Genußtees Einsatz. In der Kosmetikindustrie werden die aus der Pflanze gewonnenen ätherischen Öle zur Parfümierung verwendet. Der Einsatz von wässrigen oder ethanolisch-wässrigen (hydrophilen) Extrakten ist nicht bekannt.

5

Überraschenderweise ist nunmehr festgestellt worden, dass Extrakte von Aloysia triphylla, insbesondere Lyophilisate davon, unerwartete neue pharmakologische Wirkungen zeigen, die weder vorbeschrieben noch durch die bekannten Inhaltsstoffe und bisherigen Indikationen der Droge nahegelegt sind.

10

Es ist deswegen die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, einen neuen und breit anwendbaren Extrakt von Aloysia triphylla bereitzustellen.

15

Diese Aufgabe wird durch den Gegenstand der unabhängigen Ansprüche gelöst. Bevorzugte Ausführungsformen sind in den abhängigen Ansprüchen angegeben.

20

Die Erfinder haben überraschenderweise herausgefunden, dass ein neuer, auf Basis hydrophiler Lösungsmittel aus Aloysia triphylla gewonnener Extrakt, eine breite Vielzahl therapeutischer Anwendungen aufweist, die weder der Pflanze in ihrer Gesamtheit noch Fraktionen hiervon bislang zugeschrieben wurden.

25

Die Erfindung betrifft so die Verwendung eines Extraktes von Aloysia triphylla, vorzugsweise des Trockenextraktes, der Urtinktur, des Fluidextraktes oder einer Fraktion desselben bzw. eines Lyophilisates davon, oder einer oder mehrerer aktiven Inhaltsstoffe des Extraktes als Matrixprotektor zur Hemmung der pathogenen Angiogenese, sowie insbesondere zur Behandlung und Prävention von Tumorerkrankungen, rheumatoider Arthritis und anderen chronischen Erkrankungen wie z.B. Alzheimer, Psoriasis, Retinopathien und Wurzelhautentzündungen der Zähne, wobei dies aber nur eine beispielhafte Auflistung ist und künftige therapeutische Anwendungen auch in anderen

30 Bereichen denkbar sind, wo die Hemmung der Angiogenese eine Rolle spielt.

Das Hauptmerkmal des erfindungsgemäßen Extraktes von Aloysia triphylla besteht darin, dass der Extrakt durch ein oder mehrere hydrophile Lösungsmittel aus dem pflanzlichen

Ausgangsmaterial gewonnen wird und in Wasser im wesentlichen vollständig lösbar ist.

Der Extrakt zeigt unter anderem eine ausgezeichnete entzündungshemmende Wirkung und kann daher in zahlreichen Gebieten Anwendung finden, z.B. der Medizin, der Kosmetik etc.

5

Wie bereits oben angesprochen kann der Extrakt in vielen, bereits bekannten Formen vorliegen, z.B. als Trockenextrakt, Urtinktur, Fluidextrakt, Spezialextrakt oder deren Lyophilisate. Auch umfasst der Begriff „Extrakt“ wie hierin verwendet Fraktionen, d.h. wirkstoffhaltige Untergruppen des Extraktes, die z.B. durch weitere Behandlung mit

10 einzelnen hydrophilen Lösungsmitteln gewonnen wurden.

15

Die Herstellung eines Spezialextraktes von *Aloysia triphylla* mit hohem Gehalt an Wirkstoffen wird beispielsweise nach Extraktion mit Lösungsmitteln auf Wasser/Alkoholbasis, anschließendem Ausschütteln durch organische Lösungsmittel wie z.B. Aceton, Chloroform, Dichlormethan, Ethylacetat etc. und anschließender chromatographischer Reinigung z.B. an Kieselgel oder RP18-Material erreicht.

20

Die Herstellung eines komplett wasserlöslichen Spezialextraktes aus *Aloysia triphylla* ist in Abb. 1 dargestellt. Der Herstellungsprozess ist auch in den Beispielen wiedergegeben.

25

Fluidextrakte und Spezialextrakte (komplett wasserlösliche Extrakte, eingestellt auf einen Mindestgehalt an antioxidativen Oligosacchariden) und deren Herstellung sind im Stand der Technik bekannt. Der Fachmann auf dem Gebiet ist jederzeit dazu in der Lage die Herstellungsbedingungen zu variieren, um zu anwendbaren Zusammensetzungen zu gelangen. Einschlägige Vorschriften sind insbesondere im DAB 2004 oder EAB 4. Ausgabe, 7. Nachtrag zu finden. Weitere einschlägige Fachinformationen sind in Fachbüchern der pharmazeutischen Technologie enthalten, z.B. „*Pharmazeutische Technologie*“, Rudolf Voigt, 9., völlig überarb. Auflage, oder „*Remington's Pharmaceutical Sciences*“, Mack Publishing Co., Easton, PA, 18. Ausgabe.

30

Bei den hier beschriebenen *Aloysia*extrakten und deren Fraktionen handelt es sich um Extrakte, die durch wässrige bzw. wässrig-ethanolische Extraktion aus den oberirdischen Pflanzenteilen von *Aloysia triphylla* gewonnen werden und danach im wesentlichen

vollständig in Wasser lösbar sind. Diese Präparationen zeichnen sich durch einen bestimmten Gehalt an nicht flüchtigen, hydrophilen antioxidativen Oligosacchariden aus. Dies ist ein wesentlicher Unterschied zu den ansonsten bisher im Markt verwendeten Aloysiaextrakten, welche durch Wasserdampfdestillation gewonnen werden und die flüchtige, lipophile ätherische Öle enthalten.

Der Begriff „antioxidative Oligosaccharide“ wie hierin verwendet bedeutet Oligosaccharide, die z.B. Di-, Tri-, bis Nonasaccharide sind und die mit antioxidativen Gruppen, z.B. Kaffeesäure(n), 3,4-Dihydrophenylethanol, Luteolin etc. substituiert sind. Es sei an dieser Stelle erwähnt, dass nach umfangreichen Forschungsarbeiten durch die Erfinder festgestellt wurde, dass diese antioxidativen Gruppen alleine nicht die Wirkung des Gesamtextraktes zeigen. Vielmehr ist es die Mischung der in den erfindungsgemäßen Extrakten vorliegenden antioxidativen Oligosaccharide, die eine optimale Wirkung entfalten.

Die genau verwendeten Ethanol-Wassermischungen, die Extraktionstemperatur, die Extraktionsdauer und die Menge an Auszugsmittel variieren von Charge zu Charge des pflanzlichen Ausgangsmaterials und sind abhängig vom Gehalt der antioxidativen Oligosaccharide und dem Gehalt an unerwünschten Begleitstoffen (wie z.B. Chlorophyll, Carotinoide und andere insbesondere lipophile Bestandteile). Somit muß das Verfahren zur Gewinnung der erfindungsgemäßen Extrakte abhängig von der Art des verwendeten pflanzlichen Ausgangsmaterials unter Umständen angepasst werden, was jedoch für den auf dem Gebiet der Phytopharmazie tätigen Fachmann kein Problem darstellen wird.

Zwei wichtige, für das Herstellungsverfahren zu berücksichtigende Kriterium sind Folgende:

a) im Extraktionsverfahren dürfen keine Temperaturen von größer 90 °C angewendet werden, das dies zur Hydrolyse der Wirkstoffe und damit zu einer Verminderung oder gar völligen Beseitigung der Wirkung des Extraktes führen würde.

b) die gewonnen Extrakte müssen im wesentlichen rückstandsfrei in Wasser lösbar sein.

Falls im Einzelfall die Frage entsteht, ob ein Extrakt die erwarteten (optimalen) Wirkungen aufweist oder nicht, kann der Aloysiaextrakt mit Hilfe des HET-CAM-Assays (unten

beschrieben) auf seine Wirkung überprüft und gegebenenfalls eingestellt werden (biologische Standardisierung).

5 Die vorliegende Erfindung betrifft insbesondere die folgenden Aspekte und Ausführungsformen:

Gemäß einem ersten Aspekt betrifft die Erfindung einen Extrakt von *Aloysia triphylla* oder eine Fraktion hiervon, wobei der Extrakt durch ein oder mehrere hydrophile Lösungsmittel  
10 gewonnen wird und in Wasser im wesentlichen vollständig lösbar ist. In der vorliegenden Erfindung ist am meisten bevorzugt, dass der Extrakt rückstandsfrei in Wasser lösbar ist, dies kann jedoch im ein oder anderen Fall aufgrund des gewählten Extraktionsverfahrens möglicherweise nicht ganz erreicht werden. Selbstverständlich liegen auch solche Extrakte noch im Umfang der vorliegenden Erfindung.

15 Das zur Extraktion eingesetzte hydrophile Lösungsmittel ist vorzugsweise Wasser und/oder Ethanol. Das Lösungsmittel enthält Wasser in einem Bereich von 100% V/V bis 30 % V/V, den Rest bildet in der Regel Ethanol.

20 Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform ist der Extrakt ein Trockenextrakt, Fluidextrakt oder ein Spezialextrakt.

Die Erfindung betrifft ebenfalls einen Extrakt, der nach dem Herstellungsverfahren nach  
Abbildung 1 herstellbar ist.

25 Der erfindungsgemäße Extrakt kann auch in lyophilisierter Form vorliegen, um die Lagerung und nachfolgende Auflösung in Wasser (z.B. Aqua ad Injectabilia) so effizient wie möglich zu gestalten.

30 Die Erfindung betrifft in einem zweiten Aspekt Lebensmittel, Nutraceuticals oder Kosmetika, die einen Extrakt von *Aloysia triphylla* oder eine Fraktion hiervon wie oben definiert enthalten. Einige Beispiele für die Anwendung des Extraktes im Lebensmittelbereich finden sich in Beispiel 4.

Gemäß eines dritten Aspektes betrifft die vorliegende Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung, die einen Extrakt von *Aloysia triphylla* oder eine Fraktion hiervon wie oben definiert und einen oder mehrere pharmazeutische Hilfsstoffe/Trägerstoffe enthält.

5

Diese pharmazeutische Zusammensetzung ist vorzugsweise zur Verabreichung durch Injektion, zur systemischen und/oder topischen Verabreichung vorgesehen.

Gemäß eines vierten Aspektes betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung eines Extraktes von *Aloysia triphylla* oder einer Fraktion desselben bzw. eines Lyophilisates davon, oder einer oder mehrere aktiven Inhaltsstoffe bzw. eines *Aloysia triphylla* Extraktes eingestellt auf z.B. Flavonoide bzw. antioxidative Eigenschaften (z.B. Troloxäquivalente) zur Hemmung der pathogenen Angiogenese und zur Chemoprävention und Behandlung von chronischen Erkrankung wie z.B. Krebs, rheumatoide Arthritis, chronischen Darmerkrankungen (z.B. Morbus Crohn), Psoriasis und neurologischen Erkrankungen mit durch reaktive Sauerstoffspezies verursachter Pathogenese (z.B. Alzheimer).

Wie oben angesprochen werden die erfindungsgemäßen Extrakte aus der Ganzdroge („Herba“) gewonnen, d.h. aus allen oberirdischen Pflanzenteilen (Stengel, Blätter, Blüten). Es können daher auch ätherische Öle in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen enthalten sein, sie stellen jedoch nicht den Hauptanteil der Wirkstoffe dar.

Weiterhin betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung eines Extraktes von *Aloysia triphylla* oder einer Fraktion desselben bzw. eines Lyophilisates davon, oder einer oder mehrere aktiven Inhaltsstoffe bzw. eines *Aloysia triphylla* Extraktes eingestellt auf z.B. Flavonoide bzw. antioxidative Eigenschaften (z.B. Troloxäquivalente) zum Schutz des Abbaus von Knorpel in z.B. Gelenken und der extrazellulären Matrix (Matrixprotektor).

Bevorzugt findet *Aloysia triphylla* Anwendung zur Hemmung der Angiogenese zur Behandlung und Prävention von entzündlichen Erkrankungen, Tumorerkrankungen, rheumatoider Arthritis und anderen chronischen Erkrankungen wie z.B. Alzheimer, Psoriasis, Retinopathie und Wurzelentzündungen der Zähne.

Erfindungsgemäß liegt der Extrakt vorzugsweise als Fluidextrakt vor. Wie oben angesprochen liegt die Dosierung der Fluidextrakt-Trockensubstanz zwischen 20 mg und 2 g pro Tag.

5 Die erfindungsgemäßen Extrakte etc. finden als Botanical, insbesondere als Arzneimittel, Nutraceutical, Functional Food, Novel Food, Bestandteil in Kosmetika (z.B. in Sonnenschutzcremes, Anti-ageingcremes und -salben, Rasierwasser, Haarpflegemitteln etc.) und Lebensmitteln, mit antioxidativen Eigenschaften, Anwendung. Mit anderen Worten ist die vorliegende Erfindung nicht auf die Verwendung der bereits bekannten und auch häufig  
10 verwendeten ätherischen Öle gerichtet.

Die Erfindung betrifft weiterhin ein Lyophilisat, das aus einem Extrakt von *Aloysia triphylla* oder einer Fraktion desselben wie oben definiert hergestellt worden ist, sowie ein Botanical, Nutraceutical oder Kosmetikum, das einen Extrakt von *Aloysia triphylla* oder eine Fraktion  
15 desselben enthält.

Zuletzt betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Extrakte.

Erfindungsgemäß werden als Darreichungsformen bevorzugt Dragees, Hartgelatine kapseln, flüssige Zubereitungen der Fluidextrakt-Trockensubstanz als Oralia, topische  
20 Anwendungsformen oder Injektabilia verwendet.

Hauptsächlich ist der Einsatz am Menschen vorgesehen, der Einsatz im Veterinär-Bereich ist aber ebenso möglich.  
25

Die *Aloysia*extrakte besitzen starke antioxidative Eigenschaften - wie im DPPH-Test nachgewiesen. Überraschenderweise besitzen sie jedoch keine prooxidativen Eigenschaften wie z.B. Vitamin C, die zum Abbau von Glykosaminoglykanen (z.B. Heparin, Chondroitinsulfate, Heparansulfate) führen. Die Extrakte inhibierten den Abbau von  
30 Glykosaminoglykanen, der durch freie Eisen-(II)-Ionen und Wasserstoffperoxid hervorgerufen wird (s. Abbildung 2).

Durch diese neue Wirkung der *Aloysia*extrakte sind diese in der Lage den Abbau von z.B.

Knorpel bzw. den Abbau der extrazellulären Matrix, die für die Pathogenese einer Reihe von chronischen Erkrankungen essentiell ist, zu verlangsamen bzw. zu stoppen. Für die Induktion der Angiogenese ist der Abbau von Glykosaminoglykane, die Bestandteile der extrazellulären Matrix sind, von wesentlicher Bedeutung. Wirkstoffe oder Extrakte die den Abbau der extrazellulären Matrix verhindern (Matrixprotektoren ) sind bis jetzt nicht bekannt.

Die aus den *in vitro* Versuchen vermuteten pharmakologischen Wirkungen der beschriebenen Aloysiaextrakte sind *in vivo* durch Hemmung der pathologischen Angiogenese unterschiedlicher Genese an der Chorion-Allantois-Membran (HET-CAM) des bebrüteten Hühnereies belegt worden (s. Abbildung 4). Desweiteren wird die durch reaktive Sauerstoffspezies (ROS) hervorgerufene Irritation an der Chorio-Allantois-Membran gehemmt (s. Abbildung 5). Die physiologische Angiogenese wird durch die Aloysiaextrakte nicht gehemmt (s. Abbildung 3).

Eine intakte extrazelluläre Matrix ist wesentlich für ein gesundes Gewebe. Werden die Bestandteile abgebaut kommt es z.B. zur Knorpeldegeneration oder zur Induktion einer pathogenen Angiogenese.

Die Angiogenese ist ein physiologischer differenzierender Gewebeprozess in der Embryonalentwicklung, nach der weiblichen Regelblutung und bei der Wundheilung. Diese Differenzierung geht von Kapillaren aus, in dem die Basalmembran stellenweise aufgelöst wird, Endothelzellen migrieren und proliferieren, sich zu einer Röhre zusammenschließen und mit benachbarten Proliferationsstellen eine Schleife bilden. Die Basalmembran wird an den neu entstandenen Gefäßen ausgebildet. Dieser Prozess ist einer Steuerung durch antagonisierende Mediatoren unterworfen. Zu den Angiogenese-stimulierenden Faktoren zählen der Acidic Fibroblast Growth Factor (FGF-1), der Basic Fibroblast growth factor (FGF-2), der Vascular Endothelial growth Factor (VEGF), der Interleukin 1a (IL 1a) u.a. Endogene Inhibitoren stehen diesen stimulierenden Faktoren gegenüber und verhindern beim Gesunden die Angiogenese.

Bei verschiedenen Erkrankungen spielt in der Pathogenese die Gefäßneubildung eine Rolle. Dazu gehören vor allem Tumorerkrankungen. Sowohl das Wachstum eines soliden Tumors als auch die Metastasierung ist abhängig von der Angiogenese im Tumorgewebe. Einige

weitere Beispiele für Erkrankungen, bei denen die Angiogenese eine pathogene Rolle spielt, sind oben bereits genannt.

Wirksame und nebenwirkungsarme Angiogenese-Inhibitoren stellen heute noch eine  
5 therapeutische Lücke dar, da noch keine zur Anwendung am Menschen zugelassener Angiogenese-Hemmstoff zur Verfügung steht. Es wurden zwar schon verschiedene Angiogenese-Inhibitoren, z.B. Suramin, klinisch geprüft, aber der therapeutische Nutzen wird aufgrund toxischer Wirkungen in Frage gestellt.

10 Mit der pharmakologischen Prüfung des Lyophilisates des Fluidextraktes von *Aloysia triphylla* an der CAM des Hühnerembryos trat völlig überraschend die starke Hemmung der pathogenen Angiogenese auf. Eine membranirritierende oder toxische Wirkung des Extraktes ist nicht beobachtet worden. Nebenwirkungen sind beim Gebrauch von *Aloysia triphylla* bisher nicht bekannt geworden.

15 Zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis werden in neueren Therapiestrategien Angiogenese-Hemmstoffen gesucht, da bei der Pathogenese die synoviale Proliferation mit einer Neovaskularisierung verbunden ist. Die Unterdrückung der Proliferation von Endothelzellen kann als wichtiges Therapieziel angesehen werden, da hiermit auch eine  
20 Reduzierung des pathologisch-immunologischen Prozesses zu erwarten ist.

Die vorliegende Erfindung wird nachfolgend durch Abbildungen und Beispiele verdeutlicht. Sie ist hierauf selbstverständlich nicht beschränkt, ihr Schutzzumfang wird vielmehr durch die Ansprüche bestimmt.

25 In den Abbildungen ist folgendes dargestellt:

Abb. 1 zeigt einen Flow Chart für die Herstellung eines erfindungsgemäßen Extraktes;

30 Abb. 2 zeigt die Hemmung des Abbaus von Glykosaminoglykanen (z.B. Chondroitinsulfat A) durch reaktive Sauerstoffspezies (ROS) durch den erfindungsgemäßen wasserlöslichen *Aloysia*extrakt. Das antioxidative Vitamin C beschleunigt im Vergleich den

Abbau der Glykosaminoglykanen unter physiologischen Bedingungen (pH-Wert 7,2, 37 Grad Celsius);

Abb. 3 zeigt den Einfluß eines erfindungsgemäßen wasserlöslichen Aloysiaextrakts auf die physiologische Angiogenese im Vergleich mit Vitamin C;

Abb. 4 stellt die Hemmung der pathologischen Angiogenese, hervorgerufen durch eine chronische Entzündung, mittels des erfindungsgemäßen wasserlöslichen Extrakts aus Aloysia im Vergleich mit Vitamin C dar;

Abb. 5 zeigt die Hemmung der durch reaktive Sauerstoffspezies (ROS) hervorgerufenen Irritation an der Chorio-Allantois-Membran.

#### 15 **Beispiele:**

Beispiel 1: Herstellung des komplett wasserlöslichen Spezialextraktes aus Aloysia triphylla (s. auch Abb. 1)

20 Das getrocknete, geschnittene Pflanzenmaterial von Aloysia triphylla (oberirdische Bestandteile mit oder ohne Blüten, bzw. nur Blätter bzw. nur Stengel), die einen Mindestgehalt an antioxidativen Oligosacchariden enthalten, werden mit Wasser oder mit Wasser/Ethanol-Mischungen (z.B. Wasser/Ethanol = 50/50 (V:V)) bei 40 Grad Celsius über ungefähr 8 Stunden extrahiert. Das Verhältnis von getrocknetem Pflanzenmaterial zu

25 Auszugsmittel kann variieren und beträgt 1:4 bis 1:100 Teile. Die genau verwendeten Ethanol-Wassermischungen, die Extraktionstemperatur, die Extraktionsdauer und die Menge an Auszugsmittel variieren von Charge zu Charge und sind abhängig vom Gehalt der antioxidativen Oligosaccharide und dem Gehalt an unerwünschten Begleitstoffen (wie z.B. Chlorophyll, Carotinoide und andere insbesondere lipophile Bestandteile).

30 Die exakten Extraktionsbedingungen werden jeweils in Vorversuchen mit Hilfe einer Analytik auf antioxidative Oligosaccharide, die, wie oben angesprochen, mit einem Mindestgehalt in den Extrakten enthalten sein sollen, ermittelt.

Nach der Extraktion wird zur Abtrennung der unlöslichen Bestandteile in einer Durchlaufzentrifuge („Milchzentrifuge“) zentrifugiert. Die abgetrennten unlöslichen Bestandteile (Trester) werden verworfen. Der Überstand (bzw. Überlauf) wird auf bis zu 4  
5 Grad Celsius abgekühlt, jedoch mindestens auf 40 Grad Celsius. Nach einer Lagerdauer von bis zu einem Monat werden die sich abscheidenden lipophilen Komponenten (insbesondere Chlorophyll) mittels Filtration entfernt.

Anschließend wird das Filtrat bei 50 bis 90 Grad Celsius im Vakuum auf ca. ein Zehntel bis  
10 ein Viertel des Ausgangsvolumens eingengt. Die konzentrierte Lösung wird nochmals auf bis zu 4 Grad Celsius abgekühlt, jedoch mindestens auf 40 Grad Celsius. Nach dieser Endklärung werden die sich abscheidenden bzw. ausflockenden Schwebstoffe nach einer Lagedauer von bis zu einem Monat mittels Filtration entfernt.

15 Das Filtrat wird anschließend mit inertem Material z.B. Maltodextrin bzw. Aerosil versetzt, um eine gewünschte Konzentration an antioxidativen Oligosacchariden im Endprodukt zu erhalten. Die Endtrocknung erfolgt im Vakuumkonzentrator oder auf dem Trockenband bei Temperaturen zwischen 40 bis 90 Grad Celsius. Das getrocknete Material wird anschließend in einer Mühle auf eine gewünschte Korngröße zerkleinert. Das Pulver wird vakuumverpackt.

20 Das Endprodukt, das für die Herstellung von Getränken geeignet ist, löst sich in Wasser ohne Rückstand auf (insbesondere scheiden sich keine farbigen Partikel („schwarze Pünktchen“ ab). Das Endprodukt enthält einen Mindestgehalt an antioxidativen Oligosacchariden von ungefähr 10% und erfüllt die Mindestkriterien zur mikrobiologischen Reinheit nach dem lebensmittelrechtlichen Vorschriften und den Arzneibüchern. Die vorgeschriebenen  
25 Obergrenzen an Schwermetallen, Herbiziden und Pestiziden werden ebenfalls unterschritten und somit eingehalten.

### 30 Beispiel 2: Entzündungshemmende Wirksamkeit des Extraktes von Aloysia triphylla im HET-CAM Test

Als Testpellet wurden dabei 10µl einer Lösung von 50 mg Lyophilisat (der im obigen Beispiel 1 gewonnen Zusammensetzung) in 1 ml Agaroselösung (mit 5mg Laurylsulfat/ml)

auf die CAM appliziert. Im Bereich des Testpellets erschien die durch die Entzündung hervorgerufene Angiogenese gegenüber dem Kontrollversuch geringer bis hin zu einer vollständigen Unterdrückung. Dieser Versuchsaufbau stellt ein anerkanntes Modell für die *in vivo*-Überprüfung der Hemmung der Angiogenese dar und belegt die völlig unerwarteten, neuartigen, pharmakologischen Wirkungen der genannten Lyophilisate. Siehe hierzu auch  
5 Abbildung 4.

Der HET-CAM-Test gehört zu einer Reihe von Modellversuchen, die Substanzen auf ihre Hemmung der pathogenen Angiogenese für mögliche therapeutische Anwendungen zu  
10 prüfen. Der Vorteil des HET-CAM-Testes liegt darin, dass er zu den *in vivo*-Versuchen gehört, die eine sichere Aussage über klinische Relevanz zulassen als *in vitro*-Verfahren. In diesem *in vivo*-Test liegt das komplexe System der Angiogenese mit all seinen Zellenfunktionen und Mediatoren vor, so dass eine vergleichsweise sichere Aussage über die Hemmwirkung der Angiogenese möglich ist. Der Test ist als Screening-Verfahren zur  
15 Ermittlung von Substanzen mit Angiogenese-hemmenden Eigenschaften anerkannt (Svahn, C.M., M. Weber, C. Mattsson, K. Neiger, M. Palm *carbohydr. Polym.* 18, 9-16 (1992); Hahnenberger r., A.M. Jakobsen, A. Ansari, t. Wehler, C.M. Svahn, U.Lindahl, *Glycobiology* 3, 567-573 (1993); und Galliardi, A., H. Hadd, D.C. Collins, *Cancer Res.* 52, 5073-5075 (1992)).

20

### Beispiel 3: Bestätigung der Ergebnisse des HET-CAM-Tests im Tierversuch

Die Ergebnisse des HET-CAM-Assays konnten außerdem in einem Tiermodell der  
25 chronischen Entzündung bestätigt werden. Die Wirkung des Extraktes wurde in einem Mäusemodell der durch Dextransulfat hervorgerufenen akuten Kolitis überprüft.

Hier wird in insgesamt 10 Mäusen eine Kolitis durch Dextransulfat induziert. Durch diese Darmentzündung verlieren die Mäuse an Gewicht. Endpunktparameter sind die Feststellung  
30 des Mausgewichts, der Darmlänge sowie die Reduktion von bekannten Interleukinen, die Entzündungen hervorrufen.

Nach Gabe von täglich 600 µg wasserlöslichem Aloysiaextrakt (über 10 Tage hinweg) war

das Endgewicht von 5 Mäusen nach 10 Behandlungstagen im Vergleich zur Kontrollgruppe (5 Mäuse) signifikant erhöht ( $p = 0,05$ ). Die Ergebnisse der Behandlung sind in Tabelle 1 dargestellt. Bei den angegebenen Werten handelt es sich um Mittelwerte mit den maximalen Schwankungsbereichen.

5

Tabelle 1

Behandlung	Anfangsgewicht in Gramm	Endgewicht in Gramm
	(Tag 0)	(Tag 10)
600 $\mu$ g erfindungs- gemäßer Extrakt (s.o.)	21,2 (+/- 0,8)	19,2 (+/- 1,2)
PBS (Kontrolle)	20,8 (+/- 0,5)	15,4 (+/- 1,4)

10 Die IFN- und IL-10 Werte waren in den MLN-Zellen, gewonnen aus den Lymphknoten, nach Stimulation signifikant abgesenkt.

Diese Ergebnisse der Versuchs an der Maus bestätigen den erfolgreichen Einsatz der erfindungsgemäßen Zusammensetzung bei chronischen Entzündungen insbesondere des

15 Magen-Darm-Traktes.

#### Beispiel 4: Herstellung von Lebensmitteln, die den erfindungsgemäßen Extrakt enthalten

20 Ausgangsprodukt: Wasserlösliche Fraktion eines alkoholischen Extraktes aus *Aloysia triphylla* (wie oben in Beispiel 1 gewonnen), optimiert auf einen Gehalt antioxidativer Oligosaccharide von ca. 10%.)

In Tabelle 2 ist das jeweilige Mischungsverhältnis des Extraktes im Milchprodukt angegeben.

25 Es zeigten sich die in der Tabelle aufgeführten Ergebnisse.

Tabelle 2:

	Jogurt (Erdbeer) ELS 04-06/2003	Frischkäse (Kräuter) ELS 04-06/2003	Milch-Shake (Grundmasse) ELS 10/2003
Dosierung	a) 1000 mg/150 g b) 500 mg/150 g c) 250 mg/150 g	a) 3000 mg/200 g b) 1000 mg/200 g c) 500 mg/200 g	a) 750 mg/ 1 l b) 500 mg/1 l c) 250 mg/1 l
Geschmack	d) bitter e) leicht bitter f) leicht bitter	d) ohne e) ohne f) ohne	d) ohne e) ohne f) ohne
Farbe	g) leicht bräunlich h) neutral i) neutral	g) leicht bräunlich h) neutral i) neutral	g) bräunlich h) leicht bräunlich i) neutral
Geruch	ohne	ohne	ohne
Mischbarkeit	voll mischbar	voll mischbar	voll mischbar
Löslichkeit	voll löslich	voll löslich	voll löslich
Stabilität	90 Tage in wässrig saurer Lösung (pH4)	90 Tage	90 Tage
Haltbarkeit im Produkt	mind. 28 Tage	mind. 28 Tage	mind. 28 Tage
Mikrobiologie	i.O.	i.O.	i.O.
Scaling Up	je 1000 kg Pflaume-Müsli-Jog. Apfel-Müsli-Jogurt	1000 kg Kräuter-Frischkäse	3000 l Schokolade- Milchshake
Einsatzempfehlung	in aromatisierten oder Müsli-Jogurts; in der Fruchtzubere- itung	in aromatisierten oder Kräuter-Frischkäsen; in der Fruchtzubereitung	in Geschmäckern wie Schokolade, Mokka, Nuss etc.

5

10

15

Ansprüche

1. Extrakt von *Aloysia triphylla*, wobei der Extrakt durch ein oder mehrere hydrophile Lösungsmittel gewonnen wird und in Wasser im wesentlichen vollständig lösbar ist.  
5
2. Extrakt nach Anspruch 1, wobei das zur Extraktion eingesetzte hydrophile Lösungsmittel Wasser und/oder Ethanol ist.
- 10 3. Extrakt nach Anspruch 1 oder 2, wobei das Lösungsmittel Wasser in einem Bereich von 100% V/V bis 30 % V/V enthält.
4. Extrakt nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Extrakt ein Fluidextrakt oder ein Spezialextrakt ist.  
15
5. Extrakt, der nach dem Herstellungsverfahren nach Abbildung 1 herstellbar ist.
6. Extrakt nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, der in lyophilisierter Form vorliegt.  
20
7. Lebensmittel, Nutraceutical oder Kosmetikum, das einen Extrakt von *Aloysia triphylla* nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-6 enthält.
8. Pharmazeutische Zusammensetzung, die einen Extrakt von *Aloysia triphylla* nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-6 und einen oder mehrere pharmazeutische Hilfsstoffe/Trägerstoffe enthält.  
25
9. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 8, die zur Verabreichung durch Injektion, zur systemischen und/oder topischen Verabreichung vorgesehen ist.  
30
10. Verwendung eines Extraktes nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-6 zur Chemoprävention und Behandlung von chronischen Erkrankung, vorzugsweise Krebs, rheumatoider Arthritis, chronischer Darmerkrankungen, Psoriasis und neurologischer

Erkrankungen.

11. Verwendung eines Extraktes nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-6 zur  
Chemoprävention und Behandlung zum Schutz vor dem Abbau von Knorpel und der  
5 extrazellulären Matrix.

12. Verwendung eines Extraktes nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-6 zur  
Behandlung und Prävention von Tumorerkrankungen, rheumatoider Arthritis und anderer  
chronischer Erkrankungen, vorzugsweise der Alzheimer-Krankheit, Psoriasis, Retinopathie  
10 und Wurzelentzündung der Zähne.

13. Verwendung nach einem oder mehreren der Ansprüche 10-12, wobei die Dosierung  
der Fluidextrakt-Trockensubstanz zwischen 20mg und 2 g pro Tag liegt.

15

20

25

30

FLOW CHART

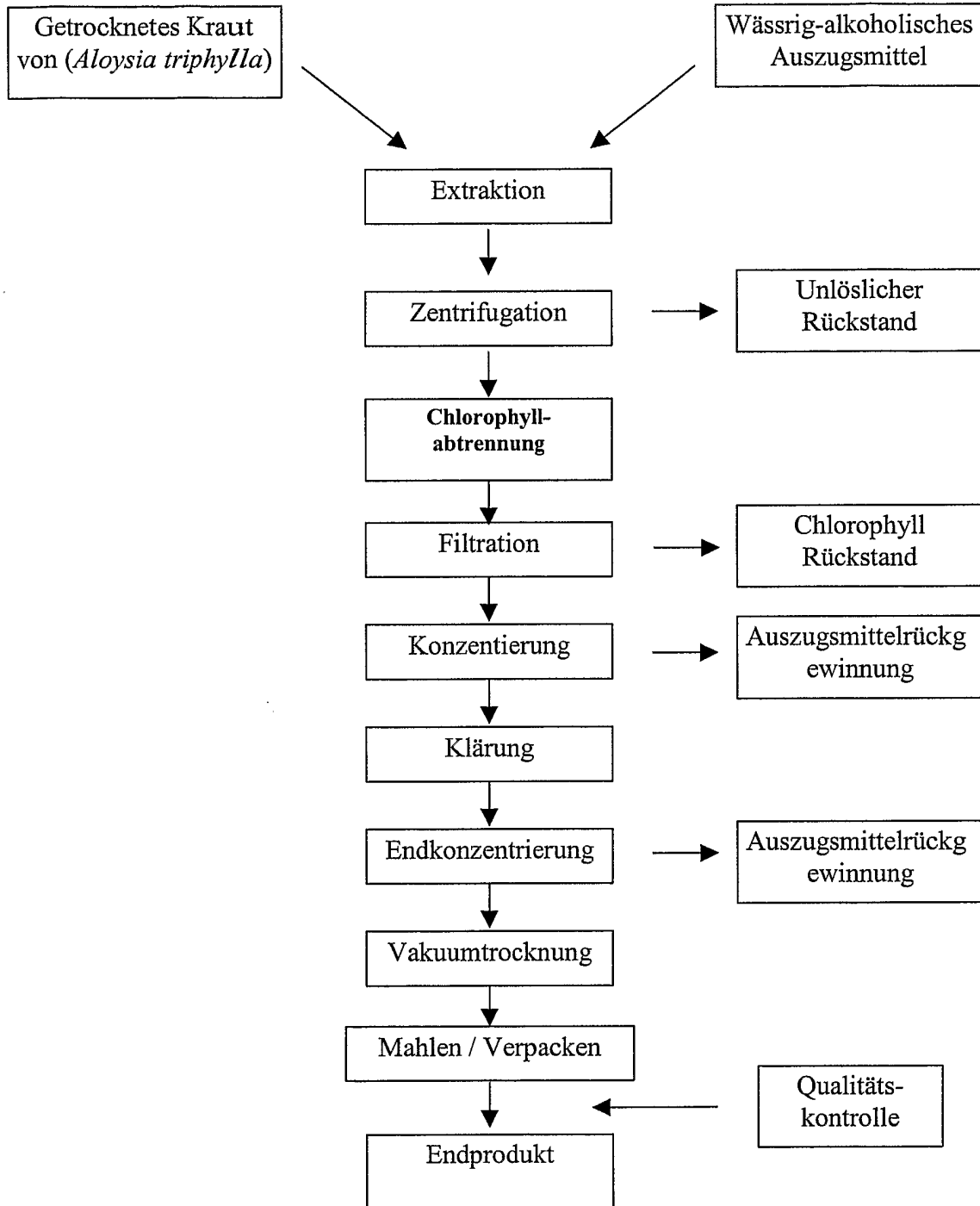
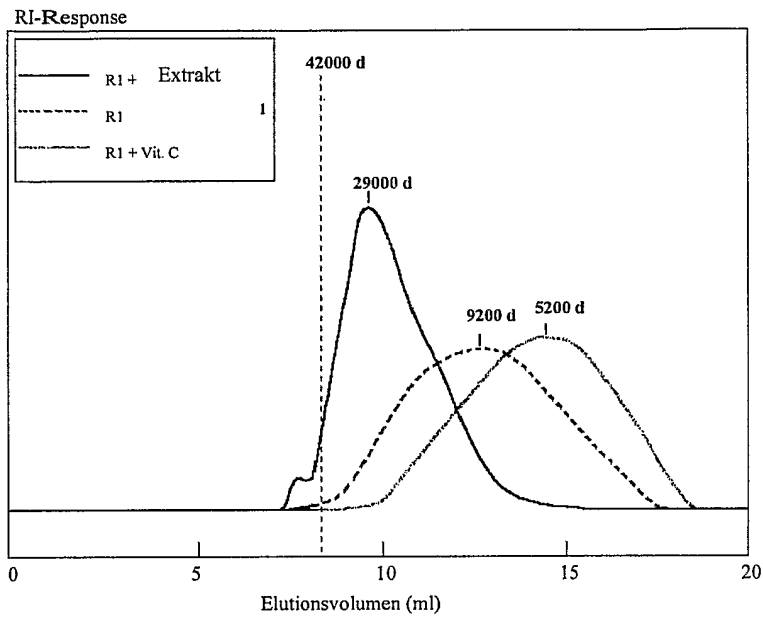


Abb. 1

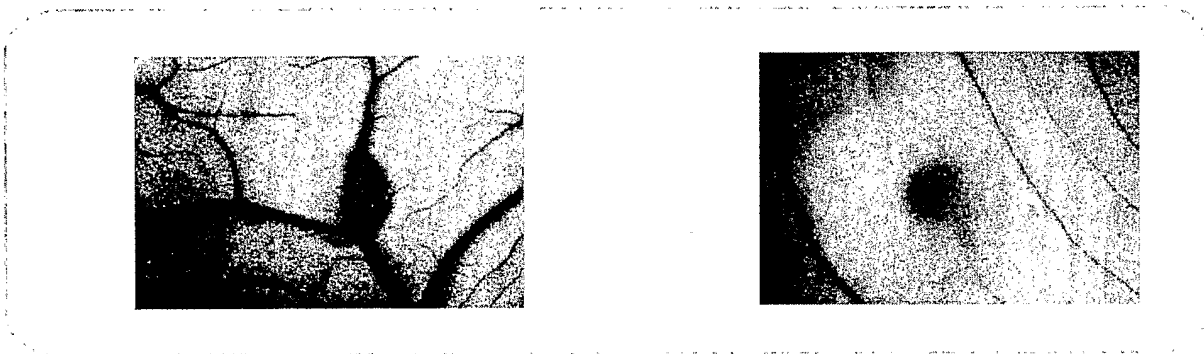
## Einfluß von Extrakt und Vitamin C auf den durch Radikale induzierten Abbau von Chondroitinsulfat A



42000 d = Molekulargewicht von Chondroitinsulfat A  
 stationäre Phase: Superdex 75  
 mobile Phase: 0,1 NaCl-Lösung

Abb. 2

## Vergleich Extrakt und Vitamin C im CAM-Assay



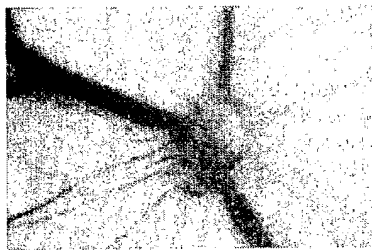
Score 0:  
kein anti-angiogener Effekt

Score 2:  
stärkster anti-angiogener  
Effekt (kapillarfreier Bereich  
rund um das Pellet)

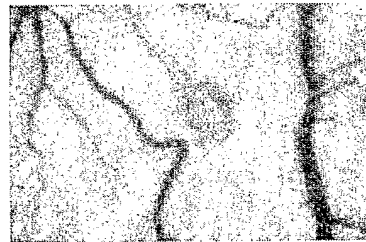
- keine antiangiogene Wirkung
- keine Membranirritation
- toxische Wirkung

Abb. 3

## Vergleich von Extrakt und Vitamin C im HET-CAM-Assay



CAM-Irritation durch Lauryl-sulfat (50µg/Pellet)



Inhibition der Membranirritation durch Extrakt (50µg/Pellet)

Hemmung der pathologischen Entzündung hervorgerufen durch eine chronische Entzündung mittels

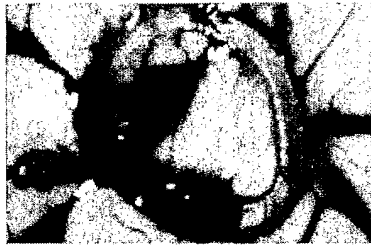
Extrakt (50µg/Pellet)

Vitamin C: keine Wirkung

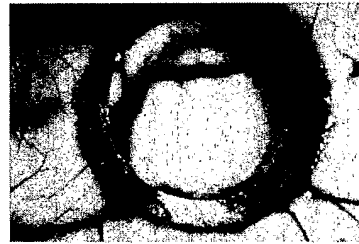
Abb. 4

## Vergleich von Extrakt und Vitamin C im Ring - HET-CAM-Assay

Abb. 5



CAM-Reizung verursacht  
durch Fenton-Reagenz  
kombiniert mit Vitamin C  
(50µg/Pellet)



Extrakt (50µg/Pellet)  
CAM-Reizung in  
Kombination mit Fenton-  
Reagenz

Hemmung der Irritation hervorgerufen durch  
reaktive Sauerstoffspezies durch  
Extrakt (50 µg/Pellet)

Vitamin C: keine Wirkung

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2004/014499

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
IPC 7	A61K35/78 A61P27/02	A61P1/00 A61P29/00
A61P17/06 A61P35/00	A61P19/02	A61P25/28
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ANOXYMER: "Planox L" INTERNET ARTIKEL, 'Online! 15 December 2003 (2003-12-15), XP002325344 Retrieved from the Internet: URL: <a href="http://www.anoxymmer.de/b/content.php?id=46">http://www.anoxymmer.de/b/content.php?id=46</a> > 'retrieved on 2005-04-15! the whole document	1-13
X	US 4 859 468 A (KUBO, M. & MATSUDA, R.) 22 August 1989 (1989-08-22)	1-9
A	column 4, line 64 - column 6, line 57; table 1	10-13
----- -/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
° Special categories of cited documents:		
*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search  20 April 2005		Date of mailing of the international search report  11/05/2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Fuchs, U

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No  
 PCT/EP2004/014499

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

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KIM, S. ET AL.: "Cytotoxicity of Methanol Extracts of Edible Herbs Against L1210 Cells with the Changes of Antioxidant Enzymes Activities" KOREAN JOURNAL OF PHARMACOGNOSY, vol. 33, no. 4, 2002, pages 376-383, XP008045829	1,4-9
A	abstract  page 378; table I page 379; tables II,III page 380; table IV page 381; figures 1,2; tables V,VI page 382; figure 3	2,3, 10-13
X	MATSUNAGA, K. ET AL.: "Inhibitory Action of Paraguayan Medicinal Plants on 5-Lipoxygenase" NATURAL MEDICINES, vol. 54, no. 3, June 2000 (2000-06), pages 151-154, XP008045847	1,4-9
A	page 151, column 2, line 14 - page 152, column 1, line 28 Diagramm 1 page 153; table 1	2,3
A	DE 100 47 835 A (PAPER, D.H.) 11 April 2002 (2002-04-11) the whole document	1-13
P,X	LAPORTA, O. ET AL.: "Bifunctional antioxidative oligosaccharides with antiinflammatory activity for joint health" AGRO FOOD INDUSTRY HI-TECH, vol. 15, no. 5, October 2004 (2004-10), pages 30-33, XP008045822 the whole document	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2004/014499

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

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

- 1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
Although claims 10 to 13 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the stated effects of the compound or composition.
- 2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
- 3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

- 1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
- 2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
- 3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
- 4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

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

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International Application No  
PCT/EP2004/014499

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
US 4859468	A	22-08-1989	JP	1784216 C	31-08-1993
			JP	4074333 B	26-11-1992
			JP	62081324 A	14-04-1987
			JP	1788359 C	10-09-1993
			JP	4078262 B	10-12-1992
			JP	62079755 A	13-04-1987
<hr/>					
DE 10047835	A	11-04-2002	DE	10047835 A1	11-04-2002
<hr/>					

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/014499

<b>A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES</b>		
IPK 7	A61K35/78 A61P27/02	A61P1/00 A61P29/00
A61P17/06 A61P35/00	A61P19/02	A61P25/28
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
<b>B. RECHERCHIERTE GEBIETE</b>		
Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole )		
IPK 7 A61K A61P		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)		
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE		
<b>C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN</b>		
Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	ANOXYMER: "Planox L" INTERNET ARTIKEL, 'Online! 15. Dezember 2003 (2003-12-15), XP002325344 Gefunden im Internet: URL: <a href="http://www.anoxymer.de/b/content.php?id=46">http://www.anoxymer.de/b/content.php?id=46</a> > 'gefunden am 2005-04-15! das ganze Dokument	1-13
X	US 4 859 468 A (KUBO, M. & MATSUDA, R.) 22. August 1989 (1989-08-22)	1-9
A	Spalte 4, Zeile 64 - Spalte 6, Zeile 57; Tabelle 1	10-13
	----- -/--	
<input checked="" type="checkbox"/>	Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen	<input checked="" type="checkbox"/>
	Siehe Anhang Patentfamilie	
° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :		
*A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist		
*E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist		
*L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)		
*O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht		
*P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist		
*T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist		
*X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden		
*Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist		
*&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
20. April 2005		11/05/2005
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter  Fuchs, U

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	KIM, S. ET AL.: "Cytotoxicity of Methanol Extracts of Edible Herbs Against L1210 Cells with the Changes of Antioxidant Enzymes Activities" KOREAN JOURNAL OF PHARMACOGNOSY, Bd. 33, Nr. 4, 2002, Seiten 376-383, XP008045829	1,4-9
A	Zusammenfassung  Seite 378; Tabelle I Seite 379; Tabellen II,III Seite 380; Tabelle IV Seite 381; Abbildungen 1,2; Tabellen V,VI Seite 382; Abbildung 3	2,3, 10-13
X	MATSUNAGA, K. ET AL.: "Inhibitory Action of Paraguayan Medicinal Plants on 5-Lipoxygenase" NATURAL MEDICINES, Bd. 54, Nr. 3, Juni 2000 (2000-06), Seiten 151-154, XP008045847	1,4-9
A	Seite 151, Spalte 2, Zeile 14 - Seite 152, Spalte 1, Zeile 28 Diagramm 1 Seite 153; Tabelle 1	2,3
A	DE 100 47 835 A (PAPER, D.H.) 11. April 2002 (2002-04-11) das ganze Dokument	1-13
P,X	LAPORTA, O. ET AL.: "Bifunctional antioxidative oligosaccharides with antiinflammatory activity for joint health" AGRO FOOD INDUSTRY HI-TECH, Bd. 15, Nr. 5, Oktober 2004 (2004-10), Seiten 30-33, XP008045822 das ganze Dokument	1-12

## Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

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

1.  Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich  
  
Obwohl die Ansprüche 10–13 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2.  Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3.  Ansprüche Nr.  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

## Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

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

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

**Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs**

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

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/014499

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung	
US 4859468	A	22-08-1989	JP 1784216 C	31-08-1993
			JP 4074333 B-	26-11-1992
			JP 62081324 A	14-04-1987
			JP 1788359 C	10-09-1993
			JP 4078262 B	10-12-1992
			JP 62079755 A	13-04-1987
-----				
DE 10047835	A	11-04-2002	DE 10047835 A1	11-04-2002
-----				