



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 601 19 534 T2** 2007.05.10

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 307 189 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **601 19 534.5**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/DK01/00515**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 957 764.2**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2002/009699**

(86) PCT-Anmeldetag: **23.07.2001**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **07.02.2002**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **07.05.2003**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **10.05.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **10.05.2007**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 31/7048** (2006.01)

A61K 31/315 (2006.01)

A61K 31/4172 (2006.01)

A61K 33/30 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

A61P 31/16 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

200001152 **28.07.2000** **DK**

200001316 **04.09.2000** **DK**

200001935 **23.12.2000** **DK**

200100007 **03.01.2001** **DK**

200100827 **22.05.2001** **DK**

(74) Vertreter:

Becker, Kurig, Straus, 80336 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(73) Patentinhaber:

Immupharm APS, Lborg, DK

(72) Erfinder:

BERG, Frimann, Kurt, DK-2920 Charlottenlund, DK

(54) Bezeichnung: **VERWENDUNG VON HYDROXYETHYLUTOSIDEN ZUR BEHANDLUNG VON ERKÄLTUNGS-SYMPTOMEN, SYMPTOMEN DER ALLERGISCHEN RHINITIS UND ATEMWEGSINFEKTIONEN**

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

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung einer therapeutisch wirksamen Menge eines Flavonoids ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxyethylrutosiden und pharmazeutisch verträglichen Salzen davon, wie Troxerutin oder Venoruton® und/oder pharmazeutisch verträglichen Salzen davon, zusammen mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung eines oder mehrerer Zustände, die mit Schnupfen/Erkältung der oberen und/oder unteren Atemwege und/oder Augen in Beziehung stehen. Derartige Zustände sind ausgewählt unter "Erkältung", einer viralen oder bakteriellen Infektion, die mit dem Syndrom einer Erkältung in Beziehung steht, einem allergischen Zustand, der ein oder mehrere der Symptomen einer Erkältung vergleichbare Symptome aufweist, welche allergische Rhinitis ist, die durch eine Rhinovireninfektion, Asthma ähnliche Verschlimmerungen herrührt und/oder anderen anormalen Atemwegsfunktionen, die von verschiedenen Fehlfunktionen des Immunsystems, welche Heuschnupfen ist, stammen/abgeleitet sind.

[0002] Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin ein Medikament, das Zink und ein Hydroxyethylrutosid umfasst, zur Behandlung von Zuständen, die mit Erkältung und/oder mit Symptomen, die mit Erkältung in Beziehung stehen, einhergehen, als auch die Verwendung eines derartigen Medikaments zur Behandlung von Zuständen, die mit Erkältung in Beziehung stehen oder Symptomen, die mit Erkältung in Beziehung stehen.

[0003] Im Stand der Technik ist keine schnell wirkende und wirksame/effiziente Zusammensetzung zum Verhindern/Vorbeugen und/oder Behandeln von Erkältungen vorhanden, die durch virale Infektionen hervorgerufen werden, welche durch sogenannte Erkältungsviren, wie Rhinoviren, Coronaviren, Adenoviren, Coxsackie-Viren, RS-Viren, Echoviren oder andere Erkältungsviren bewirkt werden, die die gewöhnlichen wohlbekannten Symptome in Patienten hervorrufen. Praktisch leiden alle Menschen 2 bis 3-mal im Jahr an Infektionen der oberen Atemwege, wie Erkältung oder Grippe (FLU). Im Allgemeinen werden in Dänemark der Hauptanteil der Erkältungen, die im September, Oktober und November auftreten, durch Rhinovireninfektion hervorgerufen, während der Hauptanteil der im Januar, Februar und März auftretenden Erkältung(en) durch Coronarvirusinfektionen verursacht werden.

[0004] Weiterhin besteht bei einer steigenden zunehmenden Anzahl von Patienten, die an allergischen Syndromen leiden, welche durch Erkältungsviren, besonders das Rhinovirus hervorgerufen werden, ein großer Bedarf an wirksamen Heilmitteln.

[0005] Kürzlich gemachte Beobachtungen aus einer Untersuchung mit Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) (Johnston, 1993) mit mit natürlich vorkommenden Rhinoviren infizierten Personen zeigte, dass die tatsächliche Breite/Umfang für Rhinovirusinfektionen, die Erkältungssyndrome begleiten, verglichen mit mit durch traditionelle Zellkulturverfahren (40 %) erhaltenen Ergebnissen wahrscheinlich mindestens doppelt so hoch ausfällt. Dies zeigt an, dass bis zu 70–75 % aller an Erkältungen leidenden Patienten Rhinovirusinfektionen aufwiesen, die entweder als eine Einzelinfektion oder Ko-Infektion (Spector, 1995) verlaufen.

[0006] Nach Schätzungen erfährt das durchschnittliche Vorschulkind 6–10 Infektionen der oberen Atemwege oder Erkältungen pro Jahr, während der Durchschnittserwachsene 2–4 (Sperber, 1989) erfährt. Die Auswirkungen der Erkältung können ungewöhnlich störend/zerstörerisch sein, wodurch anderweitig normale Personen gezwungen werden bei der Arbeit, Schule, etc. zu fehlen. Individuen mit erhöhtem Risiko, wie Individuen mit Bronchitis oder Asthma können ebenfalls lebensbedrohliche Verschlimmerungen ihrer zugrunde liegenden Zustände erfahren. Die durchschnittlichen Ausgaben für verschiedene Erkältungsbehandlungen übersteigen in den Vereinigten Staaten alleine 2 Milliarden USD (Spector, 1995), wobei in der EU eine ähnliche Zahl erwartet wird.

[0007] Gegenwärtig kann Erkältungspatienten keine wirksame Behandlung angeboten werden. Einige angebotene Behandlungen können die Erkältung verschlimmern. So wurde beispielsweise gezeigt, dass die Verabreichung von Aspirin und Acetaminophen auf eine Erkältungsbehandlung schädliche Auswirkungen besitzt, Antikörper neutralisiert und sogar nasale Probleme (Graham, 1990) verstärken kann. Eine orale Verabreichung von α -Agonisten kann in vielen Individuen Verstopfungen lindern während Antihistamine gelegentlich hilfreich sein können (Spector, 1995), wobei jedoch keine wirkliche Heilung beobachtet wurde. Eine Vorbeugung oder Behandlung mit artifiziellen löslichen Rezeptoren war nicht so erfolgreich wie erwartet (Hayden, 1988), wobei mehrere Versuche Erkältungspatienten mit Interferon zu behandeln vollständig negativ waren (Monto, 1989; Sperber, 1989). Plecarnil®, das kürzlich (März, 2000) in einigen Untersuchungen untersucht wurde und welches die Bindung des Rhinovirus über dessen Bindungsstellen hemmt, wurden ebenfalls negativ beendet.

[0008] Trotz der Tatsache, dass eine ausreichende Arzneimittelkonzentration in der Nase des behandelten Patienten vorhanden war, waren alle diese Untersuchungen, die eine Behandlung der Erkältungssymptome beinhalteten, negativ. Diese Ergebnisse zeigen, dass eine Umkehrung der pathogenen Ereignisse bei Erkältungen durch Rhinovirus mehr erfordern als lediglich die Hemmung der viralen Replikation.

[0009] Leider wird die Forschung bei der Entwicklung neuer Strategien Erkältung zu behandeln durch die Tatsache kompliziert, dass berichtet wurde, das menschliche Rhinoviren lediglich Primaten erfolgreich infizieren und daher keine praktikablen Tiermodelle für Rhinovirusinfektionen (Rotbart, 2000) entwickelt wurden.

[0010] Die Entwicklung natürlich und experimentell hervorgerufener Rhinovirusinfektionen in normalen Personen werden durch bestimmte Ereignisse initiiert, die aufeinander folgend angesehen werden können. Es wird angenommen, dass die Schritte bei der Rhinoviruspathogenese das Eindringen des Virus in die äußere Nase, den mucociliaren Transport des Virus zu dem posterioren Pharynx, und den Beginn einer Infektion in Zilien tragenden und nicht Zilien tragenden Epithelzellen der oberen Atemwege umfasst. Die Virusreplikation erreicht ihren Peak innerhalb von 48 Std. nach Infektionsbeginn und dauert bis zu drei Wochen. Der Infektion folgt Aktivierung einiger Entzündungsmechanismen, welche Freisetzung oder Induktion von Interleukinen, Bradykininen, Prostaglandinen und gegebenenfalls Histamin, einschließlich Stimulation parasymphatischer Reflexe (die Zytokine können in bestimmten Mengen einander entgegenwirken, was zu einem sehr komplizierten Reaktionsmechanismus führt) beinhalten können. Die sich daraus ergebende klinische Erkrankung ist Rhinosinusitis, Pharyngitis und Bronchitis, welche durchschnittlich eine Woche dauern (Gwaltney, 1995).

[0011] Ab und zu kann sich der viralen Infektion eine bakterielle oder mikrobielle Infektion anschließen, was zu einer anhaltenden und schlimmeren Entzündung führen kann.

[0012] Früher wurde angenommen, dass der Hauptteil des Virus in dem oberen Nasenbereich erzeugt und ausgeschieden wird (Winter, 1993a). Nachfolgende Untersuchungen, die die Menge an Virus in nasopharyngealen Waschproben, nasalen Abstrichen und pharyngealen Abstrichen verglichen, zeigten jedoch, dass die nasopharyngealen Waschproben den anderen zwei Proben in der Virusaussaat überlegen waren (Cate, 1964). Aus einer Reihe von detaillierten Untersuchungen (Winther, 1984a; Winther, 1984b; Winther 1984c; Turner, 1984, Farr, 1984; Hayden, 1987; Winther, 1987a; Winther 1987b; Winter, 1993b; Arruda, 1995; Winther, 1998) wurde geschlossen dass:

- (i) das Virus zuerst in den höchsten Konzentrationen aus dem Nasopharynx gewonnen werden kann, bevor es in dem oberen Nasenbereich (Nasenschleim) gewonnen werden konnte;
- (ii) kein Nachweis für eine durch Rhinovirus hervorgerufene Zerstörung der Zilienauskleidung der Oberfläche der unteren Nasenschleim verzeichnet wurde, was andere Forscher bestätigen, die vorschlagen, dass der Virus durch mucociliäre Entfernung in dem darüber liegenden Mucus zu dem Nasopharynx transportiert wird;
- (iii) ein signifikanter Anstieg des Einstroms von Neutrophilen in den gleichen Bereich wie in (ii) auftrat;
- (iv) eine Infektion der Auskleidung der Nasenhöhle nach intranasaler Inokulation nicht gleichmäßig war und zu keiner Zellzerstörung, siehe (ii) vorstehend, zu führen schien;
- (v) die Geschwindigkeit einer Virusverbreitung in den Nasopharynx am Tag 1 (nach Infektion) hoch war, während Erkältungssymptome nicht vor Tag 3 gipfelten. Die Symptome nahmen während der ersten Woche ab, wobei jedoch das Rhinovirus während der folgenden 3 Wochen vorhanden war;
- (vi) der Anstieg an Neutrophilen dem Symptombeginn entsprach, einschließlich Halsschmerzen. Die Symptome umfassen Ödem-ähnliche Symptome, die wiederum Niesen und Husten auslösen können.

[0013] In einer Zusammenfassung der vorstehenden Ergebnisse sollte betont werden, dass trotz der Tatsache, dass Virus über die Nase (bei Freiwilligen) inokuliert wurde die höchste Viruskonzentration aus dem Nasopharynx gewonnen werden kann, wobei das Virus gewöhnlich einen oder zwei Tage später an der Nasenschleim(n) auftritt, nie ein sichtbarer Schaden der Zellauskleidung in den oberen Atemwegen gezeigt wurde. Da sich darüber hinaus "Halsschmerzen" gewöhnlich gleichzeitig mit dem Auftreten von Virus in dem Nasopharynx entwickeln, kann davon ausgegangen werden, dass "Signalmoleküle" oder desgleichen (Van Damme, 1988) von den relativ wenigen, mit Rhinovirus infizierten Zellen hergestellt werden, und dass diese "Cytokin-ähnlichen Moleküle" anschliessend den "lymphatischen Ring" aktivieren – der gerade unter dem Nasopharynx angeordnet ist – was zu den wohlbekannten Halsschmerzen führt, die wiederum ein komplexes Muster entzündlicher Reaktionen auslösen, die eine Anzahl verschiedener Interferone und Cytokine einbeziehen, deren Wechselwirkung gegenwärtig untersucht werden. Einige dieser Faktoren, wie beispielsweise IL-1, induzieren in Patienten Fieber. Bradykinine können für sich für die Halsschmerzen verantwortlich sein, die häufig mit Erkältung assoziiert sind.

[0014] Die Tatsache, dass Interferon als Teil der nicht spezifischen angeborenen Immunantwort gegen Virusinfektionen im Menschen bekannt ist, führte zu mehreren Veröffentlichungen, da eine Anzahl von Gruppen die Menge des während vitaler Infektionen in den oberen Atemwegen lokal hergestelltem Interferon wird untersuchten. Eine der frühesten und möglicherweise gründlichsten in vivo Untersuchungen im Menschen wurde durch Cate et al., (Cate, 1969) an Freiwilligen (gesunde männliche Erwachsene aus Bundesstrafanstalten in den USA) durchgeführt, wobei die Autoren zeigen konnten, dass die meisten der beteiligten Personen Interferon (wie bei Nasenwaschungen gezeigt) während Erkältungen in einer Menge erzeugten, die zumindest theoretisch hoch genug sein sollte, um die Virusinfektion an sich zu blockieren. Es ist verlockend zu spekulieren, dass dann, wenn keine Wechselwirkungen zwischen den zahlreichen entzündlichen Reaktionen (einschließlich Ödemen) stattfanden, die infizierten Personen keine herkömmlichen Erkältung erfahren hätten dürfen.

[0015] In einer kürzlich erschienenen Veröffentlichung wurde gezeigt, dass das Immunsystem bei der Verbreitung der Entzündungswirkungen ebenfalls eine "aktive Rolle" spielt, da experimenteller Nachweis die Ansicht stützt, dass das Rhinovirus über Initiierung lokaler TNF-alpha Produktion einige der Effektorzellen des Immunsystems als Mittel zur Verbreitung der Entzündungsreaktionen zu den unteren Atemwegen (Gern, 1996) benutzt. Es ist verlockend zu spekulieren, dass die allergische Rhinitis über diesen Mechanismus hervorgerufen wird, da festgestellt wurde, dass die Pathogenese für Asthma mit der lokalen TNF-alpha Produktion (Broide et al., 1992) verbunden ist. Einige Vertreter behaupteten daher, dass die Asthmasyndrome Rhinovirusmanifestationen von Ereignissen nach der Infektion darstellen, welche durch mehrere verschiedene Zytokine ausgelöst werden, die in Verbindung mit einer "Umschaltung" zwischen der Th1- zu Th2-Antwort (Gern, 1999; Winther, 1998; Grünberg, 1999) stehen.

[0016] Allgemein gesagt können Atemwegsinfektionen oder allergische Rhinitis ernsthafte Gesundheitsprobleme darstellen, da sie für anfällige Gruppen, wie ältere Leute mit chronischen Atemwegsproblemen, oder Personen mit geschwächtem Immunsystem, wie AIDS-Patienten, Krebspatienten, usw. potentiell lebensbedrohlich sein können. Daher wäre ein einfaches Verfahren zum Behandeln dieser Symptome/Syndrome (und möglicherweise ebenfalls der zugrunde liegenden Infektionen) von großer Bedeutung.

[0017] Virale und/oder andere mikrobielle Infektionen rufen in dem Patienten bekanntermassen eine komplexe Entzündungsantwort hervor (Ginsburg, 1988), die möglicherweise durch einige Gruppen von Antwort- bzw. Reaktions-Zellen, einschließlich neutrophiler Granulozyten, vermittelt wird, die während einer Erkältung spezifisch erhöht sind. Die Letztgenannte stellen ungefähr mehr als 95 % aller Effektorzellen dar, wobei jede Minute ungefähr 6–9 Millionen Neutrophile in die unteren Atemwege eintreten und langsam an die die oberen Atemwege umfassenden inneren Oberflächen weitergegeben werden. Es wird angenommen, dass die Neutrophilen, die auf eine angemessene Stimulation sehr aggressive Enzyme und toxische Substanzen freisetzen können, die bakterielle Last der oberen Atemwege auf einem annehmbaren Niveau halten, wobei die im ansonsten nahezu sterilen Nasopharynx aufgefundenen kleinen Zahlen von *S. pyrogenes* oder *S. aureus* die Neutrophilen über sogenannte Superantigene bis zu einem bestimmten Grad stimulieren können, wodurch die Bakterienzahlen in den Bereichen (dynamisches Gleichgewicht/Symbiose) begrenzt werden.

[0018] Nach Ihrcke und Mitarbeitern (Ihrcke, 1993) können die sehr frühen Schritte einer Virusinfektion (oder einer beliebigen anderen Abnormalität bei der Zellauskleidung) mit dem Gehalt und Metabolismus von Heparansulfatproteoglycan (das Hauptproteoglycan, das mit intakten Endothelzellen assoziiert ist) in Verbindung stehen. Das erste Element des Modells beruht auf der Beobachtung, dass Heparansulfat von der intakten Endothelauskleidung der Blutgefäße während des ersten Schritts einer durch eine Virusinfektion hervorgerufenen entzündlichen Antwort freigesetzt wird. Demgemäß kann dieser Verlust die Gefäßintegrität ernsthaft beeinträchtigen und zu einem lokalen Ödem führen, das weitere Neutrophile über die Aufregulierung von ICAM-1 Markern auf den Endothelzellen anzieht, die die entzündliche Antwort weiter erhöhen. In einem separaten Experiment waren folglich aktivierte Neutrophile innerhalb einer Stunde über die nachfolgende Freisetzung von Heparanase in der Lage, 70 % des gesamten mit der Zelle assoziierten Heparansulfatproteoglycans freizusetzen. Eine wichtige Funktion von Heparansulfat besteht darin, die Endothelzellintegrität aufrecht zu erhalten. Ein Verlust von Heparansulfat hebt die Barriereneigenschaften des Endothels teilweise auf und trägt zu dem Ödem und einer Ausscheidung von Plasmaproteinen bei, was eine Entzündung kennzeichnet.

[0019] Die JP-11302184 beschreibt eine nasale Zusammensetzung mit einer Wirkung, die die Hypophysensekretion in Ratten hemmt oder vermindert, worin die Zusammensetzung Zink und Polyphenol umfasst.

[0020] Die EP 0 204 987 beschreibt die Verwendung von Zusammensetzungen, die Vitamin E und wahlweise Verbindungen, die den Blutfluss erhöhen, wie Troxerutin, enthalten zur Verbesserung der Eigenschaften menschlichen Bluts, insbesondere zur Verbesserung der Viskosität und des Immunzustands von Patienten.

Das Dokument führt aus, dass die Zusammensetzungen dazu verwendet werden können, um Infektionskrankheiten, wie Erkältung zu verhindern können, wobei jedoch keine Daten hinsichtlich einer derartigen Wirkung bereitgestellt werden.

[0021] Gemäß der vorliegenden Erfindung wird davon ausgegangen, dass die Erklärung für das Ausbleiben einer therapeutischen Wirkung der Antivirus-Therapien des Standes der Technik darin besteht, dass die Virusinfektionen per se Entzündungsantworten auslösen, von denen nicht erwartet werden kann, dass sie überhaupt per se auf antivirale Arzneimittel ansprechen. Das Vorhandensein entzündlicher Ereignisse bei durch Rhinovirus induzierter Erkältung wird durch die Feststellung erhöhter Konzentrationen von Entzündungsmediatoren, wie Bradykinin, IL-8, in dem Nasensekret von Personen mit Erkältungen (Proud, 1980; Naclerio, 1988) und der teilweisen Verminderung von Erkältungssymptomen durch Behandlung mit ausgewählten anti-entzündlichen Arzneimitteln belegt, die keine antivirale Aktivität aufweisen (Gaffey, 1988).

[0022] Flavonoide sind polyphenolische Verbindungen, die aus einer großen Anzahl Pflanzen mit über 4000 bekannten Einzelverbindungen isoliert werden. Sie umfassen einen Bereich von aromatischen C₁₅-Verbindungen und sind in nahezu allen auf dem Land wachsenden grünen Pflanzen zu finden. Gemäß einer Theorie werden die Flavonoidmoleküle nach Verabreichung der Flavonoide an ein Individuum in einen Teil der Außenschicht der Endothelzellschicht eingebaut, wodurch eine Verminderung der mikrovaskulären Hyperdurchlässigkeit und daher eine Verringerung der Migration von Granulozyten durch die Endothelschicht bewirkt wird. Dementsprechend können Flavonoide dazu verwendet werden, um Ödembildungen/Ödeme zu hemmen und entzündliche Reaktionen herunterzuregulieren.

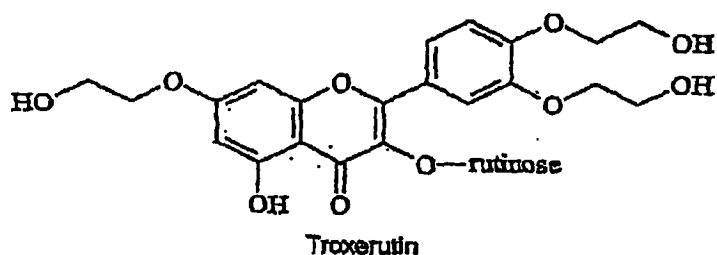
[0023] Die WO 01/03681 beschreibt die antivirale Wirkung einer Zahl von Flavonoiden zur Behandlung von Infektionen, insbesondere Virusinfektionen. Obwohl für einige Flavonoide gezeigt wurde, dass sie eine antivirale Wirkung aufweisen, zeigen in Laboruntersuchungen eine Zahl von Flavonoiden keine antiviralen Wirkungen. Trotzdem offenbart die vorliegende Erfindung, dass derartige, nicht antiviral wirkende Flavonoide überraschenderweise bei der Behandlung von Erkältung sehr wirksam sind.

[0024] Daher besteht eine erste Aufgabe der vorliegenden Erfindung darin die Verwendung einer therapeutisch wirksamen Dosis eines Flavonoids ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxyethylrutosiden und pharmazeutisch verträglichen Salzen davon, zusammen mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger zur Herstellung eines Medikaments zur lindernden und/oder heilenden Behandlung eines Zustands ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Erkältung, viraler und/oder bakterieller Infektion des oberen und/oder unteren Atmungstrakts und/oder der Augen, Rhinitis und Heuschnupfen bereitzustellen.

[0025] Eine zweite Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht darin, die Verwendung einer therapeutisch wirksamen Dosis eines Flavonoids ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxyethylrutosiden und pharmazeutisch verträglichen Salzen davon, zusammen mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger zur Herstellung eines Medikaments zur lindernden und/oder heilenden Behandlung von Symptomen von Zuständen, ausgewählt aus der Gruppen bestehend aus Erkältung, viraler und/oder bakterieller Infektion des oberen und/oder unteren Atmungstrakts und/oder der Augen, Rhinitis und Heuschnupfen bereitzustellen, wobei die Symptome ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus, Husten, Niesen, Muskelschmerzen, Halsschmerzen, Heiserkeit, Kopfschmerzen, Malaise, Kälte, Nasensekret, Nasenverstopfung, Schmerzen hinsichtlich der Stirnhöhlen, Rhinitis, Schwellen mukosaler Membranen, Pharyngitis und Bronchitis.

[0026] Die Flavonoide weisen vorzugsweise keine antivirale Aktivität auf, wenn sie in vitro getestet werden. Weiterhin wird bevorzugt, dass die Flavonoide in Wasser löslich sind. Bevorzugter ist das Flavonoid Hydroxyethylrutosid, das keine antivirale Aktivität aufweist, wenn es in vitro getestet wird. Noch bevorzugter ist das Flavonoid ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Troxerutin, Venoruton® oder pharmazeutisch verträglichen Salzen davon. Am meisten bevorzugt ist das Flavonoid ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Troxerutin und Venoruton®. Venoruton® ist eine eingetragene Handelsmarke von NOVARTIS und umfasst ein Gemisch von Hydroxyethylrutosiden, worin ungefähr 50 % Troxerutin ist.

[0027] In einer besonders bevorzugten erfindungsgemäßen Ausführungsform ist das Flavonoid Troxerutin der Formel:



[0028] Obwohl eine Behandlung von Erkältungspatienten mit Zinkgluconat-Lutschbonbon in einer Untersuchung, die durch Mossad et al., durchgeführt wurde, zu einer Verminderung der Anzahl der Tage an denen die Patienten an Erkältungssymptomen litten, führte, war nach 4 Behandlungstagen mit Zinkgluconat-Lutschbonbon die gesamte Symptompunktzahl bzw. - der gesamte Bewertungsgrad immer noch größer als 50 % der ursprünglichen Symptompunktzahl. Interessanterweise offenbart die vorliegende Erfindung eine synergistische Wirkung zwischen der Verabreichung von Hydroxyethylrutosiden und der Verabreichung eines Zn^{2+} -Salzes und/oder Zn^{2+} -Komplexes, d.h. eine Kombinationstherapie mit Hydroxyethylrutosiden und einem Zn^{2+} -Salz und/oder einem Zn^{2+} -Komplex ist sehr viel wirksamer als jeder alleine.

[0029] Daher besteht eine dritte Aufgabe der vorliegenden Erfindung darin eine pharmazeutische Zusammensetzung bereitzustellen, die eine pharmazeutisch wirksame Menge eines Hydroxyethylrutosids oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon, als auch eines Zn^{2+} -Salzes und/oder eines Zn^{2+} -Komplexes umfasst, worin die Zusammensetzung für eine topische Verabreichung auf die mukosale Membran der Mundhöhle geeignet ist.

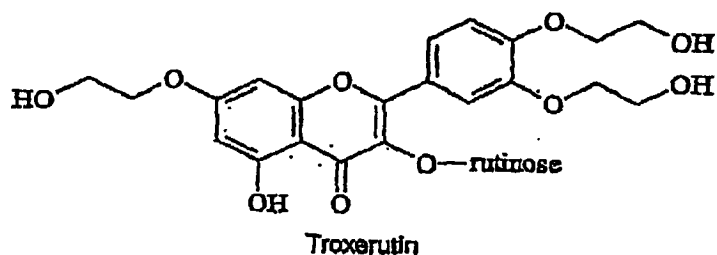
[0030] Eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht darin einen Kit aus Teilen bereitzustellen, der eine pharmazeutisch wirksame Menge eines Hydroxyethylrutosids oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon, als auch ein Zn^{2+} -Salz und/oder einen Zn^{2+} -Komplex umfasst.

[0031] Noch eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht darin eine Verwendung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die eine pharmazeutisch wirksame Menge eines Hydroxyethylrutosids oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon, als auch ein Zn^{2+} -Salz und/oder einen Zn^{2+} -Komplex oder einen wie vorstehend beschriebenen Kit aus Teilen umfasst, zur Herstellung eines Medikaments zur lindernden und/oder heilenden Behandlung von einem oder mehreren Zuständen und/oder Symptomen von Zuständen bereitzustellen, wobei die Zustände ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Erkältung, viraler und/oder bakterieller Infektion der oberen und/oder unteren Atemtrakts und/oder Augen, Rhinitis und Heuschnupfen.

[0032] In Kombination mit einem Zn^{2+} -Salz und/oder einem Zn^{2+} -Komplex ist ein Flavonoid erfindungsgemäß ein Hydroxyethylrutosid oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon.

[0033] Vorzugsweise weist das Flavonoid keine antivirale Aktivität auf, wenn es in vitro getestet wird. Weiterhin ist bevorzugt, dass das Flavonoid in Wasser löslich ist. Bevorzugter ist das Flavonoid ein Hydroxyethylrutosid, das keine antivirale Aktivität aufweist wenn es in vitro getestet wird. Noch bevorzugter ist das Flavonoid ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Troxerutin, Venoruton® oder pharmazeutisch verträglichen Salzen davon

[0034] In einer besonderen bevorzugten erfindungsgemäßen Ausführungsform ist das zu verwendende Flavonoid Troxerutin der Formel:



[0035] Gemische von mehr als einem Hydroxyethylrutosid sind ebenfalls von der vorliegenden Erfindung umfasst.

[0036] In einer bevorzugten erfindungsgemäßen Ausführungsform umfassen die Hydroxyethylrutoside ein Gemisch von Mono-, Di-, Tri- und Tetrahydroxyethylrutosiden. Bevorzugter umfasst das Gemisch 1 % bis 15 % Monohydroxyethylrutosid, wie beispielsweise von 5 % bis 10 % Monohydroxyethylrutosid, und von 25 % bis 50 % Dihydroxyethylrutosid, wie beispielsweise von 30 % bis 38 % Dihydroxyethylrutosid, und von 30 % bis 70 % Trihydroxyethylrutosid, wie beispielsweise von 45 % bis 55 % Trihydroxyethylrutosid und von 1 % bis 20 % Tetrahydroxyethylrutosid, wie beispielsweise von 3 % bis 12 % Tetrahydroxyethylrutosid. Am meisten bevorzugt ist das Gemisch von Hydroxyethylrutosiden Venoruton®.

[0037] **Fig. 1.** Die Anzahl von "Ereignissen" in jeder Kategorie wurde jeden Tag gezählt (Symptome 1–4). Tag 0: Keine Behandlung; Tag 1 = 24 Std. Behandlung, etc. Symptom 4 (sehr stark), Symptom 3 (stark), Symptom 2 (nicht angenehm), Symptom 1 (minimale Symptome), Symptom 0 (keine Symptome);

[0038] **Fig. 2.** Die gesamten Punktzahlen aller Patienten unter dem Symptom "Malaise" wurde für jeden Tag berechnet und gegen eine sogenannte "nicht behandelte" Gruppe graphisch aufgetragen, die von Jackson et al., 1958 (Tag 2 in Jackson's Untersuchung wird hier als Tag 0 verwendet.) entnommen wurde;

[0039] **Fig. 3.** Die Punktzahlen für das Symptom "Halsschmerzen" wurden für jeden Tag wie in der vorhergehenden Figur berechnet.

[0040] **Fig. 4.** Die entsprechenden Punktzahlen für das Symptom "Niesen" wurden wie in den vorhergehenden Figuren als ein Durchschnitt von 7 Patienten berechnet.

[0041] **Fig. 5.** Die mittleren Gesamtpunktzahlen einer Kontrolluntersuchung (Hertz) und die in Beispiel 1 (KB) beschriebene Untersuchung werden als %-Verminderung in der mittleren Gesamtpunktzahl pro Patient verglichen.

[0042] **Fig. 6.** Durchschnittliche Symptompunktzahl pro Patient während einer 3 Tage-Behandlung mit einer Präparation C (ImmunaxZn).

[0043] **Fig. 7.** Die antivirale Aktivität von natürlichem humanem IFN- α gegen Rhinovirus-T39.

[0044] Gemäß der vorliegenden Erfindung werden Zustände, die sich auf eine Erkältung des oberen und/oder unteren Atmungstrakts und/oder der Augen beziehen, ausgewählt unter Erkältung, einer viralen Infektion und/oder einer bakteriellen Infektion des oberen und/oder unteren Atmungstrakts und/oder der Augen, Rhinitis, einem allergischen Zustand, der einen oder mehrere Symptome aufweist, die den Symptomen einer Erkältung ähnlich sind, welche eine durch Rhinovirusinfektion, Asthma ähnlichen Verschlimmerungen und/oder anderen anormalen Atemwegfunktionen, die sich von verschiedenen Fehlfunktionen des Immunsystems, welche Heuschnupfen ist, ableiten, allergische Rhinitis hervorrufen.

[0045] Weiterhin können sich auf eine Erkältung beziehende Zustände sekundäre bakterielle Infektion(en) umfassen, die früh bald nach einer primären Virusinfektion auftreten. Sekundäre bakterielle Infektionen können beispielsweise durch die in dem oberen und/oder unterem Atmungstrakt und/oder den Augen vorkommenden normalen Bakterienflora hervorgerufen werden.

[0046] Symptome von Zuständen, die sich auf Erkältung beziehen, werden ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Husten, Niesen, Muskelschmerzen, Halsschmerzen, Heiserkeit, Kopfschmerzen, Malaise, Kälte, Nasensekret, Nasenverstopfung, Schmerzen hinsichtlich der Stirnhöhlen, Rhinitis, Schwellen mukosaler Membranen, Pharyngitis und akute als auch chronische Bronchitis.

[0047] In der vorliegenden Erfindung schließt der obere Atmungstrakt den Mund, die Nase, die Stirnhöhlen, den Hals und den Atmungstrakt zur Epiglottis ein. Der untere Atmungstrakt schließt den Rest des Bronchialbaumes einschließlich der Bronchiolen und Lungenvakuolen ein. Die Erfindung betrifft ebenfalls die Behandlung von Augensymptomen, die mit den Zustand des Atmungstrakts dahingehend verbunden ist, dass der Zustand die mukosale Auskleidung des Atmungstrakts als auch den der Augen umfassen kann.

[0048] Gemäß der vorliegenden Erfindung soll eine pharmazeutisch wirksame Menge oder eine therapeutisch wirksame Menge als eine Menge verstanden werden, die geeignet ist, ein erwünschtes biologisches Ergebnis herbeizuführen. Das Ergebnis kann Linderung der Zeichen, Symptome, oder Ursachen einer Erkrankung, beispielsweise Erkältung sein, wobei vorzugsweise das Ergebnis eine signifikante Linderung von Zeichen, Symptomen oder Ursachen von Erkältung ist. Beispielsweise ist eine wirksame Menge im Allgemeinen die,

welche entweder eine subjektive Symptom-Befreiung oder eine objektiv nachweisbare Verbesserung ist, die durch den/die Krankenhausarzt/ärztin oder einen anderen qualifizierten Beobachter verzeichnet wird, wobei vorzugsweise eine derartige Befreiung eine signifikante Befreiung ist. Die Befreiung kann beispielsweise basierend auf einer Symptompunktzahl, die hier in den Beispielen offenbart ist, beurteilt werden. Dementsprechend können wirksame Mengen abhängig von dem Individuum, der Erkrankung oder zu behandelndem Symptom weit voneinander verschieden sein.

[0049] Die meisten Erkältungspatienten produzieren nach einer Infektion des Atmungstrakts (Cate et al., 1969) Interferon, das im Prinzip per se ausreichen sollte die Infektion zu lindern.

[0050] Daher wird in einer bevorzugten erfindungsgemäßen Ausführungsform die Behandlung einer viralen Infektion nicht als eine unmittelbar antivirale Wirkung angesehen, sondern als eine Modifikation oder Hemmung von Cytokinen oder anderen Faktoren, die für die Einrichtung oder Fortsetzung einer viralen Infektion, die in der mukosalen Membran des Atmungstrakts oder Augen relevant sind. Weiterhin hemmt die Behandlung vorzugsweise Entzündungsvorgänge in der mukosalen Membran des Atmungstrakts oder Augen, wobei dadurch Erkältungssymptome gelindert werden. Demgemäß betrifft die Erfindung eine Verwendung eines Flavonoids, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxyethylrutosiden und pharmazeutisch verträglichen Salzen davon zur Behandlung von Symptomen viraler Infektionen des oberen und/oder unteren Atmungstrakts und/oder Augen, wobei das Hydroxyethylrutosid in vitro keine antivirale Wirkung aufweist.

[0051] In einer bevorzugten erfindungsgemäßen Ausführungsform umfasst das Hydroxyethylrutosid daher in vitro keine antivirale oder antibakterielle Wirkung. In verschiedenen Labortests kann die in vitro antivirale und/oder antibakterielle Wirkung bestimmt werden. Vorzugsweise umfassen derartige Labortests eine gezüchtete Zelllinie, die mit den zu testenden Bakterien oder dem zu testendem Virus infiziert werden kann, als auch die Bakterien oder Viren. Die gezüchtete Zelllinie ist bevorzugter WISH-Zellen und das Virus ist ein Rhinovirus ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Rhinovirus 1A, Rhinovirus 15 und Rhinovirus 39. Am meisten bevorzugt wird die antivirale Wirkung entsprechend dem, wie in Beispiel 1 beschriebenen MTS Verfahren erfasst, wobei ein Schutz von weniger als 10 %, vorzugsweise weniger als 7,5 %, bevorzugter weniger als 5 %, noch bevorzugter weniger als 3 %, am meisten bevorzugt weniger als 2 % als keine antivirale Wirkung in vitro angesehen wird.

[0052] Vorzugsweise steht die Wirkung des Hydroxyethylrutosids in enger Beziehung zu dem lebenden Organismus, wobei beispielsweise die Wirkung eine modulierende Wirkung auf spezifische Faktoren und biologische Reaktionen darstellt, die mit der betroffenen mukosalen Membran zusammenhängen. Die genauen Mechanismen sind gegenwärtig nicht bekannt.

[0053] Sehr häufig wird Erkältung hervorgerufen durch, ist assoziiert mit oder gefolgt von eine(r) virale(n) Infektion, die an der Erkältung oder Symptomen der Erkältung beteiligt ist. In einer erfindungsgemäßen Ausführungsform ist der sich auf Erkältung beziehende Zustand mit einer Virusinfektion des oberen und/oder unteren Atmungstrakts und/oder Augen assoziiert.

[0054] Die Virusinfektion, mit der eine herkömmliche Erkältung am häufigsten assoziiert ist oder durch die diese hervorgerufen wird, ist eine Infektion durch eine oder mehrere Viren ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Adenoviren, Parvoviren, Picornaviren, Reo-Viren, Orthomyxoviren, Paramyxoviren, Arenaviren, Caliciviren, Coronaviren, Rhinoviren, Influenzaviren, einschließlich Influenzavirus Typ A und B, Echovirus, respiratorisches Synzytial-Virus (RSV) und Coxsackie-Virus. Rhinovirus ist in Bezug auf Erkältung das am häufigsten identifizierte Virus. Der Begriff Rhinovirus bedeutet, dass jedes Rhinovirus, beispielsweise jedes der Rhinoviren 1–113 umfasst ist. Sehr häufig jedoch kann das vorstehende Virus in Individuen ohne Erkältungssymptome vorhanden sein. Vorzugsweise ist die Virusinfektion, die erfindungsgemäß mit Erkältung assoziiert ist, eine Infektion durch Rhinovirus oder Coronavirus.

[0055] Sehr häufig ist die Erkältung mit einer bakteriellen Infektion, die an der Erkältung oder Symptomen der Erkältung beteiligt ist, assoziiert oder davon gefolgt. Derartige bakteriellen Infektionen können in einer erfindungsgemäßen Ausführungsform eine sekundäre Infektion darstellen, die einer primären Infektion mit beispielsweise einem Virus folgen. In einer erfindungsgemäßen Ausführungsform ist der sich auf Erkältung beziehende Zustand mit einer bakteriellen Infektion des oberen und/oder unteren Atmungstrakts und/oder Augen assoziiert.

[0056] Die bakterielle Infektion, die mit einer Erkältung oder mit den Symptomen davon assoziiert sein kann, ist sehr häufig eine Infektion durch ein oder mehrere Bakterien ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

Streptococcus pneumoniae, *Streptococcus haemolyticae*, *Haemophilus influenzae* und *Moraxella catarrhalis*.

[0057] Weiterhin kann Erkältung durch eine mikrobielle Infektion hervorgerufen werden. Eine derartige mikrobielle Infektion kann zu ähnlichen entzündlichen Antworten führen wie Virusinfektionen, die die gleichen Effektorzellen, beispielsweise Neutrophile einbeziehen. Demgemäß können derartige mikrobielle Infektionen in einer ähnlichen Weise wie mit Erkältung assoziierten viralen Infektionen behandelt werden.

[0058] Viele allergische Reaktionen sind mit Symptomen assoziiert, die den Symptomen einer Erkältung ähnlich sind und es wurde überraschender Weise gezeigt, dass derartige Symptome einer allergischen Funktionsstörung ebenfalls durch das Verfahren und die Verwendung, die wie hierin beschrieben, wirksam behandelt werden können. Daher ist in einer erfindungsgemäßen Ausführungsform der sich auf Erkältung beziehende Zustand eine allergische Funktionsstörung, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Rhinitis und Heuschnupfen, wobei diesbezüglich die häufigsten Symptome ein oder mehrere Symptome sind, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Nasensekret, Nasenverstopfung, Niesen, Husten, Schwellen mukosaler Membranen, Rhinitis. In einer weiteren erfindungsgemäßen Ausführungsform kann das Individuum von den Symptomen, basierend auf einer verminderten Wirkung des Hydroxyethylrutosids auf das mukosale Schwellen, das mit der hier erwähnten Infektion oder dem hier erwähnten Zustand assoziiert ist, befreit werden.

[0059] Demgemäß stellen die sich auf Erkältung beziehenden Zustände der vorliegenden Erfindung eine Infektion oder Erkältung oder einen allergische Zustand dar, ausgewählt unter Rhinitis und Heuschnupfen, die durch ein oder mehrere Symptome ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Husten, Niesen, Muskelschmerzen, Halsschmerzen, Heiserkeit, Kopfschmerzen, Malaise, Kälte, Nasensekret, Nasenverstopfung, Schmerzen bezüglich der Stirnhöhlen, Rhinitis, Schwellen mukosaler Membranen, Pharyngitis und akute als auch chronische Bronchitis.

[0060] Ist der sich auf Erkältung beziehende Zustand ein allergischer Zustand ausgewählt unter Rhinitis und Heuschnupfen, dann wird vorzugsweise ein derartiger Zustand durch Verabreichung eines Hydroxyethylrutosids ohne gleichzeitiger Verabreichung eines Zn^{2+} -Salzes und/oder eines Zn^{2+} -Komplexes an das dieses benötigende Individuum, behandelt. Das Hydroxyethylrutosid ist bevorzugter ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Troxerutin und Venoruton®.

[0061] Die klassische Erkältung führt zu Symptomen, die ungefähr eine Woche dauern. In bestimmten Fällen jedoch führen sich auf Erkältung beziehende Zustände zu Zuständen, die viel länger dauern. Derartige lang andauernden Erkältungen dauern beispielsweise viel länger als 10 Tage, wie mehr als 2 Wochen, wie mehr als 3 Wochen, beispielsweise mehr als einen Monat, wie mehr als 6 Wochen. Individuen, die an lang andauernder Erkältung leiden, werden vorzugsweise durch Verabreichung eines Hydroxyethylrutosids ohne gleichzeitige Verabreichung eines Zn^{2+} -Salzes und/oder eines Zn^{2+} -Komplexes behandelt. Bevorzugter ist das Hydroxyethylrutosid ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Troxerutin und Venoruton®.

[0062] Dagegen werden an einer klassischen Erkältung leidende Individuen, bei denen eine Behandlung 1 bis 5 Tage nach dem Beginn von Erkältungssymptomen gestartet wird, vorzugsweise 1 bis 3 Tage nach Beginn von Erkältungssymptomen, vorzugsweise durch Verabreichung von sowohl einem Hydroxyethylrutosid als auch einem Zn^{2+} -Salz und/oder einem Zn^{2+} -Komplex behandelt.

[0063] In einer bevorzugten Ausführungsform kann das Hydroxyethylrutosid eine Interferon vermittelte antivirale Aktivität nicht potenzieren. Vorzugsweise wird eine Bestimmung einer Potenzierung der Interferon vermittelten antiviralen Aktivität unter Verwendung eines Labortests ausgeführt, der eine wie vorstehend beschriebene antivirale Wirkung erfasst. Ein derartiger Labortest umfasst vorzugsweise Erfassen der antiviralen Wirkung von Interferon in Gegenwart und Abwesenheit des Hydroxyethylrutosids. Bevorzugter wird ein derartiger Test, wie in Beispiel 3 und 4 beschrieben, durchgeführt.

[0064] Die Interferone können jedes beliebige, dem Fachmann bekannte Interferon sein. Derartiges Interferon kann von einem Säuger, einschließlich einem Menschen stammen. Derartiges Interferon kann natürlich vorkommendes Interferon und/oder rekombinantes Interferon sein. Vorzugsweise kann derartiges Interferon ausgewählt sein aus der Gruppe bestehend aus IFN- α , IFN- β , IFN- γ und nativem menschlichem Leukozyten-Interferon. Bevorzugter kann ein derartiges HuIFN- α -2b sein.

[0065] Die wirksame Dosis der Hydroxyethylrutoside und/oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon beträgt vorzugsweise von 5 bis 5.000 mg täglich. Die wirksame Dosis beträgt bevorzugter von 10 mg bis 4.000 mg, wie von 30 mg bis 3.000 mg, noch mehr bevorzugt von 40 mg bis 2.000 mg täglich, noch mehr

bevorzugt von 50 mg bis 1.000 mg täglich.

[0066] Darüber hinaus kann die wirksame Dosis des Hydroxyethylrutosids und/oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon ein Dosisäquivalent einer Dosis von Troxerutin von 5 mg bis 5.000 mg täglich sein.

[0067] Die wirksame Dosis von Venoruton® oder Troxerutin oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz davon beträgt von 5 bis 5.000 mg. Im Allgemeinen beträgt die wirksame Dosis von 10 mg bis 4.000 mg, wie beispielsweise von 30 mg bis 3.000 mg, vorzugsweise von 40 mg bis 2.000 mg täglich, noch bevorzugter von 50 mg bis 1.000 mg täglich, noch mehr bevorzugt von 50 bis 500 mg täglich, am meisten bevorzugt von 100 bis 300 mg täglich.

[0068] Die erfindungsgemäße Verabreichung von Hydroxyethylrutosid ist vorzugsweise eine sehr häufige Verabreichung während des Tages. Demgemäß kann die täglich verabreichte Dosis in 1 bis 38 Einzeldosen pro Tag aufgeteilt werden, vorzugsweise 2 bis 24 mal täglich, bevorzugter 3 bis 12 mal täglich, wie beispielsweise 5 bis 8 mal täglich, beispielsweise ungefähr 6 mal täglich. Vorzugsweise werden die ersten 2 Dosen gleichzeitig verabreicht. Die spezifische Anzahl täglicher Verabreichungen kann dem einzelnen Verabreichungsweg und der Schwere der in Frage kommenden Symptome entsprechen. Die bevorzugte Behandlung besteht in einer Behandlung, bei der das Medikament in der mukosalen Membran so konstant wie möglich vorhanden ist, da aufgrund der Theorie die einzelnen, bei der Aufrechterhaltung der Symptome beteiligten Faktoren in der betroffenen mukosalen Membran, während der Erkrankung konstant erzeugt werden.

[0069] In einer Ausführungsform umfasst das Hydroxyethylrutosid oder die Zusammensetzung oder der Kit aus Teilen ein Hydroxyethylrutosid oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon und ein Zn^{2+} -Salz und/oder einen Zn^{2+} -Komplex, die erfindungsgemäß in Kombination mit einer zweiten Behandlung verabreicht werden, wobei die zweite Behandlung ausgewählt ist unter einer antiviralen Behandlung einschließlich Behandlung gegen Influenza, wie TaMiFlu®, Behandlung gegen Rhinitis, die Picovir® ist, oder Behandlung mit Interferonen (alpha, beta oder gamma) und Gemischen davon. Die antiviralen Mittel werden ausgewählt unter TaMiFlu® oder anderen Neuraminidasehemmstoffen oder Rimantadin.

[0070] Die erfindungsgemäßen Hydroxyethylrutoside können jedoch alleine oder in Kombination mit einem Zn^{2+} -Salz und/oder einem Zn^{2+} -Komplex verabreicht werden. So werden die erfindungsgemäßen Hydroxyethylrutoside insbesondere vorzugsweise nicht in Kombination mit einem Vitamin verabreicht.

[0071] In einer bevorzugten Ausführungsform sind die Hydroxyethylrutoside in einer Zusammensetzung oder einem Kit aus Teilen umfasst, die/der weiterhin eine therapeutisch wirksame Menge eines Zn^{2+} -Salzes und/oder eines Zn^{2+} -Komplexes umfasst.

[0072] In dem Umfang der vorliegenden Erfindung kann Zink in jeder beliebigen geeigneten Form, beispielsweise als Zn-Gluconat, vorliegen, als $Zn(\text{Acetat})_2$, als Zn^{2+} -Aminochelate, als Zn^{2+} -Aminosäurechelate, als Zn^{2+} -DL-Methionin, als Zn^{2+} -L-Methionin, als Histidinderivate oder als ein Komplex mit Aminosäuren in Kombination mit Histidine, oder dergleichen, wie beispielsweise als PolaPreZinc®. Weiterhin kann Zink in der Form von Zinksulfat vorliegen, Zinkchlorid, Salpetersäure-Zink, Phosphorsäure-Zink, Ulminsäure-Zink, Zinkfluorid, Zinkjodid, einem Zinkhydroxid, Zinkcarbonat, einem Zinkchromat, Benzoesäure-Zink, Zinkacetat, p-Aminobenzoesäure-Zink, p-Dimethylaminobenzoesäure-Zink, p-Zink-Phenolsulfonat, p-Methoxyzimtsäure-Zink, Milchsäure-Zink, Gluconsäure-Zink, Zitronensäure-Zink, Salicylsäure-Zink, einem Zinkstearat, Laurinsäure Zink, Myristinsäure Zink, Oleinsäure Zink, 2,5-Pyridindicarboxylsäure-Zink, 2,6-Pyridindicarboxylsäure-Zink, 4-Pyridindicarboxylsäure-Zink, 2,4-Dicarboxypyridin-Zink, 3-Hydroxy-2-carboxypyridin-Zink, 3-n-Propoxy-2-carboxypyridin-Zink, 3-n-Hexyloxy-2-carboxypyridin-Zink, 5-n-Propoxy-2-carboxypyridin-Zink, 5-n-Butoxy-2-carboxypyridin-Zink, 5-(2-Ethyl-hexyloxy)-2-carboxypyridin-Zink, 6-n-Butoxy-2-carboxypyridin-Zink, 3-Methoxy-2-carboxypyridin-Zink, 5-Methoxy-2-carboxypyridin-Zink, 6-Methoxy-2-carboxypyridin-Zink, 6-n-Hexyloxy-2-carboxypyridin-Zink, 3-Methyl-2-carboxypyridin-Zink, 4-Methyl-2-carboxypyridin-Zink, 4-tert.-Butyl-2-carboxypyridin-Zink, 5-Methyl-2-carboxypyridin-Zink, 5-n-Hexyl-2-carboxypyridin-Zink, 3-n-Undecyl-2-carboxypyridin-Zink, 4-n-Undecyl-2-carboxypyridin-Zink, 5-n-Butyl-2-carboxypyridin-Zink, 6-n-Undecyl-2-carboxypyridin Zink, 4 Nitroglycerin-2-carboxypyridin-Zink, 5-Hydroxy-2-carboxypyridin Zink, 4-Fluor-2-carboxypyridin Zink, 2-Carboxypyridin N-Oxid-Zink, Picolinsäure-Zink, Nicotinsäure-Zink, Nicotinamid-Zink, 3,4-Dihydroxybenzoesäure-Zink, Screw-Histidine-Zink, Hinokitiol-Zink, Protoporphyrin-Zink, Porphyrin- Zink oder Picolinsäureamid-Zink.

[0073] In der vorliegenden Erfindung ist beinhaltet, dass Zink eine Kombination der vorstehend erwähnten Zinksalze und/oder Zinkkomplexe ist. Eine derartige Kombination kann zwei oder mehrere Sorten umfassen.

Vorzugsweise ist Zink ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Zn^{2+} -Aminochelaten, Zn^{2+} -Aminosäurechelaten, $\text{Zn}(\text{Acetat})_2$, Zn^{2+} -DL-Methionin, Zn^{2+} -L-Methionin, Zn-Gluconat und PolaPreZinc®. Vorzugsweise liegt Zink in der Form von Zn-Gluconat oder PolaPreZinc® vor.

[0074] Die wirksame Dosis von Zink hängt von der Form der verabreichten Zinkkomponente ab. Vorzugsweise wird zwischen 0,1 mg und 500 mg Zn^{2+} verabreicht, wie beispielsweise zwischen 0,5 mg und 250 mg, beispielsweise zwischen 1 mg und 150 mg, wie beispielsweise 5 mg und 100 mg, beispielsweise zwischen 10 mg und 50 mg pro Dosis. Wenn die Zinkverbindung Zn-Gluconat ist, dann werden vorzugsweise 5 mg und 1000 mg, bevorzugter zwischen 10 mg und 500 mg, mehr bevorzugt zwischen 10 mg und 100 mg, noch bevorzugter zwischen 20 mg und 80 mg, noch mehr bevorzugt zwischen 30 mg und 70 mg, am meisten bevorzugt ungefähr 50 mg Zn-Gluconat pro Dosis verabreicht. Wenn die Zinkverbindung als PolaPreZinc® vorliegt, dann werden vorzugsweise zwischen 1 mg und 500 mg verabreicht, bevorzugter zwischen 5 mg und 250 mg, noch bevorzugter zwischen 10 mg und 100 mg am meisten bevorzugt ungefähr 25 mg.

[0075] Die Verabreichung eines Hydroxyethylrutosids und/oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon und einer pharmazeutisch verträglichen Menge eines Zn^{2+} -Salzes und/oder Zn^{2+} -Komplexes kann sowohl gleichzeitig als auch getrennt oder als kombinierte Formulierungen oder nacheinander erfolgen.

[0076] Vorzugsweise werden erfindungsgemäß Hydroxyethylrutoside und/oder Zn^{2+} -Salze und/oder Zn^{2+} -Komplexe in der Form einer pharmazeutischen Formulierung bereitgestellt. Demgemäß stellt die vorliegende Erfindung weiterhin pharmazeutische Formulierungen entweder als eine Einzelzusammensetzung oder als ein Kit aus Teilen zur medizinischen Anwendung bereit, welche erfindungsgemäß ein Hydroxyethylrutosid als auch ein Zn^{2+} -Salz und/oder einen Zn^{2+} -Komplex oder ein wie hier definiertes pharmazeutisch verträgliches Salz davon, und einen pharmazeutisch verträglichen Träger dafür, umfassen.

[0077] Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Formulierungen können durch herkömmliche Verfahren, beispielsweise wie bei Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1995, herausgegeben von E. W. Martin, Mack Publishing Company, 19th Edition, Easton, Pa, beschrieben, hergestellt werden. Die pharmazeutische Formulierung kann jede dem Fachmann bekannte Form aufweisen. Beispielsweise kann die pharmazeutische Formulierung in der Form einer Lösung, Dispersion, Emulsion, Suspension, eines bioadhäsiven und nicht-bioadhäsiven Gels, eines Pulvers, Mikrokügelchen, Tabletten, Lutschbonbon, Kautabletten, Kaugummi, Pillen, Kapseln, Cachets, Zäpfchen, dispergierbaren Körnchen, Tropfen, Sprays, Aerosolen, Insufflatoren, Inhalatoren, Flickern, einem Lollipop, einer Salbe, einer Lotion, einer Creme, einem Schaum, einem Implantat, Sirup oder einem Balsam vorliegen. Der Fachmann kann die geeignete Verabreichungsform basierend auf dem Allgemeinwissen in dem Gebiet der Abgabe- bzw. Zuführungssysteme für Pharmazeutika auswählen.

[0078] Es wird angenommen, dass die optimale Wirkung durch eine unmittelbare topische Anwendung der erfindungsgemäßen Hydroxyethylrutoside und/oder Zn^{2+} -Salze und/oder Zn^{2+} -Komplexe auf die in Frage kommende mukosale Membran erhalten wird. Demgemäß ist bevorzugt, dass die Verabreichung eine topische Verabreichung unmittelbar auf die mukosale Membran ist, bevorzugter auf die mukosale Membran des oberen und/oder unteren Atmungstrakts und/oder der Augen, noch bevorzugter die mukosale Membran der Mundhöhle. Die Formulierung sollte im Allgemeinen auf einen Hauptteil der Mukosa verteilt werden, der bei dem zu behandelnden spezifischen Zustand oder Symptom beteiligt ist.

[0079] Die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung und/oder der Kit aus Teilen umfassen gewöhnlich pharmazeutisch verträgliche Träger, die entweder fest oder flüssig sein können. Der Träger kann eine oder mehrere Substanzen sein, die ebenfalls als Verdünnungsmittel wirken, Geschmacksstoffe, Solubilisierungsmittel, Schierrmittel, Stellmittel, Bindemittel, Konservierungsmittel, Benetzungsmittel, Tabletten auflösende Mittel, oder Verkapselungsmaterial. Derartige Träger schließen Mannitol, Lactose, Stärke, Magnesiumstearat, Natriumsaccharin, Talk, Cellulose, Glucose, Laktose, Pektin, Dextrin, Stärke, Gelatine, Sucrose, Magnesiumcarbonat, Tragacanth, Methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose, niedrig schmelzendes Wachs, Kakaobutter und dergleichen in pharmazeutischer Qualität ein. Vorzugsweise liegt der pharmazeutische Träger als Magnesiumstearat vor. Zusätzlich können die pharmazeutischen Formulierungen Farbstoffe, Geschmacksstoffe, Stabilisatoren, Puffer, künstliche und natürliche Süßmittel, Dispergiermittel, Verdicker, Lösungsmittel und dergleichen umfassen.

[0080] Bei Pulvern liegt der Träger als ein fein verteilter Feststoff vor, der ein Gemisch mit den fein verteilten aktiven Bestandteilen bildet. Bei Tabletten werden die aktiven Bestandteile mit dem Träger, der die notwendige Bindungsfähigkeit in geeigneten Proportionen aufweist, vermischt und in der gewünschten Form und Größe verdichtet. Die Pulver und Tabletten beinhalten vorzugsweise von einem bis ungefähr siebenzig Prozent der ak-

tiven Bestandteile.

[0081] Formulierungen, die zur topischen Verabreichung in dem Mund geeignet sind, umfassen Lutschbonbons, die aktive Mittel in einer Geschmacksbasis umfassen, gewöhnlich Sucrose und Akazien oder Tragacanth, Pastillen, die den aktiven Bestandteil in einer inerten Basis umfassen, wie beispielsweise Gelatine und Glycerin oder Sucrose und Akazia, und Mundwasser, das den aktiven Bestandteil in einem geeigneten flüssigen Träger umfasst. In einer bevorzugten Ausführungsform umfassen die Lutschbonbons Sorbitol und/oder Pfefferminzöl.

[0082] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können für eine nasale Verabreichung formuliert werden. Die Lösungen oder Suspensionen werden durch herkömmliche Mittel, beispielsweise mit einem Tropfglas, einer Pipette oder einem Spray unmittelbar in die Nasenhöhle eingebracht. Die Formulierungen können in einer Einzel- oder Mehrfachdosisform bereitgestellt werden. Im zuletzt genannten Fall eines Tropfglasses oder einer Pipette kann dies dadurch erreicht werden, indem dem Patienten ein geeignetes, bestimmtes Volumen der Lösung oder Suspension verabreicht wird. Im Fall eines Sprays kann dies beispielsweise mit Hilfe einer Messerstäuberpumpe (metering atomizing spray pump) erreicht werden.

[0083] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können für eine Aerosol-Verabreichung, insbesondere in den Atmungsstrakt, und einschließlich für eine intranasale Verabreichung formuliert werden. Die Verbindung wird im Allgemeinen eine kleine Teilchengröße, beispielsweise in der Größenordnung von 5 Mikrometern oder weniger, aufweisen. Ein derartige Teilchengröße kann durch im Stand der Technik bekannte Mittel, beispielsweise Mikronisation, erhalten werden. Der aktive Bestandteil wird in einer unter Druck stehenden Verpackung mit einem geeigneten Treibmittel, wie beispielsweise einem Chlorfluorkohlenstoff (CFC) bereitgestellt, beispielsweise Dichlordifluormethan, Trichlorfluormethan, oder Dichlortetrafluorethan, Kohlendioxid oder anderem geeigneten Gas. Das Aerosol kann zweckmäßigerweise ebenfalls einen oberflächenaktiven Stoff, wie beispielsweise Lecithin, beinhalten. Die Dosierung eines Arzneimittels kann durch ein Messventil (metered valve) gesteuert werden. Alternativ können die aktiven Bestandteile in einer Form eines Trockenpulvers, beispielsweise einem Pulvergemisch der Verbindung in einer geeigneten Pulverbasis, wie beispielsweise Lactose, Stärke, Stärke-derivaten, wie beispielsweise Hydroxypropylmethylcellulose und Polyvinylpyrrolidin (PVP) bereitgestellt werden. Der Pulverträger wird in der Nasenhöhle ein Gel bilden. Die Pulverzusammensetzung kann in einer Einheitsdosierungsform, beispielsweise in Kapseln oder Patronen/Kartuschen von beispielsweise Gelatine oder Blisterpackungen, bereitgestellt werden, aus denen das Pulver mit Hilfe einer Inhalators verabreicht werden kann.

[0084] Überraschenderweise offenbart die vorliegende Erfindung, dass, obwohl Erkältung gewöhnlich durch eine Infektion des oberen und/oder unteren Atmungstrakts verursacht wird, diese durch topische Verabreichung unmittelbar auf die mukosale Membran der Mundhöhle wirksam behandelt werden kann. Da eine Verabreichung unmittelbar auf die mukosale Membran der Mundhöhle für das zu behandelnde Individuum sehr zweckmäßig ist, besteht ein erheblicher Vorteil der vorliegenden Erfindung darin, dass eine Verabreichung unmittelbar an der mukosalen Membran ausgeführt werden kann. Außerdem offenbart die vorliegende Erfindung, dass allergische Rhinitis durch Anwenden der erfindungsgemäßen Verbindungen unmittelbar auf die mukosale Membran der Mundhöhle ebenfalls behandelt werden kann. Demgemäß werden die erfindungsgemäßen Verbindungen vorzugsweise als Lutschbonbons, Kautabletten, Kaugummi, Tropfen, Sprays und Aerosole formuliert, die unmittelbar auf die mukosale Membran der Mundhöhle aufgebracht werden können. Am meisten bevorzugt werden die erfindungsgemäßen Verbindungen als Lutschbonbons formuliert, die unmittelbar auf die mukosale Membran der Mundhöhle aufgebracht werden können.

[0085] Das Individuum, das eine erfindungsgemäße Behandlung benötigt, kann jedes Individuum sein, wobei jedoch bevorzugt ist, dass ein derartiges Individuum ein Mensch ist. Das Individuum wird gewöhnlich eine Punktzahl für die Symptome besitzen, die auf dem Punkteanzahlssystem, wie es in den Patienten-Tagebüchern offenbart ist, basiert, (siehe Beispiele) von mindestens 4 bis 5, wie mindestens 6, vorzugsweise mindestens 10 aufweisen, bevorzugter würde ein Patient eine Punktzahl von mindestens 15 aufweisen, wohingegen ein Individuum mit einer Punktzahl von 3 oder weniger nicht als krank angesehen wird. Allgemein gesagt wird eine Punktzahl von ungefähr 5 bis 6 oder niedriger der Person gestatten seine/ihre Arbeit fortzusetzen.

[0086] In einer weiteren Ausführungsform der Erfindung führt die Behandlung zu einer Abnahme der Schwere der Symptome, was einer Punktzahlabnahme, wie gemäß des Patienten-Tagebuchs erfasst, hier mindestens 15 % innerhalb 24 Stunden entspricht, beispielsweise mindestens 25 %, noch bevorzugter mindestens 30 % in 24 Stunden von dem Beginn der Behandlung. Nach 48 Stunden Behandlung wird die Punktzahl vorzugsweise um mindestens 20 % in 48 Stunden verringert sein, wie beispielsweise um mindestens 30 %, beispielsweise

um ungefähr 40 % bis 60 %, noch bevorzugter um mindestens 40 %, noch mehr bevorzugt um mindestens 50 %, sogar noch bevorzugter um mindestens 60 % in 48 Stunden von dem Beginn der Behandlung. Eine 72 Stunden dauernde Behandlung führt vorzugsweise zu einer Punktzahlabnahme von mindestens 30 %, wie sie gemäß Patiententagebuch hier erfasst ist, vorzugsweise mindestens 40 %, noch bevorzugter mindestens 50 %, sogar noch bevorzugter mindestens 55 %, noch mehr bevorzugt mindestens 59 %, sogar noch mehr bevorzugt mindestens 65 %, am meisten bevorzugt mindestens 70 % in 72 Stunden vom Beginn der Behandlung. Die bevorzugte Punktzahlabnahme ist jedoch von dem Zustand bezüglich der zu behandelnden Erkältung, dem Schema der Behandlung und dem einzelnen Patienten abhängig.

[0087] Flavonoide sind bekannt, antioxidative Eigenschaften aufzuweisen und gemäß einer weiteren Ausführungsform weist das Flavonoid eine Singulett-Sauerstoff-Löschung (singlet oxygen quenching) auf, die als die Geschwindigkeitskonstante von $^1\text{O}_2$ erfasst wird, wobei K von 10^4 bis $10^9 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ gelöscht wird. Vorzugsweise beträgt die Geschwindigkeit 10^4 bis $10^8 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$. Die Singulett-Sauerstoff-Löschung kann unter Verwendung verschiedener, dem Fachmann bekannter Lösungsmittel erfasst werden. Vorzugsweise ist das Lösungsmittel ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus CD_3OD , einem Gemisch von CCl_4 und CH_3OH von 1:3 und CH_3CN .

Beispiele

Präparation A (Immunax)

Venoruton®	50 mg
Sorbitol	934 mg
Pfefferminzöl	8 mg
Magnesiumstearat	10 mg
Gesamt	1000 mg

Präparation B

Troloxerutin	50 mg
Sorbitol	934 mg
Pfefferminzöl	8 mg
Magnesiumstearat	10 mg
Gesamt	1000 mg

Präparation C (ImmuMaxZn)

Venoruton® (Novartis)	50 mg
Zn-Gluconat (Fertin)	50 mg
Sorbitol	934 mg
Pfefferminzöl	8 mg
Magnesiumstearat	10 mg
Gesamt	1000 mg

Patiententagebuch

[0088] Dieses Schema sollte vorzugsweise am Abend ausgefüllt werden. Wie empfinden Sie Ihre gegenwärtigen Zustände hinsichtlich der nachstehenden Symptome? Bitte geben Sie die Stärke Ihrer heutigen Symptome in dem nachstehenden Schema an, indem Sie an der geeigneten Stelle ein X einfügen: Jedes Symptom sollte Punkte aufweisen: 0 bedeutet, dass Sie überhaupt keine Symptome aufweisen; 4 bedeutet, dass Sie die schlimmsten Symptome aufweisen; etc.. 0 = keine Symptome; 1 = ein Minimum an Symptomen; 2 = unangenehme Symptome; 3 = wesentlich unangenehme Symptome; 4 = sehr unangenehme Symptome.

Symptompunkte	0	1	2	3	4
Husten					
Kopfschmerzen					
Heiserkeit					
Nasensekret					
Niesen					
Nasenverstopfung					
Halsschmerzen					
Reizhals					
Malaise					
Muskelkater					
Fieber					

Hatten Sie irgendwelche Nebenwirkungen von der Behandlung? Ja Nein

Beschreiben _____

Stehen Sie ebenfalls unter irgendeiner anderen medikamentösen Behandlung oder anderen Behandlungsarten neben dieser Testbehandlung? Ja Nein

Beschreiben _____

[0089] Das vorstehende Schema kann vorzugsweise zur Identifikation von Personen verwendet werden, die eine Behandlung gemäß der Erfindung benötigen und um die Wirkung mit anderen Behandlungen oder Placebo zu vergleichen. Eine gesamte Bewertungsgrad von 3 bis 5 oder weniger wird als ein normaler Zustand angesehen.

Beispiel 1

Virustitrationen

[0090] Rhinovirus 1A, Rhinovirus 15 und Rhinovirus 39 wurden gemäß der Tetrazoliumsalz (MTS)-Methode (Berg et al., 1989; Berg and Owen, 2001a; Hansen et al., 1989) titriert. WISH-Zellen wurden auf einer Mikroplatte mit 3000 Zellen pro Vertiefung ausgesät und bei 37°C, 5 % CO₂ über Nacht inkubiert; den folgenden Morgen wurde das Medium ersetzt, mit jeweils 10-fach Verdünnungen von entweder Rhinovirus 1A, Rhinovirus 15 oder Rhinovirus 39 in frischem Medium und die Platten wurden 4–5 Tage bei 33°C inkubiert; eine mikroskopische Untersuchung bestätigte, dass der cytopathogene Effekt (CPE) vollständig entwickelt war (CPE gleich zu 100 %). Die minimale Virusmenge (d.h. die höchste Verdünnung des in Frage kommenden Virus), die 100 % Zerstörung erzeugte, wurde als "Probenvirus bzw. Herausforderungsvirus" in den nachfolgenden Experimenten verwendet. Um den CPE im Sinne von % Zerstörung zu quantifizieren, wurde MTS (Berg and Owen, 2001a) zu allen Kulturen zugegeben und nach 3 Stunden Inkubation bei 37°C (ohne CO₂) wurden die Tablettts in einem Scanner, wie vorher beschrieben (Berg et al., 1989; Hansen et al., 1989) gelesen. Kontrollzellkulturen, die nicht mit Virus infiziert waren, wurden in das Experiment einbezogen; die letzteren ergaben die höchste OD, da diese Zellen nicht geschädigt waren, wobei abhängig von der zugegebenen Viruskonzentration zu den unterschiedlichen Löchern die OD₄₉₂ variierte, wobei dementsprechend: 100 % CPE eine niedrige OD (< 0,200) ergab; wobei 0 % CPE überhaupt keiner Infektion (Kontrollzellen) entspricht und eine hohe OD (> 1,200) ergab.

Beispiel 2

Keine antivirale Aktivität von Zn-Gluconat, bestimmt durch das MTS-System

[0091] WISH-Zellen wurden in Vertiefungen auf einer Mikroplatte ausgesät und für 24 Std. bei 34°C, 5 % CO₂ inkubiert; das Medium wurde mit frischem Medium ersetzt, das 2-fach Verdünnungen von Zn-Gluconat (verdünnt 1:10 von einer 1 % Stammlösung) beinhalten und für weitere 3–4 Tage bei 33°C, 5 % CO₂ inkubiert; an dem folgenden Tag wurde Probenvirus zugegeben und nach 3–5 Tagen bei 33°C, 5 % CO₂ wurde MTS zugegeben und das Mikroplatte wurde in einem OD-Scanner (Berg et al., 1989; Hansen et al., 1989) erfasst. An-

stelle von Zn-Gluconat wurden die WISH-Zellen alternativ mit anderen Zinksalzen/-komplexen oder den Flavonoidderivaten Troxerutin, Venoruton® oder Quercetin (Bezugverbindung) inkubiert.

[0092] Es konnte kein wesentlicher Schutz gegenüber Rhinovirus durch die Zugabe von Zn-Gluconat festgestellt ($< 2\%$ Schutz) werden. Die OD-Signale der Vertiefungen, die in der Anwesenheit von Zn-Gluconat inkubiert wurden, lagen sehr nahe zu den Viruskontrollkurven ([Fig. 7](#)). Ähnliche Ergebnisse wurden beobachtet, wenn die antivirale Wirkung anderer Zinksalze/-komplexe getestet wurde. Wurden die Flavonoidderivate Troxerutin und Venoruton® zu den WISH-Zellen zugegeben, dann zeigten sie ebenfalls keine antivirale Aktivität ($< 1\%$ Schutz). Quercetin wies jedoch eine mittelmäßige antivirale Aktivität bei Pegeln auf, die nicht toxisch für die Zellen (10 bis 15 % Schutz).

Beispiel 3

Antivirale Aktivität von Interferon- α (rHuIFN- α -2b) gegenüber Rhinovirus (1A, 15 oder 39)

[0093] 3.000 WISH-Zellen wurden auf einer Mikroplatte ausgesät und am folgenden Morgen wurde das Medium mit 2-fach Verdünnungen (von einer 0–30 Einheiten/ml Stammlösung) von HuIFN- α -2b (Intron A) in frischem Medium, umfassend 2 % Serum, ersetzt. Nach Inkubation über Nacht, wurde das Medium mit frischem, Probenvirus beinhaltendem Medium ersetzt, und bei 33°C, 5 % CO₂ für 3–5 Tage inkubiert und, wie in Beispiel 2 beschrieben, weiter bearbeitet.

[0094] Die Ergebnisse in [Fig. 7](#) zeigen deutlich, dass Rhinoviren gegenüber HuIFN- α -2b ausreichend empfindlich sind (50 % Schutz). Ein Schutz von 90–100 % kann jedoch bei ungefähr 8–15 Einheit/ml erreicht werden.

Beispiel 4

Troxerutin und Interferon- α (HuIFN- α -2b) gegenüber Rhinovirus (1A, 15 oder 39)

[0095] Ein mit Beispiel 3 vergleichbares Experiment wurde durchgeführt, bei dem verschiedene, jedoch konstante Konzentrationen von entweder Troxerutin oder Venoruton® oder anderen relevanten Derivaten zusammen mit den 2-fach Verdünnungen von Interferon zu WISH-Zellen zugegeben wurde. Ein typisches Beispiel aus dieser Reihe von Experimenten ergab keinerlei Potenzierung des Interferonsystems ($< 1\%$) bei Troxerutinpegeln unter 2,5 mg/ml. Troxerutinkonzentrationen höher als 2,5 mg/ml sind für die Zellen toxisch.

Beispiel 5

Rhinitis und Erkältung

Vorläufige Untersuchung unter Einbeziehung von 2 Personen

Fall 1

A) Ein 60 jähriger gesunder Mann erwarb eine Rhinitis mit gelegentlichem Husten.

Die Person brachte eine Tablette (Präparation B) unter seine Zunge, wobei die Tablette während einer Dauer von 4–5 Min. langsam flüssig werden konnte, wobei anschliessend die Rhinitisempfindung schrittweise innerhalb von 10 Min. (keine Rhinitis, kein Husten) verschwand.

[0096] Die Rhinitis begann nach ungefähr 20–30 Min. erneut, wobei die Person 1–2 weitere Tabletten (Präparation B), wie vorstehend beschrieben, anwendete, worauf keine Rhinitis mehr beobachtet wurde. Ein leichter Kopfschmerz verschwand. Es wurden keine Nebenwirkungen bemerkt. Die schnelle Wirkung der Behandlung legt überzeugend nahe, dass die Wirkung vielmehr durch eine lokale Wirkung des Pharmazeutikums als durch eine systemische Wirkung bewirkt wird.

[0097] Die gleiche Person hatte sich früher bei einigen Gelegenheiten selbst mit 1–2 Lutschbonbons (Präparation B) behandelt, wenn eine leichte Rhinitis auftrat und jedesmal stoppte ein Lutschbonbon die Rhinitis.

Fall 2

B) Eine 57 jährige Frau begann zu husten und wie vorstehend beschrieben trat eine frühe Rhinitis auf, wo-

bei der Person eine Tablette (Präparation B) unter ihrer Zunge aufbrachte und sie für 3–5 Min. bewahrte. Als sie einige Stunden später über das Ergebnis befragt wurde, berichtete sie, dass die Rhinitis während 30–45 Min. nach lediglich einer Tablette verschwunden war. Es wurden keine Nebenwirkungen bemerkt.

Vorläufige Schlussfolgerung von Fall 1 und 2

[0098] Es scheint, dass orale Behandlungen, die 1–3 Präparation B Tabletten umfassen, wirksam waren, da die frühe Rhinitis und Husten verschwanden. Die Personen fingen sich keine neue Rhinitis oder Erkältung während der folgenden 4–8 Wochendauer ein (Ende 15. Dezember 1999).

C) Vorläufige Untersuchung unter Einbeziehung von 7 Erkältungspatienten in der Arztpraxis
Basierend auf den vorstehenden Ergebnissen wurde entschieden, eine kleine kontrollierte Untersuchung aufzustellen, die 10–15 Patienten einbezieht, die sich auf natürlichem Weg infizierten und nachfolgend in einer Arztpraxis (HA) behandelt wurden. Die optimale Saison für die klassische Erkältung liegt von September bis Februar, wobei es jedoch leider nicht möglich war eine kleine kontrollierte "Untersuchung" vor Ende März 2000 aufzustellen.

Patientenbehandlung

[0099] Patienten, die sich bei einer Arztpraxis (HA) melden, und über eine Erkältung mit Rhinitis oder einer starken Pharyngitis oder anderen Erkältungssyndromen (siehe Patiententagebuch) klagten, wurden gebeten, das Patiententagebuch (siehe oben) auszufüllen, das wesentliche medizinische Auswertungen (Alter, Geschlecht, Patienten mit medikamentöser Behandlung wurden ausgeschlossen, das Datum für den Beginn der wie in dem Tagebuch aufgelisteten Erkältungssyndrome – siehe beigefügte Kopie). Es wurden keine anderen Kriterien als die gewöhnlichen Erkältungssyndrome für die Charakterisierung der eingeschriebenen Patienten aufgewendet. Die meisten Patienten hatten die Erkältung für mindestens 1–2 Tage erfahren bevor sie sich bei der Arztpraxis meldeten. Es ist angemessen anzunehmen, dass die Patienten möglicherweise eine Patientengruppe mit ernsthafterer/schwerwiegenderer Erkältung darstellen als andere sich nicht bei der Praxis meldenden.

[0100] Insgesamt 7 Patienten mit den gewöhnlichen Eigenschaften für Erkältung – siehe die beigefügte Kopie des vorstehenden Patiententagebuchs – wurden lediglich mit den vorstehend beschriebenen (50 mg Venoruton®)) ImmuMax Lutschbonbons (Präparation A) für eine Gesamtdauer von 3 Tagen behandelt. Jeder Patient wurde angehalten, das Patiententagebuch jeden Tag (Tag 0 = 1. Besuch in der Arztpraxis) auszufüllen und den Modus der Verabreichung zu befolgen: ein Lutschbonbon sollte auf oder unter der Patientenzunge aufgebracht werden und es sollte in einer minimalen Dauer von 4–5 Min. (es sollte keine Flüssigkeit oder Nahrung die nächsten 15–20 Min. aufgenommen werden) flüssig werden. Falls notwendig konnten die Patienten das nächste Lutschbonbon nach 30 Min. nehmen, wobei eine Gesamtanzahl von 5 Lutschbonbons pro Tag der maximalen Tagesdosis entsprach.

[0101] Die Patienten wurden gebeten die Tagebücher auszufüllen und sie einige Tage nach der Behandlung der Arztpraxis zurückzugeben.

Ergebnisse

[0102] Die Ergebnisse dieser sehr begrenzten und vorläufigen Untersuchung sind in Tabellen 1–8 gezeigt und in [Fig. 1–Fig. 6](#) zusammengefasst. Ereignisse sind definiert als die Anzahl von Noten, die in den 5 verschiedenen Symptomkategorien angemerkt sind. Die Daten in Tabelle 1/[Fig. 1](#), welche die Anzahl von Ereignissen pro Tag von den 7 Patienten in den 5 Symptomkategorien zeigen, stützen die "frühe" vorläufige "Untersuchung", da die ernsthaften Symptome nach 48 Std. verschwanden, wobei sich nach weiteren 24 Std. die Patienten nahezu vollständig erholt hatten. Die Kurve für Symptom 4 (sehr stark) fällt innerhalb der ersten 24 Std. und bleibt bei nahezu 0 für die verbleibenden 48 Std.. Die Kurve für Symptom 3 (stark) zählte 15 Zählungen an Tag 0, wobei die Kurve parallel zu der Kurve von Symptom 4 fiel und an Tag 2 (= 48 Std. Behandlung) keine Zählungen von Symptom 3 von den 7 Patienten berichtet wurden. Die Kurve für Symptom 2 fällt parallel mit den beiden vorhergehenden Kurven, wobei an Tag 3 drei Zählungen für Symptom 2 berichtet wurden. Die Kurve für Symptom 1 erreicht am Tag 1 ein Plateau und fällt am Tag 3 auf 8 Zählungen. Die Kurve für Symptom 0 zeigt am Tag 1 8 Zählungen, wobei sie dann während der ersten 24 Std. parallel zur Kurve von Symptom 3 steigt, wobei sie jedoch am Tag 3 weiterhin auf 45 steigt.

[0103] Zusammengefasst kann festgestellt werden, dass die Tatsache, dass die Symptomereignisbeurteilungskurve zu einem Maximum für Symptom Null steigt, die früheren Ergebnisse mit den zwei Personen un-

terstützt, die ebenfalls innerhalb von zwei Tagen geheilt waren.

[0104] Da jeder Patient das Tagebuch ausgefüllt hat, erhält jedes Symptom eine von 0–4 abgestufte Beurteilungsziffer. Diese Beurteilungsziffern wurden mit einer "nicht behandelten" Kontrollgruppe verglichen, die von Jackson et al., Arch. Internal. Med. 101 (1958), 267–278 (Tag 2 in Jackson's Studie wird hier als Tag 0 verwendet) entnommen wurde. Die Gesamtbeurteilungsziffern aller Patienten unter dem Syndrom "Malaise" wurden mit der sogenannten "nicht behandelten" Gruppe verglichen. Die Kurve der behandelten Patienten fällt im Gegensatz zu der nicht behandelten, jedoch infektiösen Patientenkurve, nahezu als eine gerade Linie. An Tag 3 weist die behandelte Gruppe verglichen mit der nicht behandelten Gruppe signifikant weniger Beurteilungsziffern ([Fig. 2](#), Tabelle 2 und 3) auf. In ähnlicher Weise sind die Beurteilungsziffern für Halsschmerzen verglichen mit der nicht behandelten Gruppe ([Fig. 3](#), Tabelle 4 und 5) signifikant verringert. Die Beurteilungsziffern für Niesen liegen im Gegensatz zu der nicht behandelten Gruppe nach 3 Tagen nahe bei Null ([Fig. 4](#), Tabe. 6 und 7).

[0105] Weiterhin wurde diese Untersuchung mit einer von Hertz gestalteten kontrollierten Untersuchung mit 23 Erkältungspatienten verglichen, die ein Spray mit einer anderen Testarznei für 6 Tage erhielten – das Ergebnis wurde als negativ beurteilt obwohl einige geringe Wirkungen verzeichnet wurden. Diese Untersuchung diente als eine Kontrollgruppe für nicht behandelte Patienten (Placebo). Werden die mittleren Gesamtbeurteilungsziffern von diesen zwei Gruppen als prozentuale Verringerung verglichen, dann ergab die vorliegende Untersuchung eine 50 %-ige Verringerung bei Symptombewertungsziffern für jeden Tag verglichen mit der Hertz Untersuchung, die variierende Verringerungen zeigt. Basierend auf diesem Vergleich kann gesagt werden, dass die vorliegende Untersuchung verglichen mit der Placebounter suchung eine signifikante Verringerung bei Symptombewertungsziffern ergibt.

Tabelle 1

	X Wertetag	A Symptom 0	B Symptom 1	C Symptom 2	D Symptom 3	E Symptom 4	Summe
1	0	8	6	20	15	6	55
2	1	9	22	15	8	0	54
3	2	26	23	5	0	1	55
4	3	45	7	3	0	0	55

Die Anzahl von Ereignissen in jeder Kategorie (Symptom 1–4) wurde jeden Tag gezählt, Symptom 4 (sehr stark), Symptom 3 (stark), Symptom 2 (nicht angenehm), Symptom 1 (minimale Symptome, Symptom 0 (kein Symptom).

Tabelle 2

A Behandelte Patienten								
	X Wertetag							
	X	Y1	Y2	Y3	Y4	Y5	Y6	Y7
1	0	2	3	3	2	1	4	2
2	1	2	2	1	1	1	3	1
3	2	1	1	1	0	1	1	1
4	3	1	0	0	0	0	1	1

Beurteilungsziffern für Malaise von Patienten Y1-Y7 von Tag 0–3

Tabelle 3

B	
Nicht behandelte Patienten	
	Y1
1	2,240
2	2,660
3	2,450
4	1,750

Beurteilungsziffern für Malaise von der Kontrollgruppe

Tabelle 4

A								
Behandelte Patienten								
	X Wertetag X	Y1	Y2	Y3	Y4	Y5	Y6	Y7
1	0	0	2	2	3	3	1	3
2	1	0	2	1	1	0	0	2
3	2	0	1	1	0	0	0	3
4	3	0	0	0	0	0	0	2

Beurteilungsziffern von Patienten Y1-Y7 von Tag 0-3 für Halsschmerzen

Tabelle 5

B	
Nicht behandelte Patienten	
	Y1
1	4,0
2	4,0
3	2,8
4	2,1

Beurteilungsziffern von der unbehandelten Gruppe für Halsschmerzen

Tabelle 6

A								
Behandelte Patienten								
	X Wertetag X	Y1	Y2	Y3	Y4	Y5	Y6	Y7
1	0	1	3	2	3	4	0	2
2	1	0	2	1	1	2	0	2
3	2	0	1	1	0	0	0	2
4	3	0	0	0	0	0	0	1

Beurteilungsziffern für Niesen von Patienten Y1-Y7 von Tag 0-3

Tabelle 7

B Nicht behandelte Patienten	
	Y1
1	2,170
2	1,680
3	1,400
4	1,300

Beurteilungsziffern für Niesen von der Kontrollgruppe

Tabelle 8

	X Wertetag	A % Verringerung K	B % Verringerung HE	C Daten- satz-C	D Daten- satz-D	E Daten- satz-E
	X	Y	Y	Y	Y	Y
1	0	0	0			
2	1	50	22			
3	2	50	24			
4	3	48	37			

Prozentuale Verringerung bei der Gesamtsymptombeurteilung. K ist diese Untersuchung; HE ist die Hertz Untersuchung

Folgerungen aus der vorläufigen Untersuchung mit 7 Patienten

[0106] Basierend auf den Ergebnissen in den [Fig. 1-Fig. 5](#) erscheint es, dass die Erkältungspatienten signifikant schneller geheilt werden als die nicht behandelte Gruppe, da die Erkältungsdauer mit ungefähr 50 % von 6–7 Tagen auf 2–3 Tage reduziert ist. Weiterhin scheinen die lästigeren Symptome bereits während der ersten 24 Std. beseitigt zu sein.

Beispiel 6

Vorläufige Untersuchung mit 3 Patienten, die an allergischen Atemwegszuständen leiden Fall 1.

[0107] Ein 56 jähriger Patient (BK/230244), der auf Gras und Birkenpollen allergisch war, sucht in der Arztpraxis Rat, wobei der Patient ein Rhinitis und gereizte Augen aufwies, deren Zustand während der letzten zwei Wochen (er erhielt während dieser Dauer keine Behandlung) unverändert war. Der Patient erhielt eine, wie in Beispiel 1 beschriebene, ImmuMax-Behandlung und wurde gebeten, nach 5 Tagen zu berichten und den Fragebogen in dem Patiententagebuch auszufüllen. Die gesamte Symptombeurteilung wurde während der ersten 2–3 Behandlungstage um > 95 % verringert.

Fall 2

[0108] Ein 38 jähriger Patient (CH/120962), der offenkundig auf Birkenpollen allergisch war, ging zu ihrer Arztpraxis um Hilfe zu suchen; die Verschlimmerungen schlossen Rhinitis und gereizte Augen ein; die Symptome dauerten 2–3 Tage, zu dem Zeitpunkt zu dem der Patient zur Arztpraxis ging wurde keine Behandlung gestartet. Der Patient erhielt die gleiche Behandlung wie in Fall 1 und wurde gebeten das Patiententagebuch auszufüllen und 5 Tage später zu berichten: Der anfängliche Patientenbeurteilung war für Heiserkeit, Halsschmerzen und Halskratzen, Husten, etc. sehr hoch. Nach 2 Behandlungstagen mit ImmuMax wurde eine signifikante Verbesserung bemerkt, da die Symptombeurteilung um > 75 % abnahm.

Fall 3

[0109] Ein 66 jähriger Patient (ES/270334) entwickelte Erkältungssymptome, die für 2 Wochen anhielten; sie erhielt, wie vorstehend beschrieben ImmuMax und berichtete 5 Tage später: an Tag 0 war die Symptombeurteilung ungefähr 50 % der möglichen Gesamtbeurteilung, wobei die Symptombeurteilung nach 2–3 Behand-

lungstagen um > 95 % verringert war. Vorläufige Folgerung

[0110] Basierend auf den Ergebnissen dieser sehr begrenzten Gruppe allergischer Patienten scheint es, als ob Venoruton® eine bestimmte Wirkung gegenüber Pollenallergie aufweist, wobei sich weiterhin eine Allergie, die von einer trägen oberen Atemwegsinfektion (viral oder bakteriell oder beides) herrührt, für eine wirksame Behandlung unter Verwendung des ImmuMax eignet.

Kommentar

[0111] Die Tatsache dass eine Behandlung ausschließlich über die orale/lokale Route verabreicht wurde, bedarf weiterer Erklärungen, da diese Art und Weise einer Verabreichung vielmehr durch die Tatsache überraschend ist, dass die meisten, wenn nicht alle Behandlungen gegen allergische Zustände entweder als Spray oder systemisch gegeben werden. Die neue Verabreichungsform stützt die Ansicht, dass eines der die allergische Reaktionen/Asthma ähnlichen Symptome initiiierenden sehr frühen Ereignisse, die Rekrutierung der neutrophilen Granulozyten sein könnte, welche tatsächlich in ständigem Kontakt mit den durch infektiöse Vorgänge und/oder entzündliche Antworten betroffenen Bereiche stehen, was sich wiederum als Stütze unserer gegenwärtigen Hypothese eignet, namentlich, dass es möglich sein kann diese Ereignisse über Arzneimittel wie Troxerutin zu kontrollieren.

Beispiel 7

Vorläufige Untersuchung unter Einbeziehung von 7 Erkältungspatienten, die in der Arztpraxis mit ImmuMaxZn behandelt wurden.

[0112] Sieben sich in der Arztpraxis meldende Patienten, die die gewöhnlichen Symptome einer Erkältung (Halsschmerzen, Husten, Niesen, laufende Nase, etc.) für 1–3 Tage erfahren hatten, wurden behandelt. Jeder Patient erhielt im Verlauf einer Behandlung von 3 Tagen oral 20 ImmuMaxZn-Tabletten (enthaltend 50 mg Venoruton® und 50 mg Zn-Gluconat, siehe Präparation C). Am ersten Tag erhielten die Patienten 5–7 Tabletten. Die Patienten wurde gebeten ein Patiententagebuch zu führen (siehe hierin vorstehend). 7 von 7 Patienten antworteten, basierend auf den Patiententagebüchern, auf die Behandlung mit einer 40–50 % Verringerung in der Symptombeurteilung.

[0113] Diese Ergebnisse sind in [Fig. 6](#) und Tabelle 9 gezeigt. Die Kurve zeigt eine merkliche Verringerung in der Symptombeurteilung nach Behandlung. Die Verringerung in der Symptombeurteilung ermöglichte den Patienten ihren normalen Aufgaben nachzugehen.

Beispiel 8

Die Untersuchung umfasst 42, an Erkältung leidende Patienten.

[0114] Die Untersuchung wurde in Dänemark durchgeführt, wobei an der Untersuchung lediglich Erwachsene teilnahmen. Die an Erkältung leidenden 42 Erwachsenen wurden entweder mit ImmuMax (Präparation A) oder ImmuMaxZn (Präparation C) behandelt. Jeder Patient erhielt ein Maximum von 5 Lutschbonbons täglich und im Verlauf der Behandlung insgesamt 20 Lutschbonbons. Jedes Lutschbonbon wurde so verabreicht, dass es unter/auf der/die Zunge platziert wurde, wobei es sich langsam auflösen (3–5 Min.) konnte und der Patient die folgenden 10 Min. nicht trank oder ass.

[0115] Jeder Patient wurde gebeten das Patiententagebuch (siehe hier vorstehend) auszufüllen. Die Ergebnisse der Untersuchung sind in Tabelle 10 bis 17 zusammengefasst.

[0116] Bei der Symptombeurteilung gibt es nach 3 Behandlungstagen mit entweder ImmuMax oder ImmuMaxZn eine signifikante Abnahme. Werden jedoch die Ergebnisse von Tabelle 11 und Tabelle 15 verglichen, wird deutlich, dass an einem typischen Erkältungssyndrom leidende Patienten, die die Behandlung innerhalb 3 Tagen nach Beginn der Symptome begannen besser auf die Behandlung mit ImmuMaxZn ansprachen als auf eine ImmuMax-Behandlung. Es wird eine mittlere Verringerung in der Symptombeurteilung von 59 % nach 3 Tagen Behandlung mit ImmuMax beobachtet, wobei jedoch eine mittlere Verringerung von 78 % in der Symptombeurteilung nach 3 Behandlungstagen mit ImmuMaxZn beobachtet wird.

[0117] Weiterhin scheint es, dass der Behandlungserfolg nicht von dem Monat, in dem die Behandlung stattfindet abhängig ist. Da der Hauptanteil von Erkältungen in Dänemark, die sich im September, Oktober und No-

vember ereignen, durch Rhinovirus verursacht werden, und der Hauptanteil, der sich in Dänemark im Januar, Februar und März ereignenden Erkältungen durch Coronavirus verursacht werden, zeigt dies, dass die Behandlung gegen unterschiedliche Arten von Virusinfektionen wirksam ist. Dementsprechend ist wahrscheinlich, dass die Wirkung von ImmuMax oder ImmuMaxZn keine unmittelbare antivirale Wirkung in vivo darstellt.

Tabelle 10

Patienten mit einem typischen innerhalb von 24 Std. auftretenden Erkältungssyndrom, die mit ImmuMaxZn behandelt werden

Monat	Pt.-nr.	Tage von Symptomen	Anfängl. SS	SS an Tag3	Geheilt (C oder NC)	Allergen	Patientenbe-merkung
Nov.	21-00	< 1	14	2	C	Nein	
März	12-01	< 1	6	0	C	Nein	Gute Wirkung

Tabelle 11

Patienten mit einem typischen innerhalb von 3 Tagen auftretenden Erkältungssyndrom, die mit ImmuMaxZn behandelt werden

Monat	Pt.-nr.	Tage von Symptomen	Anfängl. SS	SS an Tag 3	Geheilt (C oder NC)	Allergen	Patientenbe-merkung
Nov.	22-00	3	11	4	C	Nein	
Nov.	27-00	3	14	0	C	Nein	Sehr gut
Nov.	37-00	1	10	0	C	Nein	Gut
Dez.	41-00	3	30	3	C	Nein	
Dez.	42-00	1	10	7	Teilweise	Nein	Gut!
Jan.	03-01	2	24	6	Teilweise	Nein	Gute Wirkung !
März	07-01	2	18	6	Teilweise	Nein	

Tabelle 12

Patienten mit Erkältungssyndrom/Allergie, die mit ImmuMaxZn behandelt werden

Monat	Pt.-nr.	Tage von Symptomen	Anfängl. SS	SS an Tag 3	Geheilt (C oder NC)	Allergen	Patientenbe-merkung
Nov.	29-00	3	15	3	C	Pollen	Durchschnitt
Nov.	31-00	14	10	5	(C)	Birke	
Nov.	35-00	8	20	14	NC		
Dez.	46-00	3	10	2	C	Gras	Gut
Dez.	47-00	3	20	15	NC	Gras	
März	08-01	2	16	5	(C)	Pollen	Gut

Tabelle 13

Patienten (ohne jeglichen allergischen Hintergrund) mit einem typischen nach 3 Tagen auftretenden Erkältungssyndrom, die mit ImmuMaxZn behandelt werden

Monat	Pt.-nr.	Tage von Symptomen	Anfängl. SS	SS an Tag 3	Geheilt (C oder NC)	Allergen	Patientenbemerkung
Nov.	28-00	6	21	9	PR	Nein	
Nov.	33-00	30	5	5	NC	Nein	
Nov.	34-00	4-5	29	29	NC	Nein	
Nov.	36-00	64	22	23	Nc	Nein	
Jan.	48-00	6	9	2	C	Nein	
März	06-01	7	11	2	C	Nein	Gute Wirkung
März	09-01	14	7	3	C		Gute Wirkung

Tabelle 14

Patienten mit einem typischen innerhalb von 24 Std. auftretenden Erkältungssyndrom, die mit ImmuMaxZn behandelt werden

Monat	Pt.-nr.	Tage von Symptomen	Anfängl. SS	SS an Tag3	Geheilt (C oder NC)	Allergen	Patientenbemerkung
Okt.	17-00	< 1	18	21	NC	Nein	
Nov.	30-01	< 1	5	5	NC	Nein	

Tabelle 15

Patienten mit einem typischen innerhalb von 3 Tagen auftretenden Erkältungssyndrom, die mit ImmuMax behandelt werden

Monat	Pt.-nr.	Tage von Symptomen	Anfängl. SS	SS an Tag 3	Geheilt (C oder NC)	Allergen	Patientenbemerkung
Jan.	13-00	2	20	1	C	Nein	
Okt.	14-00	2	33	2	C	Nein	
Nov.	15-00	2	11	9	NC	Nein	
Dez.	19-00	2	32	30	NC	Nein	
Nov.	20-00	2	23	9	Teilweise	Nein	
Nov.	38-01	3	9	3	C	Nein	Gut
März	07-01	2	18	6	Teilweise	Nein	

Tabelle 16

Patienten mit Erkältungssyndrom/Allergie, die mit ImmuMax behandelt werden

Monat	Pt.-nr.	Tage von Symptomen	Anfängl. SS	SS an Tag 3	Geheilt (C oder NC)	Allergen	Patientenbemerkung
Jan.	02-00	14	27	8	(C)		
Okt.	03-00	14	5	0	C		
Nov.	52-00	6	15	12	NC	Gras	
Dez.	53-00	6	10	7	NC	Gras	Woche

Tabelle 17

Patienten (ohne jeglichen allergischen Hintergrund) mit einem nach 3 Tagen auftretenden typischen Erkältungssyndrom, die mit ImmuMax behandelt werden.

Monat	Pt.-nr.	Tage von Symptomen	Anfängl. SS	SS an Tag 3	Geheilt (C oder NC)	Allergen	Patientenbemerkung
Jan.	18-00	4	33	2	C	Nein	Gut
März	25-00	14	15	1	C	Nein	
Dez.	39-00	8	15	3	C	Nein	Durchschnitt
Dez.	40-00	6	17	5	C	Nein	Durchschnitt
Dez.	43-00	30	9	7	NC	Nein	
Jan.	18-00	4	33	2	C	Nein	Gut
März	25-00	14	15	1	C	Nein	

[0118] Tabellen 10 bis 17. SS Symptombewertung, C geheilt, NC nicht geheilt, Pt.-nr. Patientennummer, Monat zeigt den Monat an, in dem die Behandlung durchgeführt wurde, Tage von Symptom zeigt die Anzahl der Tage an, die der Patient an Erkältung oder einem Erkältung bezogenen Zustand vor Beginn der Behandlung litt. tag 3 ist der Tag 3 der Behandlung.

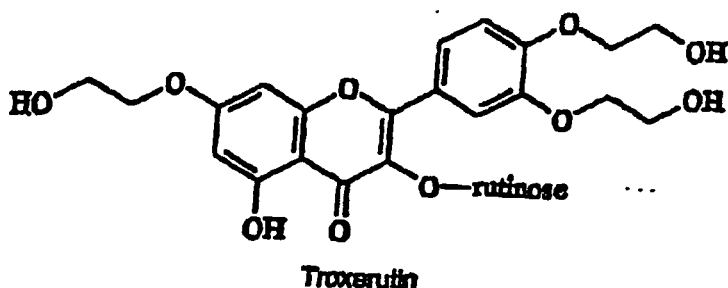
Patentansprüche

1. Verwendung einer therapeutisch wirksamen Dosis eines Flavonoids ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxyethylrutosiden und pharmazeutisch verträglichen Salzen davon, zusammen mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger zur Herstellung eines Medikaments zur lindernden und/oder heilenden Behandlung eines Zustandes ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Erkältung, viraler und/oder bakterieller Infektion des oberen und/oder unteren Atmungstrakts und/oder der Augen, Rhinitis und Heuschnupfen.

2. Verwendung einer therapeutisch wirksamen Dosis eines Flavonoids ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxyethylrutosiden und pharmazeutisch verträglichen Salzen davon, zusammen mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger zur Herstellung eines Medikaments zur lindernden und/oder heilenden Behandlung von Symptomen von Zuständen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Erkältung, viraler und/oder bakterieller Infektion des oberen und/oder unteren Atmungstrakts und/oder der Augen, Rhinitis und Heuschnupfen, wobei die Symptome ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Husten, Niesen, Muskelschmerzen, Halsschmerzen, Heiserkeit, Kopfschmerzen, Malaise, Kälte, Nasensekret, Nasenverstopfung, Schmerzen hinsichtlich der Stirnhöhlen, Rhinitis, Schwellen mukosaler Membranen, Pharyngitis und Bronchitis.

3. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 und 2, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung kein Vitamin umfasst.

4. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 und 2, wobei das Flavonoid, Troxerutin ist mit der Formel:



5. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 und 2, wobei das Flavonoid Venoruton® ist.

6. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 und 2, wobei die Behandlung in einer Kombination mit einer zweiten Behandlung besteht, wobei die zweite Behandlung ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Neuraminidasehemmstoffen, Tamiflu®, Picovir®, Interferonen, Rimantadin.

7. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 und 2, wobei die Behandlung in einer Kombination mit einer

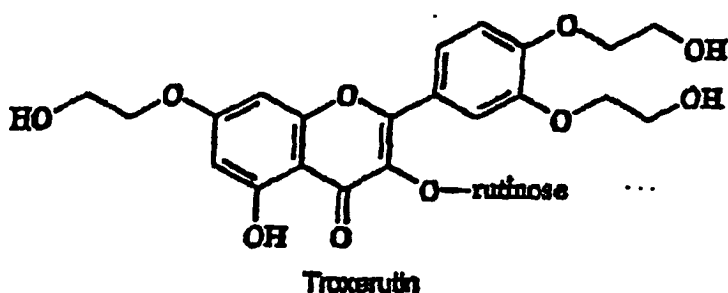
zweiten Behandlung besteht, wobei die zweite Behandlung Verabreichung eines pharmazeutisch verträglichen Zn^{2+} -Salzes und/oder – Komplexes ist.

8. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine pharmazeutisch wirksame Menge eines Hydroxyethylrutosids oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon, als auch eines Zn^{2+} -Salzes und/oder Zn^{2+} -Komplexes, worin die Zusammensetzung für eine topische Verabreichung auf die mukosale Membran der Mundhöhle geeignet ist.

9. Zusammensetzungen nach Anspruch 8, worin die Zusammensetzung als Lutschtabletten, Kautabletten, Kaugummi, Tropfen, Sprays oder Aerosole formuliert ist.

10. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 8 und 9, worin das Hydroxyethylrutosid ein Gemisch von Mono-, Di-, Tri- und Tetrahydroxyethylrutosiden umfasst.

11. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 8 und 9, worin das Hydroxyethylrutosid, Troxerutin ist mit der Formel:



12. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 8 und 9, worin das Hydroxyethylrutosid Venoruton® ist.

13. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 8 bis 12, worin der Zn^{2+} -Komplex, ZnGluconat ist.

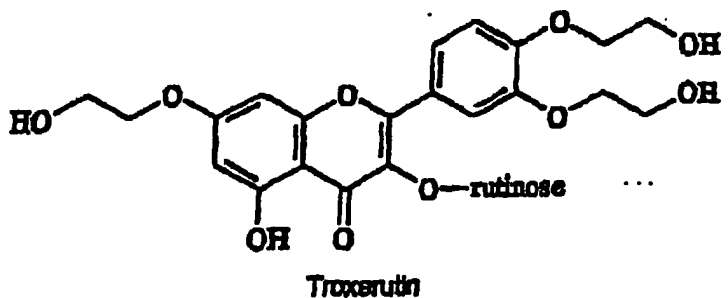
14. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 8 bis 12, worin der Zn^{2+} -Komplex, PolarPreZinc® ist.

15. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 8, worin das Hydroxyethylrutosid ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Troxerutin und Veneruton® und das Metall Zink in der Form von ZnGluconat ist.

16. Kit of Parts, umfassend eine pharmazeutisch wirksame Menge eines Hydroxyethylrutosids oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon, als auch eines Zn^{2+} -Salzes und/oder Zn^{2+} -Komplexes.

17. Kit of Parts nach Anspruch 16, worin das Hydroxyethylrutosid ein Gemisch von Mono-, Di-, Tri- und Tetrahydroxyethylrutosiden ist.

18. Kit of Parts nach Anspruch 16, worin das Hydroxyethylrutosid, Troxerutin ist mit der Formel:



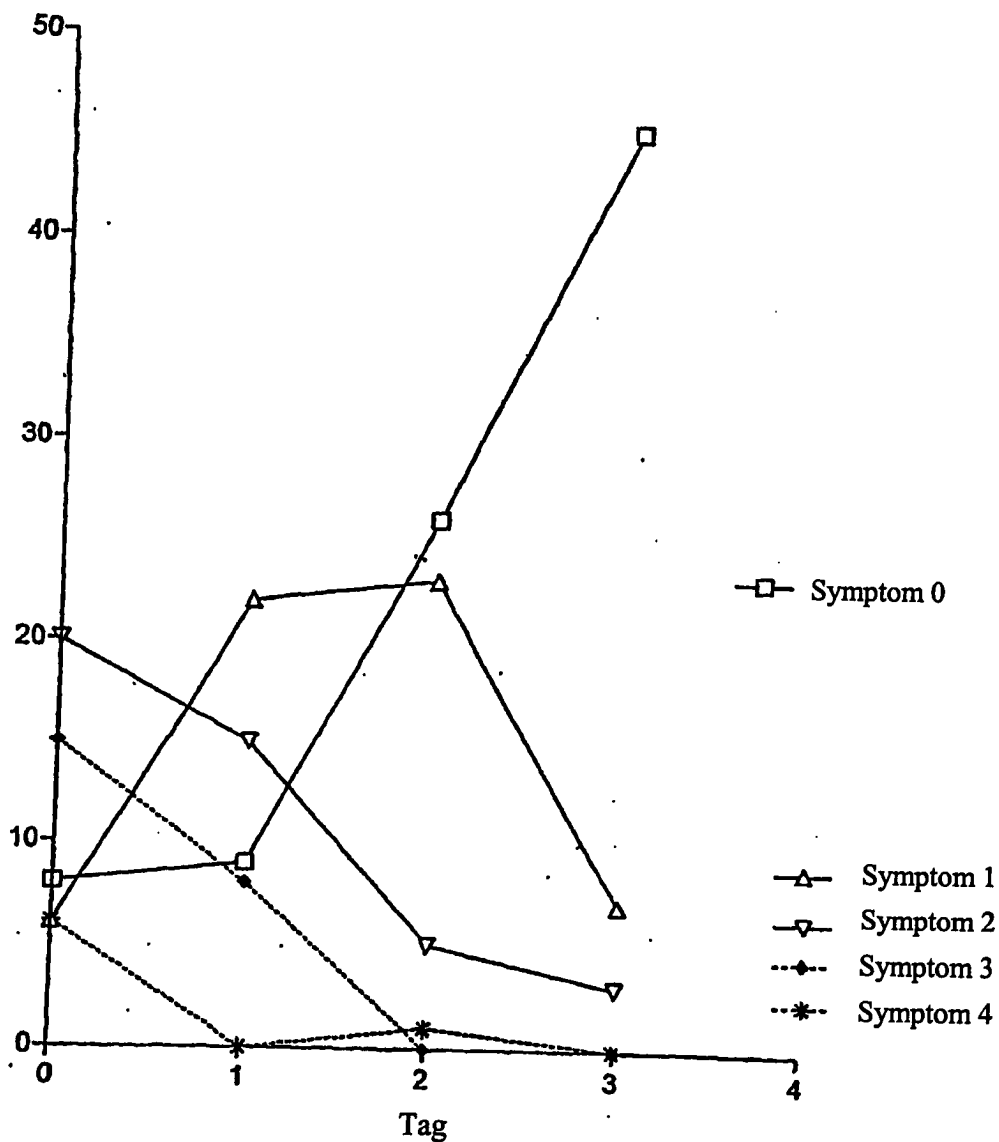
19. Kit of Parts nach Anspruch 16, worin das Hydroxyethylrutosid Venoruton® ist.

20. Kit of Parts nach Anspruch 16, worin der Zn^{2+} -Komplex ZnGluconat ist.

21. Kit of Parts nach Anspruch 16, worin der Zn^{2+} -Komplex PolarPreZinc® ist.
22. Kit of Parts nach Anspruch 16, worin das Hydroxyethylrutosid ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Troxerutin und Veneruton® und das Metall Zink in der Form von ZnGluconat ist.
23. Verwendung einer pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine pharmazeutisch wirksame Menge eines Hydroxyethylrutosids oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon, als auch eines Zn^{2+} -Salzes und/oder Zn^{2+} -Komplexes oder des Kit of Parts nach einem der Ansprüche 16 bis 22 zur Herstellung eines Medikaments zur lindernden und/oder heilenden Behandlung einer oder mehrerer Zustände und/oder Symptome von Zuständen, wobei die Zustände ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Erkältung, viraler und/oder bakterieller Infektion des oberen und/oder unteren Atmungstrakts und/oder der Augen, Rhinitis und Heuschnupfen.
24. Verwendung nach einem der Ansprüche 1, 2 und 23, wobei der Zustand eine virale Infektion des oberen und/oder unteren Atmungstrakts und/oder der Augen ist.
25. Verwendung nach einem der Ansprüche 1, 2 und 23, wobei der Zustand eine bakterielle Infektion des oberen und/oder unteren Atmungstrakts und/oder der Augen ist.
26. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 und 23, wobei der Zustand durch einen oder mehrere Symptome gekennzeichnet ist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Husten, Niesen, Muskelschmerzen, Halsschmerzen, Heiserkeit, Kopfschmerzen, Malaise, Kälte, Nasensekret, Nasenverstopfung, Schmerzen hinsichtlich der Stirnhöhlen, Rhinitis, Schwellen mukosaler Membranen, Pharyngitis und Bronchitis.
27. Verwendung nach einem der Ansprüche 1, 2 und 23, wobei der Zustand eine virale Infektion ist, die verursacht ist durch oder assoziiert ist mit einem oder mehreren Viren ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Adenoviren, Parvoviren, Picornaviren, Reo-Viren, Orthomyxoviren, Paramyxoviren, Arenaviren, Caliciviren, Coronaviren, Rhinovirus, Influenzavirus, einschließlich Influenzavirus Typ A und B, Echovirus, respiratorisches Synzytial-Virus (RSV) und Coxsackie-Virus.
28. Verwendung nach Anspruch 27, wobei der Zustand eine virale Infektion ist, die verursacht ist durch oder assoziiert ist mit einem oder mehreren Viren ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Corona-Viren und Rhinoviren.
29. Verwendung nach einem der Ansprüche 1, 2 und 23, wobei der Zustand eine bakterielle Infektion ist, die verursacht ist durch oder wobei die Erkältung mit einem oder mehreren Bakterien assoziiert ist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Streptococcus pneumoniae, Streptococcus haemolyticus, Haemophilus influenzae und Moraxella catarrhalis.
30. Verwendung nach einem der Ansprüche 1, 2 und 23, wobei der Zustand ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Rhinitis und Heuschnupfen.

Es folgen 7 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen



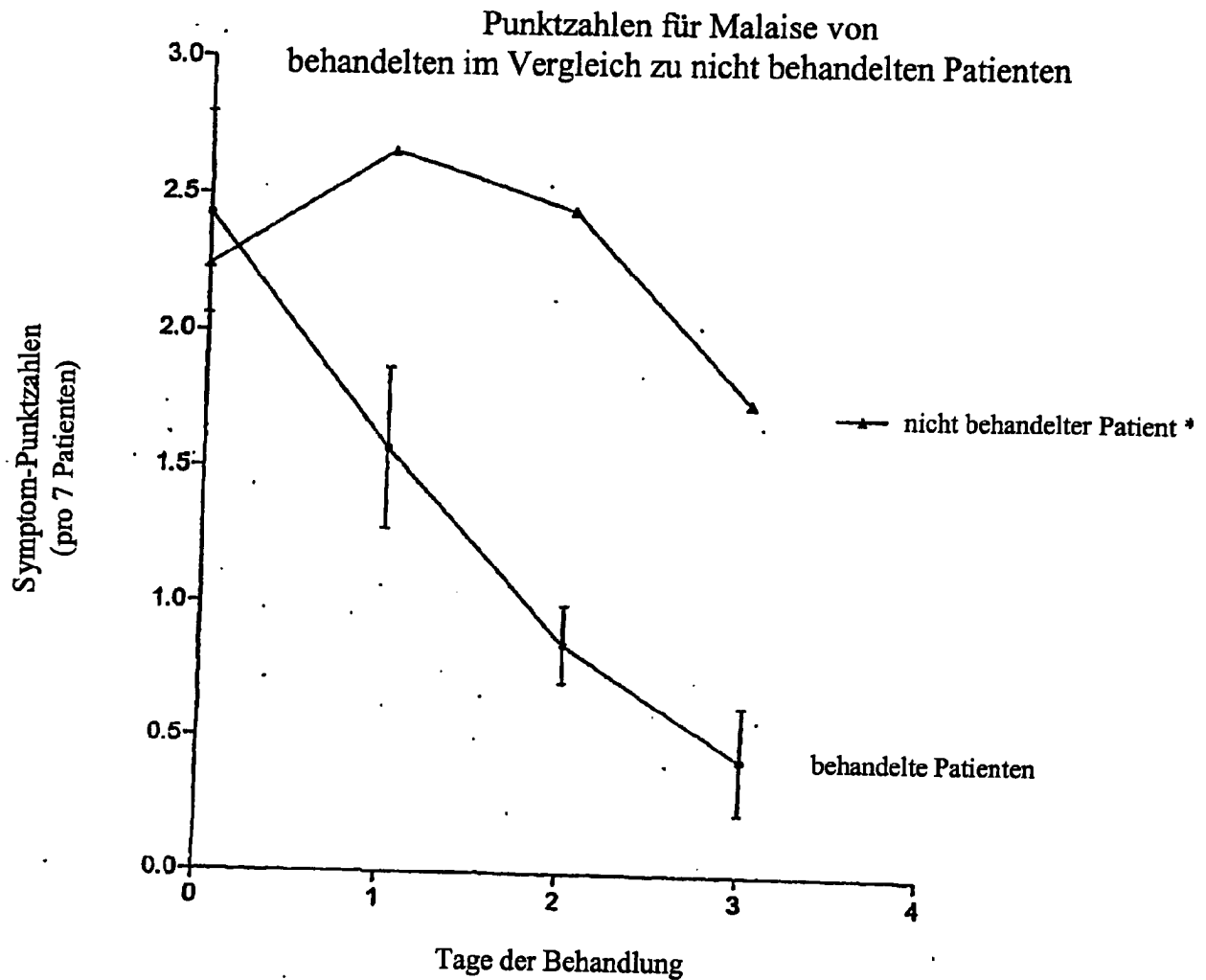
Tag 0: der Zustand des Patienten beim ersten Besuch des Arztes.

Tag 1: 24 h nach dem 1. Besuch

Tag 2: 48 h nach dem 1. Besuch

Tag 3: 72 h nach dem 1. Besuch

Fig. 1.



Tag 0: 1. Besuch – Behandlung begonnen

Tag 1: 24 h Behandlung

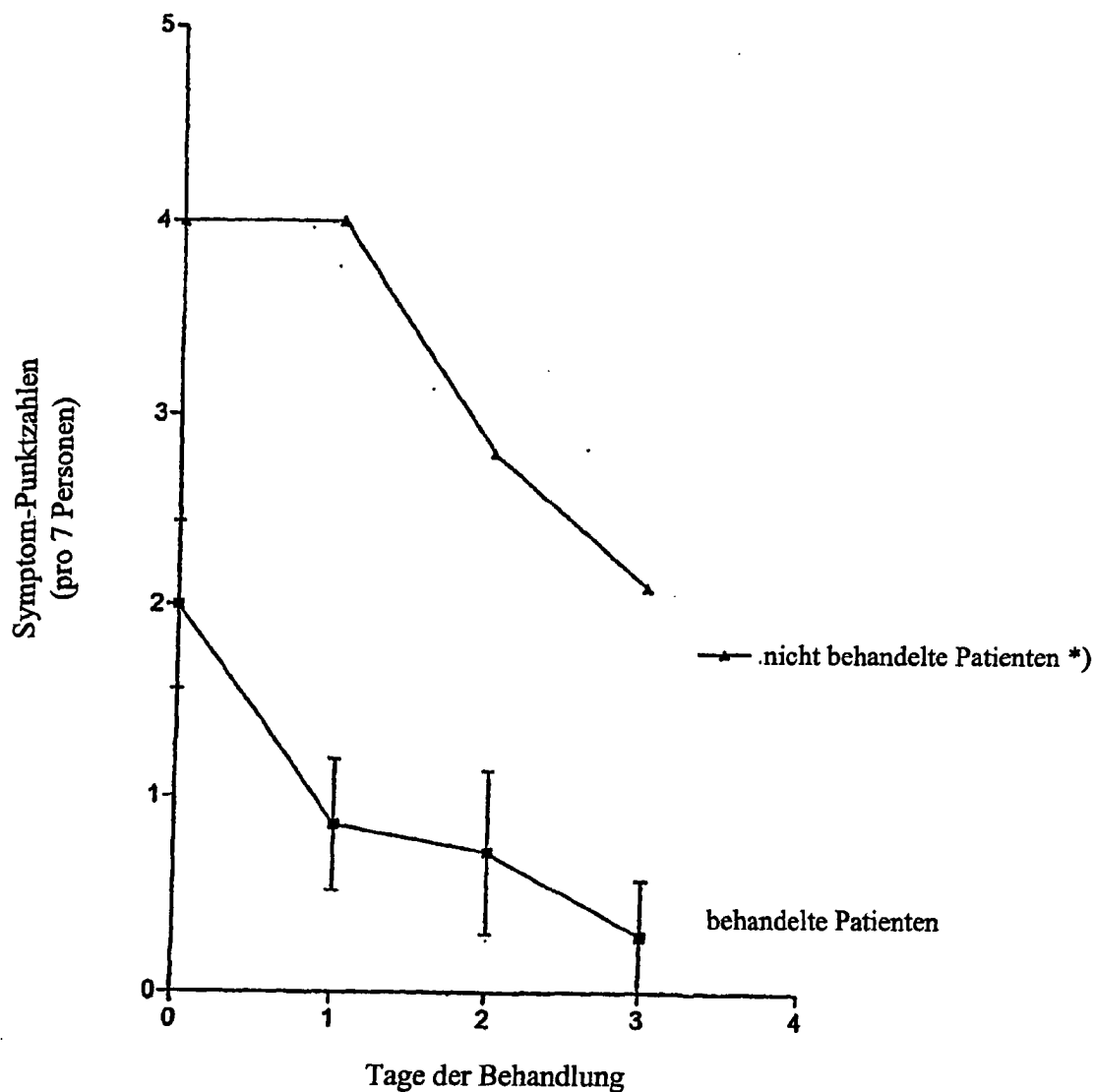
Tag 2: 48 h Behandlung

Tag 3: 48 h Behandlung

*) Daten aus Figur 4 (Tag 2 ist in dieser Studie als Tag 0 verwendet) in Jackson et al., Arch. Internal Med. 101; 267-278, 1958

Fig. 2

Punktzahlen für Halsschmerzen von
behandelten Patienten im Vergleich zu nicht behandelten



Tag 0: 1. Besuch – Behandlung begonnen

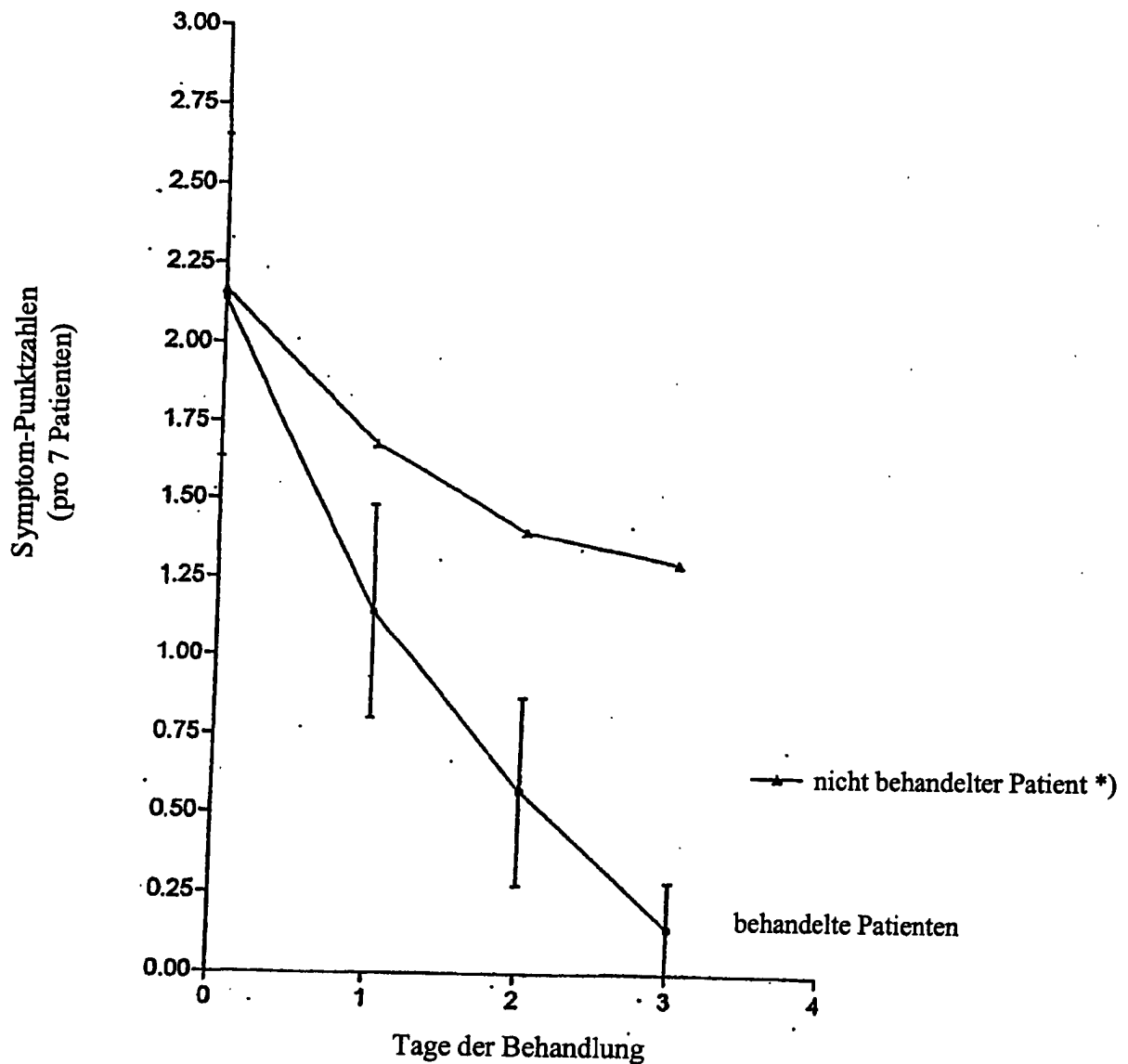
Tag 1: 24 h Behandlung

Tag 2: 48 h Behandlung

Tag 3: 48 h Behandlung

Fig. 3

Punktzahlen für Niesen von behandelten im Vergleich zu
nicht behandelten Patienten



Tag 0: 1. Besuch – Behandlung begonnen

Tag 1: 24 h Behandlung

Tag 2: 48 h Behandlung

Tag 3: 48 h Behandlung

Fig. 4

%-Verminderung der mittleren Gesamtsymptom-Punktzahl pro Patient
zwischen den N.H. und KB Untersuchungen

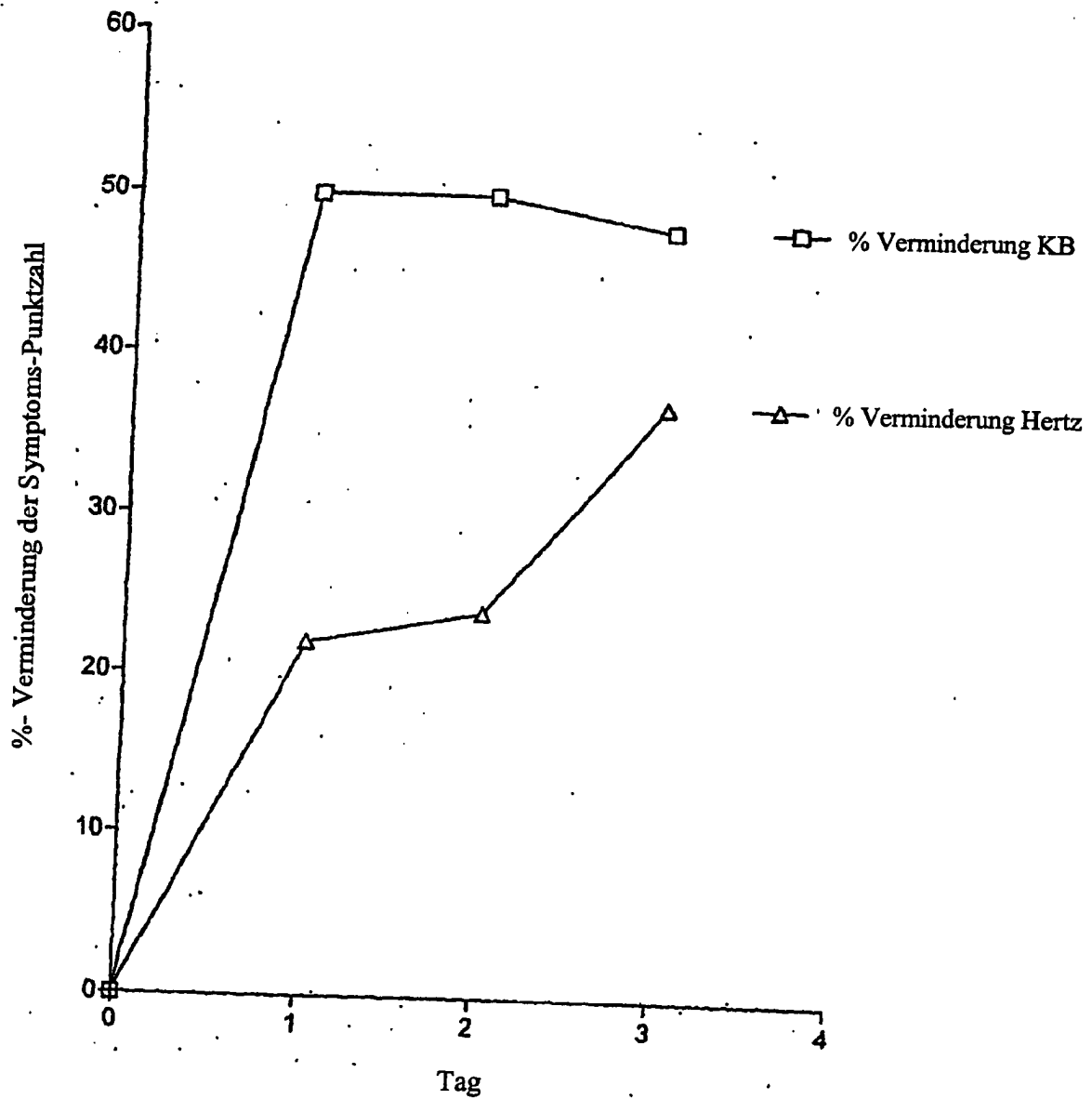


Fig. 5

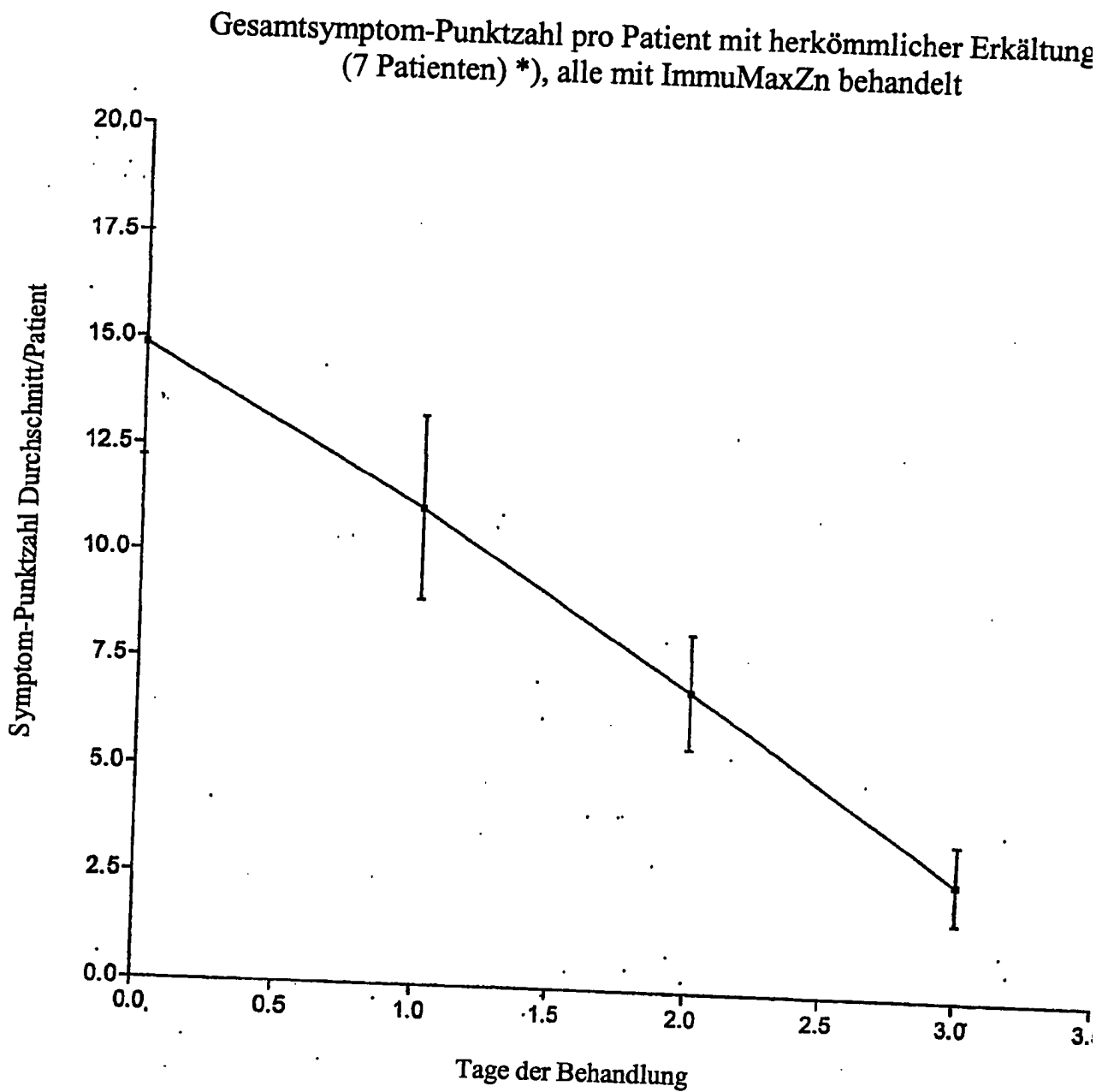
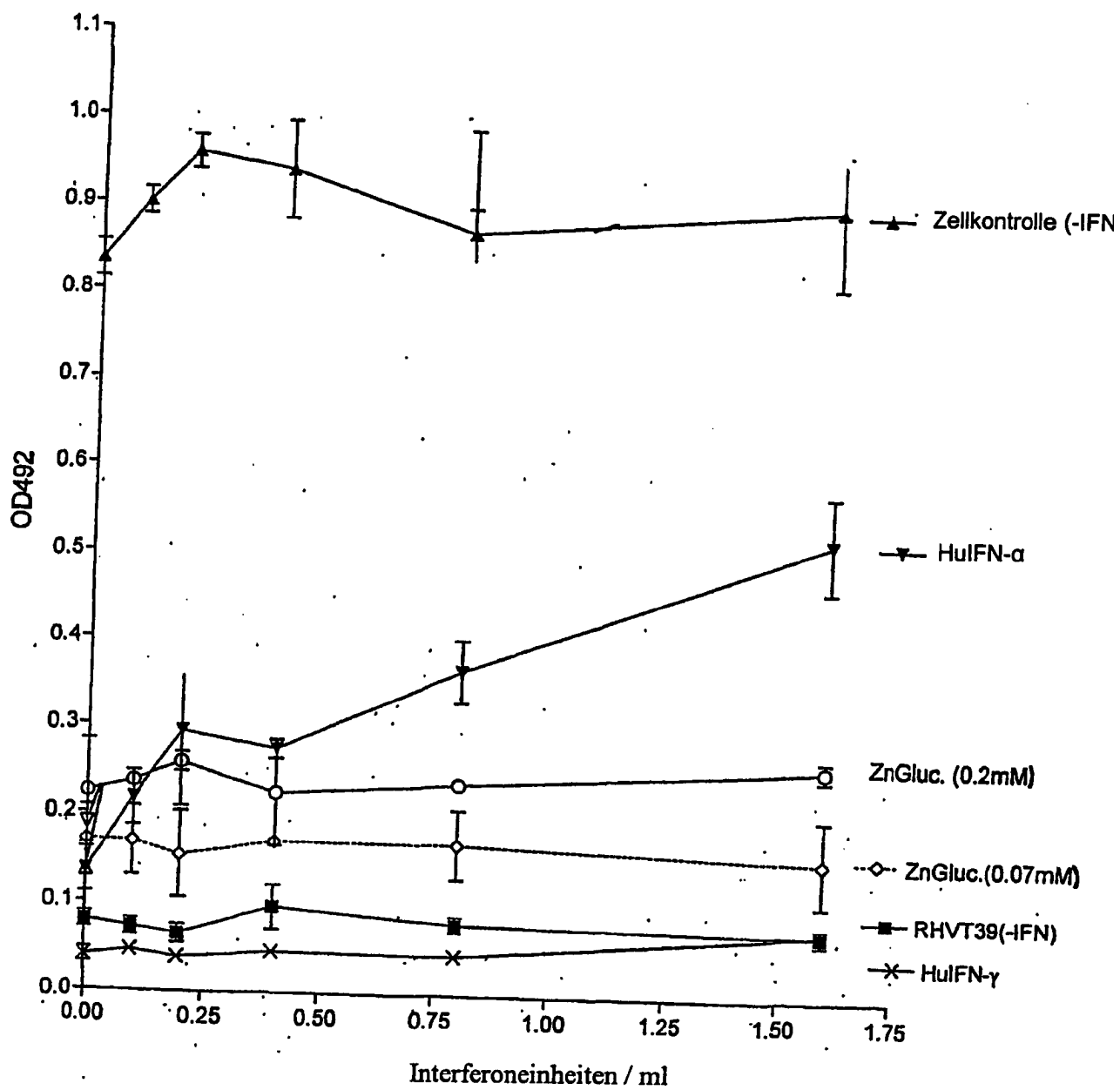


Fig. 6

**Fig. 7**