



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 34 667 T2 2008.03.13**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 165 097 B1**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **A61K 31/726** (2006.01)

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 34 667.6**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US00/02328**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 905 836.3**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2000/044367**

(86) PCT-Anmeldetag: **01.02.2000**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **03.08.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **02.01.2002**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **02.05.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **13.03.2008**

(30) Unionspriorität:

**117988 P 01.02.1999 US**

**127749 P 05.04.1999 US**

**137098 P 02.06.1999 US**

**142306 P 03.07.1999 US**

**166326 P 19.11.1999 US**

(74) Vertreter:

**Weber & Heim Patentanwälte, 81479 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(73) Patentinhaber:

**Dermal Research Laboratories, Inc., Parkville,  
Mo., US**

(72) Erfinder:

**BROWN, Harold G., Parkville, MO 64152, US;  
COOPER, Carol A., Pittsburgh, PA 15205, US;  
HENNESSY, Kristina J., Parkville, MO 64152, US;  
BROWN, Karen K., Parkville, MO 64152, US**

(54) Bezeichnung: **PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNG AUS KOMPLEXEN KOHLENHYDRATEN UND DEREN ANWENDUNG**

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**

## Hintergrund und Gebiet der Erfindung

**[0001]** Die Erfindung bezieht sich auf eine pharmazeutische Zusammensetzung mit komplexen Kohlenhydraten zur Verhütung und Behandlung von Krankheiten und Zuständen bei Säugern, die mit Adhäsions-, metastatischen und koronaren Kaskaden verbunden sind, wobei die Zusammensetzung wiederholt oral oder mukosal angewendet wird und komplexe Kohlenhydrate als den einzigen Wirkstoff umfasst.

**[0002]** Für die Zwecke dieser Erfindung werden komplexe Kohlenhydrate als beliebige Polymere aus mehr als zwei Zuckergruppen definiert, die Verbindungsklassen wie Polysaccharide und Oligosaccharide umfassen. Zu den Polysacchariden gehören Mucopolysaccharide und Mannane, während Oligosaccharide aus verzweigten Polysacchariden wie sialylierten Zuckern einschliesslich Milchzuckern bestehen.

**[0003]** Mucopolysaccharide sind Glykosaminoglykane, die aus zahlreichen Quellen (z.B. Hahnenkämmen, Luftröhren, Nabelschnüren, Haut, Gelenkflüssigkeiten und bestimmten Bakterien wie Streptokokken spp.) gewonnen werden können. Die meisten Glykosaminoglykane (Hyaluronsäure, Chondroitinsulfate A, B und C, Heparinsulfat, Heparin, Keratansulfat, Dermatansulfat usw.) bestehen aus sich wiederholenden Zuckern wie n-Acetylglucosamin, Glucuronsäure und n-Acetylgalactosamin (diese sind als nichtsulfatierte Glykosaminoglykane bekannt). Sofern solche Glykosaminoglykane Schwefelgruppen enthalten, kennt man sie als sulfatierte Glykosaminoglykane.

**[0004]** Mannane sind auf Mannose basierende Polysaccharide, die normalerweise aus Pflanzen extrahiert werden. Das beachtenswerteste ist Acemannan, das ein aus der Aloeverapflanze (*Aloe barbadensis* Miller) extrahiertes  $\beta$ -1,4-verknüpftes acetyliertes Mannan ist. Über Jahrhunderte hin wurde angenommen, dass diese Pflanze bestimmte Heilkräfte besitzt. Erst in den 1980er Jahren wurde der Wirkstoff isoliert und gezeigt, dass er eine Wirkung auf das Immunsystem besitzt (siehe J. Pharm. Sci., 73 (1), Januar 1984). Sialylierte Zucker sind Oligosaccharide, die Sialylgruppen (z.B. Sialinsäure) und oft Fucose enthalten. Sialyl Lewis X und seine Abkömmlinge sind Beispiele aus dieser Gruppe (Tyrell und Mitautoren, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88, November 1991). Bis heute ist dieses Oligosaccharid so schwer herzustellen/zu gewinnen, dass der Preis prohibitiv ist und Forschungsaktivitäten darauf beschränkt bleiben, seinen Wirkungsmechanismus zu bestimmen. Einige der Milchzucker (auch Hexaosen genannt) werden auch in diese allgemeine Verbindungsklasse eingegliedert. Beispiele dafür sind Difucosyllacto-N-hexaosen a und b, Disialyl-monofucosyllacto-N-hexaose und Monofucosyllacto-N-hexaosen I, II und II (erhältlich von Oxford Glycosystems Inc.).

**[0005]** Heparin, Hyaluronsäure und Chondroitinsulfat sind die am meisten untersuchten komplexen Kohlenhydrate. Sie gehören zu der als Mucopolysaccharide oder Glykosaminoglykane bekannten Klasse. Heparin ist seit einer Reihe von Jahren als ein Gerinnungshemmer verwendet worden. Hyaluronsäure ist seit den 1970er Jahren therapeutisch als postoperativer Ersatz für den Glaskörper des Auges und in jüngerer Zeit als Ersatz für die Gelenkflüssigkeit in arthritischen Gelenken verwendet worden. Eine ausführliche Diskussion seiner unterschiedlichen Nutzenanwendungen findet sich in dem Balazs erteilten US Patent Nr. 4 141 973. Als Wirkungsweise von Hyaluronsäure, die zur Behandlung von Arthritis direkt in die Gelenke eingespritzt wird, ist Schmierung und Ersatz der abgebauten Gelenkflüssigkeit durch hochviskose Hyaluronsäure vorgeschlagen worden (siehe J. Bone Jt. Surg. 54A, 1972). Ein hohes Molekulargewicht ( $>1\,000\,000$  Dalton) und eine hohe Viskosität sind als kritische Punkte genannt worden. (Für die Zwecke dieser Anmeldung werden alle Molekulargewichte in Dalton ausgedrückt. Die Bezeichnung der Einheit wird hiernach nicht mehr hinzugefügt.)

**[0006]** In den 1980er Jahren wurde entdeckt, dass Chondroitinsulfat oder polysulfatiertes Glykosaminoglykan (bekannt unter seinem Handelsnamen Adequan) zur Verringerung von mit der Arthrose bei Pferden verbundenen Schmerzen und Entzündungen intramuskulär eingespritzt werden kann. Es ist spekuliert worden, dass der Wirkungsmechanismus dieses Glykosaminoglykans in einer Hemmung bestimmter abbauender Enzyme besteht, die in der Gelenkflüssigkeit vorhanden sind und durch Trauma upreguliert werden.

**[0007]** In den 1990er Jahren ist Chondroitinsulfat zu einer beliebten Nahrungsmittelergänzung entwickelt worden, die ausgiebig für die Behandlung von Gelenkerkrankungen verwendet wird. Eine solche Behandlung verlangt orale Dosen zwischen 1000 und 3000 mg/Tag beim Menschen. Selbst bei diesen hohen Dosen werden für die Linderung der Gelenkschmerzen oft sechs bis neun Monate gebraucht.

**[0008]** Im Jahre 1989 wurde entdeckt, dass arthritische Schmerzen durch die intravenöse, intramuskuläre oder subkutane Verabreichung von Hyaluronsäure gelindert werden können (US-Patent Nr. 4 808 576, erteilt

an Schultz und Mitautoren), wenn die Hyaluronsäure vom Ort der Arthritis entfernt (und nicht in das Gelenk) zugeführt wird. In diesem Patent wird konkret ausgesagt, dass die Hyaluronsäure vom Ort entfernt verabreicht wird und dass die Hyaluronsäure von hoher Reinheit (>99 % reine Hyaluronsäure) sein muss. Schultz und Mitautoren offenbaren bzw. empfehlen keine Verwendung von Hyaluronsäure in Kombination mit ätherischen Ölen, keine Verwendung anderer komplexer Kohlenhydrat-Makromoleküle, keine orale oder mukosale Anwendung. Schultz und Mitautoren raten konkret von der Verwendung komplexer Kohlenhydrate niedriger Reinheit ab. Unter niedriger Reinheit werden komplexe Kohlenhydrate von Nahrungsmittelreinheit oder kosmetischer Reinheit verstanden, die <98 % rein sein können und bestimmte Verunreinigungen wie Endotoxine, Lipoteichonsäuren, Proteine, Nucleinsäuren usw. enthalten können. Die Hyaluronsäure bzw. deren Salz von niedriger Reinheit, die in der vorliegenden Erfindung nützlich sind (<98 % reine Hyaluronsäure), können Produkte von kosmetischer bzw. Nahrungsmittelreinheit sein, die bis zu 5 % Verunreinigungen enthalten können. Solche Stoffe würden nicht den Eulenaftentest bestehen, der verwendet wird, um hochreine Hyaluronsäuren und Hyaluronsäuresalze auszuwählen (beschrieben von Balazs im US-Patent Nr. 4 141 973), da sie eine entzündliche Reaktion im Auge verursachen würden. Sie würden ebenfalls nicht den Gelenkeinspritztest an Pferden bestehen, der von Schultz und Mitautoren beschrieben wird (US-Patent Nr. 4 808 576). Sie liefern aber keine Reaktion, wenn sie auf die Haut oder die Schleimhäute von Säugern wie Menschen, Hunden, Katzen, Pferden, Rindern, Schweinen, Kaninchen, Meerschweinchen und Mäusen aufgebracht werden.

**[0009]** Die Bedeutung eines hohen Molekulargewichts für die Wirksamkeit von Hyaluronsäure in der Behandlung von Arthritis wird von Balazs (US-Patent Nr. 4 141 973) und in einer Veröffentlichung von Howard und McIlraith (siehe The Compendium, 15 (3), März 1993) unterstrichen, die mehrere klinische Untersuchungen zusammenfassen, die durchgeführt worden waren, um den wirksamsten Molekulargewichtsbereich von Hyaluronsäure zu bestimmen, die intraartikulär eingespritzt wird, um traumatische Arthritis in Pferden zu behandeln. Die Schlussfolgerung aus diesen Untersuchungen besteht darin, dass Hyaluronsäure mit einem Molekulargewicht von weniger als  $1 \times 10^6$  nicht so wirksam wie Hyaluronsäure mit einem Molekulargewicht oberhalb dieses Wertes ist. In jüngerer Zeit behaupteten Della Valle und Mitautoren (US-Patent Nr. 5 166 331), dass es für Hyaluronsäure bzw. deren Salze zwei unterschiedliche pharmakologisch aktive Molekulargewichtsbereiche gibt. Diese Fraktionen werden getrennt (voneinander gereinigt) verwendet und als 50 000 bis 100 000 (Hylastin) und 500 000 bis 730 000 (Hylectin) definiert. Hylastin wird zur Verwendung bei der Wundheilung vorgesehen, während Hylectin zur Verwendung bei Augenoperationen vorgesehen wird.

**[0010]** Während Balazs (US-Patent Nr. 4 141 973), Schultz (US-Patent Nr. 4 808 576) und Della Valle (US-Patent Nr. 5 166 331) alle die Verwendung von hoch gereinigter Hyaluronsäure vorsehen und Balazs (US-Patent Nr. 4 141 973) die Fraktionen verwirft, die Hyaluronsäure oder deren Salze mit Molekulargewichten von weniger als 750 000 enthalten; während Della Valle (US-Patent Nr. 5 166 331) Verunreinigungen mit Molekulargewichten von weniger als 30 000 verwirft und keine Hyaluronsäure mit Molekulargewichten zwischen 100 000 und 500 000 verwendet, somit also die Verwendung von klar definierten Molekulargewichten von Hyaluronsäure für eine lokale oder Okulare Verwendung vorsieht; und während Schultz die Verwendung von Hyaluronsäure mit einem Molekulargewicht zwischen  $1,2 \times 10^6$  und  $4,0 \times 10^6$  in lokalen Formulierungen bevorzugt, haben wir entdeckt, dass alle Molekulargewichte komplexer Kohlenhydrate wie der Hyaluronsäuren oder deren Salze und alle Reinheiten dieser Verbindungen in oralen oder mukosalen Zubereitungen für die Behandlung zahlreicher Krankheiten und Zustände nützlich sind.

**[0011]** In den jüngsten Untersuchungen an Hyaluronsäure wird die Behandlung verschiedener Krebstypen mit sehr grossen Dosen dieses Makromoleküls erörtert (Falk, WO 97/40841). In der Anmeldung von Falk wird vorgeschlagen, dass die Dosen für eine Person von 70 kg über 750 mg, vorzugsweise über 1 g liegen sollten. Solche Dosen werden nach der Diagnose intermittierend gegeben und weder als vorbeugendes Mittel noch zur Verabreichung in niedrigen Dosen empfohlen. Ausserdem ist es klar, dass das Natriumhyaluronat von Falk rein genug sein muss, um injiziert zu werden, obwohl die orale Verabreichung zusätzlich zur intravenösen Einspritzung verwendet wird.

**[0012]** Die Adhäsionskaskade wurde zuerst in den frühen 1990er Jahren beschrieben. In einer Zusammenfassung von Adams und Shaw (The Lancet, 343, 2. April 1994) wird die Adhäsionskaskade, die stimuliert wird, wenn Trauma auftritt, in die vier aufeinander folgenden Schritte der Anbindung, Auslösung, starken Adhäsion und Motilität unterteilt. Die Wechselwirkungen der Anbindung werden von einer Familie dreier lectin-artiger, Kohlenhydrat bindender Moleküle (Selectins) vermittelt. Diese Wechselwirkungen sind stark genug, um zu bewirken, dass die Leukozyten, statt frei durch die Blutgefässe zu fließen, an den Wänden dieser Gefässe entlang zum Ort des Traumas rollen, aber nicht stark genug, um die Bewegung dieser Leukozyten zu verlangsamen. Die Auslösungsreaktion wird durch Faktoren wie Cytokine stimuliert und durch Adhäsionsmoleküle, die Integrine genannt werden, vermittelt. Die Integrine werden selbst nicht gut an das Epithel gebunden. Wenn sie

aktiviert worden sind, fördern die Integrine aber eine starke Adhäsion der Leukozyten an der Epitheloberfläche. Leukozyten werden an die Epithelzellen über ihre Rezeptorplätze wie CD44, CD31 usw. gebunden. Während der starken Adhäsion ist die Wechselwirkung dieser Integrine mit ihren Liganden auf der Oberfläche der Leukozyten für ein Anhalten der Bewegung und für eine Abflachung der Leukozyten verantwortlich. Schliesslich ermöglicht es ein Prozess unter Mitwirkung von VCAM-1 und LFA-1 sowie anderen solchen Integrinen, dass sich die Leukozyten zwischen den endothelialen Zell-Zell-Verbindungen hindurch und in das traumatisierte Gewebe hinein bewegen. Die Ansammlung von Leukozyten am Ort des Traumas erzeugt Entzündungen, denen dann Schmerzen oder andere Spätfolgen nachfolgen.

**[0013]** Die vorliegende Erfindung beruht auf der Voraussetzung, dass komplexe Kohlenhydrate, darunter – aber nicht ausschliesslich – die Glykosaminoglykane, an die Rezeptorplätze auf den Leukozyten gebunden werden und dabei deren Fähigkeit blockieren, an die Blutgefässwände anzubinden, somit also die Motilität hemmen und die Adhäsionskaskade unterbrechen.

**[0014]** Die metastatische Kaskade ist der Adhäsionskaskade sehr ähnlich. Es ist vorgeschlagen worden, dass Tumorzellen aller Typen CD44-Rezeptorplätze auf ihrer Oberfläche besitzen. Diese CD44-Rezeptorplätze sind anscheinend, indem sie ähnlich wie die Rezeptorplätze auf den Leukozyten funktionieren, an der Metastase beteiligt, indem sie die Tumorzellen an die Blutgefässwand anbinden und die Motilität zur Verfügung stellen, die für die Bewegung von einem Platz zu einem anderen Platz im Säugerkörper erforderlich ist. Wiederum besteht die Voraussetzung der vorliegenden Erfindung darin, dass komplexe Kohlenhydrate, darunter – aber nicht ausschliesslich – die Glykosaminoglykane, an die Rezeptorplätze auf Tumorzellen gebunden werden und deren Fähigkeit blockieren, an die Blutgefässwände anzubinden, sowie die Motilität hemmen, was dann weiter das Potential für Metastase unterbricht.

**[0015]** Eine koronare Kaskade ist jüngst im Harvard Health Letter (Seiten 4–5, Dezember 1999) beschrieben worden. Diese Kaskade führt zur Entwicklung von Herzerkrankungen und Herzschlag, indem sie Plaquebildung in den Blutgefässen verursacht. Die Theorie beruht auf der Voraussetzung, dass auf den Blutgefässwänden stabile und instabile Plaques erzeugt werden. Die instabilen Plaques besitzen „Schwärme von T-Zellen und Makrophagen“, die Entzündungen verursachen und diese Plaques instabil machen. Angeblich senden die T-Zellen an die Makrophagen ein Signal, ein Protein freizusetzen, das Gewebefaktor genannt wird und „ausströmt, dem zirkulierenden Blut begegnet, Plättchen anzieht und die Bildung eines Gerinnsels auslöst, das die Arterie rasch blockiert“. Es wird angenommen, dass die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung die Makrophagen daran hindern, in die instabilen Plaques einzudringen, und somit Herzerkrankungen und Herzschlag verhüten und behandeln.

**[0016]** Es ist unerwartet, dass komplexe Kohlenhydrate der vorliegenden Erfindung oral oder mukosal in niedrigen Dosen verabreicht werden können, um die verschiedenen Kaskaden zu hemmen und dadurch ein so breites Spektrum von Erkrankungen und Zuständen zu verhüten bzw. zu behandeln.

#### Gegenstände und Zusammenfassung der Erfindung

**[0017]** Obwohl an keine Theorie gebunden, bezieht sich die Erfindung auf eine pharmazeutische Zusammensetzung mit komplexen Kohlenhydraten zur Verhütung und Behandlung von Erkrankungen, die mit den Adhäsions- und metastatischen Kaskaden verbunden sind, wobei die Zusammensetzung wiederholt oral oder mukosal angewendet wird und komplexe Kohlenhydrate als den alleinigen Wirkstoff umfasst.

**[0018]** Konkreter beschreibt die Erfindung einen Mechanismus, durch den Entzündungen einschliesslich damit verbundener Erkrankungen und Zustände, Tumorstadium, Tumormetastase und/oder Allergien und allergiebezogene Krankheiten verhütet oder behandelt werden können.

**[0019]** Es versteht sich, dass diese Erfindung die Verhütung und Behandlung zahlreicher Erkrankungen und Zustände beschreibt, darunter – aber nicht ausschliesslich – Gelenkentzündung (Osteoarthritis und rheumatoide Arthritis), Magenschleimhautentzündung, Dickdarmentzündung, Speiseröhrentzündung, Bronchitis, Halsschmerzen, Mandelentzündung, Sehnenentzündung, Fibromyalgie, Sonnenbrand, Verbrennungen, Kiefergelenks(TMJ: temporomandibular joint) beschwerden, Zahnschmerzen, mit Allergien und Überempfindlichkeit verbundener Juckreiz, Giftsumach, Asthma, Anaphylaxie, Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS), mit Herzerkrankungen und Herzschlag verbundene Plaquebildung, verstärkter Abbau von Rückenmarksnerven nach Rückenmarksverletzungen, postoperative Adhäsionsbildung, postoperative Narbenbildung, Wundheilung, Wundliegen, Ganglienbildung, Alzheimersche Krankheit, HIV, Krebs, Diabetes, Hautprobleme wie Akne, Schuppenflechte, Falten und sogar Haarausfall.

**[0020]** Eine solche Verhütung und Behandlung werden erreicht, indem komplexe Kohlenhydrate ohne ätherische Öle Säugern oral oder mukosal in einer solchen Menge und Anzahl von Anwendungen verabreicht werden, dass die Zielerkrankung bzw. der Zielzustand wirksam verhütet bzw. behandelt wird. Es wird vorgeschlagen, dass sich diese Verhütung bzw. Behandlung aus der Blockade der Adhäsion-, metastatischen oder koronaren Kaskaden ergibt.

**[0021]** Die Zufuhr dieser Verbindungen zum Ort des Traumas wird durch eine orale Verabreichung der Verbindungen erreicht, wobei die Verbindungen unbeschichtet oder mit Schutzstoffen für die orale Verabreichung wie Hydrogelen, Carbopolen usw. beschichtet sind, und wobei die komplexen Kohlenhydrate die einzigen Wirkstoffe sind (z.B. ohne die Gegenwart eines ätherischen Öls (ätherischer Öle) als ein Wirkstoff), und/oder durch eine mukosale Verabreichung, wobei die komplexen Kohlenhydrate die einzigen Wirkstoffe sind (z.B. ohne die Gegenwart eines ätherischen Öls (ätherischer Öle) als ein Wirkstoff).

**[0022]** Die mukosale Verabreichung umfasst, ohne darauf beschränkt zu sein, das Aufbringen der Verbindungen auf die Schleimhäute der Nase, der Augen, des Mundes, des Rachens, des Zahnfleisches, der Mandeln, der Augen, der Speiseröhre, des Magens, des Dickdarms, des Mastdarms, der Scheide oder auf andere Schleimhäute.

**[0023]** Ein weiterer Vorteil dieser Erfindung besteht darin, dass ultrareine oder gereinigte komplexe Kohlenhydrate nicht verwendet werden müssen. Daher sind komplexe Kohlenhydrate von kosmetischer oder Nahrungsmittelreinheit zur Verwendung für die Verhütung oder Behandlung der obigen Erkrankungen oder Zustände annehmbar, wenn sie oral oder mukosal angewendet werden. Die bevorzugten komplexen Kohlenhydrate dieser Erfindung sind Mucopolysaccharide (Glykosaminoglykane) einschliesslich Hyaluronsäure und deren Salze, Sulfate oder Abkömmlinge, Chondroitinsulfat und dessen polysulfatierte Formen, Salze oder Abkömmlinge, Sialyl Lewis X und dessen Salze oder Abkömmlinge, Heparin und dessen Sulfate, Salze oder Abkömmlinge, Dermatan und dessen Sulfate, Salze oder Abkömmlinge, Kerstin und dessen Salze, Sulfate und Abkömmlinge sowie Kombinationen der oben genannten Stoffe. Die am meisten bevorzugten komplexen Kohlenhydrate sind Hyaluronsäure einschliesslich ihrer Salze, Sulfate, Ester oder Abkömmlinge, Chondroitinsulfate einschliesslich der polysulfatierten Formen, niedermolekulares Heparin einschliesslich seiner Salze, Sulfate und Abkömmlinge, Sialyl Lewis X einschliesslich seiner Salze und Abkömmlinge sowie Kombinationen der oben genannten Stoffe.

**[0024]** Eine zusätzliche Entdeckung besteht darin, dass komplexe Kohlenhydrate aller Grössen in dieser Erfindung wirksam sind. Daher sind Glykosaminoglykane einschliesslich Chondroitinsulfat, Heparin und Hyaluronsäuren mit Molekulargewichten von weniger als 1000, zwischen 500 000 und 4 000 000 sowie über 4 000 000 wirksam und nicht reaktiv.

**[0025]** Zusätzlich besteht eine Entdeckung darin, dass Makromoleküle (Moleküle mit einem Molekulargewicht von mehr als 1000) mukosal ohne Mithilfe eines Verabreichungssystems absorbiert werden können und dass die mukosal absorbierten Makromoleküle in niedrigen Dosen wirksam sind.

**[0026]** Schliesslich ist entdeckt worden, dass die Adhäsionskaskade, die durch Trauma, ein Allergen oder einen anderen auslösenden Mechanismus stimuliert wird, der zur Ansammlung von Leukozyten am Ort des Traumas oder am Ort der Auslösung führt, durch Verabreichung der komplexen Kohlenhydrate dieser Erfindung blockiert werden kann.

**[0027]** Daher ist unerwartet gefunden worden, dass ätherische Öle, wenn sie mit komplexen Kohlenhydraten einschliesslich von Polysacchariden, Oligosacchariden, sialylierten Zuckern, Glykosaminoglykanen oder sogar mit für die Adhäsion- oder metastatischen Kaskaden spezifischen monoklonalen Antikörpern formuliert werden, die oben erwähnten Erkrankungen und Zustände bei lokaler, oraler oder mukosaler Anwendung wirksam behandeln können.

**[0028]** Weder die komplexen Kohlenhydrate allein noch die ätherischen Öle allein liefern bei lokaler Verabreichung (z.B. lokal, wie in der vorliegenden Anwendung verwendet, also nicht oral oder mukosal) am Ort der Schmerzen und Entzündung eine bedeutsame verhütende oder therapeutische Wirkung. Wenn in den hierin beschriebenen Mischungen kombiniert, ergibt sich aber eine eindeutige therapeutische Wirkung, die innerhalb von 30 Minuten nach Anwendung spürbar ist.

**[0029]** Noch unerwarteter ist entdeckt worden, dass die komplexen Kohlenhydrate allein oral oder mukosal ohne die ätherischen Öle angewendet werden können, um eine noch bessere Reaktion (Verhütung oder Be-

handlung) mit einer kleineren Dosis zu erzielen.

**[0030]** Diese Erfindung erstreckt sich auch auf eine Zusammensetzung von Stoffen, die komplexe Kohlenhydrat-Makromoleküle als den einzigen Wirkstoff umfasst (z.B. ohne die Gegenwart eines ätherischen Öls (ätherischer Öle) als ein Wirkstoff) und oral oder mukosal angewendet wird, um die Adhäsion-, metastatischen oder koronaren Kaskaden zu hemmen und somit zahlreiche damit in Verbindung stehende Erkrankungen und Zustände zu verhüten bzw. zu behandeln.

**[0031]** Wie hierin verwendet, bedeutet „Makromoleküle“ ein beliebiges Molekül mit einem Molekulargewicht von mehr als 1000. Säuger, wie hierin verwendet, umfasst Menschen, Hunde, Katzen, Pferde, Rinder, Schweine, Kaninchen, Meerschweinchen, Mäuse und alle anderen Säugetiere.

#### Eingehende Beschreibung der Erfindung

**[0032]** Wie oben erörtert, liegen keine früheren Untersuchungen vor, in denen die Verwendung komplexer Kohlenhydrate als einziger Wirkstoff (d.h. ohne die Gegenwart eines ätherischen Öls (ätherischer Öle) als ein Wirkstoff) bei oraler oder mukosaler Verabreichung insbesondere in niedrigen Dosen zur Verhütung und Behandlung von Krankheiten beschrieben worden wäre, die mit den Adhäsions-, metastatischen und koronaren Kaskaden verbunden sind. Unter niedrigen Dosen wird von 0,00005 mg/kg bis 50 mg/kg, bevorzugt von 0,005 mg/kg bis 40 mg/kg und stärker bevorzugt von 0,05 mg/kg bis 20 mg/kg verstanden. Die Erkrankungen und Zustände, die erfindungsgemäss verhütet oder behandelt werden können (z.B. mit einer Zusammensetzung unter Verwendung des vorliegenden Wirkstoffs (komplexes Kohlenhydrat) ohne ätherisches Öl (ätherische Öle)), umfassen, ohne darauf beschränkt zu sein, Gelenkentzündung (Osteoarthritis und rheumatoide Arthritis), Magenschleimhautentzündung, Dickdarmentzündung, Speiseröhrentzündung, Bronchitis, Halsschmerzen, Mandelentzündung, Sehnenentzündung, Fibromyalgie, Kopfschmerzen einschliesslich Migränen, Bauchspeicheldrüsenentzündung, Scheidenentzündung, Hämorrhiden, Sonnenbrand, Verbrennungen, TMJ, Zahnschmerzen, Zahnfleischentzündung, Zahnfäule, postoperative Schmerzen, Regelschmerzen, Anaphylaxie, Schmerzen vor oder während der Niederkunft, mit Allergien und Überempfindlichkeit verbundenen Juckreiz, Giftsumach, Asthma, Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS), mit Herzerkrankungen und Herzschlag verbundene Plaquebildung, verstärkten Abbau von Rückenmarksnerven nach Rückenmarksverletzungen, postoperative Adhäsionsbildung, postoperative Narbenbildung, fehlende Wundheilung, Wundliegen, Reizung von Nervenbündeln, Ganglienbildung, Alzheimersche Krankheit, HIV, Krebs, Diabetes, Hautprobleme wie Akne, Schuppenflechte, Falten und sogar Haarausfall.

**[0033]** Schliesslich beschreibt die Erfindung eine Verwendung zur Verringerung der Spätfolgen von Trauma in gereiztem oder entzündetem Gewebe von Säugern durch orale oder mukosale Anwendung eines komplexen Kohlenhydrats oder seines Gemischs als einziger Wirkstoff (z.B. ohne die Gegenwart eines ätherischen Öls (ätherischer Öle) als ein Wirkstoff).

**[0034]** Zustände, die für eine solche Verhütung oder Behandlung besonders zugänglich sind, sind u.a., ohne darauf beschränkt zu sein, gereizte oder entzündete Muskeln, verkrampfte Muskeln, entzündete Sehnen, Fibromyalgie, geschwollene und schmerzende Gelenke, gequetschte Gewebe, müde Füsse, allergische Zustände der Haut, andere allergische Zustände wie Schuppenflechte, Asthma, Anaphylaxie, ADHS, offene Wunden, Wundliegen, Verbrennungen, Sonnenbrand, entzündete Magen- oder Darmschleimhaut (Gastritis, Kolitis), Zahnbeschwerden, entzündete Bronchien oder entzündete Speiseröhrenschleimhaut, entzündete Nervenbündel (Ganglien), nach Operationen oder Trauma gebildete Adhäsionen, postoperative Schmerzen, Schmerzen während oder nach der Niederkunft, auf Venen oder Arterien gebildete Plaques, die zu Herzerkrankungen und Herzschlag führen, mit der Alzheimerschen Krankheit verbundene Entzündungen, Tumorbildung und Tumormetastase.

**[0035]** Ein bedeutsamer Vorteil dieser Erfindung besteht darin, dass komplexe Kohlenhydrate von pharmazeutischer Reinheit nicht erforderlich sind. In der Erfindung werden bevorzugt komplexe Kohlenhydrate von kosmetischer oder Nahrungsmittelreinheit verwendet. Solche komplexen Kohlenhydrate können von beliebigen Quellen gewonnen werden, solange die Quelle nicht von unerwünschten zufälligen Verunreinigungen (krankheitserregenden Viren, Bakterien, Pilzen, Parasiten usw.) befallen ist. Zum Beispiel kostet Hyaluronsäure kosmetischer Reinheit, die eine niedrige Reinheit besitzt (bis zu 5 % Verunreinigungen wie Proteine, Nucleinsäuren, Teichonsäuren und Endotoxine enthält), ungefähr \$2000 pro kg, während hochreine Hyaluronsäure pharmazeutischer Reinheit, wie sie für die Injektion in Säuger verlangt wird, mindestens \$100 000 pro kg kostet und weniger als 0,5 % Verunreinigungen enthält. Komplexe Kohlenhydrate wie Mucopolysaccharide niedriger Reinheit können mit bis zu 5 % (Gew./Vol.) Proteinen, 5 % (Gew./Vol.) Nucleinsäuren, 1 % (Gew./Vol.) Teichon-

säuren, 5 % (Gew./Vol.) Lipiden, Hyaluronsäurefraktionen von < 30 000 (sowohl von Balazs, US-Patent Nr. 4 141 973, als auch von Della Valle, US-Patent Nr. 5 166 331, als reaktiv definiert), 5 % (Gew./Vol.) Endotoxinen und anderen kleinen Molekülen verunreinigt sein. Vorzugsweise bedeutet "niedrige Reinheit" bis zu etwa 5 % an Verunreinigungen, stärker bevorzugt etwa 0,6 bis 5 % Verunreinigungen, noch stärker bevorzugt etwa 1 bis 5 % Verunreinigungen enthaltend. Diese bewirken Reaktionen, wenn sie in die Augen von Affen oder Gelenke von Pferden injiziert werden, aber verursachen keine Reaktionen, wenn sie auf die Haut von Säugern aufgebracht oder solchen Säugern oral oder mukosal verabreicht werden. Da die pharmazeutischen Zusammensetzungen dieser Erfindung oral oder mukosal angewendet werden, erzeugen diese Verunreinigungen keine nachteiligen Reaktionen (z.B. eine Reizung oder Blasenbildung der Haut). Ausserdem wären die Kosten prohibitiv, wenn nur bestimmte Molekulargewichtsbereiche der Hyaluronsäure oder ihrer Salze ausgewählt und verwendet werden müssten. Tatsächlich wird das Vorliegen multipler Molekulargewichtsfractionen in Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung für die Wirksamkeit bevorzugt.

**[0036]** Um Freiheit von verunreinigenden Mikroorganismen zu gewährleisten, können die Formulierungen dieser Erfindung Konservierungsmittel enthalten, die in Nahrungsmitteln oder topischen Zubereitungen zulässig sind. Zulässige Konservierungsmittel sind, ohne darauf beschränkt zu sein, Methyl- und Propylparaben, Propylenglykol, Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA), Sorbit, Ascorbinsäure, Sorbat und Sorbinsäure, Benzoesäure sowie ein jegliches anderes annehmbares Konservierungsmittel sowie deren Gemische. Konservierungsmittel, die in oralen oder mukosalen Formulierungen nicht erlaubt wären, sind u.a. die bekannten Krebserreger wie Formaldehyd, Phenol, Glutaraldehyd sowie für Säuger toxische Alkohole (z.B. Isopropylalkohol, Propylalkohol und denaturierter Alkohol).

**[0037]** Alle Molekulargewichtsbereiche komplexer Kohlenhydrate sind in Formulierungen dieser Erfindung wirksam. Zum Beispiel haben sich Hyaluronsäuren mit einem Molekulargewicht von weniger als 1000, von 1000 bis 30 000, von 100 000 bis 500 000, von mehr als 1 000 000 oder von mehr als 4 000 000 als wirksam erwiesen. Es wurde gefunden, dass komplexe Kohlenhydrate und insbesondere Glykosaminoglykane mit niedrigeren Molekulargewichten (z.B. weniger als 50 000 und bevorzugt weniger als 30 000) schneller wirken als solche mit hohen Molekulargewichten (z.B. mehr als 1 000 000). Die hochmolekularen Glykosaminoglykane liefern aber eine länger anhaltende Wirkung. Es wird angenommen, dass letztere Makromoleküle durch Enzyme im Körper in kleinere Moleküle aufgespaltet werden. Daher erfolgt eine längere Freisetzung der aktiveren kleineren Moleküle, was eine längere Wirkungsdauer liefert. Daher enthalten die bevorzugten Formulierungen ein Gemisch von nieder- und hochmolekularen komplexen Kohlenhydraten.

**[0038]** Komplexe Kohlenhydrate, Polysaccharide, Glykosaminoglykane oder ihre Abkömmlinge, die an Leukozytenrezeptorplätze und/oder Selectine, Integrine oder irgendwelche andere Rezeptorplätze binden, die in den Mechanismus eingebunden sind, durch den sich Leukozyten zu Orten von Trauma bewegen oder die die Metastase von Tumoren ermöglichen, und die im gebundenen Zustand dazu dienen, einen beliebigen der Schritte der Adhäsion- oder metastatischen Kaskaden zu hemmen, wären in solchen pharmazeutischen Zusammensetzungen nützlich. Solche Verbindungen können von beliebigen Quellen erhalten werden. Sie können aus Hahnenkämmen extrahiert werden (US-Patent Nr. 4 141 973), durch die Fermentation von Bakterien erzeugt werden (US-Patent Nr. 4 782 046) oder aus Luftröhren, Haut, Nabelschnüren usw. extrahiert werden und brauchen nur rein genug zu sein, um als Kosmetika verwendet zu werden, indem sie bei lokaler Anwendung keine Reaktionen erzeugen. Zu diesen Molekülen gehören, ohne darauf beschränkt zu sein, Polysaccharide, Glykosaminoglykane wie Hyaluronsäure und deren Abkömmlinge oder Salze (Genzyme, Lifecore Biomedicals, Meiji Seika Kaisha, Ltd.), Chondroitinsulfate A, B oder C oder deren Abkömmlinge (Sigma Chemical Company), Keratansulfat und dessen Abkömmlinge (Sigma Chemical Company), Heparin oder Heparinsulfat und deren Abkömmlinge (Sigma Chemical Company, Rhone Poulenc Rorer Pharmaceuticals), Dermatansulfat und dessen Abkömmlinge (Sigma Chemical Company), Mannane und deren Abkömmlinge (Sigma Chemical Company), Acemannan (Carrington Laboratories) und dessen Abkömmlinge, Auszüge der Aloe vera Pflanze und deren Abkömmlinge (Aloe vera-Gelkonzentrat, geliefert von Lily of the Desert, Irving TX) und bestimmte sialylierte Zucker wie Trifucosyllacto-N-hexaose und Sialyl Lewis X (Oxford Glycosystems). Die aufgeführten Quellen sind nur beispielhaft und stellen keine Beschränkungen der Erfindung dar.

**[0039]** Eine bevorzugte Ausführungsform dieser Erfindung besteht darin, dass zumindest zwei Molekulargewichtsbereiche komplexer Kohlenhydrate in die pharmazeutische Zusammensetzung einbezogen werden. Zumindest eine sollte aus einem niedrigen Molekulargewichtsbereich (von 1000 bis < 50 000 (z.B. 49 000)), die andere aus einem höheren Molekulargewichtsbereich (von 100 000 bis 500 000 oder > 1 000 000) stammen. Solche komplexen Kohlenhydrate können ein Gemisch von zwei oder mehr als zwei verschiedenen Typen komplexer Kohlenhydrate sein. Zum Beispiel könnte das eine komplexe Kohlenhydrat, das die hochmolekulare Fraktion liefert, aus der Gruppe von Hyaluronsäure und Mannanen ausgewählt werden, während ein anderes

komplexes Kohlenhydrat in der gleichen pharmazeutischen Zusammensetzung, das die niedermolekulare Fraktion liefert, ein zweites Polysaccharid oder ein sialylierter Zucker sein kann, die aus der Gruppe von Chondroitinsulfat, Keratansulfat, Heparin, Heparinsulfat, Dermatansulfat, Acemannan, Sialyl Lewis X und Hexaosen ausgewählt werden.

**[0040]** Eine stärker bevorzugte Ausführungsform würde ein Gemisch von mindestens zwei Polysacchariden in der pharmazeutischen Zusammensetzung umfassen. Eines dieser Polysaccharide wäre aus einem niedrigen Molekulargewichtsbereich von unter 30 000 (z.B. 1000 bis 29 000), das andere Polysaccharid wäre aus einem hohen Molekulargewichtsbereich von über 1 000 000. Eine noch stärker bevorzugte Ausführungsform dieser Erfindung umfasst ein Gemisch aus gleichen Teilen zumindest zweier Polysaccharide. Eines der Polysaccharide wäre aus einem niedrigen Molekulargewichtsbereich (unter 30 000). Das zweite Polysaccharid wäre eine hochmolekulare Hyaluronsäure oder deren Salz oder Abkömmling (über 1 000 000).

**[0041]** Die am meisten bevorzugte Ausführungsform dieser Erfindung umfasst gleiche Mengen von zwei oder mehr als zwei Molekulargewichtsbereichen von Hyaluronsäure oder deren Salzen oder Abkömmlingen. Eine solche Zusammensetzung würde zum Beispiel eine Hyaluronsäure oder deren Salz oder Abkömmling mit einem niedrigen Molekulargewicht von weniger als 30 000 in Kombination mit einer Hyaluronsäure oder deren Salz oder Abkömmling mit einem hohen Molekulargewicht von mehr als 1 000 000 umfassen.

**[0042]** Wenn Heparin verwendet wird, ist es von Vorteil, niedermolekulares Heparin zu verwenden, da es sich als frei von antikoagulierender Wirkung erwiesen hat. Es wird aber erwartet, dass hochmolekulares Heparin bei oraler oder mukosaler Verabreichung in niedermolekulares Heparin aufgespaltet wird.

**[0043]** Komplexe Kohlenhydrate, die wir konkret in erfolgreichen pharmazeutischen Zusammensetzungen verwendet haben, sind u.a. Heparin, Hyaluronsäure, Chondroitinsulfat, Dermatansulfat, Keratansulfat und Acemannan (Wirkstoff von Aloe Vera).

**[0044]** Die oralen Formulierungen der vorliegenden Erfindung können jegliche komplexen Kohlenhydrate allein oder in Kombinationen enthalten, ohne dass ätherisches Öl als ein Wirkstoff zugegen ist, wobei die Formulierung in einer Form verabreicht wird, die aus der Gruppe von Flüssigkeit, Emulsion, Aufschlammung, Creme, Salbe, Gel, Schaum, Feststoff, Pulver oder Gummi ausgewählt wird. Es wird in Betracht gezogen, dass die Flüssigkeit zu einem Getränk oder einer Getränkemischung, einem Nahrungsmittel hinzugegeben werden, Teil eines Softdrinks, anderen Typs eines kohlenstoffhaltigen Getränks oder Ergänzungsgetränks sein, als ein Mundwasser verwendet oder zu einem Mundwasser hinzugegeben werden, als eine Zahnpaste, ein Gurgelwasser oder ein Spray verwendet werden, einem Vaporiser hinzugegeben werden, als flüssiger Kern eines Gummis oder eines Halsbonbons oder in irgendeiner anderen Form so verwendet werden könnte, dass die Wirksamkeit des komplexen Kohlenhydrats bewahrt bleibt. Eine Gelform könnte ein Gel beinhalten, das durch den Mund, auf das Zahnfleisch, auf die Zunge, unter die Zunge, auf die Augen, auf die Nase, auf den Bereich der Scheide oder auf die Scheide oder auf den Mastdarm angewendet wird. Ein Schaum könnte auf Wunden, den Mund, das Zahnfleisch, die Scheide oder irgendeine andere Schleimhaut aufgegeben werden. Ein Feststoff kann in Nahrungsmittel, Leckereien wie Bonbons oder Leckereien für Tiere, einen Kaugummi, einen löslichen Gummi, eine Pastille, Kapseln, Tabletten, lösliche Tabletten, Suppositorien oder irgendeine andere Form eingearbeitet werden, die der Wirksamkeit der komplexen Kohlenhydrate nicht schaden würde.

**[0045]** Weitere Zusatzstoffe können den genannten oralen Formulierungen zugegeben werden, um den Geschmack und die Annehmbarkeit zu verbessern oder das Aroma zu verstärken. Zum Beispiel könnten Leckereien für Pferde Zucker enthalten, oder eine Flüssigkeit oder ein Gel könnten auf einen Zuckerwürfel aufgegeben werden. Leckereien für Hunde können Leber- oder Hefearoma enthalten.

**[0046]** Die gleichen Formulierungen, die für die orale Verwendung erwähnt worden sind, können für eine mukosale Verabreichung der komplexen Kohlenhydrate verwendet werden. Die einzige Einschränkung besteht darin, dass die Formulierung über eine Zeitdauer von mindestens einigen Sekunden mit einer Schleimhautoberfläche in Berührung bleiben muss, vorzugsweise über eine Zeitdauer zwischen fünf und zehn Sekunden.

**[0047]** Obwohl die komplexen Kohlenhydrate zu Nahrungsmitteln hinzugegeben werden können, die dann gebacken werden, wird bevorzugt, sie nach Ende des Backvorgangs auf die Oberfläche des Nahrungsmittels aufzugeben. Dadurch wird die höchste Aktivität bewahrt.

**[0048]** Es wird in Betracht gezogen, die komplexen Kohlenhydrate der vorliegenden Erfindung zu Nahrungsmittelergänzungen hinzuzugeben, um deren Wirksamkeit zu erhöhen. Zum Beispiel könnte ein Gemisch von



komplexen Kohlenhydraten und von Zink, Zinkgluconat, Zinkgluconat-Glycin für eine wirksamere Behandlung von Halsschmerzen und Erkältungen verwendet werden. Ein Gemisch der komplexen Kohlenhydrate dieser Erfindung mit Capsaisin kann eine noch wirksamere Behandlung für Gelenkschmerzen und -schwellungen liefern. Der Zusatz von Vitaminen, Mineralien und anderen Nahrungsmittelzusätzen kann eine Erhöhung der Nahrungsmittelaktivität durch die komplexen Kohlenhydrate liefern.

**[0049]** Die vorliegende Erfindung hat sich in der Behandlung aller Arten von Entzündungen, Schmerzen und/oder Juckreiz, die mit der zuvor definierten und beschriebenen Adhäsionskaskade verbunden sind, als besonders wirksam erwiesen. Sie wird für die Behandlung von Muskel- und Gelenkentzündungen und -schmerzen, die aus Sportverletzungen herrühren, für die Behandlung von Entzündungen und Schmerzen, die mit Gelenk- und Schleimbeutelentzündungen verbunden sind, sowie für die Linderung von Schmerzen, die oft als „müde Füße“ bezeichnet werden, für die Linderung von Entzündungen (Ödemen) in den Gliedmassen, die von Diabetes herrühren, für die Linderung von Entzündungen und Schmerzen zusätzlich zur Wundheilung bei Wundliegen, das aus Kreislaufschwäche bei Zuckerkranken oder bettlägerigen Patienten herrührt, für die Behandlung von Entzündungen und Juckreizen der Haut, die von allergischen Reaktionen wie Giftsumach und Insektenbissen bzw. -stichen herrühren, für die Behandlung von Entzündungen und Schmerzen, die mit Sehnenentzündung verbunden sind, für die Behandlung von Entzündungen und Schmerzen, die mit Muskelkrämpfen verbunden sind, für die Hemmung von posttraumatischen oder postoperativen Kontusionen und Entzündungen bei sofortiger Anwendung, für die Auflösung von bereits gebildeten Kontusionen, für die Wundheilung bei oberflächlichen Schnitten und Schürfungen sowie für eine Wundheilung mit verringerter Narben- und Adhäsionsbildung nach Operationen, für die Behandlung entzündlicher Hautzustände wie Akne oder Schuppenflechte sowie für die Behandlung von trockener Haut, Verbrennungen und Sonnenbrand bevorzugt.

**[0050]** Die jüngsten Theorien zur Erklärung von Herzinfarkt und Herzschlag (Harvard Health Letter, Seiten 4 und 5, Dezember 1999, und Science, 285, Seiten 595–599, 23. Juli 1999) beinhalten den Ausbruch von instabilen Plaques, die sich als mit T-Zellen und Makrophagen (Entzündungen erzeugenden Leukozyten) infiltriert erwiesen haben, womit diese Krankheitssyndrome mit der Adhäsionskaskade verknüpft werden. Daher wird erwartet, dass Herzerkrankungen (Herzinfarkte und Herzschlag) mit den komplexen Kohlenhydraten dieser Erfindung verhütet und behandelt werden können. Daher wird erwartet, dass die komplexen Kohlenhydrate dieser Erfindung für die Verhütung und/oder Behandlung von Herzerkrankungen verwendet werden können. Zum Beispiel wird in Betracht gezogen, dass Hyaluronsäure, deren Salze oder Abkömmlinge täglich als ein Vorbeugungsmittel gegen Herzerkrankungen und/oder Herzschlag eingenommen werden könnten. Mengen von 1 mg bis 20 mg pro Tag würden erwartetermassen Herzerkrankungen und Herzschlag verhüten. Diese Mengen könnten oral eingenommen werden. Vorzugsweise würden sie mukosal aufgenommen. Wechselweise könnte ein Gemisch von Hyaluronsäure und Chondroitinsulfat täglich für die Verhütung von Herzerkrankungen und Herzschlag eingenommen werden. Wiederum würde die tägliche Dosis erwartetermassen weniger als insgesamt 100 mg betragen. Wiederholte niedrige Dosen sind zwischen 0,0001 mg und 100 mg demonstriert worden.

**[0051]** Die jüngste Theorie zur Erklärung der bedeutsamen neurologischen Degeneration, die bei der Alzheimerschen Krankheit auftritt, beinhaltet eine wesentliche entzündliche Komponente (Science, 286, Seiten 2352–2355, 17. Dezember 1999), die zur Adhäsionskaskade in Beziehung zu stehen scheint. Daher wird erwartet, dass die komplexen Kohlenhydrate dieser Erfindung verwendet werden können, um die Alzheimersche Krankheit zu verhüten und/oder zu behandeln. Zum Beispiel wird in Betracht gezogen, dass Hyaluronsäure, deren Salze oder Abkömmlinge täglich als ein Vorbeugungsmittel gegen die Alzheimersche Krankheit eingenommen werden könnten. Mengen von 1 mg bis 20 mg pro Tag würden erwartetermassen die bei der Alzheimerschen Krankheit auftretende Degradation verhüten. Diese Mengen könnten oral eingenommen werden. Vorzugsweise würden sie mukosal aufgenommen. Wechselweise könnte ein Gemisch von Hyaluronsäure und Chondroitinsulfat täglich zur Verhütung der Alzheimerschen Krankheit eingenommen werden. Wiederum würde die tägliche Dosis erwartetermassen weniger als insgesamt 100 mg betragen.

**[0052]** Die jüngste Theorie zur Erklärung der bedeutsamen neurologischen Degeneration, die nach Rückenmarksverletzungen auftritt, die zu irreparabler Lähmung führen, ist ein Angriff durch die Leukozyten, die zum Ort des Traumas eilen (Adhäsionskaskade), um bei der Reparatur des traumatisierten Bereichs zu helfen, aber stattdessen die Enden der Nerven im Rückenmark reizen und abbauen, was deren mögliche Wiederausrichtung und partielle oder volle Reparatur hemmt. Es wird erwartet, dass die von Rückenmarksverletzungen herrührende Lähmung wirksam durch Verwendung der komplexen Kohlenhydrate dieser Erfindung verhütet oder behandelt werden könnte. Da der Patient möglicherweise nicht in der Lage ist, eine orale Medizin einzunehmen, kann in diesem Fall das Medikament mukosal unter Verwendung von Suppositorien (rektal oder vaginal) verabreicht werden. Die Dosis muss möglicherweise höher sein, nämlich im Bereich von 100 bis 1000 mg pro

Tag. Erwartetermassen würden gleichzeitig Medikamente verabreicht, die bei der Reparatur der Nerven mit-helfen.

**[0053]** Die hierin beschriebene Erfindung ist zur Verwendung bei allen Säugern bestimmt, darunter – aber nicht beschränkt auf – Menschen, Hunde, Katzen, Pferde, Rinder, Schweine, Schafe, Ziegen usw.

**[0054]** Die Erfindung wird weiter durch die folgenden Beispiele veranschaulicht, aber soll dadurch nicht ein-geschränkt werden.

#### Beispiel 1,

**[0055]** Hochmolekulare (> 750 000) Hyaluronsäure kosmetischer Reinheit von Meiji Seika Kaisha Ltd. wurde zu einer Konzentration von 1,1 bis 1,5 % (Gew./Vol.) in destilliertem/deionisiertem Wasser (DI) aufgelöst. Diese Lösung wurde mit einem hohen pH-Wert und einer hohen Temperatur behandelt, um das Molekulargewicht auf unter 30 000 abzubauen. Diese Behandlung bestand darin, den pH-Wert der Lösung auf 11,0 zu erhöhen und die Hyaluronsäure während mindestens vier Stunden bei 37 bis 60 °C zu rühren. Die Viskosität einer einpro-zentigen Lösung, bei 37 °C mit einem Cannon-Manning-Viskosimeter gemessen, sank im Ergebnis dieser Be-handlung von > 1000 c/s auf < 10 c/s. Diese Hyaluronsäure wurde durch Verdünnung mit DI-Wasser auf 1,0 % (Gew./Vol.) eingestellt. Gleiche Anteile der 1,0-%igen Hyaluronsäurelösung wurden auf 10 Gefässe von je 100 ml verteilt. Verschiedene ätherische Öle wurden in einer Konzentration von 2,0 % (Vol./Vol.) zu jedem Ge-fäss hinzugefügt. Die sich ergebenden Aufschlammungen wurden während zwei bis drei Stunden bei Zimmer-temperatur gerührt. Die folgenden ätherischen Öle wurden in diesem Versuch geprüft: Rosmarinöl, Teebaumöl, Kampferöl, Wintergrünöl, Eukalyptusöl, Zimtöl, Salbeiöl, Jojobaöl, Citronenöl und Nelkenöl. Alle ätherischen Öle wurden von LorAnne Oils bezogen. Alle Zubereitungen wurden während 14 Tagen bei 4 °C aufbewahrt, wonach sie bezüglich ihrer Aufschlammungseigenschaften und Sterilität bewertet wurden. Die Aufschläm-mungseigenschaften wurden visuell bewertet, während die Sterilität bewertet wurde, indem ein Muster von 0,1 ml auf eine Blutagarplatte aufgebracht, die Platte während sieben Tagen bei 37 °C inkubiert und die Platten auf die Anwesenheit von Kolonien inspiziert wurden.

**[0056]** Teebaumöl, Eukalyptusöl und Kampferöl lieferten die besten Aufschlammungen. Diese Aufschläm-mungen blieben stabil, während sich die anderen auftrennten, indem das Öl entweder ausfiel oder zur Ober-fläche der Hyaluronsäurelösung aufstieg.

**[0057]** Jede Aufschlammung wurde erneut vermischt und in gleichen Anteilen von je 10 ml auf 25-ml-Gefässe verteilt. Fünf Patienten mit lokalisierten chronischen Schmerzbeschwerden wurde je ein Gefäss jeder Zuberei-tung über eine Zeitdauer von zwei Monaten gegeben. Nach Verwendung der ersten Zubereitung wurden sie bezüglich der Wirksamkeit, Sicherheit (Entwicklung von Ausschlägen oder anderen abträglichen Reaktionen), Aufstreichbarkeit/Anfühlen und Geruch befragt. Die Wirksamkeit wurde auf einer Skala von 1 bis 5 bewertet, wobei 5 die höchste Wirksamkeit (grösste Linderung ihres Zustands) war. Sicherheit wurde durch Notieren ab-träglicher Wirkungen bewertet. Aufstreichbarkeit wurde auf einer Skala von 1 bis 3 bewertet, wobei 3 der beste Wert war. Geruch wurde auf einer Skala von 1 bis 3 bewertet. Angenehm wurde als 3 definiert, während un-angenehm mit 0 bewertet wurde. An diesem Punkt wurde ihnen die zweite Zubereitung zur Bewertung gege-ben. Die dritte bis elfte Zubereitung wurde in der gleichen Weise bewertet. Die elfte Zubereitung enthielt Hy-aluronsäure ohne ätherische Öle. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

**[0058]** Die Interviews waren mit allen Patienten insofern positiv, als sie alle eine unmittelbare Linderung in-nerhalb von fünf Minuten nach Anwendung der lokalen Zubereitungen meldeten. Zwei meldeten Linderung in-nerhalb von 30 Sekunden der Behandlung. Keiner der Patienten meldete, dass Hyaluronsäure allein wirksam war. Keiner der Patienten meldete unerwünschte Reaktionen. Die Aufstreichbarkeit war nicht ideal, und die meisten Patienten klagten darüber, dass die Aufschlammung zu dünn und schwierig anzuwenden war. Sie wa-ren aber darüber erfreut, dass die Zubereitungen nicht ölig waren. Der Geruch der Zubereitungen war allge-mein angenehm. Nur Teebaumöl und Salbeiöl führten zu „unangenehmen“ Kommentaren. Alle Patienten be-merkten, dass innerhalb weniger Minuten nach der Anwendung kein Restgeruch zu spüren war, obwohl die Zubereitungen bei Anwendung einen Geruch hatten.

**[0059]** Die medizinischen Beschwerden der in dieser Untersuchung behandelten Patienten waren:

1. Chronische Knieschmerzen/-schwellungen nach Knieoperation wegen Knorpelweichung
2. Chronische Knieschmerzen/-schwellungen im Ergebnis eines Knorpelrisses
3. Chronische Schmerzen/Schwellungen im ersten und zweiten Finger der rechten Hand, als Gelenkent-zündung diagnostiziert

4. Chronische Fusschmerzen (nicht diagnostiziert)
5. Chronische Schmerzen im linken Daumen/Handgelenk nach plastischer Chirurgie

**[0060]**

TABELLE 1

Bewertung von Kombinationen ätherischer Öle mit niedermolekularer Hyaluronsäure

Öl	Wirksamkeit	Sicherheit	Aufstreichbarkeit	Geruch
Rosmarin	5	Keine Reaktionen	2	3
Teebaum	5	Keine Reaktionen	2	1,7
Kampfer	4	Keine Reaktionen	1	3
Wintergrün	5	Keine Reaktionen	2	3
Eukalyptus	5	Keine Reaktionen	1,7	3
Zimt	4	Keine Reaktionen	2	3
Salbei	4	Keine Reaktionen	1,7	1
Jojoba	4	Keine Reaktionen	1,7	1,7
Citrone	3	Keine Reaktionen	1,7	2
Nelke	4	Keine Reaktionen	1,7	3
keines*	0	Keine Reaktionen	2	3

\* Kontrolle: nur Hyaluronsäure, aber keine ätherischen Öle enthaltend  
Keine Reaktionen: keine Reaktionen von den Patienten beobachtet  
Ergebnisse für Wirksamkeit, Aufstreichbarkeit und Geruch sind über fünf Antworten gemittelt.

Beispiel 2

**[0061]** Hochmolekulare (> 750 000) Hyaluronsäure kosmetischer Reinheit wurden von Meiji Seika Kaisha Ltd. bezogen. Sie wurde zu einer Konzentration von 1,0 % (Gew./Vol.) in destilliertem/deionisiertem Wasser (DI) aufgelöst. Die Viskosität dieser Lösung betrug > 1000 c/s bei 37 °C, das Molekulargewicht lag bei über 750 000. Gleiche Anteile der 1,0-%igen Hyaluronsäurelösung wurden auf 10 Gefässe von je 100 ml verteilt. Verschiedene ätherische Öle wurden in einer Konzentration von 2,0 % (Vol./Vol.) zu jedem Gefäss hinzugefügt. Die sich ergebenden Aufschlämmungen wurden während zwei bis drei Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Die folgenden, von LorAnne Oils bezogenen ätherischen Öle wurden in diesem Versuch geprüft: Rosmarinöl, Teebaumöl, Kampferöl, Wintergrünöl, Eukalyptusöl, Zimtöl, Salbeiöl, Jojobaöl, Citronenöl und Nelkenöl. Alle Zubereitungen wurden während 7 Tagen bei 4 °C aufbewahrt, wonach sie mit den in Beispiel 1 beschriebenen Prozeduren bezüglich ihrer Aufschlammungseigenschaften und Sterilität bewertet wurden. Alle Öle blieben wegen der Viskosität der Hyaluronsäure aufgeschlänmt. Alle Zubereitungen erschienen steril. Jede Aufschlammung wurde erneut vermischt und in gleichen Anteilen von je 10 ml auf 25-ml-Gefässe verteilt. Die gleichen fünf Patienten mit lokalisierten chronischen Schmerzbeschwerden, die die Zubereitungen im Beispiel 1 bewertet hatten, bewerteten diese Zubereitungen. Zu der gleichen Zeit, da sie die Gefässe im Beispiel 1 erhielten, wurde ihnen das entsprechende Gefäss aus diesem Beispiel gegeben. Sie wurden angewiesen, die beiden Zubereitungen mit dem gleichen ätherischen Öl (durch Zahlen identifiziert) zu vergleichen. Nach Verwendung der ersten Zubereitung wurden sie bezüglich der Wirksamkeit, Sicherheit (Entwicklung von Ausschlägen oder anderen abträglichen Reaktionen), Anfühlen (Aufstreichbarkeit) und Geruch befragt. Die Wirksamkeit wurde auf einer Skala von 1 bis 5 bewertet, wobei 5 die höchste Wirksamkeit (grösste Linderung des Zustands) war. Sicherheit wurde durch Notieren abträglicher Wirkungen bewertet. Aufstreichbarkeit wurde auf einer Skala von 1 bis 3 bewertet, wobei 3 der beste Wert war. Geruch wurde auf einer Skala von 1 bis 3 bewertet. Angenehm wurde als 3 definiert, während unangenehm mit 0 bewertet wurde. An diesem Punkt wurde ihnen die zweite Zubereitung zur Bewertung gegeben. Die dritte bis elfte Zubereitung wurde in der gleichen Weise bewertet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Alle in dieser Tabelle gezeigten Zahlen sind gemittelte Antworten.

**[0062]** Die Patienten zeigten an, dass 45 bis 60 Minuten nötig waren, damit eine signifikante Wirkung auftrat, obwohl diese Zubereitungen ebenso wirksam waren wie die Zubereitungen in Beispiel 1. Sie zeigten aber auch

an, dass die Wirkung vier bis acht Stunden anhielt. Die Wirksamkeit der Zubereitungen in Beispiel 1 schien nur eine bis drei Stunden anzuhalten. Allen Patienten gefiel die Aufstreichbarkeit der Zubereitungen in Beispiel 2. Ausser dem Kampferöl liessen sich alle glatt aufstreichen und hinterliessen eine Haut, die sich weich anfühlte. Das Kampferöl schien rasch absorbiert zu werden, wodurch eine Haut hinterlassen wurde, die sich trocken anfühlte. Wiederum wurden keine nachteiligen Reaktionen notiert.

**[0063]** Die Beschwerden der Patienten in dieser Untersuchung waren:

1. Chronische Knieschmerzen/-schwellungen nach Knieoperation wegen Knorpelerweichung
2. Chronische Knieschmerzen/-schwellungen im Ergebnis eines Knorpelrisses
3. Chronische Schmerzen/Schwellungen im ersten und zweiten Finger der rechten Hand, als Gelenkentzündung diagnostiziert
4. Chronische Fusschmerzen (nicht diagnostiziert)
5. Chronische Schmerzen im linken Daumen/Handgelenk nach plastischer Chirurgie

**[0064]**

TABELLE 2

Bewertung einer Kombination ätherischer Öle mit hochmolekularer Hyaluronsäure

Öl	Wirksamkeit	Sicherheit	Aufstreichbarkeit	Geruch
Rosmarin	4	Keine Reaktionen	3	3
Teebaum V	4	Keine Reaktionen	3	1,7
Kampfer	3	Keine Reaktionen	2	3
Wintergrün	4	Keine Reaktionen	3	3
Eukalyptus	4	Keine Reaktionen	3	3
Zimt	2	Keine Reaktionen	3	3
Salbei	2	Keine Reaktionen	3	1
Jajoba	3	Keine Reaktionen	3	1,7
Citronen	2	Keine Reaktionen	3	2
Nelke	2	Keine Reaktionen	3	3
keines*	0	Keine Reaktionen	3	3

\* Kontrolle: nur Hyaluronsäure, aber keine ätherischen Öle enthaltend  
Ergebnisse für Wirksamkeit, Aufstreichbarkeit und Geruch sind über fünf Antworten gemittelt.

Beispiel 3

**[0065]** Eine 1-%ige (Gew./Vol.) Lösung von Dermatansulfat (Chondroitinsulfat B, bezogen von Sigma Chemical Co.) wurde mit DI-Wasser zubereitet. Die Viskosität dieser Zubereitung betrug < 10 c/s. Das Molekulargewicht betrug 15 000. Diese Zubereitung wurde 1:1 mit der in Beispiel 2 beschriebenen 1,0-%igen (Gew./Vol.) Lösung hochmolekularer Hyaluronsäure vermischt. Fünf gleiche Anteile von je 30 ml wurden in Gefässe verteilt. Dem ersten Anteil wurden 2,0 % (Vol./Vol.) Rosmarinöl zugesetzt. Den Gefässen 2 bis 4 wurden entweder Eukalyptusöl, Wintergrünöl oder Teebaumöl zugesetzt (alle von LorAnne Oils bezogen). Dem fünften Gefäss wurden keine ätherischen Öle zugesetzt. Alle Zubereitungen wurden während 7 Tagen bei 4 °C aufbewahrt, wonach sie bezüglich ihrer Aufschlammungseigenschaften bewertet wurden. Alle Öle blieben wegen der Viskosität der Hyaluronsäure aufgeschlämmt. Jede Aufschlammung wurde erneut vermischt und in gleichen Anteilen von je 10 ml auf 25-ml-Gefässe verteilt. Drei Patienten mit Beschwerden über chronische Schmerzen/Schwellungen erhielten je ein Gefäss von jeder Zubereitung zur Bewertung. Sie wurden ersucht, Wirksamkeit, Sicherheit, Aufstreichbarkeit und Geruch zu vergleichen. Die gleichen Werteskalen wie in Beispielen 1 und 2 wurden für die Bewertung dieser Parameter verwendet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 aufgeführt.

**[0066]** Die allgemeine Antwort bestand darin, dass alle Zubereitungen Linderung innerhalb von fünf Minuten lieferten und dass diese Linderung bis zu sechs Stunden anhielt. Auch die Aufstreichbarkeit war für alle Patienten völlig annehmbar. Es scheint, dass diese Kombination wirksamer als die in Beispiel 1 beschriebene Zubereitung niedrigeren Molekulargewichts ist, indem sie sowohl eine raschere als auch eine länger anhaltende

Schmerzlinderung lieferte. Die Kontrollzubereitungen, die nur die ätherischen Öle enthielten, lieferten keine Linderung und waren bezüglich der Aufstreichbarkeit nicht annehmbar. Die Kontrolle, die nur die Dermatansulfat- und Hyaluronsäurekomponenten enthielt („keines“), war unwirksam.

**[0067]** Die Beschwerden dieser Patienten waren:

1. Chronische Schmerzen im linken Bein, von diagnostizierter Osteoarthritis der linken Hüfte herrührend
2. Chronische Genickschmerzen, von diagnostizierter Stenose und von Knochenspombildung herrührend, die eine Operation verlangen
3. Chronisch müde Füße (Patient ganztätig auf Betonfussboden auf den Beinen)

**[0068]**

TABELLE 3

Vergleich von Gemischen mit Dermatansulfat, hochmolekularer Hyaluronsäure und verschiedenen ätherischen Ölen

Öl	Wirksamkeit	Sicherheit	Aufstreichbarkeit	Geruch
Rosmarin	5	Keine Reaktionen	3	3
Eukalyptus	5	Keine Reaktionen	3	3
Wintergrün	5	Keine Reaktionen	3	3
Teebaum	5	Keine Reaktionen	3	1,7
keines*	0	Keine Reaktionen	3	3
nur Rosmarin**	0	Keine Reaktionen	0	3
Wintergrünöl**	0	Keine Reaktionen	0	3
Teebaumöl**	0	Keine Reaktionen	0	1,7

\* Kontrolle: nur Dermatansulfat und Hyaluronsäure, aber keine ätherischen Öle enthaltend  
 \*\* Enthält nur das aufgeführte ätherische Öl, aber keine Hyaluronsäure  
 Zahlenwerte für Wirksamkeit, Aufstreichbarkeit und Geruch sind über drei Antworten gemittelt.

Beispiel 4

**[0069]** Der folgende Versuch wurde ausgeführt, um zu ermitteln, ob eine Kombination einer hoch- und einer niedermolekularen Mischung eines Salzes der Hyaluronsäure ähnliche Ergebnisse wie die in Beispiel 3 beschriebenen liefern würde. Hochmolekulare (> 750 000) Hyaluronsäure kosmetischer Reinheit (bezogen von Meiji Seika Kaisha Ltd.) wurde wie in Beispiel 2 zubereitet. Die Konzentration dieser Lösung wurde auf 1,0 % (Gew./Vol.) eingestellt. Die Viskosität dieser Lösung bei 37 °C betrug > 1000 c/s, das Molekulargewicht betrug > 750 000. Niedermolekulare Hyaluronsäure kosmetischer Reinheit (von der gleichen Bezugsquelle) wurde wie in Beispiel 1 beschrieben zubereitet. Die anfallende Hyaluronsäurelösung wurde durch Verdünnung mit DI-Wasser auf 1,0 % (Gew./Vol.) eingestellt. Gleiche Volumina der hochmolekularen und der niedermolekularen Hyaluronsäurelösung wurden vermischt und in gleiche Anteile von 50 ml aufgeteilt. Dem ersten Anteil wurden 2,0 % (Vol./Vol.) Rosmarinöl zugesetzt. Den Gefässen 2 bis 4 wurde entweder Eukalyptusöl, Wintergrünöl oder Teebaumöl zu je 2,0 % (Vol./Vol.) zugesetzt. Dem fünften Gefäss wurden keine ätherischen Öle zugesetzt. Alle Zubereitungen wurden während 7 Tagen bei 4 °C aufbewahrt, wonach sie bezüglich ihrer Aufschlammungseigenschaften bewertet wurden. Alle Öle blieben wegen der Viskosität der Hyaluronsäurelösung aufgeschlammmt. Jede Aufschlammung wurde erneut vermischt und in gleiche Anteile von je 10 ml aufgeteilt. Drei Patienten mit Beschwerden über chronische Schmerzen/Schwellungen erhielten je ein Gefäss von jeder Zubereitung zur Bewertung. Sie wurden ersucht, Wirksamkeit, Sicherheit, Aufstreichbarkeit und Geruch zu vergleichen. Die gleichen Werteskalen wie in Beispielen 1 bis 3 wurden für die Bewertung verwendet. Wiederum sind die Ergebnisse als Mittelwerte der drei Antworten aufgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 aufgeführt.

**[0070]** Die allgemeine Antwort bestand darin, dass alle Zubereitungen Linderung innerhalb von fünf Minuten lieferten und dass diese Linderung bis zu sechs Stunden anhielt. Auch die Aufstreichbarkeit war für alle Patienten völlig annehmbar. Es scheint, dass diese Kombination ebenso wirksam wie ein Gemisch aus niedermolekularem Dermatansulfat und hochmolekularer Hyaluronsäure ist, indem sie sowohl eine raschere als auch eine länger anhaltende Schmerzlinderung lieferte. Die Kontrollzubereitungen, die nur die Hyaluronsäure ent-

hielten („keines“), lieferten keine Linderung. Die Kontrollzubereitungen, die nur ätherische Öle (Teebaumöl oder Wintergrünöl) enthielten, lieferten keine Linderung.

**[0071]** Die Patienten sagten allgemein aus, dass die Zubereitungen bei der Anwendung nicht ölig waren, eine Eigenschaft, die von allen geschätzt wurde. Auch sagten alle Patienten aus, dass kein Restgeruch vorhanden war, d.h. wenige Minuten nach der Anwendung kein Geruch wahrgenommen werden konnte, obwohl bei der lokalen Anwendung etwas Geruch vorhanden ist.

**[0072]** Die Beschwerden dieser Patienten waren:

1. Chronische Schmerzen im linken Bein, von diagnostizierter Osteoarthritis der linken Hüfte herrührend
2. Chronische Genickschmerzen, von diagnostizierter Stenose und von Knochenspornbildung herrührend, die eine Operation verlangen
3. Chronisch müde Füße (Patient ganztätig auf Betonfussboden auf den Beinen)

**[0073]**

TABELLE 4

Bewertung einer Mischung aus hoch- und niedermolekularen Hyaluronsäuren

Öl	Wirksamkeit	Sicherheit	Aufstreichbarkeit	Geruch
Rosmarin	5	Keine Reaktionen	3	3
Eukalyptus	5	Keine Reaktionen	3	3
Wintergrün	5	Keine Reaktionen	3	3
Teebaum	5	Keine Reaktionen	3	1,7
keines*	0	Keine Reaktionen	3	3
Teebaum**	0	Keine Reaktionen	0	1
Wintergrün**	0	Keine Reaktionen	0	3

\* Kontrolle: nur Hyaluronsäure, aber keine ätherischen Öle enthaltend  
 \*\* Enthält nur das aufgeführte ätherische Öl, aber keine Hyaluronsäure  
 Ergebnisse für Wirksamkeit, Aufstreichbarkeit und Geruch sind über drei Antworten gemittelt.

#### Beispiel 22

**[0074]** Einer 55-jährigen Frau, von der bekannt war, dass sie sehr empfindlich auf Giftsumach reagiert, wurde eine mukosale Zusammensetzung zur Verfügung gestellt, die ein Gemisch aus hoch- und niedermolekularem Natriumhyaluronat enthielt (wie in Beispiel 4 beschrieben), aber dem keine Öle hinzugefügt worden waren. Sie hatte anderen dabei geholfen, Holz zu fällen, und bemerkt, dass eine Ranke von Giftsumach um einen der Stämme gewunden war, den sie auf ihren nackten Armen trug. Nach beendeter Holzfällung begann sie mit der oralen Einnahme der Hyaluronatzubereitung. Über eine Zeitdauer von fünf Tagen nahm sie 10 mg am Morgen und 10 mg am Abend ein. Vierundzwanzig Stunden nach ihrem Kontakt bemerkte sie zwei punktförmige Pusteln auf ihren Armen. Diese breiteten sich nie aus und verschwanden mit dem dritten Tag. Es ist aus diesem Beispiel offensichtlich, dass orale Glykosaminoglykane die Entwicklung einer allergischen Reaktion wie einen durch Giftsumach verursachten Ausschlag verhindern können.

#### Beispiel 23

**[0075]** Ein 18-jähriges Mädchen litt an chronischer Fibromyalgie an Gesicht und Hals. Dieser Zustand hatte während etwa fünf Jahren bestanden. Es gab nichts, was Linderung für ihren Zustand verschafft hätte. Ihr wurde zur oralen Verwendung eine Formulierung gegeben, die ein Gemisch von hoch- und niedermolekularem Natriumhyaluronat (zubereitet gemäss Beispiel 4) enthielt. Sie nahm zweimal täglich (vormittags und nachmittags) 10 mg. Sie meldete, dass ihre Symptome nach nur einem Tag verschwanden. Sie hat die gleiche Dosis während weiterer sechs Monate genommen und meldete kein Wiederauftreten ihrer Fibromyalgie. Daher ist ein Zustand, der in der Vergangenheit unbehandelbar geblieben war, mit den Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung behandelbar.

## Beispiel 24

**[0076]** Ein neunjähriger Knabe, der an ernststen Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) litt, die durch Turrets Syndrom kompliziert waren, und der mit wenig Erfolg mittels Diätkontrolle behandelt wurde, erhielt ein Muster der in Beispiel 23 verwendeten Mischung. Er nahm 10 mg am Morgen und 10 mg am Abend, indem er die Lösung als ein Mundwasser benutzte (für etwa 10 bis 20 Sekunden im Munde behielt und dann schluckte). Seine Eltern führten sehr genaue Aufzeichnungen über seine Aktivität und bemerkten, dass seine ADHS voll unter Kontrolle waren und er keine Ticks erlitt, während er das Natriumhyaluronat nahm. An dem einen Tag, als er vergessen hatte, seine Morgendosis zu nehmen, hatte er einen Rückfall seiner Ticks und wurde fast unkontrollierbar. Innerhalb von 15 Minuten nach Einnahme der verpassten Dosis wurde er aber ruhig und wieder normal. Dieser Knabe blieb während zweier Monate völlig unter Kontrolle. Dies ist nie zuvor beobachtet worden, auch nicht, wenn er Ridlin nahm. Er hatte die Einnahme von Ridlin wegen Problemen mit Nebenwirkungen 1,5 Jahre zuvor abgesetzt. Das Natriumhyaluronat hat keine nachteiligen Reaktionen oder Nebenwirkungen erzeugt.

## Beispiel 25

**[0077]** Ein sechzig Jahre alter Mann und eine 55 Jahre alte Frau (Bruder und Schwester), die jeden Sommer die ersten Male an der Sonne regelmässig einen schweren Sonnenbrand erlitten, hatten oral Natriumhyaluronatgel für die Behandlung von Schmerzen eingenommen, die mit einer Bandscheibenstenose (beim Mann) bzw. chronischer Osteoarthritis in beiden Knien (bei der Frau) verbunden waren. Die Schmerzen von den unter Behandlung befindlichen Zuständen waren durch täglich zweimalige Einnahme von 5 bis 10 mg unter vollständiger Kontrolle. Das Natriumhyaluronatgel wurde hergestellt, indem Natriumhyaluronat (Collaborative Laboratories Inc.) in einer 1-%igen Konzentration hinzugefügt wurde. Diese Zubereitung hatte ein Molekulargewicht von über 1 000 000. Das Gel wurde mit einer Tropfflasche direkt auf die Zunge gegeben. Die beiden gingen zusammen in Ferien und verbrachten während fünf Tagen die meiste Zeit unter strahlender Sonne in einem Boot. Sie benutzten keinen Sunblocker. In jedem der vorangegangenen Jahre hatten sie ernste Beschwerden durch Sonnenbrand nach dem ersten Tag an der Sonne. Dieses Mal bemerkten beide nach Ablauf von fünf Tagen, dass sie keinen Sonnenbrand und keine Beschwerden hatten und eine schöne Bräunung entwickelten. Es wird angenommen, dass die Zubereitung dieser Erfindung den Sonnenbrand verhütete und Bräunung ermöglichte.

## Beispiel 26

**[0078]** Ein 60 Jahre alter Mann, der an Darmkrebs litt, war nicht in der Lage gewesen, seine Kolostomie zu ertragen, und bat seinen Chirurgen darum, die Därme wieder zu verbinden. Er lehnte eine Chemotherapie ab, verlangte aber eine gemäss dieser Erfindung hergestellte Zubereitung. Ihm wurde eine Formulierung von Natriumhyaluronat (Collaborative Laboratories Inc.) gegeben, die mit einer Mischung von Molekulargewichten des Hyaluronats (wie in Beispiel 4) zubereitet worden war. Als er mit der Anwendung der Hyaluronatzubereitung begann, lag sein CEA bei 70,1. Er nahm das Hyaluronat dreimal täglich mukosal in einer Dosis von 10 mg, und nach sechsmonatiger Behandlung war sein CEA auf 4,1 abgefallen. Er hatte keine anderen Behandlungen. Dieser Patient hatte auch seit 15 Jahren an Polymyositis gelitten. Dafür hatte er täglich 50 mg Prednison genommen, ohne viel Linderung zu erfahren. Er meldete, dass er nach einwöchiger Anwendung der Hyaluronatzubereitung eine völlige Linderung der durch seine Polymyositis verursachten Schmerzen verspürte. Nach sechs Monaten konnte er sein Prednison auf 5 mg pro Tag reduzieren. Sein Arzt berichtete, dass die Symptome seiner Polymyositis verschwunden sind.

## Beispiel 27

**[0079]** Durch Mischen von 100 g vorgesüsster Gummibasis mit 10 g eines 1-%igen hochmolekularen (> 1 000 000) Natriumhyaluronats (Collaborative Laboratories Inc.) und 2 ml 100-%igen Pfefferminzöls wurde ein Gummi hergestellt. Der Gummi wurde während etwa 10 Sekunden in einer Mikrowelleneinheit erhitzt, bis er weich genug war, um das Glykosaminoglykan und das ätherische Öl einzukneten. Alle Komponenten wurden zusammen geknetet, bis eine Paste entstanden war. Puderzucker wurde dieser Paste hinzugefügt, bis die Konsistenz ausreichte, um in Streifen geschnitten zu werden und somit einen Kaugummi zu erzeugen. Beim Kauen löste sich dieser Gummi innerhalb von etwa 5 Minuten auf und wurde verwendet, um die Schmerzen und Entzündungen von Halsschmerzen, Speiseröhrenentzündung, Mandelentzündung, Magenschleimhautentzündung, Kopfschmerzen und Gelenkentzündung zu behandeln. In allen Fällen meldeten die behandelten Individuen, dass der Gummi in der Behandlung ihres Zustandes bzw. ihrer Erkrankung wirksam war.

**[0080]** Ein leichter kaubarer Gummi kann erzeugt werden, indem Vehikel hinzugefügt werden, die eine Eindickung bewirken. Auch komplexe Kohlenhydrate allein (d.h. ohne ätherisches Öl bzw. ätherische Öle) können in den verschiedenen Formulierungen verwendet werden, um die oben beschriebenen Zustände auch in den oben erwähnten Verabreichungssystemen zu behandeln. Letztere Zusammensetzung aus einem oder mehreren Glykosaminoglykanen kann allein oder in Kombination mit anderen mukosal oder oral sicheren Medikamenten oder Verbindungen verwendet werden, um ähnliche Ergebnisse zu erzielen.

#### Beispiel 28

**[0081]** Eine 54 Jahre alte Frau, die an chronischer Osteoarthritis beider Knie und Lendenspondylose litt, versuchte, die Schmerzen in ihren Knien und Lenden durch Verwendung von Napralan (500 mg, b.i.d.), Pycnogenol (100 mg, b.i.d.), Glucosamin (750 mg, b.i.d.) und Chondroitinsulfat (1000 mg, b.i.d.) zu kontrollieren. Selbst bei diesem Regime war ungefähr alle sechs Monate Depomedrol in den Lenden erforderlich. Diese Person litt an mit der Spondylose verbundenem Ischias und an schweren Schmerzen und Schwellungen in beiden Knien, insbesondere im linken Knie, was ein merkliches Hinken (linkes Knie) verursachte. Röntgen zeigte, dass in den beiden Knien kein Knorpel verblieben war. Sie wurde gefragt, was passiert, wenn sie das Glucosamin und das Chondroitinsulfat nicht nahm. Sie antwortete, dass sie dann fast nicht zu gehen in der Lage war und gewiss nicht leicht Treppen hinabsteigen konnte. Wenn das Pycnogenol ebenfalls von ihrer Diät gestrichen wurde, gab sie an, dass sie die Schmerzen kaum aushalten konnte. Sie berichtete ferner, dass sie auch ein aktives Magengeschwür hatte, das durch Einnahme von vier Pepcid AC pro Tag kontrolliert wurde. Anfänglich wurde dieser Patientin gesagt, das Chondroitinsulfat und Glucosamin abzusetzen und 1,0 ml b.i.d. eines flüssigen 1-%igen Natriumhyaluronats (10 mg) eines ungefähren Molekulargewichts von 500 000 bis 1 000 000 einzunehmen. Einen Tag nach Beginn dieses Regimes (ohne das Chondroitinsulfat und Glucosamin) berichtete die Patientin, sich viel besser zu fühlen. Sie meldete, dass sie keine Knieschmerzen hatte und ihr Ischias verschwunden war. Diese Patientin hat das Regime fortgesetzt und ist in der Lage gewesen, auch das Pycnogenol abzusetzen. Die Patientin meldete eine überraschende Verbesserung ihrer Beweglichkeit. Nach zweijähriger Einnahme des Natriumhyaluronats ist sie in der Lage, mit dem Fahrrad zu trainieren, ohne Hinken zu gehen und leicht Treppen zu steigen. Unerwarteterweise ist diese Patientin auch in der Lage gewesen, das Pepcid AC abzusetzen, und hatte keine Verschlimmerung ihres Magengeschwürs und ihrer Magenschleimhautentzündung. Nachfolgendes Röntgen ihres Magens hat eine Heilung ihres Geschwürs angezeigt. Es wird angenommen, dass das mukosale Glykosaminoglykan eine lindernde Wirkung auf das Magengeschwür geliefert hat, da sie innerhalb einer Woche nach Beginn der mukosalen Hyaluronsäure eine sofortige Verbesserung meldete. Sie war auch an diesem Zeitpunkt in der Lage, das Pepcid AC abzusetzen.

#### Beispiel 29

**[0082]** Die Patientin des Beispiels 28 hatte etwa 20 Jahre vor Teilnahme an diesem Experiment eine ausge dehnte Operation an ihrer linken Hand. Diese Operation erstreckte sich auf Entfernung eines signifikanten Teils der Gewebestruktur der Hand, einen Unterbauchlappen und eine Hauttransplantation. Sie entwickelte Adhäsionen auf den Sehnen der Hand und konnte diese Hand kaum benutzen, ehe sie die Zubereitung dieser Erfindung zu nehmen begann. Zu Beginn dieses Experiments war die Hand tatsächlich von Adhäsionsreizung derart geschwollen, dass die Struktur der Hand nicht zu erkennen war. Innerhalb von neun Monaten nach Beginn der mukosalen Hyaluronsäurebehandlung bemerkte sie, dass sie die Hand leicht zur Faust ballen konnte, dass die Schwellung der Hand nicht mehr existierte und dass die Struktur der Hand einschliesslich der Blutgefäße nun sichtbar geworden war. Schmerzen von der Reizung der Adhäsionen waren nicht mehr vorhanden. Eine Nachuntersuchung durch ihren plastischen Chirurgen zeigte, dass sich die Adhäsionen aufgelöst hatten. Der Chirurg war völlig überrascht – er hatte die Auflösung so ausgedehnter Adhäsionen nie beobachtet. Es ist offensichtlich, dass Zubereitungen dieser Erfindung bei oraler oder mukosaler Einnahme postoperative Adhäsionsbildung behandeln bzw. verhüten können.

#### Beispiel 30

**[0083]** Drei Patienten mit Osteoarthritis, rheumatoider Arthritis und Zahnschmerzen wurden mit Chondroitinsulfat behandelt, um zu ermitteln, ob niedrige Dosen oral oder mukosal verabreichter anderer komplexer Kohlenhydrate ähnliche Wirkungen wie Hyaluronsäure zeigen könnten. Die beiden Patienten mit Osteo- bzw. rheumatoider Arthritis hatten Chondroitinsulfat (1000 mg b.i.d.) und Glucosamin (500 mg b.i.d.) genommen und einen gewissen Erfolg gemeldet. Sie wurden angewiesen, diese Erzeugnisse abzusetzen und stattdessen die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung zu nehmen. Eine 5-%ige (Gew./Vol.) Lösung von Chondroitinsulfat (Infinity Laboratories Inc.) ohne ätherisches Öl wurde zubereitet. Diese wurde in 30-ml-Flaschen verteilt und mit der Anweisung an die drei Patienten abgegeben, 1,0 ml oral b.i.d. zu nehmen und vor dem Schlu-



cken während etwa 10 Sekunden im Mund zu halten. Dies stellte eine Dosis von 5 mg b.i.d. dar. Diese verschaffte eine Linderung innerhalb von 15 Minuten. Die Linderung hielt aber nur für drei bis vier Stunden an. Die Patienten meldeten, dass sie die Chondroitinlösung dreimal täglich nehmen mussten, um ihre Schmerzen zu behandeln. Nach zwei Monaten dieses Regimes wurde den beiden arbritischen Patienten ein Gemisch des 5-%igen Chondroitinsulfats mit 1-%iger hochmolekularer Hyaluronsäure gegeben. Sie wurden angewiesen, dieses Gemisch so oft wie erforderlich zu nehmen. Beide berichteten, dass dieses Produkt bei nur zweimal täglicher Einnahme wirksam war und die Wirkung acht bis zehn Stunden anhielt. Dies beweist, dass ein Gemisch von nieder- und hochmolekularen komplexen Kohlenhydraten wirksamer ist und dass bedeutend geringere Dosen (100 bis 1000-mal weniger) des Chondroitinsulfats als in den für diese Anwendungen derzeit verkauften festen oralen Formen für die wirksame Behandlung von Osteoarthritis und rheumatoider Arthritis erforderlich sind.

#### Beispiel 35

**[0084]** Eine 48 Jahre alte Sängerin, die so stark an chronischer Bronchitis (drei Monate) litt, dass sie nicht mehr singen konnte, erhielt eine Lösung mit einer Mischung einer nieder- und einer hochmolekularen Hyaluronsäure (hergestellt wie in Beispiel 4). Sie wurde angewiesen, fünf Tropfen morgens und abends zu nehmen und sie vor dem Verschlucken während etwa 10 Sekunden im Munde zu behalten. Dies stellte eine Dosis von zweimal täglich 5 mg (insgesamt 10 mg pro Tag) dar. Sie meldete, dass innerhalb von drei Tagen nach Beginn der oralen/mukosalen Hyaluronsäure ihre Nasennebenhöhlen sich ausgiebig zu entleeren begannen. Dies dauerte zwei Tage, wonach ihre Bronchitis verschwand. Sie nahm die Hyaluronsäure noch weitere 14 Tage und berichtete, dass ihre Bronchitis ausgeheilt und sie wieder zu singen in der Lage war.

#### Beispiel 36

**[0085]** Eine 46 Jahre alte Frau nahm mukosal verabreichtes, wie in Beispiel 4 zubereitetes Natriumhyaluronat zur Behandlung von Knochensporen ihrer Füße (Ballen und Ferse beider Füße). Sie arbeitete im Einzelverkauf und war täglich während acht Stunden auf Betonfussböden auf ihren Beinen. Sie berichtete, dass sie bei Einnahme von 10 mg zweimal pro Tag bequem arbeiten konnte.

**[0086]** Vor Einnahme der Hyaluronsäurezubereitung dieser Erfindung hatte diese Patientin einen Handchirurgen aufgesucht, um ein Ganglion an der Basis des Mittelfingers ihrer linken Hand zu entfernen. Es hatte Erbengröße und war während der letzten drei Jahre immer grösser geworden. Wegen ihrer Arbeitserfordernisse hatte sie keine Operation planen können. Nach dreimonatiger Einnahme der Hyaluronsäure dieser Erfindung bemerkte sie, dass das Ganglion verschwand. Fünf Monate nach Beginn der mukosalen Hyaluronsäure hatte sich das Ganglion völlig aufgelöst. Es scheint, dass entzündete Nervenbündel (Ganglien) mit den Zusammensetzungen dieser Erfindung behandelt und verhütet werden können.

**[0087]** Obwohl die Erfindung vorstehend zum Zweck der Veranschaulichung eingehend beschrieben worden ist, versteht es sich, dass solche Einzelheiten nur diesem Zweck dienen und Fachleute, soweit dies nicht durch die Ansprüche eingeschränkt wird, Variationen daran anbringen können, ohne vom Geist und Umfang der Erfindung abzuweichen.

### Patentansprüche

1. Pharmazeutische Zusammensetzung für orale oder mukosale Abgabe mit einer pharmakologisch wirksamen Menge zumindest eines aus der Gruppe von Glykosaminoglykanen ausgewählten, komplexen Kohlenhydrats als Wirkstoff, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Zusammensetzung mindestens ein Glykosaminoglykan enthält, das ein Molekulargewicht von über 1 000 000 Dalton besitzt, mit dem Vorbehalt, dass diese Zusammensetzung kein ätherisches Öl als Wirkstoff enthält, wobei die Zusammensetzung als Flüssigkeit, Gel, Lösung, Aufschlammung, Emulsion, Salbe, Creme, Feststoff, Pulver, Gummi oder Spray vorliegt und die Zusammensetzung weiter Teil eines Getränks, einer Getränkemischung, eines Softdrinks, eines Nahrungsmittels, eines Nahrungsergänzungsmittels, eines Mundwassers, einer Zahnpaste, eines Gurgelwassers, eines Rachensprays, eines Vaporisers, eines Kaugummis, eines löslichen Gummis, eines Halsbonbons, von Kapseln, Tabletten, löslichen Tabletten, Leckereien, Bonbons, eines Gels, eines Schaums, eines Pulvers oder von Suppositorien ist oder einem von diesen hinzugefügt ist.

2. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1, worin das zumindest eine komplexe Kohlenhydrat von geringer Reinheit ist, so dass es eine entzündliche Reaktion in einem Augentest am Eulenaffen erzeugen würde, aber keine nachteilige Reaktion erzeugen würde, wenn es auf die Haut oder Schleimhäute von

Säugetieren aufgebracht wird.

3. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 2, worin das zumindest eine komplexe Kohlenhydrat 0,6 bis 5 Gewichtsprozent an Verunreinigungen enthält.

4. Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, worin das komplexe Kohlenhydrat eine Hyaluronsäure oder deren Salz oder Abkömmling ist.

5. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, worin das Glykosaminoglykan aus der Gruppe von Hyaluronsäure, Heparin, Heparinsulfat, niedermolekularem Heparin, Dermatansulfat, Chondroitinsulfat, polysulfatiertem Glykosaminoglykan, Keratansulfat, deren Salzen und Abkömmlingen ausgewählt wird.

6. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, worin diese die benannten hochmolekularen komplexen Kohlenhydrate und zumindest ein niedermolekulares komplexes Kohlenhydrat mit einem Molekulargewicht im Bereich von 1000 bis weniger als 50 000 oder von 100 000 bis 500 000 Dalton enthält.

7. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 6, worin sich die hochmolekularen und niedermolekularen komplexen Kohlenhydrate in ihrer chemischen Struktur unterscheiden.

8. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 6, worin die hochmolekularen und niedermolekularen komplexen Kohlenhydrate von zwei Polymeren unterschiedlicher Grösse der gleichen komplexen Kohlenhydrate stammen.

9. Zusammensetzung nach Anspruch 2, worin das mindestens eine komplexe Kohlenhydrat niedriger Reinheit weniger als 98 Gewichtsprozent an Hyaluronsäure enthält.

10. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, worin der Wirkstoff in einer Menge von mindestens 0,01 % (Gew./Vol.), bevorzugt in einer Menge von mindestens 1 % (Gew./Vol.) vorliegt.

11. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, die in einer Gesamtkonzentration von 0,5 bis 3,0 % (Gew./Vol.) mindestens ein komplexes Kohlenhydrat enthält, das aus der Gruppe ausgewählt wird, die aus einer Mischung von hoch- und niedermolekularen Bereichen von Hyaluronsäure geringer Reinheit besteht.

12. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 11 zur Verwendung als ein Medikament zur prophylaktischen oder therapeutischen Anwendung durch orale oder mukosale Abgabe.

13. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 12 zur Verwendung als eine schmerzlindernde Zusammensetzung.

14. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 12 zur Verwendung als eine Tumoren verhütende oder behandelnde Zusammensetzung.

15. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 12 zur Verwendung bei der Verhütung oder Behandlung von Entzündungen, Schmerzen, Tumorentwicklung und -metastase oder von allergiebezogenen Krankheiten und Leiden eines Säugetiers.

16. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 12 zur Verwendung bei der Verhütung oder Behandlung von Entzündungen, Schmerzen, Tumorentwicklung und -metastase oder von allergiebezogenen Krankheiten und Zuständen aus der Gruppe von Gelenkentzündung, Schleimbeutelentzündung, Sportverletzungen, Sehnenentzündung, Trauma, Anaphylaxie, chirurgischen Eingriffen, Niederkunft, Magenschleimhautentzündung, Dickdarmentzündung, Ösophagitis, Bronchitis, Halsschmerzen, Mandelentzündung, Fibromyalgie, TMJ, Zahnschmerzen, Blutergüssen, Kreislaufstörungen, Muskelkrämpfen, müden Füßen, Allergien, Giftsumach, Insektenbissen und -stichen, Asthma, Sonnenbrand, Verbrennungen, Ödem bei Diabetes, Wundliegen, oberflächlichen Schnitten und Schürfwunden, offenen Wunden, trockener Haut, Schuppenflechte, Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS), mit Herzerkrankungen und Herzschlag verbundener Plaquebildung, verstärktem Abbau von Rückenmarksnerven nach Rückenmarksverletzungen, postoperativer Adhäsionsbildung, postoperativer Narbenbildung, Wundheilung, Ganglienbildung, Alzheimerscher Krankheit, HIV, Krebs, Falten und Haarausfall.

17. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 12 zur Verwendung in der Behandlung von Entzündungen, Schmerzen oder Juckreiz bei einem Säugetier.

18. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 12 zur Verwendung bei der Hemmung der Adhäsionskaskade.

19. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 12 zur Verwendung bei der Hemmung von Tumorbildung und Tumormetastase.

20. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 12 zur Verwendung bei der Verhütung und Behandlung von Krankheiten und Zuständen, die mit den Adhäsions-, metastatischen oder koronaren Kaskaden verbunden oder allergiebezogen sind, worin die Zusammensetzung die benannten komplexen Kohlenhydrate als einzigen Wirkstoff enthält.

21. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 20, worin diese den benannten einzigen Wirkstoff in einer Dosis zwischen 0,0001 mg und 100 mg enthält.

22. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 20 oder 21 zur Verwendung bei der Verhütung und Behandlung von Krankheiten und Zuständen aus der Gruppe von Gelenkentzündung, Magenschleimhautentzündung, Dickdarmentzündung, Ösophagitis, Bronchitis, Halsschmerzen, Mandelentzündung, Sehnenentzündung, Fibromyalgie, Sonnenbrand, Verbrennungen, Kiefergelenk-(TMJ-)Leiden, Zahnschmerzen, Zahnfleischentzündung, postoperativen Schmerzen, mit Allergien und Überempfindlichkeit verbundenem Juckreiz, Giftsumach, Asthma, Anaphylaxie, Niederkunft, Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS), mit Herzerkrankungen und Herzschlag verbundener Plaquebildung, verstärktem Abbau von Rückenmarksnerven nach Rückenmarksverletzungen, postoperativer Adhäsionsbildung, postoperativer Narbenbildung, Wundheilung, Wundliegen, Ganglienbildung, Alzheimerscher Krankheit, HIV, Krebs, Diabetes, Hautproblemen wie Akne, Schuppenflechte, Falten und Haarausfall.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen