



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑪ CH 653 349 A5

⑤① Int. Cl.4: C 08 B 37/02
A 61 K 31/715

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑳ Gesuchsnummer: 937/83

㉔ Anmeldungsdatum: 18.02.1983

㉔ Priorität(en): 19.02.1982 JP 57-25440
19.02.1982 JP 57-25441
04.12.1982 JP 57-212104

㉔ Patent erteilt: 31.12.1985

㉔ Patentschrift
veröffentlicht: 31.12.1985

㉔ Inhaber:
Terumo Kabushiki Kaisha (Terumo
Corporation), Shibuya-ku/Tokyo (JP)

㉔ Erfinder:
Shimizu, Masaki, Nakano-ku/Tokyo (JP)
Nomura, Takeo, Hino-shi/Tokyo (JP)

㉔ Vertreter:
E. Blum & Co., Zürich

⑤④ **Polysaccharide, ihre Herstellung und diese enthaltende therapeutische Zusammensetzungen.**

⑤⑦ Es werden drei Polysaccharide N9GI, N9GIa und N9GIb beschrieben, die aus Heisswasserextrakt der Rinde von *Melia azadirachta* L. durch Fraktionierung mittels Molekularsieb erhalten werden. Diese Polysaccharide besitzen ausgeprägte Anti-Tumor-Wirkungen.

PATENTANSPRÜCHE

1. Polysaccharid N9GI mit den folgenden physikalischen und chemischen Eigenschaften:

1) Farbe und Aussehen

Das gefriergetrocknete Produkt ist ein weisses oder blassgelblich bis braunes Pulver.

2) Infrarot-Absorptionsspektrum

Wie in Fig. 1 gezeigt.

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3400, 1630, 1030.

3) Ultraviolett-Absorptionsspektrum

In wässriger Lösung kein Absorptionsmaximum, nur Endabsorption beobachtet.

4) Löslichkeit

Löslich in Wasser, aber unlöslich in organischen Lösungsmitteln wie Methanol, Äthanol, Aceton, Äther, Chloroform, Äthylacetat, Benzol, Hexan und dergleichen.

5) Farbreaktion

Phenolsulfat-Reaktion und Anthronsulfat-Reaktion sind positiv; bei Zugabe von Jod tritt Farbänderung nach grünlich-blau ein.

2. Therapeutische Zusammensetzung in Form einer Dosierungseinheit enthaltend pro Dosierungseinheit 10 bis 500 mg des Polysaccharids nach Anspruch 1 und ein pharmazeutisches Streckmittel.

3. Verfahren zur Herstellung von Polysaccharid N9GI nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Rinde von *Melia azadirachta* L. mit heissem Wasser extrahiert, den Extrakt mittels Alkoholfällung oder einer permeablen Membran reinigt, das so erhaltene gereinigte Produkt in Wasser löst, die wässrige Lösung mit einem Molekularsiebagens mit einem Molekulargewichts-Fraktionierungsbereich von $1 \times 10^3 - 1 \times 10^5$ bis $1 \times 10^3 - 1,5 \times 10^5$ behandelt und die erste Fraktion der drei getrennten Polysaccharidfraktionen isoliert, wobei das erhaltene Polysaccharid N9GI die in Anspruch 1 beschriebenen physikalischen und chemischen Eigenschaften aufweist.

4. Verfahren gemäss Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Molekularsiebbehandlung eine Gelfiltration ist und das Molekularsiebagens ein Gelfiltrationsagens ist.

5. Verfahren gemäss Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass das Gelfiltrationsagens Dextrangel, Polyacrylamidgel, hydrophiles Polyvinylgel oder poröse Glasperlen bedeutet.

6. Polysaccharid N9GIa, das die folgende Struktur und Eigenschaften besitzt:

1) Struktur

Neutrales Polysaccharid, das als Hauptkette α -(1 $\rightarrow$ 4)-Glucan enthält, das über eine α -(1 $\rightarrow$ 6)-Bindung mit Arabinose verknüpft ist und aus Glukose und Arabinose im Verhältnis ca. 5:1 zusammengesetzt ist.

2) Farbe und Aussehen

Das gefriergetrocknete Produkt ist ein weisses Pulver.

3) Löslichkeit

Löslich in Wasser, aber unlöslich in organischen Lösungsmitteln wie Methanol, Äthanol, Aceton, Äther, Chloroform, Äthylacetat, Benzol, Hexan und dergleichen.

4) Farbreaktion

Phenolsulfat-Reaktion und Anthronsulfat-Reaktion sind positiv. Bei Zugabe von Jod tritt Farbänderung nach grünlich-blau ein.

5) Molekulargewicht

Säulen-Gelchromatographie unter Verwendung von Dextrangel mit einem Molekulargewichts-Fraktionierungsbereich von $1 \times 10^3 - 2 \times 10^5$ ergibt einen einzelnen Peak mit

einem Molekulargewicht von ca. 94 000.

6) Spezifische Drehung

$[\alpha]_D^{22}$: -35° ($c = 0,4$, H_2O).

7) Infrarot-Absorptionsspektrum

Wie in Fig. 2 gezeigt.

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3400, 2930, 1620.

8) Ultraviolett-Absorptionsspektrum

In wässriger Lösung kein Absorptionsmaximum, nur Endabsorption beobachtet.

9) ^{13}C -Kernmagnetisches Resonanzspektrum

Ein 100 MHz-kernmagnetisches Resonanzspektrum gemessen in Deuteriumoxid mit TMS (Tetramethylsilan) als externer Standard zeigt Fig. 4.

7. Therapeutische Zusammensetzung in Form einer Dosierungseinheit enthaltend pro Dosierungseinheit 10 bis 500 mg des Polysaccharids gemäss Anspruch 6 und ein pharmazeutisches Streckmittel.

8. Verfahren zur Herstellung von Polysaccharid N9GIa nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass man das Heisswasserextrakt der Rinde von *Melia azadirachta* L. mit einem Molekularsieb behandelt, um eine Verbindung mit einem Molekulargewicht von ca. 94 000 zu isolieren, die die in Anspruch 6 beschriebene Struktur und Eigenschaften besitzt.

9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Molekularsiebbehandlung anfänglich unter Verwendung eines Molekularsiebagens mit einem Molekulargewichts-Fraktionierungsbereich von ca. $1 \times 10^3 - 1 \times 10^5$ bis $1 \times 10^3 - 1,5 \times 10^5$ durchgeführt wird, und für die erste Fraktion der drei getrennten Polysaccharidfraktionen weiters unter Verwendung eines Molekularsiebagens mit einem Molekulargewichts-Fraktionierungsbereich von ca. $1 \times 10^3 - 2 \times 10^5$ bis $1 \times 10^3 - 8 \times 10^5$ und die erste Polysaccharidfraktion der zwei getrennten Polysaccharidfraktionen isoliert wird.

10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Molekularsiebbehandlung eine Gelfiltration ist und das Molekularsiebagens ein Gelfiltrationsagens.

11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass das Gelfiltrationsagens Dextrangel, Polyacrylamidgel, hydrophiles Polyvinylgel oder poröse Glasperlen bedeutet.

12. Polysaccharid N9GIb, welches die folgende Struktur und Eigenschaften besitzt:

1) Struktur

Neutrales Polysaccharid, das als Hauptkette α -(1 $\rightarrow$ 4)-Glucan enthält, das mit β -(1 $\rightarrow$ 3)-Fucose durchsetzt und mit α -(1 $\rightarrow$ 6)-Arabinose verzweigt ist und aus Glukose, Arabinose und Fucose im Verhältnis ca. 5:2:1 zusammengesetzt ist.

2) Farbe und Aussehen

Das gefriergetrocknete Produkt ist ein weisses Pulver.

3) Löslichkeit

Löslich in Wasser, aber unlöslich in organischen Lösungsmitteln wie Methanol, Äthanol, Aceton, Äther, Chloroform, Äthylacetat, Benzol, Hexan und dergleichen.

4) Farbreaktion

Phenolsulfat-Reaktion und Anthronsulfat-Reaktion sind positiv. Bei Zugabe von Jod tritt Farbänderung nach grünlich-blau ein.

5) Molekulargewicht

Säulen-Gelchromatographie unter Verwendung von Dextrangel mit einem Molekulargewichts-Fraktionierungsbereich von $1 \times 10^3 - 2 \times 10^5$ ergibt einen einzelnen Peak mit einem Molekulargewicht von ca. 21 000.

6) Spezifische Drehung

$[\alpha]_D^{22}$: -46° ($c = 0,28$, H_2O).

7) Infrarot-Absorptionsspektrum

Wie in Fig. 4 gezeigt.

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3400, 2930, 1630.

8) Ultraviolett-Absorptionsspektrum

In wässriger Lösung kein Absorptionsmaximum, nur Endabsorption beobachtet.

9) ^{13}C -Kernmagnetisches Resonanzspektrum

Ein 100 MHz ^{13}C -kernmagnetisches Resonanzspektrum, gemessen in Deuteriumoxid mit TMS (Tetramethylsilan) als externer Standard zeigt Fig. 5.

13. Therapeutische Zusammensetzung in Form einer Dosierungseinheit enthaltend pro Dosierungseinheit 10 bis 500 mg des Polysaccharids nach Anspruch 12 und ein pharmazeutisches Streckmittel.

14. Verfahren zur Herstellung von Polysaccharid N9GIb nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Heisswasserextrakt der Rinde von *Melia azadirachta* L. einer Behandlung mit einem Molekularsieb unterwirft und dabei eine Verbindung mit einem Molekulargewicht von ca. 21 000 isoliert, die die in Anspruch 12 beschriebene Struktur und Eigenschaften besitzt.

15. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass die Molekularsiebbehandlung anfänglich unter Verwendung eines Molekularsiebagens mit einem Molekulargewichts-Fraktionierungsbereich von ca. $1 \times 10^3 - 1 \times 10^5$ bis $1 \times 10^3 - 1,5 \times 10^5$ durchgeführt wird und für die erste Fraktion der drei getrennten Polysaccharidfraktionen weiters unter Verwendung eines Molekularsiebagens mit einem Molekulargewichts-Fraktionierungsbereich von ca. $1 \times 10^3 - 2 \times 10^5$ bis $1 \times 10^3 - 8 \times 10^5$ und die zweite Polysaccharidfraktion der zwei getrennten Polysaccharidfraktionen isoliert wird.

16. Verfahren nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass die Molekularsiebbehandlung eine Gelfiltration und das Molekularsiebagens ein Gelfiltrationsagens ist.

17. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass das Gelfiltrationsagens Dextrangel, Polyacrylamidgel, hydrophiles Polyvinylgel oder poröse Glasperlen bedeutet.

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Polysaccharide, ihre Herstellung und diese enthaltende therapeutische Zusammensetzungen.

Insbesondere betrifft die Erfindung Polysaccharide, die durch Reinigung der Heisswasserextrakte der Rinde von *Melia azadirachta* L. erhalten werden, ihre Herstellung und sie enthaltende therapeutische Zusammensetzungen. Die erfindungsgemässen Polysaccharide sind zur Therapie verschiedener Krebsarten nützlich.

Es ist bekannt, dass Extrakte von *Melia azadirachta* L. verschiedene pharmakologische Wirkungen zeigen. So sind ein Verfahren zur Herstellung von Kosmetika für die Haut aus der Rinde, den Blättern, den Blüten, den Früchten, der Wurzelhaut (Epidermis) oder dem Harz von *Melia azadirachta* L. durch Extraktion derselben mit Wasser oder einem hydrophilen Lösungsmittel oder durch feines Pulverisieren derselben bekannt (Japanische Patentveröffentlichungen Nr. 28853/77, 28854/77 und 10125/78); ein Verfahren zur Herstellung von Bestandteilen aus solchen Rohmaterialien von *Melia azadirachta* L., die antimikrobiische Wirkungen oder die gastrointestinale oder leberfunktionverbessernde Wirkungen besitzen, durch Extraktion derselben mit heissem Wasser (Japanische Patentveröffentlichung Nr. 10124/78); und ein Verfahren zur Herstellung von Bestandteilen aus

solchen Rohmaterialien von *Melia azadirachta* L., die für die Therapie dermatologischer und rheumatischer Erkrankungen nutzbar sind, durch Extraktion derselben mit einem hydrophoben Lösungsmittel (Japanische Patentveröffentlichung Nr. 13689/78).

Nach ausführlichen Studien der pharmakologisch wirksamen Bestandteile der Rinde von *Melia azadirachta* L. wurden nun aus den Heisswasserextrakten der Rinde Polysaccharide mit Anti-Tumor-Wirkungen isoliert. Aus dem Stand der Technik war es nicht bekannt, dass die Rinde von *Melia azadirachta* L. Polysaccharide enthält.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist deshalb die Bereitstellung von Polysacchariden, die als Antikrebsmittel brauchbar sind. Eine andere Aufgabe betrifft die Bereitstellung therapeutischer Zusammensetzungen, die diese Polysaccharide enthalten. Eine weitere Aufgabe ist es, ein Verfahren zur Herstellung dieser Polysaccharide anzugeben.

Wie nachfolgend beschrieben wird, besitzen die erfindungsgemässen Polysaccharide, die neue Substanzen sind, starke inhibierende Wirkungen gegen Ascites Sarkom 180 (Sarcoma 180 ascites) und feste transplantierte Tumore in Mäusen und Meth A feste transplantierte Tumore in Mäusen. Sie sind insbesondere bei fixierten festen Tumoren wirksam.

Das erfindungsgemässe Polysaccharid N9GI weist die folgenden physikalischen und chemischen Eigenschaften auf:

1) Farbe und Aussehen

Das gefriergetrocknete Produkt ist ein weisses oder blassgelblich bis braunes Pulver.

2) Infrarot-Absorptionsspektrum

Wie in Fig. 1 gezeigt

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3400, 1630, 1030.

3) Ultraviolett-Absorptionsspektrum

In wässriger Lösung kein Absorptionsmaximum, nur Endabsorption beobachtet.

4) Löslichkeit

Löslich in Wasser, aber unlöslich in organischen Lösungsmitteln wie Methanol, Äthanol, Aceton, Äther, Chloroform, Äthylacetat, Benzol, Hexan und dergleichen.

5) Farbreaktion

Phenolsulfat-Reaktion und Anthronsulfat-Reaktion sind positiv; bei Zugabe von Jod tritt Farbänderung nach grünlich-blau ein.

Das Verfahren zu seiner Herstellung ist dadurch gekennzeichnet, dass man die Rinde von *Melia azadirachta* L. mit heissem Wasser extrahiert, den Extrakt mittels Alkoholfällung oder einer permeablen Membran reinigt, das so erhaltene gereinigte Produkt in Wasser löst, die wässrige Lösung mit einem Molekularsiebagens mit einem Molekulargewichts-Fraktionierungsbereich von $1 \times 10^3 - 1 \times 10^5$ bis $1 \times 10^3 - 1,5 \times 10^5$ behandelt und die erste Fraktion der drei getrennten Polysaccharidfraktionen isoliert, wobei das erhaltene Polysaccharid N9GI die weiter oben beschriebenen physikalischen und chemischen Eigenschaften aufweist.

Das erfindungsgemässe Polysaccharid N9GIa besitzt die folgende Struktur und Eigenschaften:

1) Struktur

Neutrales Polysaccharid, das als Hauptkette α -(1 $\rightarrow$ 4)-Glucan enthält, das über eine α -(1 $\rightarrow$ 6)-Bindung mit Arabinose verknüpft ist und aus Glukose und Arabinose im Verhältnis ca. 5:1 zusammengesetzt ist.

2) Farbe und Aussehen

Das gefriergetrocknete Produkt ist ein weisses Pulver.

3) Löslichkeit

Löslich in Wasser, aber unlöslich in organischen Lösungsmitteln wie Methanol, Äthanol, Aceton, Äther, Chloroform,

Äthylacetat, Benzol, Hexan und dergleichen.

4) Farbreaktion

Phenolsulfat-Reaktion und Anthronsulfat-Reaktion sind positiv. Bei Zugabe von Jod tritt Farbänderung nach grünlich-blau ein.

5) Molekulargewicht

Säulen-Gelchromatographie unter Verwendung von Dextran mit einem Molekulargewichts-Fraktionierungsbereich von $1 \times 10^3 - 2 \times 10^5$ ergibt einen einzelnen Peak mit einem Molekulargewicht von ca. 94 000.

6) Spezifische Drehung

$[\alpha]_D^{25} = -35^\circ$ ($c = 0,4$, H_2O).

7) Infrarot-Absorptionsspektrum

Wie in Fig. 2 gezeigt.

$IR_{\max}^{KBr}, cm^{-1}$: 3400, 2930, 1620.

8) Ultraviolett-Absorptionsspektrum

In wässriger Lösung kein Absorptionsmaximum, nur Endabsorption beobachtet.

9) ^{13}C -Kernmagnetisches Resonanzspektrum

Ein 100 MHz-kernmagnetisches Resonanzspektrum gemessen in Deuteriumoxid mit TMS (Tetramethylsilan) als externer Standard zeigt Fig. 4.

Dieses Polysaccharid wird erfindungsgemäss erhalten, indem man das Heisswasserextrakt der Rinde von *Melia azadirachta* L. mit einem Molekularsieb behandelt, um eine Verbindung mit einem Molekulargewicht von ca. 94 000 zu isolieren, die die weiter oben beschriebene Struktur und Eigenschaften besitzt.

Schliesslich weist das Polysaccharid N9GIb die folgende Struktur und Eigenschaften auf:

1) Struktur

Neutrales Polysaccharid, das als Hauptkette α -(1 $\rightarrow$ 4)-Glucan enthält, das mit β -(1 $\rightarrow$ 3)-Fucose durchsetzt und mit α -(1 $\rightarrow$ 6)-Arabinose verzweigt ist und aus Glukose, Arabinose und Fucose im Verhältnis ca. 5:2:1 zusammengesetzt ist.

2) Farbe und Aussehen

Das gefriergetrocknete Produkt ist ein weisses Pulver.

3) Löslichkeit

Löslich in Wasser, aber unlöslich in organischen Lösungsmitteln wie Methanol, Äthanol, Aceton, Äther, Chloroform, Äthylacetat, Benzol, Hexan und dergleichen.

4) Farbreaktion

Phenolsulfat-Reaktion und Anthronsulfat-Reaktion sind positiv. Bei Zugabe von Jod tritt Farbänderung nach grünlich-blau ein.

5) Molekulargewicht

Säulen-Gelchromatographie unter Verwendung von Dextran mit einem Molekulargewichts-Fraktionierungsbereich von $1 \times 10^3 - 2 \times 10^5$ ergibt einen einzelnen Peak mit einem Molekulargewicht von ca. 21 000.

6) Spezifische Drehung

$[\alpha]_D^{25} = -46^\circ$ ($c = 0,28$, H_2O).

7) Infrarot-Absorptionsspektrum

Wie in Fig. 4 gezeigt.

$IR_{\max}^{KBr}, cm^{-1}$: 3400, 2930, 1630.

8) Ultraviolett-Absorptionsspektrum

In wässriger Lösung kein Absorptionsmaximum, nur Endabsorption beobachtet.

9) ^{13}C -Kernmagnetisches Resonanzspektrum

Ein 100 MHz ^{13}C -kernmagnetisches Resonanzspektrum, gemessen in Deuteriumoxid mit TMS (Tetramethylsilan) als externer Standard zeigt Fig. 5.

Das Polysaccharid N9GIb wird erfindungsgemäss erhalten, indem man ein Heisswasserextrakt der Rinde von

Melia azadirachta L. einer Behandlung mit einem Molekularsieb unterwirft und dabei eine Verbindung mit einem Molekulargewicht von ca. 21 000 isoliert, die die weiter oben beschriebene Struktur und Eigenschaften besitzt.

5) Therapeutische Zusammensetzungen in Form einer Dosierungseinheit enthalten pro Dosierungseinheit 10 bis 500 mg eines der weiter oben beschriebenen neuen Polysaccharide und ein pharmazeutisches Streckmittel.

10) Kurze Beschreibung der Zeichnungen

Fig. 1 zeigt ein Infrarot-Absorptionsspektrum von Polysaccharid N9GI.

Die Fig. 2 bzw. 3 zeigen ein Infrarot-Absorptionsspektrum und ein ^{13}C Kernmagnetisches Resonanzspektrum von Polysaccharid N9GIa.

Die Fig. 4 bzw. 5 zeigen ein Infrarot-Absorptionsspektrum und ein ^{13}C Kernmagnetisches Resonanzspektrum von Polysaccharid N9GIb.

20) Das erfindungsgemäss als Ausgangsmaterial verwendete Gewächs wird wissenschaftlich *Melia azadirachta* L. oder *Azadirachta indica* Juss bezeichnet und ist ein grosser Baum mit einer Höhe von 10 m oder mehr, der in den Tropen beheimatet ist. In den erfindungsgemässen Verfahren werden die Heisswasser-Extrakte der Rinde dieses Gewächses als Polysaccharidquelle verwendet. Die zu jeder Jahreszeit geerntete Rinde kann als Ausgangsmaterial verwendet werden. Die Heisswasserextraktion der Rinde von *Melia azadirachta* L. wird in der Regel nach üblichen Verfahren durchgeführt. Im wesentlichen wird sie durchgeführt durch Zugabe von heissem Wasser von ungefähr $80^\circ C$ oder höher zu einer fein zerteilten Rinde oder durch Zugabe von Wasser zu der Rinde und Erhitzen der Mischung zum Kochen. Das Erhitzen kann in einem kochenden Wasser-Bad oder über Direkterhitzer durchgeführt werden. Obwohl die Zeit des Erhitzens von der Qualität des Ausgangsmaterials und anderen Faktoren abhängt, beträgt sie im allgemeinen 1 bis 48 Stunden. Nach Vervollständigung der Extraktion wird die Extraktionsmischung einer Filtration unterworfen, um das Extrakt zu erhalten. Da das so erhaltene Heisswasserextrakt der Rinde von *Melia azadirachta* L. grosse Mengen von Verunreinigungen enthält, wird das Extrakt vor der erfindungsgemässen Stufe des Molekularsiebens mittels einer Alkoholfällung oder einer permeablen Membran gereinigt. Wenn zum Beispiel die Reinigung mittels einer Alkoholfällung durchgeführt wird, wird Alkohol wie zum Beispiel Methanol oder Äthanol zu dem vorgenannten Extrakt gegeben, und die dabei erhaltenen Niederschläge isoliert, zum Beispiel mittels einer Zentrifugentrennung, um das gewünschte Extrakt zu erhalten. Wenn zur Reinigung eine permeable Membran verwendet wird, wird das Extrakt auf eine permeable Membran gebracht, die dann gewöhnlich zur Durchführung der Dialyse in Wasser eingetaucht wird. Wenn erwünscht, wird das Dialysat bis zur Trockne konzentriert oder gefriergetrocknet, um das gewünschte Extrakt zu ergeben. Als permeable Membran wird vorzugsweise regenerierte Zellulose mit einem Molekulargewichts-Fraktionierungsbereich von 50 000 oder weniger verwendet, zum Beispiel Spectra Por 1-6 (hergestellt von Spectrum Medical Industries Co.) oder Visking Tube (hergestellt von Union Carbide Co.). Das Heisswasserextrakt der Rinde von *Melia azadirachta* L. wird nach der Reinigung mittels einer permeablen Membran oder durch Alkoholfällung in Wasser gelöst. Daneben ist es auch wünschenswert, vor der Heisswasserextraktion der Rinde von *Melia azadirachta* L. nutzlose Bestandteile zu entfernen, indem man die Rinde z.B. einer Vorbehandlung mit einem organischen Lösungsmittel und/oder Wasser bei Raumtemperatur unterwirft. Als bevorzugte Lösungsmittel für die Vorbehandlung

werden polare organische Lösungsmittel genannt, wie zum Beispiel Methanol, Äthanol, Propanol, Pyridin und Aceton und nicht-polare organische Lösungsmittel, wie zum Beispiel Benzol, Toluol, Xylol, n-Hexan, Chloroform, Kohlenstofftetrachlorid und Äthylacetat.

Die erfindungsgemäss zur Trennung der Polysaccharide erfolgende Behandlung mit einem Molekularsieb wird vorzugsweise durch Gelfiltration mittels eines Gelfiltrationsagens durchgeführt. Als Gelfiltrationsagens wird vorzugsweise Dextrangel, Polyacrylamidgel, Polyvinylpolymergel, poröse Glasperlen und dergl. verwendet.

Das erfindungsgemässe Polysaccharid N9GI wird vorzugsweise hergestellt durch Durchlaufenlassen des vorgenannten Heisswasserextraktes der Rinde von *Melia azadirachta* L. durch eine Säule, die mit einem Gelfiltrationsagens mit einem Molekulargewichts-Fraktionierungsbereich von 1×10^3 – 1×10^5 bis 1×10^3 – $1,5 \times 10^5$ bestückt ist, bevorzugtes Eluieren der Säule mit destilliertem Wasser, Sammeln der ersten Fraktion der drei getrennten Polysaccharidfraktionen und bevorzugt Verdampfen zur Trockne oder Gefriertrocknung der gesammelten Fraktion. Bei der Durchführung der Elution kann die Elution des Polysaccharids gemäss üblicher Verfahren, wie zum Beispiel nach der Phenolsulfat-Methode, bestimmt werden. Als Gelfiltrationsagens mit einem Molekulargewichts-Fraktionierungsbereich von 1×10^3 – 1×10^5 bis 1×10^3 – $1,5 \times 10^5$ werden vorzugsweise verwendet Sephadex G-100 (hergestellt von Pharmacia Co., Schweden), welches ein Dextrangel ist, Biogel P-100 (hergestellt von Biorad Co., USA), welches ein Polyacrylamidgel ist, Toyopal HW-55 (hergestellt von Toyo Soda Industries), welches ein Polyvinylpolymergel ist, CPG-10 (hergestellt von Electro-Nucleonics, USA), welches poröse Perlen darstellt.

Die Polysaccharide N9GIa und N9GIb werden erhalten, indem man das Heisswasserextrakt der Rinde von *Melia azadirachta* L. einer Behandlung mit einem Molekularsieb unterwirft, um ein Polysaccharid mit dem Molekulargewicht von ca. 94 000 und ein Polysaccharid mit dem Molekulargewicht von ca. 21 000 zu isolieren.

Vorzugsweise wird ein das vorgenannte Polysaccharid N9GI enthaltende Heisswasser-Extrakt durch eine Säule laufen gelassen, die mit einem Gelfiltrationsagens mit einem Molekulargewichts-Fraktionierungsbereich von 1×10^3 – 2×10^5 bis 1×10^3 – 8×10^5 beladen ist, die Säule mit destilliertem Wasser eluiert und Polysaccharid N9GIa aus der ersten Fraktion der zwei getrennten Polysaccharidfraktionen erhalten, und Polysaccharid N9GIb aus der zweiten Polysaccharidfraktion.

Als Gelfiltrationsagens mit einem Molekulargewichts-Fraktionierungsbereich von 1×10^3 – 2×10^5 bis 1×10^3 – 8×10^5 wird vorzugsweise verwendet Sephadex G-200, Sephacril S-300 (hergestellt von Pharmacia Co., Schweden), welche Dextrangele sind, Biogel P-300 (hergestellt von Biorad Co., USA), welches ein Polyacrylamid ist, Toyopal HW-60 (hergestellt von Toyo Soda Industries), welches ein Polyvinylpolymer ist, poröse Perlen CPG-10 und dergleichen.

Das erfindungsgemässe Polysaccharid N9GI ist eine Mischung von Polysaccharid N9GIa und Polysaccharid N9GIb. Pharmakologische Untersuchungen haben ergeben, dass es ausgeprägte inhibierende Wirkungen gegen Ascites Sarkom 180 (Sarcoma 180 ascites) und feste transplantierte Tumore in der Maus und Meth A feste transplantierte Tumore in der Maus besitzt. Es wurde auch nachgewiesen, dass die Polysaccharide N9GIa und N9GIb ähnliche pharmakologische Wirkungen aufweisen. Deshalb ist eine Trennung von Polysaccharid N9GI in Polysaccharid N9GIa und Polysaccharid N9GIb für die Verwendung als Antikrebsmittel nicht notwendig. Praktisch ist es, die beiden in Mischung zu verwenden, das heisst als Polysaccharid N9GI.

Die folgenden Beispiele und die pharmakologischen Tests veranschaulichen die Erfindung weiter, ohne sie darauf zu beschränken.

Beispiel 1

Herstellung eines Heisswasserextraktes der Rinde von *Melia azadirachta* L.

1) Vorbehandlung wurde durchgeführt durch Extraktion von 50 g trockener Rinde von *Melia azadirachta* L. mit Benzol (3×500 ml) und Methanol (3×500 ml) bei Raumtemperatur während 24 Stunden. Der so erhaltene Extraktionsrückstand wurde mit 3×200 ml heissem Wasser extrahiert.

Die vereinigten Extrakte wurden an einem Rotationsverdampfer zur Trockne konzentriert und ergaben 1960,5 mg Pulver.

2) Zu einer Lösung von 1000 mg des nach (1) hergestellten Pulvers in 200 ml Wasser wurde langsam reines Äthanol unter Rühren bei Raumtemperatur bis zu einer Äthanolkonzentration der wässrigen Lösung von 80% zugegeben. Es bildeten sich Niederschläge, die durch Zentrifugentrennung abgetrennt wurden und es wurden 594,5 mg eines braunen Pulvers erhalten.

3) Eine Lösung von 500 mg des nach (1) erhaltenen Pulvers in 50 ml Wasser wurde in Spectra Por 6 (Molekulargewichts-Fraktionierungsbereich 50 000) zur Dialyse gegen Wasser gegeben. Das Dialysat wurde am Rotationsverdampfer zur Trockne konzentriert und es wurden 310 mg eines braunen Pulvers erhalten.

Beispiel 2

Herstellung von Polysaccharid N9GI

Eine Lösung von 1020 mg des nach dem obigen Beispiel unter (2) oder (3) erhaltenen Heisswasserextraktes der Rinde von *Melia azadirachta* L. in 20 ml destilliertem Wasser wurde in eine Säule (7,0 cm Durchmesser und 35,0 cm Länge), die mit Sephadex G-100 gefüllt war, gegossen und die Gelfiltration wurde unter Verwendung von destilliertem Wasser durchgeführt. Während der Gelfiltration wurde der Zuckergehalt des Eluats durch die Phenolsulfat-Methode bestimmt. Es wurden drei Polysaccharidfraktionen erhalten. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels aus der ersten Eluatfraktion wurden 273 mg des gewünschten Polysaccharids N9GI erhalten.

Nach dem obigen Verfahren wurde ein ähnliches Ergebnis unter Verwendung von Biogel P-100 anstelle des Gelfiltrationsagens Sephadex G-100 erhalten.

Beispiel 3

Herstellung der Polysaccharide N9GIa und N9GIb

Eine Lösung von 50 mg des nach Beispiel 2 hergestellten Polysaccharids N9GI in 5 ml destilliertem Wasser wurde in eine Säule (4,0 cm Durchmesser und 50,0 cm Länge), die mit Sephadex G-200 gefüllt war, gegossen und die Gelfiltration unter Verwendung von destilliertem Wasser ausgeführt. Der Zuckergehalt des Eluates wurde während der Gelfiltration durch die Phenolsulfat-Methode bestimmt. Es wurden zwei Polysaccharidfraktionen erhalten. Die erste Polysaccharidfraktion ergab 18 mg Polysaccharid N9GIa und die zweite 16 mg Polysaccharid N9GIb. Mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie und Elektrophorese wurde gefunden, dass diese Polysaccharide jeweils eine einzige Verbindung darstellten.

Ein ähnliches Ergebnis wurde bei der obigen Gelfiltration unter Verwendung von Sephacril S-300 anstelle von Sephadex G-200 erhalten.

Die Strukturen und Eigenschaften der Polysaccharide N9GI, N9GIa und N9GIb sind wie oben angegeben, wobei das IR-Absorptionsspektrum mittels der KBr-Methode

gemessen wurde unter Verwendung von «Hitachi Infrared Spectrophotometer Model 295» (Erzeugnis von Hitachi Ltd.), das UV-Absorptionsspektrum unter Verwendung von Methanol als Lösungsmittel und unter Verwendung von «Hitachi Doublebeam Spectrophotometer Model 200-20» (Erzeugnis der Hitachi Ltd.) gemessen wurde und das ^{13}C -kernmagnetische Resonanzspektrum unter Verwendung von «JEOL FX-100» (Erzeugnis von Japan Electron Optics Laboratory Co., Ltd.) gemessen wurde.

Die Ergebnisse der pharmakologischen Tests der erfindungsgemässen Polysaccharide N9GI, N9GIa und N9GIb werden nachfolgend beschrieben.

Testbeispiel 1

Wirkung auf Sarkom 180 Ascites-Tumor
(Herstellung des Testmaterials)

In einer Suspension von 0,5% Carboxymethylcellulose (CMC) in Phosphatpuffer-Salzlösung (hergestellt von Gibco, enthaltend 9,5 mM Phosphat; PBS) wurde das Testmaterial in einer vorbestimmten Konzentration gelöst.

(Transplantation von Sarkom 180 Tumorzellen) Sarkom 180 Tumorzellen aus einer Tochterkultur der Bauchhöhle der Maus wurden entfernt und mit physiologischer Salzlösung auf eine Zellzahl von $1,0 \times 10^8/\text{ml}$ verdünnt. Die Zellsuspension wurde intraperitoneal in männliche, vier Wochen alte ICR-Mäuse in einer Menge von 0,5 ml pro Maus mittels einer Spritze transplantiert. Die Zahl der transplantierten Zellen pro Maus wurde als $1,0 \times 10^7$ berechnet.

(Applikation des Testmaterials)

Einen Tag nach der Transplantation der Sarkom 180 Tumorzellen wurde das wie oben hergestellte Testmaterial intraperitoneal mittels einer Spritze in einer Dosis von 0,1 ml/Maus appliziert und die Applikation einmal am Tag vier Tage lang durchgeführt. Für jede Konzentration eines jeden Testmaterials wurden sechs Mäuse verwendet. Als Kontrolle wurde die CMC-enthaltende PBS verwendet, das Lösungsmittel für das Testmaterial, das auf die gleiche Weise appliziert wurde. Die Dosis wurde in mg pro kg Körpergewicht der Maus angegeben.

(Auswertungsmethode)

Am siebten Tag nach der Tumorzelltransplantation wurde das Körpergewicht jeder Maus bestimmt. Dann wurde die in der Bauchhöhle angehäuften Ascites sorgfältig entfernt und das Körpergewicht der Maus gemessen. Die Differenz des Körpergewichts vor und nach der Entfernung der Ascites wird als Menge der Ascites angegeben. Die entfernte Ascites wurde in ein Blutzentrifugengefäß gegeben und dann an einer Blutzentrifuge bei einer niederen Temperatur zentrifugiert, um einen Asciteswert (Anteil der Tumorzellen in der Ascites) zu ergeben, der dem Blutzentrifugenwert (blood hematocrit value) entspricht. Dieser Wert multipliziert mit dem Volumen der Ascites gibt das Volumen der in der gesamten Ascites vorhandenen Zellen wieder. Dieser wird als Gesamtzellenvolumen (total packed cell volume; TPCV) bezeichnet. Im Falle der Kontrollprobe war das Gesamtvolumen von Ascites 6 bis 10 ml und TPCV 1,6–2,5 ml.

Die Wirkung auf den Tumor wurde als schlecht (–) bezeichnet, wenn das TPCV-Verhältnis von Mäusen, denen das Testmaterial appliziert wurde, zu den Kontrollmäusen (T/C) 100–66% war, mittel (+), wenn es 65–41% betrug, gut (++) , wenn es 40–11% betrug und ausgezeichnet (+++) , wenn es 10–0% betrug. Die Ergebnisse werden in Tabelle 1 gezeigt.

Testbeispiel 2

Wirkung auf Sarkom 180 Festtumor
(Transplantation von Sarkom 180 Tumorzellen)

Die Zellsuspension mit einer Konzentration von $1,0 \times 10^8$

5 Zellen/ml wurde auf die gleiche Weise wie im Testbeispiel 1 hergestellt. Die Zellen wurden subkutan in den Rücken männlicher, vier Wochen alter ICR-Mäuse mit einer Dosis von 0,1 ml pro Maus mittels einer Spritze transplantiert.

(Applikation des Testmaterials)

10 Am 21. Tag nach der Tumorzelltransplantation wurde gewachsenen Tumorgewebe ausgeschnitten und gewogen (Mittelwert für eine Gruppe von sechs Tieren). Die Wirkung wurde auf der Basis des Verhältnisses durchschnittliches Gewicht der behandelten Tiere zu dem der Kontrolltiere

15 (T/C) ermittelt. Das Gewicht des Tumorgewebes der Kontrolltiere war 3,0–4,5 g. Die Wirkung wurde als schlecht (–) bezeichnet, wenn das Verhältnis 100–71% war, mittel (+), wenn das Verhältnis 70–51% war, gut (++), wenn es 50–21% betrug, und hervorragend (+++), wenn es 20–0% betrug.

20 Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 aufgezeigt.

Tabelle 1

25 Wirkung auf Tumoren von transplantiertem Sarkom 180 (Mäuse)

Testmaterial	Dosis mg/kg	Ascites Tumor T/C (%)	Bewer- tung	Fester Tumor T/C (%)	Bewer- tung
30 Polysaccharid	75	60	+	43	++
N9GI	50	46	++	26	++
	25	52	+	34	++
	5	100	–	100	–
35 Polysaccharid	75	21	++	43	++
N9GIa	50	23	++	61	+
	25	25	++	70	+
	5	17	++	98	–
40 Polysaccharid	75	22	++	64	+
N9GIb	50	24	++	77	–
	25	30	++	103	–
	5	43	+	105	–

Testbeispiel 3

Wirkung auf Sarkom 180-Festtumor

50 Die Herstellung des Testmaterials, die Transplantation von Sarkom 180-Tumorzellen, die Applikation des Testmaterials und die Auswertung der Wirkung wurden auf die gleiche Weise wie im Testbeispiel 2 vorgenommen, mit der Ausnahme, dass die Applikation des Testmaterials auf drei

55 Wegen durchgeführt wurde: Applikationen am ersten, dritten, fünften, siebten und neunten Tag der Zelltransplantation einmal am Tag, darauffolgende Applikationen vom ersten Tag der Transplantation einmal am Tag 10 Tage lang und nachfolgende Applikationen vom ersten Tag der Transplantation einmal am Tag 20 Tage lang. Die Wirkung wurde

60 am 35. Tag nach der Tumorzelltransplantation durch Ausschneiden des Tumorgewebes bestimmt. Die Ergebnisse werden in Tabelle 2 gezeigt.

Tabelle 2
Wirkung auf Sarkom 180 Festtumor (Mäuse)

Testmaterial	Dosis (mg/kg)	Tag der Applikation	1., 3., 5., 7. + 9. T/C (%)	Bewertung	1.-10. T/C (%)	Bewertung	1.-20. T/C (%)	Bewertung
Polysaccharid	50		4	(+++)	7/9*	7	(+++)	5/7
N9GI	25		11	(+++)	5/9			
	10		68	(+)	1/9	24	(++)	5/10
	2		74	(-)			53	(+++) 7/11 (+) 2/11

* gibt den Anteil der Mäuse an, bei denen das Tumorgewebe vollständig rückgebildet war.

Testbeispiel 4

Wirkung auf fixierten Festtumor
Sarkom 180 Zellen wurden subkutan am Rücken männlicher ICR-Mäuse (10 Tiere) in einer Dosis von 1×10^7 Zellen pro Tier transplantiert, und die Mäuse gezüchtet. Vom 10. Tage an, nachdem der feste Tumor vollständig fixiert und auf eine Grösse von ca. 1–2 g angewachsen war, erfolgte Appli-

kation einer vorbestimmten Dosis des Testmaterials 5 Tage lang einmal am Tag intraperitoneal. Am 21. Tag nach der Transplantation wurde der Tumor ausgeschnitten und das Gewicht mit dem der Kontrollgruppe verglichen. Die Wirkung wurde gemäss der Methode des Testbeispiels 2 bestimmt. Die Ergebnisse werden in Tabelle 3 gezeigt.

Tabelle 3
Wirkung auf fixierten Festtumor

Testmaterial	Dosis (mg/kg)	T/C (%)	Bewertung
Polysaccharid	100	6	+++
N9GI	50	15	+++
	25	33	++
	10	39	++
Polysaccharid	100	5	+++
N9GIa	50	7	+++
	25	22	++
	10	47	++
Polysaccharid	100	18	+++
N9GIb	50	25	++
	25	39	++
	10	54	+

Testbeispiel 5

Wirkung auf fixierten Festtumor
Die Wirkungen auf fixierten Festtumor wurden auf die gleiche Weise wie im Testbeispiel 4 bestimmt, mit der Ausnahme, dass die Applikationen des Testmaterials auf drei Wegen erfolgten: Nachfolgende Applikationen vom 6. Tag

bis zum 10. Tag nach der Tumortransplantation einmal am Tag, vom 6. Tag bis zum 15. Tag einmal am Tag und vom 11. bis 20. Tag einmal am Tag. Die Wirkung wurde am 35. Tag nach der Tumorzelltransplantation bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 gezeigt.

Tabelle 4
Wirkung auf fixierten Festtumor (Mäuse)

Testmaterial	Dosis (mg/kg)	Tag der Applikation	6.-10. T/C (%)	Bewertung	6.-15. T/C (%)	Bewertung	11.-20. T/C (%)	Bewertung
Polysaccharid	50		6	(+++)	7/9*	3	(+++)	4/6
N9GI	25		3	(+++)	7/10	-	-	-
	10		57	(+)	1/10	1	(+++)	8/9
							7	(+++) 8/10

* gibt den Anteil der Mäuse an, bei denen das Tumorgewebe vollständig rückgebildet war.

Wie aus den obigen Tabellen 1 bis 4 klar ersichtlich ist, besitzen die erfindungsgemässen Polysaccharide N9GI, N9GIa und N9GIb bei intraperitonealer Applikation starke inhibierende Wirkungen gegen Ascites Sarkom 180 und feste Tumore und fixierte feste Tumore.

Testbeispiel 6

Wirkung auf Sarkom 180 Festtumor bei oraler Applikation
Die Wirkung der erfindungsgemässen Polysaccharide bei

oralen Applikation auf Sarkom 180 Festtumor wurde unter den gleichen Bedingungen wie in den Testbeispielen 2 und 3 geprüft, mit der Ausnahme, dass die Dosis der transplantierten Zellen 2×10^6 Zellen pro Maus war und die Auswertung auf der Basis des Gewichtes am 32. Tag erfolgte. Die Applikation des Testmaterials in einer vorbestimmten Konzentration erfolgte mittels einer Magensonde zwangsweise bei einer Dosis von 0,1 ml/Applikation/Maus. Die Ergebnisse zeigt Tabelle 5.

Tabelle 5
Wirkung auf Sarkom 180 Festtumor bei oraler Applikation (Mäuse)

Testmaterial	Dosis (mg/kg)	Tag der Applikation		1., 3., 5., 7., 9.		7., 9., 11., 13., 15.		5., 7., 9., 19., 21., 23.	
				T/C (%)	Bewertung	T/C (%)	Bewertung	T/C (%)	Bewertung
Polysaccharid	250			44	(+ +)	54	(+)	57	(+)
N9GI	50			80	(-)	71	(-)	95	(-)

Aus Tabelle 5 folgt klar, dass die erfindungsgemässen Polysaccharide in Dosen von 250 mg/kg Körpergewicht auch bei oraler Applikation eine Anti-Tumor-Wirkung besitzen.

Testbeispiel 7

Wirkung auf Meth A Fibroblastsarkom

Die in der Bauchhöhle einer Balb/C-Maus subkultivierten Zellen von Meth A Fibroblastsarkom wurden zusammen mit dem Ascites entfernt und mit physiologischer Salzlösung zur Einstellung einer Zellzahl von $1,0 \times 10^7$ Zellen/ml verdünnt.

Die Zellsuspension wurde subkutan auf den Rücken 5 Wochen alter männlicher Balb/C-Mäuse in einer Dosis von 0,1 ml pro Tier mittels einer Spritze transplantiert. Die Zahl der transplantierten Zellen pro Tier beträgt $1,0 \times 10^6$. Das Testmaterial wurde auf die gleiche Weise wie in den Testbeispielen 2 und 3 hergestellt und wurde an einem vorbestimmten Tag intraperitoneal appliziert. Die Auswertung erfolgte durch Ausschneiden des Sarkomgewebes am 21. Tag nach der Sarkomzellentransplantation und Messung des Gewichtes. Die Ergebnisse zeigt die Tabelle 6.

Tabelle 6
Wirkung auf Meth A Fibroblastsarkom (Mäuse)

Testmaterial	Dosis (mg/kg)	Tag der Applikation	Gewicht des Sarkoms		Inhibierungsgrad (%)		Gewicht des Sarkoms		Inhibierungsgrad (%)		Gewicht des Sarkoms		Inhibierungsgrad (%)	
			(g)		(%)		(g)		(%)		(g)		(%)	
Polysaccharid	100		4,04		39 (P < 0,01)*		3,31		47		4,56		28 (P < 0,05)	
N9GI	25		4,74		29 (P < 0,02)		5,49		12		5,08		19 (P < 0,02)	
	5		5,16		22		6,08		3		5,07		20 (P < 0,05)	
Kontrollgruppe			6,64		-		6,27		-		6,31		-	

* Signifikanzzahl im t-Test.

Wie in Tabelle 6 gezeigt, besitzen die erfindungsgemässen Polysaccharide auch gegenüber Meth A Fibroblastsarkom, einem isogenen Tumor, bei 8- bis 10-maliger Applikation in einer Dosis von 100 mg/kg eine deutliche wachstumshemmende Wirkung.

Testbeispiel 8

Akute Toxizität

Mit den Polysacchariden N9GI, N9GIa und N9GIb wurden unter Verwendung männlicher ICR-Mäuse vom Gewicht 20 ± 1 g Tests zur akuten Toxizität durchgeführt. Die LD₅₀-Werte waren bei jedem der Polysaccharide bei intraperitonealer Applikation grösser als 600 mg/kg, bei oraler Applikation grösser als 1000 mg/kg.

Wie durch die obigen pharmakologischen Tests deutlich gezeigt wurde, kann von den erfindungsgemässen Polysacchariden, die ausgeprägte Anti-Tumor-Wirkungen und eine

sehr niedrige Toxizität besitzen, erwartet werden, dass sie hervorragende Antikrebsmittel sind. Aufgrund ihrer speziellen hohen Inhibitorwirkungen bei fixierten festen Tumoren kann auch erwartet werden, dass die erfindungsgemässen Polysaccharide Anti-Tumor-Wirkungen vom Immuno-Aktivierungstyp besitzen.

Die erfindungsgemässen Polysaccharide sind bei einer Vielzahl von Krebserkrankungen wirkungsvoll, insbesondere bei fixiertem festem Krebs, wie zum Beispiel Magenkrebs, Dickdarmkrebs oder Mastdarmkrebs. Die Dosierung hängt von den Symptomen, dem Alter, Körpergewicht und anderen Bedingungen ab, und die tägliche Dosis beträgt bei Erwachsenen 100 bis 2500 mg und kann in 1 bis 4 Einzeldosen verabreicht werden.

Für die orale oder parenterale Applikation werden die erfindungsgemässen Polysaccharide gegebenenfalls mit pharmazeutischen Trägern oder Exzipienten formuliert.

Die Formulierungen für orale Applikation, wie zum Beispiel Tablette, Pulver, Kapseln und Granulate, können übliche Träger enthalten, zum Beispiel Calciumcarbonat, Calciumphosphat, Maisstärke, Kartoffelstärke, Sucrose, Lactose, Talk, Magnesiumstearat, Gummi Arabicum und dergleichen. Die flüssigen Zubereitungen für orale Applikation können wässrige oder ölige Suspensionen, Lösungen, Sirupe, Elixiere und dergleichen sein.

Die injizierbaren Zubereitungen liegen in Form einer Lösung oder Suspension vor und können Exzipienten, wie zum Beispiel Schwebemittel, Stabilisatoren oder Dispergiermittel enthalten. Sie können auch sterilisiertes destilliertes

Wasser, gereinigtes Öl wie zum Beispiel Erdnussöl oder Maiskeimöl enthalten, oder nicht-wässrige Lösungsmittel wie zum Beispiel Polyäthylenglykol oder Polypropylenglykol.

Für die rektale Applikation ist die Form einer Zäpfchenzusammensetzung vorgesehen, die bekannte pharmazeutische Träger wie zum Beispiel Äthylenglykol, Lanolin und Kokosöl enthalten kann.

Eine bevorzugte Formulierung ist eine pharmazeutische Zubereitung in Form von Dosierungseinheiten, die pro Dosierungseinheit 10 bis 500 mg der erfindungsgemässen Polysaccharide und ein pharmazeutisches Streckmittel enthalten.

FIG. 1

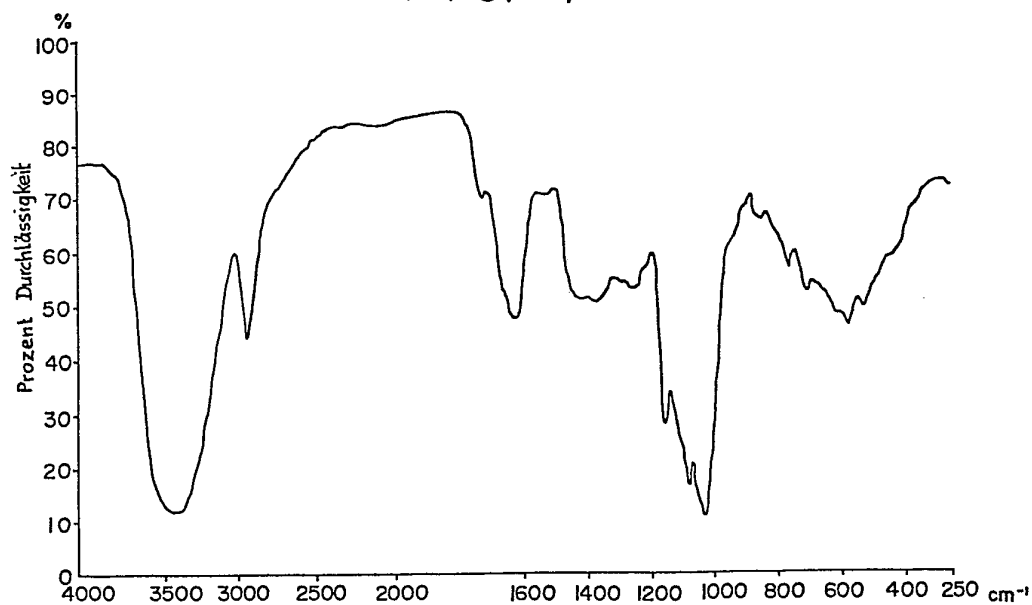


FIG. 2

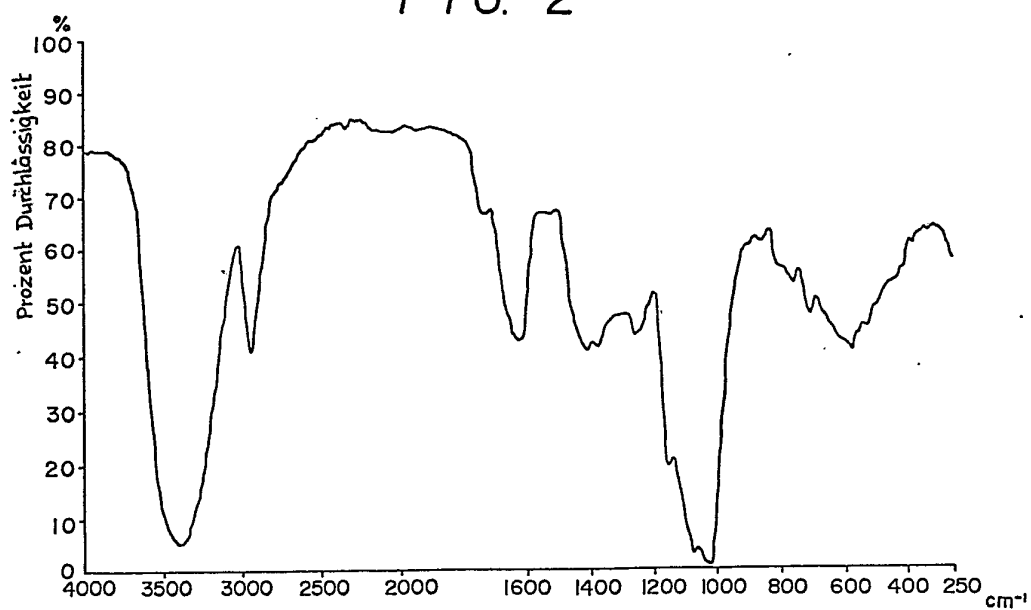


FIG. 3

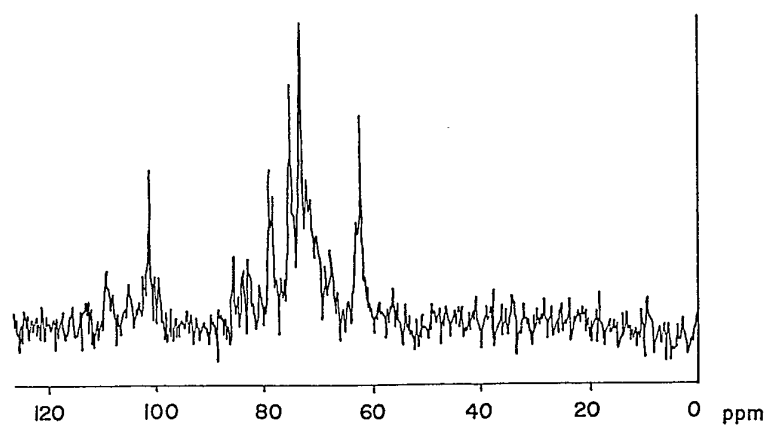


FIG. 4

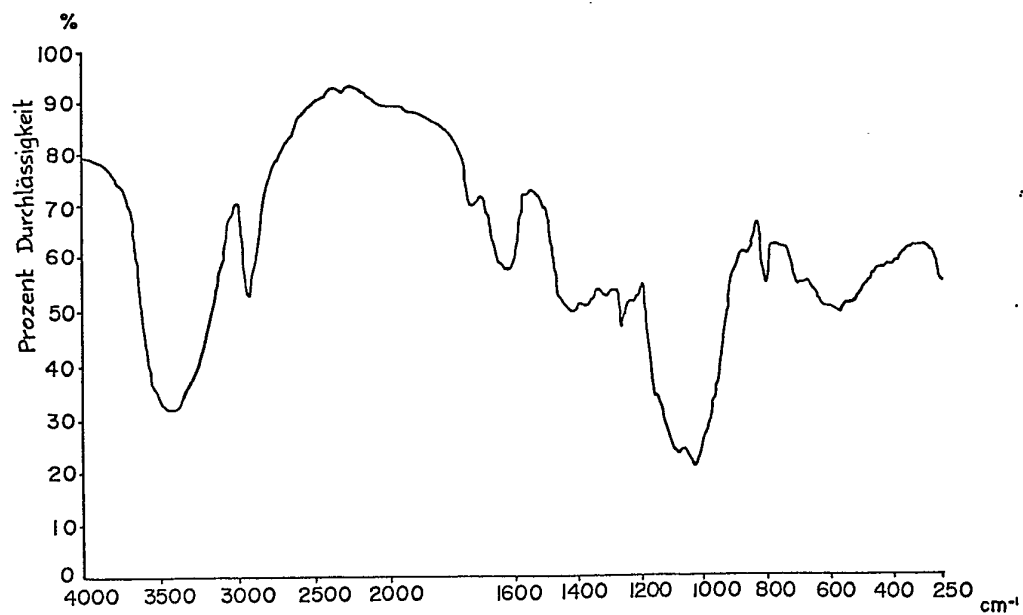


FIG. 5