

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
18. Mai 2007 (18.05.2007)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2007/054085 A2

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61K 33/06 (2006.01) A61K 35/20 (2006.01)
A61K 35/64 (2006.01) A61P 31/12 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE2006/002008

(22) Internationales Anmeldedatum:

10. November 2006 (10.11.2006)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

10 2005 054 306.5
11. November 2005 (11.11.2005) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **LJUBICIC, Mijo** [HR/DE]; 54 Richard-Wagner-Strasse, 10585 Berlin (DE). **IVKOVIC, Slavko** [HR/HR]; 49 Kruzna, 10000 Zagreb (HR).

(71) Anmelder und

(72) Erfinder: **LELAS, Tihomir** [HR/HR]; 23/1 Vareska, 10040 Zagreb (HR).

(74) Anwälte: **LANGE, Sven** usw.; HERTIN Anwaltssozietät, 54-55 Kurfürstendamm, 10707 Berlin (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart):

AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart):

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

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

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

(54) Title: TMAZ AS AN ANTIVIRAL AGENT AND USE THEREOF

(54) Bezeichnung: TMAZ ALS ANTIVIRALES MITTEL UND SEINE VERWENDUNG

(57) Abstract: The invention relates to antiviral pharmaceutical agents comprising especially tribomechanically activated zeolites and propolis and/or colostrum. Also disclosed is the use of said agents, preferably for HIV and hepatitis infections.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft antivirale pharmazeutische Mittel, die insbesondere tribomechanisch aktivierte Zeolithe und Propolis und/oder Kolostrum umfassen, sowie die Verwendung dieser Mittel, bevorzugt für HIV- und Hepatitis-Infektionen.



WO 2007/054085 A2

TMAZ als antivirales Mittel und seine Verwendung

Beschreibung

5 Die Erfindung betrifft antivirale pharmazeutische Mittel, die insbesondere tribomechanisch aktivierte Zeolithe und Propolis und/oder Kolostrum umfassen, sowie die Verwendung dieser Mittel, bevorzugt für HIV- und Hepatitis-Infektionen.

10 Virusinfektionen sind charakterisiert durch das aktive oder passive Eindringen von Viren in einen Organismus, deren Vermehrung in dem Organismus und die darauf folgende Reaktion des Organismus, insbesondere seines Immunsystems. Die Reaktion des Immunsystems des Organismus charakterisiert in vielen Fällen die Viruserkrankung. Wenn der befallene Organismus eine Pflanze oder ein Tier ist, kann es sich bei der Immunreaktion auch um eine Abwehrreaktion handeln, wie sie auch in niederen Organismen auftritt. Es ist möglich, dass ein
15 Virus in einen Organismus eindringt, sich dort aber nicht vermehrt und demgemäß meistens auch keine Krankheiten auslöst. Hierbei handelt es sich um Invasionen bzw. Infestationen des Virus.

Bei einer Infektion hingegen interagieren die Viren insbesondere mit Zellen eines Organismus, in einer Art und Weise, dass sie aufgenommen werden und sich anschließend in der Zelle vermehren. Jede Virusart bevorzugt ein Spektrum entweder an Zielzellen, an Zielorganen oder an Ziel-Lebewesen. So gibt es beispielsweise Viren, die bevorzugt mit den Zellen von Schleimhäuten interagieren; weiterhin können die Viren derart spezialisiert sein, dass sie nur mit den Zellen von Vögeln oder Huftieren oder Menschen in einer pathogenen Art und
20 Weise wechselwirken können. Durch die Virusvermehrung und die Antwort des Immunsystems auf die Virusvermehrung werden bestimmte Krankheiten initiiert. Im Verlauf der Evolution kommt es daher zu einer Selektion dergestalt, dass sich die Viren im Laufe der Zeit an die Lebewesen anpassen, da sie diese selbstverständlich nicht abtöten wollen, sondern nur soweit schädigen, dass sie ihn weiterhin für ihre eigene Vermehrung nutzen können. Aus
25 diesem Grunde gibt es für jedes Lebewesen, insbesondere auch für den Menschen, sowohl harmlose Virusinfektionen von Viren, die sich bereits an den Menschen angepasst haben, aber auch sehr gefährliche Virusinfektionen von Viren, bei denen noch keine Anpassung an den Wirt erfolgte, wie z.B. das Ebola-Virus oder das HIV-Virus. Im Stand der Technik sind nur eine sehr begrenzte Anzahl an Impfungen bekannt, mit der sich der Mensch vor einer
30 Virusinfektion schützen oder diese therapieren kann. Obwohl Viren und Säugern evolutionär sehr weit auseinander stehen und demgemäß zahlreiche signifikante Unterschiede aufwei-

sen sollten, an denen mögliche prophylaktische oder therapeutische pharmazeutische Mittel angreifen könnten, werden Virusstatika zur Therapie von Virusinfektionen in der Regel sehr viel schlechter vertragen als Antibiotika gegen Bakterien; weiterhin wirken die Virusstatika oft erheblich unzureichender als beispielsweise Antibiotika gegen Bakterien. Das Problem wird
5 im Stand der Technik dadurch gelöst, dass routinemäßig nach einem Impfkalender prophylaktisch geimpft wird oder Indikationsimpfungen vor Reisen in Endemiegebiete, z.B. Gelbfieber in Afrika, Südafrika und Südamerika, vorgenommen werden. Aufgrund der Nachteile des Standes der Technik ist bisher auch immer wieder versucht worden, naturkundliche Mittel einzusetzen. Hierzu gehören beispielsweise Teebaumöl, Zitronenmelisse oder Johanniskraut
10 oder aber pflanzliche Extrakte, die zahlreiche Polyphenole aufweisen (Cist-Rose). Neben derartigen Extrakten bzw. Pflanzenbestandteilen ist auch für Kolostrum, einer Vollmilchsubstanzen, die in den Brüsten der Mutter während der ersten 24 Stunden der Laktierung produziert wird, eine antivirale Wirkung beschrieben worden. Es ist bekannt, dass Kolostrum Antikörper enthält, die stark antiviral wirken (IgD oder IgE). Die antivirale Wirkung von Kolostrum
15 beschränkt sich gemäß Literaturmeinung aber auf eine natürlich wirkende Immunabwehr, wie sie in jedem erwachsenen Menschen – nicht jedoch in Kleinstkindern – nachzuweisen ist. Auch die Gabe von auf konzentrierten Fraktionen von Kolostrum lässt demgemäß Behandlung von Viren zu, nachdem dieser erst einmal in den Wirtsorganismus eingedrungen sind. Im Stand der Technik sind weitere tierische Bestandteile oder Extrakte, die diese generieren, bekannt, die antifungizid, antiviral oder antibakteriell wirken. Ein besonders prominentes Beispiel ist hierfür Wabenhonig insbesondere von Bienen. Die Substanz Propolis hält
20 beispielsweise Viren, Pilze und Bakterien aus dem Bienenstock fern. Es handelt sich demgemäß um ein natürliches Antibiotikum mit einer antiviralen und antifungiziden Wirkung. Die Wirkung von Propolis ist aber sehr begrenzt. So verwendete die Rote Armee während des 2. Weltkrieges Propolis zur Wundbehandlung ihrer Soldaten mit überausmäßigem Erfolg. Weiterhin besteht bei der Verwendung von Propolis Allergiegefahr, die sich in juckenden Hautreizungen und Bläschenbildung zeigt, bis hin zu lebensbedrohlichen Zuständen. Reproduzierbare Erfolge lassen sich in engen Grenzen lediglich bei der Aknebehandlung und zum Teil bei der Zahnhygiene dokumentieren. Eine Behandlung von lebensbedrohlichen Viren,
25 die bereits in den Organismus eingedrungen sind, lässt sich für keine der genannten Mittel pflanzlichen oder tierischen Ursprungs zeigen.

Es war daher völlig überraschend, dass ein Kombinationsmittel welches Kolostrum und/oder Propolis zusammen mit mikronisiertem, natürlichen mineralischen Material, vorzugsweise
35 Klinoptilolith mit einer Korngröße von bevorzugt < 100 nm, besonders bevorzugt < 50 nm umfasst, als wirksames antivirales Mittel, insbesondere bei HIV- und/oder Hepatitis-Infektionen eingesetzt werden kann. Selbstverständlich ist es auch möglich, Propolis

und/oder Kolostrum zu mikronisieren, in dem sie z. B. tribomechanisch aktiviert werden. Die Wirkung der erfindungsgemäßen Zusammensetzung ist deshalb überraschend, da für die Einzelbestandteile bereits antivirale Wirkungen beschrieben wurden. Die Wirkung geht aber über eine Aggregation hinaus. Durch die Kombination wird in der Wirkung ein unerwarteter synergistischer Effekt erreicht. Durch die erfindungsgemäße Kombination kommt es zu einer funktionellen Wechselwirkung insbesondere der tribomechanisch aktivierten Zeolithe, Propolis und Kolostrum. Es wird erfindungsgemäß ein einheitlich technischer Erfolg erreicht, der auf den Wirkungen der einzelnen eingesetzten Verbindungen beruht. D.h. es ist nicht keinesfalls so, dass jede eingesetzte Verbindung nur ein isoliertes Einzelergebnis hervorbringt, sondern die Wirkung der einzelnen Verbindungen wird durch den Kombinationsgedanken zu einem einheitlichen Ziel zusammengefasst. Im Stand der Technik gab es für den Durchschnittsfachmann keine Anregung, gerade diese Elemente zusammenwirken zu lassen. Aus diesem Grund ist es auch unschädlich, wenn vereinzelt bzw. für alle Elemente der Kombination im Stand der Technik zum Teil auch widersprüchlich eine antivirale Aktivität unterstellt wurde. Der erzielte Gesamterfolg des erfindungsgemäßen Kombinationsmittel war völlig unerwartet, da ein synergistischer Effekt entstanden ist. Dieser synergistische Effekt zeigt sich darin, dass beispielsweise in Feldversuchen in Uganda nachgewiesen werden konnte, dass mit dem erfindungsgemäßen Mittel Viruserkrankungen, insbesondere HIV-Infektionen (in der Ausprägung als AIDS) einfach sicher und effektiv behandelt werden konnten. Mit der isolierten Verwendung der mikronisierten, natürlichen mineralischen Materialien, vorzugsweise Klinoptilolith oder Propolis oder Kolostrum bzw. mit Propolis und Kolostrum konnte eine antivirale Wirkung, die eine Therapie viraler Erkrankungen erlauben würde, nicht nachgewiesen werden. Eine solche Wirkung ließ sich erst nachweisen, wenn Propolis und das mineralische Material bzw. Kolostrum und das mineralische Material, insbesondere Propolis und Kolostrum und das mineralische Material eingesetzt wurden. Bevorzugt wird das mineralische Material als tribomechanisch aktiviertes Zeolith eingesetzt.

Die anmeldungsgemäße Lehre zeichnet sich durch folgende Merkmale aus

- 30 - Abkehr vom technisch üblichen
- Bekämpfung von Viren mit natürlichen Mitteln
- Vorliegen eines seit langem ungelösten dringenden Bedürfnisses für die Lösung des mit der Erfindung gelösten Problems
- bisheriges vergebliches Bemühen der Fachwelt
- 35 - die Einfachheit der erfindungsgemäßen Lösung spricht für erfinderische Tätigkeit, da sie kompliziertere Lehren ersetzt
- Entwicklung der wissenschaftlichen Technik ging in eine andere Richtung

- entwicklungsstraffende Leistung
- Fehlvorstellungen der Fachwelt über die Lösung des entsprechenden Problems (Vorurteil)
- technischer Fortschritt, wie z. B.: Verbesserung, Leistungssteigerung, Verbilligung, Ersparnis an Zeit, Material, Arbeitsstufen, Kosten oder schwer beschaffbaren Rohstoffen, erhöhte Zuverlässigkeit, Beseitigung von Fehlern, Qualitätshebung, Wartungsfreiheit, größere Effektivität, höhere Ausbeute, Vermehrung der technischen Möglichkeiten, Bereitstellung eines weiteren Mittels, Eröffnung eines zweiten Weges, Eröffnung eines neuen Gebietes, erstmalige Lösung einer Aufgabe, Reservemittel, Alternativen, Möglichkeit der Rationalisierung, Automatisierung oder Miniaturisierung oder Bereicherung des Arzneimittelschatzes
- glücklicher Griff, da aus einer Vielzahl von Möglichkeiten – Teebaumöl, Johanniskraut, Cist-Rose, Algen, Beerenfett, Bienenwachs und ca. 1000 andere beschriebene - bestimmte ausgewählt, deren Ergebnis nicht vorausgesagt werden konnte; deshalb handelt es sich um ein patentwürdigen glücklichen Griff
- Irrtum in Entgegenhaltungen
- junges Gebiet der Technik
- Kombinationserfindung, d.h. mehrere bekannte Elemente werden zu einer Kombination zusammengeführt, die einen überraschenden Effekt aufweist
- Lizenzvergabe
- Lob der Fachwelt und
- wirtschaftlicher Erfolg.

Es war überraschend, dass die anmeldungsgemäßen Verbindungen und Kombinationsmittel prophylaktisch und therapeutisch zur Herstellung eines Mittels zur Behandlung von Virusinfektionen sowie den mit Virusinfektionen assoziierten Erkrankungen verwendet werden können. In diesem Falle werden die Kombinationsmittel und die erfindungsgemäßen Mittel als pharmazeutische Mittel eingesetzt.

Selbstverständlich ist es möglich, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen übliche Hilfsstoffe, bevorzugt Träger, Adjuvantien und/oder Vehikel umfassen. Bei den Trägern kann es sich beispielsweise um Füllmittel, Streckmittel, Bindemittel, Feuchthaltemittel, Sprengmittel, Lösungsverzögerer, Resorptionsbeschleuniger, Netzmittel, Adsorptionsmittel und/oder Gleitmittel handeln. In diesem Fall werden die Verbindungen insbesondere als Arzneimittel oder pharmazeutisches Mittel bezeichnet.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird das erfindungsgemäße Mittel als Gel, Puder, Pulver, Tablette, Retard-Tablette, Premix, Emulsion, Aufgussformulierung, Tropfen, Konzentrat, Granulat, Sirup, Pellet, Boli, Kapsel, Aerosol, Spray und/oder Inhalat zubereitet und/oder in dieser Form angewendet. Die Tabletten, Dragees, Kapseln, 5 Pillen und Granulate können mit den üblichen, gegebenenfalls Opakisierungsmitteln enthaltenden, Überzügen und Hüllen versehen sein und auch so zusammengesetzt sein, dass sie den oder die Wirkstoffe nur oder bevorzugt in einem bestimmten Teil des Intestinaltraktes gegebenenfalls verzögert abgeben, wobei als Einbettungsmassen zum Beispiel Polymersubstanzen und Wachse verwendet werden können.

10

Die Arzneimittel dieser Erfindung können beispielsweise zur oralen Verabreichung in einer beliebigen oral verträglichen Dosierungsform verwendet werden, die Kapseln, Tabletten und wässrige Suspensionen und Lösungen einschließt, aber nicht darauf beschränkt ist. Im Fall von Tabletten zur oralen Verwendung schließen Träger, die häufig verwendet werden, Lactose und Maisstärke ein. Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, können typischerweise zugesetzt werden. Zur oralen Verabreichung in Kapselform werden verwendbare Verdünnungsmittel wie Lactose und getrocknete Maisstärke eingesetzt. Wenn wässrige Suspensionen oral verabreicht werden, wird der Wirkstoff mit Emulgier- und Suspendiermitteln kombiniert. Falls gewünscht, können bestimmte Süßmittel und/oder Geschmacksstoffe und/oder Farbmittel zugesetzt werden. 20

Der oder die Wirkstoffe können gegebenenfalls mit einem oder mehreren der oben angegebenen Trägerstoffe auch in mikroverkapselter Form vorliegen.

25

Suppositorien können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen wasserlöslichen oder wasserunlöslichen Trägerstoffe enthalten, zum Beispiel Polyethylenglycole, Fette, zum Beispiel Kakaofett und höhere Ester (zum Beispiel C₁₄-Alkohol mit C₁₆-Fettsäure) oder Gemische dieser Stoffe.

30

Salben, Pasten, Cremes und Gele können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe enthalten, zum Beispiel tierische und pflanzliche Fette, Wachse, Paraffine, Stärke, Tragant, Cellulosederivate, Polyethylenglycole, Silikone, Bentonite, Kieselsäure, Talkum und Zinkoxid oder Gemische dieser Stoffe.

35

Puder und Sprays können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe enthalten, zum Beispiel Milchzucker, Talkum, Kieselsäure, Aluminiumhydroxid, Calciumsilikat und

Polyamidpulver oder Gemische dieser Stoffe. Sprays können zusätzlich die üblichen Treibmittel, zum Beispiel Chlor-fluorkohlenwasserstoffe, enthalten.

5 Lösungen und Emulsionen können neben den Wirkstoffen, das heißt der erfindungsgemäßen Verbindungen, die üblichen Trägerstoffe wie Lösungsmittel, Lösungsvermittler und Emulgatoren, zum Beispiel Wasser, Ethylalkohol, Isopropylalkohol, Ethylcarbonat, Ethylacetat, Benzylalkohol, Benzylbenzoat, Propylenglykol, 1,3-Butylenglykol, Dimethylformamid, Öle, insbesondere Baumwollsaatöl, Erdnussöl, Maiskeimöl, Olivenöl, Rizinusöl und Sesamöl, Glycerin, Glycerinformal, Tetrahydrofurfurylalkohol, Polyethylenglycole und Fettsäure-ester
10 des Sorbitans oder Gemische dieser Stoffe enthalten. Zur parenteralen Applikation können die Lösungen und Emulsionen auch in steriler und blutisotonischer Form vorliegen.

Suspensionen können neben den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe wie flüssige Verdünnungsmittel, zum Beispiel Wasser, Ethylalkohol, Propylenglykol, Suspendiermittel, zum Beispiel
15 ethoxilierte Isostearylalkohole, Polyoxyethylen-sorbit- und Sorbitan-Ester, mikrokristalline Cellulose, Aluminiummetahydroxid, Bentonit, Agar-Agar und Tragant oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

Die Arzneimittel können in Form einer lyophilisierten sterilen injizierbaren Zubereitung, zum
20 Beispiel als sterile injizierbare wässrige oder ölige Suspension, vorliegen. Diese Suspension kann auch mit im Fachgebiet bekannten Verfahren unter Verwendung geeigneter Dispergier- oder Netzmittel (wie zum Beispiel Tween 80) und Suspendiermittel formuliert werden. Die sterile injizierbare Zubereitung kann auch eine sterile injizierbare Lösung oder Suspension in einem ungiftigen parenteral verträglichen Verdünnungs- oder Lösungsmittel, zum Beispiel
25 eine Lösung in 1,3-Butandiol, sein. Zu den verträglichen Vehikeln und Lösungsmitteln, die verwendet werden können, gehören Mannit, Wasser, Ringer-Lösung und isotonische Natriumchloridlösung. Außerdem werden üblicherweise sterile, nichtflüchtige Öle als Lösungsmittel oder Suspendiermedium verwendet. Zu diesem Zweck kann ein beliebiges mildes nichtflüchtiges Öl einschließlich synthetischer Mono- oder Diglyceride verwendet werden. Fett-
30 säuren, wie Ölsäure und ihre Glyceridderivate sind bei der Herstellung von Injektionsmitteln verwendbar, wie es natürliche pharmazeutisch verträgliche Öle, wie Olivenöl oder Rizinusöl, insbesondere in ihren polyoxyethylierten Formen sind. Diese Öllösungen oder Suspensionen können auch einen langkettigen Alkohol oder einen ähnlichen Alkohol als Verdünnungs- oder Dispergiermittel enthalten.

35

Die genannten Formulierungsformen können auch Färbemittel, Konservierungsstoffe sowie geruchs- und geschmacksverbesserte Zusätze, zum Beispiel Pfefferminzöl und Eukalyptusöl

und Süßmittel, zum Beispiel Saccharin, enthalten. Die erfindungsgemäßen Verbindungen (= Kombinationsmittel) sollen in den aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen vorzugsweise in einer Konzentration von insgesamt etwa 0,01 bis 99,9, vorzugsweise von etwa 0,05 bis 99 Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein. Hierbei ist es vorteilhaft, wenn sich der Gesamtanteil der erfindungsgemäßen Verbindungen wie folgt aufteilt: 40 Gew.-% bis 90 Gew.-% TMAZ, 5 Gew.-% bis 30 Gew.-% Propolis und/oder 5 Gew.-% bis 30 Gew.-% Kolostrum.

Die aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer den Verbindungen (= erfindungsgemäßes Gemisch aus bevorzugt TMAZ, Propolis und Kolostrum) weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten, aber neben weiteren pharmazeutischen Wirkstoffen auch Salze, Puffer, Vitamine, Zuckerderivate, insbesondere Saccharide, Enzyme, Pflanzenextrakte und andere. Die Puffer und Zuckerderivate reduzieren mit Vorteil den Schmerz bei subkutaner Applikation und Enzyme wie beispielsweise Hyaluronidase erhöhen die Wirksamkeit. Die Herstellung der oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen erfolgt in üblicher Weise nach bekannten Methoden, zum Beispiel durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit dem oder den Trägerstoffen.

Die genannten Zubereitungen können bei Mensch und Tier entweder oral, rektal, parenteral (intravenös, intra-muskulär, subkutan), intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, lokal (Puder, Salbe, Tropfen) und zur Therapie der unten genannten Krankheiten angewendet werden. Als geeignete Zubereitung kommen Injektionslösungen, Lösungen und Suspensionen für die orale Therapie, Gele, Aufgussformulierungen, Emulsionen, Salben oder Tropfen in Frage. Zur lokalen Therapie können ophtalmologische und dermatologische Formulierungen, Silber- und andere Salze, Ohrentropfen, Augensalben, Puder oder Lösungen verwendet werden. Bei Tieren kann die Aufnahme auch über das Futter oder Trinkwasser in geeigneten Formulierungen erfolgen. Ferner können die Arzneimittel in andere Trägermaterialien wie zum Beispiel Kunststoffe - Kunststoffketten zur lokalen Therapie -, Kollagen oder Knochenzement eingearbeitet werden.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung sind die Verbindungen in einer Konzentration von 0,1 bis 99,5, bevorzugt von 0,5 bis 95, besonders bevorzugt von 20 bis 80 Gew.-% in einer pharmazeutischen Zubereitung eingebracht. Die erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen TMAZ, Propolis und Kolostrum. Das heißt, die Verbindungen sind in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen, zum Beispiel Tabletten, Pillen, Granulaten und anderen, vorzugsweise in einer Konzentration von 0,1 bis 99,5 Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden. Die Wirkstoffmenge, das heißt die Menge der erfindungsge-

mäßigen Verbindungen, die mit den Trägermaterialien kombiniert wird, um eine einzige Dosierungsform zu erzeugen, wird von dem Fachmann in Abhängigkeit von dem zu behandelnden Patienten und der besonderen Verabreichungsart variieren können.

5 Erfindungsgemäß liegen bevorzugt 70 Gew.-% TMAZ, 15 Gew.-% Kolostrum und 15 Gew.-% Propolis in dem Kombinationsmittel vor. Besonders bevorzugt ist es, dass alle drei Komponenten als Pulver vorliegen, welche gemischt wurden. Die einzelnen Pulver oder die Pulvermischungen sind bevorzugt tribomechanisch aktiviert. Dieses Gemisch ist im Sinne der Erfindung, die Verbindung, die in pharmazeutische Träger eingebracht wird.

10

Ein bevorzugtes Verfahren ist in der PCT/DE1998/003702 (WO/1999/030580) und in der PCT/IB1999/000757 (WO/2000/064586) offenbart.

15

Besonders bevorzugt ist es, wenn der Pulverisierungsprozess oder die tribomechanische Aktivierung zwischen 32°C – 42°C vorgenommen werden.

20

Nach Besserung des Zustandes des Patienten kann der Anteil der wirksamen Verbindung in der Zubereitung so geändert werden, dass eine Erhaltungsdosis vorliegt, die die Krankheit zum Stillstand bringt. Anschließend kann die Dosis oder Frequenz der Verabreichung oder beides als Funktion der Symptome auf eine Höhe verringert werden, bei der der verbesserte Zustand beibehalten wird. Wenn die Symptome auf das gewünschte Niveau gelindert worden sind, sollte die Behandlung aufhören. Patienten können jedoch eine Behandlung mit Unterbrechung auf Langzeitbasis nach beliebigem Wiederauftreten von Erkrankungssymptomen benötigen. Demgemäß ist der Anteil der Verbindungen, das heißt ihre Konzentration, in der Gesamtmischung der pharmazeutischen Zubereitung ebenso wie ihre Zusammensetzung oder Kombination variabel und kann vom Fachmann aufgrund seines Fachwissens modifiziert und angepasst werden.

25

30

Dem Fachmann ist bekannt, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen mit einem Organismus, bevorzugt einem Menschen oder einem Tier, auf verschiedenen Wegen in Kontakt gebracht werden können. Weiterhin ist dem Fachmann bekannt, dass insbesondere die pharmazeutischen Mittel in verschiedenen Dosierungen appliziert werden können. Die Applikation sollte hierbei so erfolgen, dass die Erkrankung möglichst effektiv bekämpft wird bzw. der Ausbruch einer Krankheit in einer prophylaktischen Gabe verhindert wird. Die Konzentration und die Art der Applikation können vom Fachmann durch Routineversuche eruiert werden. Bevorzugte Applikationen der erfindungsgemäßen Verbindungen sind die orale Applikation in Form von Pulver, Tabletten, Saft, Tropfen, Kapseln oder ähnlichem, die rektale Appli-

35

kation in Form von Zäpfchen, Lösungen und ähnlichem, parenteral in Form von Injektionen, Infusionen und Lösungen sowie lokal in Form von Salben, Pflastern, Umschlägen, Spülungen und ähnlichem. Bevorzugt erfolgt das In-Kontakt-Bringen der erfindungsgemäßen Verbindungen prophylaktisch oder therapeutisch.

5

Die Eignung der gewählten Applikationsformen wie auch der Dosis, des Applikationsschemas, der Adjuvantwahl und dergleichen kann beispielsweise durch Entnahme von Serum-Alliquoten aus dem Patienten, das heißt dem Mensch oder dem Tier, und dem Testen auf das Vorhandensein von Krankheitsindikatoren im Verlauf des Behandlungsprotokolls bestimmt werden. Alternativ und begleitend hierzu kann der Zustand der Nieren, der Leber o. a., aber auch die Menge von T-Zellen oder anderen Zellen des Immunsystems, auf herkömmliche Weise begleitend bestimmt werden, um einen Gesamtüberblick über die immunologische Konstitution des Patienten und insbesondere die Konstitution von stoffwechselwichtigen Organen, zu erhalten. Zusätzlich kann der klinische Zustand des Patienten auf die gewünschte Wirkung hin beobachtet werden. Wenn eine unzureichende therapeutische Effektivität erzielt wird, kann der Patient mit erfindungsgemäßen Mitteln ggf. mit anderen bekannten Medikamenten modifiziert weiterbehandelt werden, von denen eine Verbesserung der Gesamtkonstitution erwartet werden kann. Selbstverständlich ist es auch möglich, die Träger oder Vehikeln des pharmazeutischen Mittels zu modifizieren oder den Verabreichungsweg zu variieren.

10
15
20

Neben der oralen Aufnahme kann es dann zum Beispiel vorgesehen sein, dass Injektionen beispielsweise intramuskulär oder subkutan oder in die Blutgefäße ein weiterer bevorzugter Weg für die therapeutische Verabreichung der erfindungsgemäßen Verbindungen sind. Zeitgleich kann auch die Zufuhr über Katheter oder chirurgische Schläuche angewendet werden; beispielsweise über Katheter, die direkt zu bestimmten Organen wie den Nieren, der Leber, der Milz, dem Darm, der Lunge etc. führen.

25

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in einer bevorzugten Ausführungsform in einer Gesamtmenge von bevorzugt 0,05 bis 500mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden eingesetzt werden, bevorzugt von 5 bis 300mg/kg Körpergewicht, bevorzugt 200 bis 300 mg/kg, wobei im wesentlichen gleiche prozentuale Teile Propolis und Kolostrum eingesetzt werden und der prozentuale Anteil TMAZ im wesentlichen 2 bis 3, bevorzugt 2,3-fach so groß ist wie die prozentualen Teile von Propolis und Kolostrum zusammen, z. B. 15 % Propolis, 15 % Kolostrum und 70 % TMAZ. Hierbei handelt es sich vorteilhafterweise um eine therapeutische Menge, die verwendet wird, um die Symptome einer Störung oder responsiven, pathologisch physiologischen Kondition zu verhindern oder zu verbessern.

30

35

Der Begriff "im wesentlichen" ist kein relativer Begriff, da er auf dem betreffenden Fachgebiet der Biologie eine allgemein anerkannte Bedeutung hat. Da der Begriff, wie er im internationalen Patentrechtsharmonisierungsvertrag definiert, verwendet wird, ist er auch ausreichend klar. Der Ausdruck hat daher eine allgemein anerkannte Bedeutung, so dass er nicht durch präzisere Angaben ersetzt werden muss. Der Begriff "im wesentlichen" wird gemäß der genannten Definition in dem internationalen Patentrechtsharmonisierungsvertrag zugelassen, weil er als "Weichzeichner" (Schickedanz, "Die Formulierung von Patentansprüchen", München 2000) von zu scharf bzw. eng definierten Ansprüchen dient. Durch den Begriff "im wesentlichen" soll vermieden werden, dass eine Variante der Erfindung, die dieselbe Funktion auf demselben Weg mit demselben Ergebnis hervorbringt, nicht mehr durch den Patentanspruch erfasst wird.

Selbstverständlich wird die Dosis vom Alter, der Gesundheit und dem Gewicht des Empfängers, dem Grad der Krankheit, der Art einer notwendigen gleichzeitigen Behandlung, der Häufigkeit der Behandlung und der Art der gewünschten Wirkungen und der Nebenwirkungen abhängen. Die tägliche Dosis von 0,05 bis 500mg/kg Körpergewicht kann einmalig oder mehrfach angewendet werden, um die gewünschten Ergebnisse zu erhalten. Typischerweise werden insbesondere pharmazeutischen Mittel zur etwa 1- bis 10-maligen Verabreichung pro Tag oder alternativ oder zusätzlich als kontinuierliche Infusion verwendet. So können bevorzugt täglich 4 mal 4g in der erfindungsgemäßen Kombination in Pulverform pro Patient verabreicht werden. Solche Verabreichungen können als chronische oder akute Therapie angewendet werden. Die Wirkstoffmengen, die mit den Trägermaterialien kombiniert werden, um eine einzelne Dosierungsform zu erzeugen, können in Abhängigkeit von dem zu behandelnden Wirt und der besonderen Verabreichungsart selbstverständlich variieren. Bevorzugt ist es, die Tagesdosis auf 2 bis 5 Applikationen zu verteilen, wobei bei jeder Applikation zum Beispiel 1 bis 2 Tabletten mit einem Wirkstoffgehalt von 0,05 bis 500mg/kg Körpergewicht verabreicht werden. Selbstverständlich ist es möglich, den Wirkstoffgehalt auch höher zu wählen, beispielsweise bis zu einer Konzentration bis 5000mg/kg. Die Tabletten können auch retardiert sein, wodurch sich die Anzahl der Applikationen pro Tag auf 1 bis 3 vermindert. Der Wirkstoffgehalt der retardierten Tabletten kann 3 bis 3000mg betragen. Wenn der Wirkstoff - wie ausgeführt - durch eine Injektion verabreicht wird, ist es bevorzugt, 1- bis 10-mal pro Tag beziehungsweise durch Dauerinfusion den Wirt mit den erfindungsgemäßen Verbindungen in Kontakt zu bringen, wobei Mengen von 1 bis 4000mg pro Tag bevorzugt sind. Die bevorzugten Gesamtmengen pro Tag haben sich in der Humanmedizin und in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen. Es kann erforderlich sein, von den genannten Dosierungen abzuweichen und zwar in Abhängigkeit von der Art und dem Körpergewicht des zu behandelnden Wirts, der Art und der Schwere der Erkrankung, der Art der Zubereitung der

Applikation des Arzneimittels sowie dem Zeitraum bzw. dem Intervall, innerhalb welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen bevorzugt sein, den Organismus mit weniger als den genannten Mengen in Kontakt zu bringen, während in anderen Fällen die angegebene Wirkstoffmenge überschritten werden muss. Die Festlegung der jeweils erforderlichen optimalen Dosierungen und der Applikationsart der Wirkstoffe kann durch den Fachmann aufgrund seines Fachwissens erfolgen.

In einer weiteren besonders bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird das pharmazeutische Mittel in einer Einzelgabe von 1 bis 100 mg/kg Körpergewicht, insbesondere von 2 bis 50mg/kg Körpergewicht eingesetzt. Wie auch die Gesamtmenge pro Tag (siehe oben) kann auch die Menge der Einzelgabe pro Applikation von dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens variiert werden. Die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen können in den genannten Einzelkonzentrationen und Zubereitungen zusammen mit dem Futter bzw. mit Futterzubereitungen oder mit dem Trinkwasser auch in der Veterinärmedizin gegeben werden. Eine Einzeldosis enthält vorzugsweise die Menge Wirkstoff, die bei einer Applikation verabreicht wird, und die gewöhnlich einer ganzen, einer halben Tagesdosis oder einem Drittel oder einem Viertel einer Tagesdosis entspricht. Die Dosierungseinheiten können demgemäß bevorzugt 1, 2, 3 oder 4 oder mehrere Einzeldosen oder 0,5, 0,3 oder 0,25 einer Einzeldosis enthalten. Bevorzugt wird die Tagesdosis der erfindungsgemäßen Verbindungen auf 2 bis 10 Applikationen verteilt, bevorzugt auf 2 bis 7, besonders bevorzugt auf 3 bis 5 Applikationen. Selbstverständlich ist auch eine Dauerinfusion der erfindungsgemäßen Mittel möglich.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden bei jeder oralen Applikation der erfindungsgemäßen Verbindungen 1 bis 2 Tabletten gegeben. Die erfindungsgemäßen Tabletten können mit dem Fachmann bekannten Überzügen und Hüllen versehen sein und auch so zusammengesetzt werden, dass sie den oder die Wirkstoffe nur bei bevorzugten, in einem bestimmten Teil des Wirts freigegeben.

Bevorzugt ist es in einer weiteren Ausführungsform der Erfindung, dass die einzelnen Bestandteile der Verbindungen gegebenenfalls miteinander assoziiert oder mit einem Träger verbunden in Liposomen eingeschlossen sind, wobei der Einschluss in Liposomen im Sinne der Erfindung nicht zwingend bedeuten muss, dass die Verbindungen im Inneren der Liposomen vorliegen. Ein Einschluss im Sinne der Erfindung kann auch bedeuten, dass die Verbindungen mit der Membran der Liposomen assoziiert sind, beispielsweise so, dass diese auf der äußeren Membran verankert sind. Eine solche Darstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen in oder auf den Liposomen ist vorteilhaft, wenn der Fachmann die Liposomen

so auswählt, dass sie eine immunstimulierende Wirkung haben. Dem Fachmann sind aus der DE 198 51 2 82 verschiedene Möglichkeiten bekannt, die immunstimulierende Wirkung von Liposomen zu modifizieren. Bei den Lipiden kann es sich um einfache Lipide handeln, wie beispielsweise Ester und Amide oder um komplexe Lipide wie zum Beispiel um Glycolipide wie Cerebroside oder Ganglioside, um Sphingolipide oder um Phospholipide.

Bevorzugte Erkrankungen, die mit einer Defizienz des zellulären Immunsystems verbunden sind, die erfindungsgemäß behandelt werden können, sind im Sinne der Erfindung weiterhin: AIDS, Akne, Albuminurie (Proteinurie), Alkoholentzugssyndrom, Allergien, Alopezie (Haarausfall), ALS (Amyotrophe Lateralsklerose), Alzheimer Erkrankung, AMD (Altersbedingte Makuladegeneration), Anämie, Angststörungen, Anthrax (Milzbrand), Aortensklerose, arterielle Verschlusskrankheit, Arterienverkalkung, Arterienverschluss, Arteriitis temporalis, Arteriosklerose, Arteriovenöse Fisteln, Arthritis, Arthrose, Asthma, Ateminsuffizienz, Autoimmunerkrankung, AV-Block, Azidose, Bandscheibenvorfall, Bauchfellentzündung, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Becker Muskeldystrophie, Benigne Prostata Hyperplasie (BPH), Blasenkarzinom, Bluterkrankheit (Hämophilie), Bronchialkarzinom, Brustkrebs, BSE, Budd-Chiari-Syndrom, Bulimia nervosa, Bursitis (Schleimbeutelentzündung), Byler-Syndrom, Bypass, Chlamydien-Infektion, Chronische Schmerzen, Cirrhose, Commotio cerebri (Gehirnerschütterung), Creutzfeld-Jakob-Erkrankung, Darmkarzinom, Darmkrebs, Darmtuberkulose, Depression, Diabetes insipidus, Diabetes mellitus, Diabetes mellitus juvenilis, Diabetische Retinopathie, Duchenne-Muskeldystrophie, Duodenalkarzinom, Dystrophia musculorum progressiva, Dystrophie, Ebola, Ekzem, Erektile Dysfunktion, Fettsucht, Fibröse, Gebärmutterhalskrebs, Gebärmutterkrebs, Gehirnblutung, Gehirnentzündung, Haarausfall, Halbseitenlähmung, Hämolytische Anämie, Hämophilie, Haustierallergie (Tierhaarallergie), Hautkrebs, Herpes zoster, Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, Herzklappenentzündung, Hirnmetastase, Hirnschlag, Hirntumor, Hodenkrebs, Ischämie, Kahler-Krankheit (Plasmozytom), Kinderlähmung (Poliomyelitis), Knochenschwund, Kontaktekzem, Lähmung, Leberzirrhose, Leukämie, Lungenfibrose, Lungenkrebs, Lungenödem, Lymphdrüsenkrebs (Morbus Hodgkin), Lymphogranulomatose, Lymphom, Lyssa, Magenkarzinom, Mammakarzinom, Meningitis, Milzbrand, Mukoviszidose (zystrische Fibröse), Multiple Sklerose (MS), Myokardinfarkt, Neurodermitis, Neurofibromatose, Neuronale Tumoren, Nierenkrebs (Nierenzellkarzinom), Osteoporose, Pankreaskarzinom, Pneumonie, Polyneuropathien, Potenzstörungen, Progressive Systemische Sklerose (PSS), Prostatakrebs, Quaddelauslag (Urtikaria), Querschnittssyndrom, traumatisches, Rektumkarzinom, Rippenfellentzündung, Schädel-Hirn-Trauma, Scheidenkrebs (Vaginalkarzinom), Sinusitis, Speiseröhrenkrebs, Tremor, Tuberkulose, Tumorschmerz, Vaginalkarzinom, Verbrennung, Verbrühung, Vergiftungen, Virale Meningitis, Wechseljahre, Weichteilsarkom, Weichteiltumor, Zerebrale Durchblutungsstörungen

und/oder ZNS-Tumore, insbesondere ist die bevorzugte Erkrankung eine Virusinfektion und/oder eine mit Virusinfektion assoziierte Erkrankung.

5 In der bevorzugten Ausführungsform ist die Viruserkrankung ausgewählt aus der Gruppe umfassend Influenza, Schnupfen, Husten, Masern, Mumps, Röteln, Ringelröteln, Drei-Tage-Fieber, Windpocken, Pfeiffer'sches Drüsenfieber, SARS, Zytomegalie, Durchfall, Hepatitis, Kinderlähmung, Herpes labialis, Warzen, Tollwut, Lassa-Fieber, Ebola, Marburg-Fieber, Hanta-Virus-Fieber, FSME, RSSE, Louping-ill-Enzephalitis, Powassan-Enzephalitis, Kyasanur-forest-Fieber, Omsk-hämorrhagisches-Fieber, Colorado-tick-Fieber, Gelbfieber, Dengue-
10 Fieber, Japanische Enzephalitis, West-Nil-Fieber, Chikungunya-Fieber, O'nyong-nyong-Fieber, Rift-Tal-Fieber, Sandmücken-Fieber, Ross-River-Fieber, Sindbis-Fieber, Mayaro-Fieber, Murray-Valley-Enzephalitis, St. Louis-Enzephalitis, Rocio-Enzephalitis, California-Enzephalitis, Bunyamwera-Fieber, Oropouche-Fieber, AIDS, Herpes genitalis und/oder Herpes simplex.

15

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform ist die Erkrankung einer Hepatitis-Erkrankung ausgewählt aus der Gruppe umfassend Hepatitis A, Hepatitis B, Hepatitis C, Hepatitis D, Hepatitis E, Hepatitis F, Hepatitis G und/oder autoimmune Hepatitis.

20 Und ganz besonders bevorzugt ist die Viruserkrankung AIDS ausgewählt aus der Gruppe umfassend

(a) asymptomatische oder symptomatische HIV-Infektionen,

(b) bazilläre Angiomatosen, Entzündungen des kleinen Beckens, besonders bei Komplikationen eines Tuben- oder Ovarialabszesses, ausgedehnter oder rezidivierender Herpes zoster, thrombozytopenie Purpura, lang anhaltendes Fieber oder Diarrhoen, die länger als einen
25 Monat anhalten, Listeriose, orale Harleukoplakie, oropharyngeale Candidosen, chronische oder schwer zu therapierende vaginale Candidosen, zervikale Dysplasien, Carcinoma in situ, periphere Neuropathie und/oder

(c) Candidosen der Atemwege oder der Speiseröhre, Cytomegalievirus-Infektionen, CMV-
30 Retinitis, HIV-bedingte Enzephalopathie, Herpes simplex mit chronischen Ulzera (>1 Monat) oder durch Herpes simplex bedingte Bronchitis, Pneumonie oder Ösophagitis, chronische Histoplasmose, intestinale Isosporiasis, Kaposi-Sarkom, disseminierte oder extrapulmonale Kokzidiomykose, extrapulmonale Kryptokokkose, chronisch intestinale Kryptosporidiose, immunoblastisches, primär zerebrales oder Burkitt Lymphom, extrapulmonale Mykobakterien, Pneumocystis-Pneumonie, rezidivierende bakterielle Pneumonie, progressive multifokale
35 Leukenzephalopathie, rezidivierende Salmonellen-Septikämie, Tuberkulose, zerebrale Toxoplasmose, Wasting-Syndrom und/oder invasives Zervixkarzinom.

HIV-Erkrankungen werden in der Regel nach einer CDC-Klassifikation eingeteilt, die auf der Einteilung in drei verschiedenen Kategorien basieren, die sich aus dem klinischen Bild [(a) bis (c)] ergeben unter Einteilung des CD4-T-T Helferzellstatus (JAMA, 269, Nr. 6, 1993, S. 729 – 730).

Das klinische Bild gemäß (a) bezeichnet insbesondere eine asymptomatische HIV-Infektion.

Im Sinne der Erfindung werden unter Kategorie (b) AIDS-Erkrankungen zusammengefasst, die im Zusammenhang mit dem CD4-T-Helferzellstatus stehen; zu diesen gehören bazilläre Angiomatosen, Entzündungen des kleinen Beckens, besonders bei Komplikationen eines Tuben- oder Ovarialabszesses, ausgedehnter oder rezidivierender Herpes zoster, thrombozytopenische Purpura, lang anhaltendes Fieber oder Diarrhoen, die länger als einen Monat anhalten, Listeriose, orale Herpesleukoplakie, oropharyngeale Candidosen, chronische oder schwer zu therapierende vaginale Candidosen, zervikale Dysplasien, Carcinoma in situ, periphere Neuropathie.

Im Sinne der Erfindung werden unter Kategorie (c) die AIDS-Erkrankungen zusammengefasst, die das klinische Erscheinungsbild dieser Krankheit definieren; zu diesen gehören Candidosen der Atemwege oder der Speiseröhre, Cytomegalievirus-Infektionen, CMV-Retinitis, HIV-bedingte Enzephalopathie, Herpes simplex mit chronischen Ulzera (>1 Monat) oder durch Herpes simplex bedingte Bronchitis, Pneumonie oder Ösophagitis, chronische Histoplasmose, intestinale Isosporiasis, Kaposi-Sarkom, disseminierte oder extrapulmonale Kokzidiomykose, extrapulmonale Kryptokokkose, chronisch intestinale Kryptosporidiose, immunoblastisches, primär zerebrales oder Burkitt Lymphom, extrapulmonale Mykobakterien, Pneumocystis-Pneumonie, rezidivierende bakterielle Pneumonie, progressive multifokale Leukenzephalopathie, rezidivierende Salmonellen-Septikämie, Tuberkulose, zerebrale Toxoplasmose, Wasting-Syndrom und/oder invasives Zervixkarzinom.

Die CDC-Klassifikation der Laborkategorien beschreibt die noch vorhandene Anzahl von CD4-Zellen. Kategorie 1 entspricht im Sinne der Erfindung mehr als 500/ μ l CD4-Zellen, Kategorie 2 200/ μ l bis 400/ μ l CD4-Zellen und Kategorie 3 unter 200/ μ l CD4-Zellen.

Das erfindungsgemäße Mittel kann insbesondere gegen behüllte Viren aber auch gegen unbehüllte Viren eingesetzt werden. Bei den behüllten Viren handelt es sich bevorzugt um:

Doppelsträngige DNA-Viren = dsDNA

- Familie Poxviridae
 - Unterfamilie *Chordopoxvirinae*
 - Gattung *Orthopoxvirus*
 - Orthopox-Variola-Virus = Pockenvirus – Pocken
 - Orthopox-Alastrim-Virus – Weiße Pocken
 - Gattung *Parapoxvirus*
 - Parapox-Ovis-Virus = Orf-Virus – Orf = Schafpocken, bei Tieren, auf den Mensch übertragbar
 - Gattung *Molluscipoxvirus*
 - Molluscum-Contagiosum-Virus – Dellwarze (*Molluscum contagiosum*)
 - Unterfamilie *Alphaherpesvirinae*
 - Gattung *Simplexvirus*
 - Herpes-simplex-Virus 1 (HSV 1) = Humanes-Herpes-Virus 1 (HHV 1) – Herpes simplex, Herpes labialis, Stomatitis aphthosa
 - Herpes-simplex-Virus 2 (HSV 2) = Humanes-Herpes-Virus 2 (HHV 2) – Herpes simplex, Herpes genitalis
 - Herpes-B-Virus = (*Herpesvirus simiae*)
 - Gattung *Varicellovirus*
 - Varizella-Zoster-Virus (VZV) = Humanes-Herpes-Virus 3 (HHV 3) – Windpocken = Varizellen (*Herpes zoster*), *Gürtelrose*
 - Pseudowut-Virus – Juckseuche = Tollkrätze, bei Tieren, auf den Menschen übertragbar!
 - Unterfamilie *Betaherpesvirinae*
 - Gattung *Cytomegalovirus*
 - Humanes-Zytomegalie-Virus = Humanes-Cytomegalie-Virus (HCMV) = Humanes-Herpes-Virus 5 (HHV 5) – Zytomegalie
 - Gattung *Reseolovirus*
 - Humanes-Herpes-Virus 6 (HHV 6) – Drei-Tage-Fieber
 - Humanes-Herpes-Virus 7 (HHV 7) – Drei-Tage-Fieber
 - Unterfamilie *Gammaherpesvirinae*
 - Gattung *Lymphocryptovirus*
 - Epstein-Barr-Virus (EBV) = Humanes-Herpes-Virus 4 (HHV 4) – Pfeiffer'sches Drüsenfieber, Burkitt-Lymphom
 - Gattung *Rhadinovirus*
 - Humanes-Herpes-Virus 8 (HHV 8) – Kaposi-Sarkom
- Familie *Hepadnaviridae*
 - Gattung *Orthohepadnavirus*
 - Hepatitis-B-Virus (HBV) – Hepatitis B

Einzel(+)-Strang-RNA-Viren = ss(+)-RNA

- Familie *Togaviridae*
 - Gattung *Alphaviren* – Erreger von Arbovirose
 - Chikungunya-Virus (CHIKV) - Chikungunya-Fieber
 - O'nyong'nyong-Virus (ONNV) - O'nyong-nyong-Fieber
 - Gattung *Rubiviren*
 - Rubivirus = Rötelvirus = Rubellavirus – Röteln
- Familie *Flaviviridae*
 - Gattung *Hepacivirus*
 - Hepatitis-C-Virus (HCV) – Hepatitis C
 - GB-Virus-C (ohne Krankheitswert)
 - Gattung *Flavivirus*

- West-Nil-Virus – West-Nil-Fieber
- Dengue-Virus – Dengue-Fieber
- Gelbfieber-Virus – Gelbfieber
- Louping-ill-Virus – Louping-ill-Enzephalitis
- 5 ▪ St.-Louis-Enzephalitis-Virus – St.-Louis-Enzephalitis
- Japan-B-Enzephalitis-Virus – Japanische Enzephalitis
- Powassan-Virus – Powassan-Enzephalitis
- RSSE-Virus – RSSE = Russian-Spring-Summer-Enzephalitis
- FSME-Virus – FSME = Frühsommer-Meningoenzephalitis
- 10 • Familie Coronaviridae – Magen-Darm-Entzündungen
 - Gattung *Coronavirus*
 - SARS-assoziiertes-Corona-Virus (SARS-CoV) – SARS = atypische Lungenentzündung = (Pneumonie).
 - 15 ▪ Humanes-Corona-Virus 229E (HCoV 229E) – Erkältung
 - Humanes-Corona-Virus OC43 (HCoV OC43) – Erkältung
 - Gattung *Torovirus* – Gastroenteritis
- Familie Retroviridae = Einzel(+)-Strang-RNA-Viren mit dsDNA-Zwischenstufe:
 - Unterfamilie *Orthoretrovirinae*
 - 20 ▪ Gattung *Deltaretrovirus*
 - Humanes-T-Zell-lymphotropes-Virus Typ I (HTLV-I) - Leukämie
 - Humanes_T-Zell-lymphotropes_Virus Typ II (HTLV-III) - Leukämie
 - Gattung *Lentivirus*
 - 25 ▪ Humanes-Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) – AIDS
 - Humanes-Immundefizienz-Virus Typ 2 (HIV-2) – AIDS

Einzel(-)-Strang-RNA-Viren = ss(-)RNA

- Familie *Arenaviridae*
 - 30 ○ Gattung *Arenavirus*
 - Lassa-Virus – Lassa-Fieber
 - lymphozytäre-Chorio-Meningitis-Virus (LCMV) – Choriomeningitis
 - Tacaribe-Virus
 - Junin-Virus – Junin-Fieber (argentinisches hämorrhagisches Fieber)
 - 35 ▪ Machupo-Virus – Machupo-Fieber (bolivianisches hämorrhagisches Fieber)
- Familie *Bornaviridae*
 - Gattung *Bornavirus*
 - Virus der Borna'schen Krankheit – beim Pferd, vielleicht auch auf den Menschen übertragbar – Affektive Störungen
- 40 • Familie *Bunyaviridae* – Erreger von Arbovirosen
 - Gattung *Orthobunyavirus*
 - Bunyamwera-Virus (Serogruppe)
 - California-Encephalitis-Virus (Serogruppe) – Encephalitis
 - Gattung *Phlebovirus*
 - 45 ▪ Rift-Valley-Fieber-Virus – 3 Subtypen, Rift-Tal-Fieber
 - Sandmückenfieber-Virus - *Sandfly fever* = Sandmückenfieber
 - Subtyp Toscana-Virus - Pappataci-Fieber
 - Gattung *Nairovirus*
 - 50 ▪ Krim-Kongo-Fieber-Virus (Serogruppe):
 - Subtyp Krim-Kongo-hämorrhagisches-Fieber-Virus - Krim-Kongo-Fieber
 - Subtyp Hazara-Virus

- Subtyp Khasan-Virus
 - Gattung *Hantavirus*
 - Hantaan-Virus (4 Subtypen) hämorrhagisches Fieber, Nephritis
 - Seoul-Virus (Serogruppe) hämorrhagisches Fieber
 - Prospect-Hill-Virus (2 Subtypen) hämorrhagisches Fieber
 - Puumala-Virus (Serogruppe)- hämorrhagisches Fieber, Pneumonie, Nephritis
 - Dobrava-Belgrad-Virus – hämorrhagisches Fieber
 - Tula-Virus – hämorrhagisches Fieber
 - Sin-Nombre-Virus (Serogruppe) – hämorrhagisches Fieber mit schwerem Lungenödem
- Familie Filoviridae
 - Gattung Marburg-Virus
 - Lake-Victoria-Marburgvirus (Serogruppe) – Marburg-Fieber (hämorrhagisches Fieber)
 - Gattung Ebolavirus
 - Zaire-Ebolavirus (Serogruppe) - Ebola (hämorrhagisches Fieber)
 - Sudan-Ebolavirus – Ebola (hämorrhagisches Fieber)
 - Côte d'Ivoire-Ebolavirus – Ebola (hämorrhagisches Fieber)
- Familie Orthomyxoviridae
 - Gattung *Influenzavirus A* – Influenza (Grippe)
 - Influenzavirus A-Variante (H1N1) – Influenza (Grippe)
 - Influenzavirus A-Variante (H3N2) – Influenza (Grippe)
 - (aviäres) Influenzavirus-A-Variante (H5N1), hoch pathogenes aviäres Influenzavirus (HPAIV) – Vogelgrippe, bei Tieren, auch auf den Mensch übertragbar, aber nicht von Mensch zu Mensch.
 - Gattung *Influenzavirus B* – Influenza (Grippe)
 - Influenzavirus B/Victoria-Linie – Influenza (Grippe)
 - Influenzavirus B/Yamagata-Linie – Influenza (Grippe)
 - Gattung *Influenzaviren C* – Influenza (Grippe)
- Familie Paramyxoviridae
 - Unterfamilie *Paramyxovirinae*
 - Gattung *Avulavirus*
 - Parainfluenzavirus (1, 3) – Parainfluenza
 - Gattung *Morbillivirus*
 - Masernvirus – Masern
 - Gattung *Rubulaviren*
 - Parainfluenzavirus (2, 4) – Parainfluenza
 - Mumpsvirus – Mumps
 - Unterfamilie *Pneumovirinae*
 - Gattung *Pneumovirus*
 - Respiratory-Syncytical-Virus (RSV) – Atemwegsinfektion
 - Gattung *Metapneumovirus*
 - Humanes Metapneumovirus (HMPV) – Atemwegsinfektion
- Familie Rhabdoviridae
 - Gattung *Vesiculovirus*
 - Vesicular-Stomatitis-Indiana-Virus (VSV) – Stomatitis vesicularis (Mundschleimhautentzündung mit Bläschenbildung) bei Tieren, auch auf den Mensch übertragbar
 - Gattung *Lyssavirus*
 - Rabiesvirus (RABV) (ehemals Genotyp 1) = Tollwutvirus – Tollwut, bei Tieren, auch auf den Mensch übertragbar
 - Mokola-Virus (MOKV) (ehemals Genotyp 3) – Tollwut, bei Tieren, auch auf den Mensch übertragbar
 - Duvenhage-Virus (DUVV) (ehemals Genotyp 4) – Tollwut, bei Tieren, auch auf den Mensch übertragbar

- 5
- Europäisches-Fledermaus-Lyssa-Virus 1 + 2 (EBLV 1, 2) (ehemals Genotypen 5 und 6) – Tollwut, bei Tieren, auch auf den Mensch übertragbar
 - Australisches-Fledermaus-Lyssa-Virus (ABLV) (ehemals Genotyp 7) – Tollwut, bei Tieren, auch auf den Mensch übertragbar

Bei den unbehüllten Viren handelt es sich insbesondere um:

Doppelsträngige DNA-Viren = dsDNA

- 10
- Adenoviridae
 - Humane Adenoviren A-F (51 Subtypen) – Schnupfen, Erkältungen, Durchfall
 - Papovaviridae
 - Papovaviren
 - Humane-Papilloma-Viren
 - diverse Humane-Papilloma-Viren (HPV) – Warzen
 - 15 ▪ Kondyloma-Virus 6 (HPV 6) – Feigwarzen
 - Kondyloma-Virus 11 (HPV 11) – Feigwarzen
 - Humanes-Papilloma-Virus, low-risk Typen (HPV 40,42,43,44,54,61,70,72,81 und CP6108; high-risk Typen (HPV 16, 18, 31 und 33, aber auch 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 und 82)– Zervixkarzinom = Gebärmutterhalstumor/ -Krebs
 - 20 ▪ Polyomaviren

Einzelsträngige DNA-Viren = ssDNA

- 25
- Parvoviridae
 - Parvovirinae
 - Dependovirus
 - Adenoassoziiertes-Virus 2 (AAV 2)
 - Adenoassoziiertes-Virus 3 (AAV 3)
 - Adenoassoziiertes-Virus 5 (AAV 5)
 - 30 ▪ Erythrovirus
 - Parvovirus B19 – Ringelröteln

Doppelsträngige RNA-Viren = dsRNA

- 35
- Reoviren
 - Rotaviren – Gastroenteritis = Durchfall
 - Orbiviren
 - Colorado-Tick-Virus – Colorado-Tick-Fieber
 - Epizootic hemorrhagic disease virus (EHDV) - Enzootische Hämorrhagie der Hirsche

Einzel(+)-Strang-RNA-Viren = ss(+)RNA

- 40
- Picornaviridae
 - Rhinoviren
 - Humanes-Rhino-Virus (HRV), 1A, 1B-100 – Schnupfen, Erkältungen
 - Aphthoviren
 - Maul-und-Klauenseuche-Virus – Maul- und Klauenseuche beim Tier, auch in milder Form auf den Menschen übertragbar

- 5 ○ Enteroviren
 - Poliovirus (1–3) – Kinderlähmung
 - Coxsackie-Virus-A 1-22,24 (CVA 1-22,24) Erkältungen, virale Meningitis, Myokarditis
 - 10 ▪ Coxsackie-Virus-B 1-6 (CVB 1-6) – Erkältungen, virale Meningitis, Myokarditis
 - Echoviren – Erkältungen, Gastroenteritis = Durchfall, Meningoenzephalitis
 - Humane Enteroviren – Erkältungen, Gastroenteritis = Durchfall
 - 15 ▪ SVD-Viren (Vesikuläre Schweinekrankheit)
- Cardioviren
 - Enzephalo-Myocarditis-Virus (EMCV) – Enzephalomyocarditis
 - Mengo-Virus – Enzephalomyocarciitis
 - 15 ▪ Theiler-Murines-Enzephalomyelitis-Virus (TMEV) – Enzephalomyelitis
 - Vilyuisk-Humanes-Enzephalomyelitis-Virus (VHEV) – Enzephalomyelitis
- Hepatoviren
 - Hepatitis-A-Virus (HAV) – Hepatitis A
- 20 • Hepeviridae
 - Hepevirus
 - Hepatitis-E-Virus (HEV) Hepatitis E
- Caliciviridae
 - Caliciviren
 - 25 ▪ SRSV = small rounded structured viruses
 - Norwalk-Virus – Gastroenteritis = Durchfall
 - Noroviren – Gastroenteritis = Durchfall
 - Sapoviren – Gastroenteritis = Durchfall
 - Vesiviren
 - Lagoviren
- 30 • Astroviridae
 - Astroviren
 - Humanes-Astro-Virus – Gastroenteritis = Durchfall

35 Das erfindungsgemäße Mittel kann in einer bevorzugten Ausführungsform ein weiteres Mittel umfassen ausgewählt aus der Gruppe umfassend Abacavir, Acyclovir, Adefovir, Amantadine, Amprenavir, Atazanavir, Codofovir, Darunavir, Delavirdine, Didanosine, Docosanol, Emtricitabine, Efavirenz, Enfuvirtide, Entecavir, Famciclovir, Foscarnet, Fomivirsen, Fosamprenavir, Ganciclovir, Gardasil, Idoxuridine, Imiquimod, Indinavir, Interferon, Lamivudine, Lopinavir, 40 Nevirapine, Nelfinavir, Oseltamivir, Penciclovir, Peramivir, Ribavirin, Rimantadine, Ritonavir, Saquinavir, Stavudine, Tenofovir, Tipranavir, Trifluridine, Tromantadine, Valaciclovir, Valganciclovir, Vidarabine, Viramidine, Zalcitabine, Zanamivir und/oder Zidovudine.

Die Erfindung betrifft auch einen Satz (einen Kit) bestehend aus getrennten Packungen

- 45 a) einer wirksamen Menge der erfindungsgemäßen Zusammensetzung und/oder ihren pharmazeutisch verwendbaren Derivaten, Solvaten und/oder Stereoisomeren, sowie deren Mischungen mit weiteren bzw. zusätzlichen Mitteln in allen Verhältnissen und

b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittels. Der Satz beinhaltet geeignete Verhältnisse wie Schachteln, einzelne Flaschen, Beutel oder Ampullen. Der Satz kann z.B. einzelne Ampullen umfassen, die jeweils eine wirksame Menge der erfindungsgemäßen Zusammensetzung und/oder ihren pharmazeutisch verwendbaren Derivaten, Solvaten und/oder Stereoisomeren, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie eine wirksame Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs in gelöster oder lyophilisierter Form enthalten. Weiterhin kann der Satz eine Information beispielsweise in Form eines Beipackzettels zum Kombinieren der Inhalte des Kits beinhalten. Diese Informationen kann aber auch die Darstellung eines Therapieschemas oder ähnliches umfassen.

In der obigen Beschreibung der pharmazeutischen Zusammensetzungen, die eine bevorzugte Verbindung enthalten, wurden die gleichwertigen Ausdrücke "Verabreichung", "Verabreichung von", "Verabreichen" und "ein (e)...verabreichen" in Bezug auf diese pharmazeutischen Zusammensetzungen verwendet. Diese Ausdrücke sollen im vorliegenden Zusammenhang bedeuten, dass einen behandlungsbedürftigen Patienten eine erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung auf einem beliebigen der hier beschriebenen Verabreichungswege zur Verfügung gestellt wird, wobei es sich bei dem Wirkstoff um eine bevorzugte Verbindung oder ein Prodrug, ein Derivat oder einen Metaboliten hiervon handelt, das bzw. der sich zur Behandlung einer durch Virusinfektion vermittelten oder hiermit assoziierten Erkrankung, krankhaften Störung oder eines derartigen Leiden bei diesem Patienten eignet. Die vorliegende Erfindung erstreckt sich daher auf eine beliebige andere Verbindung, die bei Verabreichung an einen Patienten fähig ist, eine bevorzugte Verbindung direkt oder indirekt zur Verfügung zu stellen. Solche Verbindungen sind als Prodrugs bekannt, und es existieren viele etablierte Vorgehensweisen zur Herstellung solcher Prodrug-Formen der bevorzugten Verbindungen.

Zu den pharmakokinetischen Eigenschaften der Wirkstoffe in dem Kombinationsmittel, die günstig beeinflusst werden können, zählen z.B. die Art, wie diese Wirkstoffe durch Zellmembranen hindurch transportiert werden, was wiederum die Absorption, Verteilung, biologische Umwandlung und Exkretion der Wirkstoffe direkt und positiv beeinflussen kann. Obwohl der Verabreichungsweg der pharmazeutischen Zusammensetzung wichtig ist und verschiedene anatomische, physiologische und pathologische Aspekte die biologische Verfügbarkeit entscheidend beeinflussen können, hängt, die Löslichkeit der Wirkstoffe üblicherweise von der Art seiner jeweiligen Form, die verwendet wird, ab. Dem Fachmann sind Möglichkeiten aus dem Stand der Technik bekannt, Formen von Propolis, Kolostrum oder TMAZ bereitzustellen, die eine gute Verfügbarkeit ermöglichen. Weiterhin erkennt der Fachmann, dass z.B. eine wässrige Lösung oder eine wässrige Suspension oder Emulsion der Wirkstoff-

fe für die rascheste Absorption der Wirkstoffe in den Körper eines behandelten Patienten sorgt, während Lipidlösungen und -suspensionen sowie feste Dosierungsformen zu einer weniger raschen Absorption des Wirkstoffs führen; die jedoch auch bevorzugt sein können. Die orale Aufnahme des Kombinationsmittels stellt aus Sicherheits-, Bequemlichkeits- und Sparsamkeitsgründen den am stärksten bevorzugten Verabreichungsweg dar, die Absorption einer derartigen oralen Dosierungsform kann jedoch durch physikalische Eigenschaften wie Polarität, durch Reizung der Magen-Darm-Schleimhaut hervorgerufenes Erbrechen, Abbau durch Verdauungsenzyme und niedrigen pH, ungleichmäßige Absorption oder Propulsion in Gegenwart von Nahrungsmitteln oder anderen Arzneistoffen sowie Stoffwechsel durch Enzyme der Schleimhaut, der Darmflora oder der Leber gestört werden. Die Formulierung der Wirkstoffe als unterschiedliche pharmazeutisch unbedenkliche Formen (Wirkstoffgemische in Kapseln) kann zur Überwindung oder Verringerung eines oder mehrerer der oben genannten Probleme im Zusammenhang mit der Absorption oraler Dosierungsformen wirksam sein.

15

Der Begriff "Träger" umfasst im vorliegenden Zusammenhang unbedenkliche Streckmittel, Exzipientien, Hilfsstoffe, Konstituentien, Lösungsvermittler, viskositätsmodifizierende Mittel, Konservierungsmittel und andere Mittel, die dem Fachmann gut bekannt sind, um der endgültigen pharmazeutischen Zusammensetzung günstige Eigenschaften zu verleihen. Zur Veranschaulichung dieser Träger folgt nun eine kurze Übersicht pharmazeutisch unbedenklicher Träger, die sich bei den erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen verwenden lassen, und im Anschluss daran eine genauere Beschreibung der unterschiedlichen Arten von Bestandteilen. Zu typischen Trägern zählen die folgenden, was jedoch keinesfalls eine Einschränkung darstellen soll: Ionenaustauscherzusammensetzungen, Aluminiumoxid, Aluminiumstearat, Lezitin, Serumproteine, z.B. Humanserumalbumin, Phosphate, Glycin, Sorbinsäure, Kaliumsorbat, Partialglyceridmischungen gesättigter Pflanzenfettsäuren, hydrierte Palmöle, Wasser, Salze oder Elektrolyte, z.B. Prolaminsulfat, Dinatriumhydrogenphosphat, Kaliumhydrogenphosphat, Natriumchlorid und Zinksalze, kolloidale Silica, Magnesiumtrisilicat, Polyvinylpyrrolidon, Substanzen auf Zellulosegrundlage, z. B. Natriumcarboxymethylcellulose, Polyethylenglycol, Polyacrylate, Wachse, Polyethylen-Polyoxypropylen-Blockpolymere sowie Wollfett.

25

30

Insbesondere umfasst die bei den erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen verwendeten Träger unterschiedliche Klassen und Arten von Zusatzstoffen, die unabhängig aus den im wesentlichen in den folgenden Absätzen genannten Gruppen ausgewählt werden.

35

Ansäuernde und alkalisierende Mittel werden zugesetzt, um zu einem gewünschten oder vorbestimmten pH zu gelangen; sie umfassen Säuerungsmittel, z. B. Essigsäure, Eisessig, Äpfelsäure und Propionsäure. Stärkere Säuren wie Salzsäure, Salpetersäure und Schwefelsäure können verwendet werden, sind jedoch weniger bevorzugt. Zu den alkalisierenden Mitteln zählen zum Beispiel Edetol, Kaliumcarbonat, Kaliumhydroxid, Natriumborat, Natriumcarbonat und Natriumhydroxid. Alkalisierende Mittel, die aktive Aminogruppen enthalten, wie Diethanolamin und Trolamin, können ebenfalls verwendet werden. Antimikrobielle Mittel, darunter Mittel gegen Bakterien, Pilze und Protozoen, werden zugegeben, wenn die pharmazeutische Zusammensetzung topisch auf Hautflächen aufgetragen wird, die wahrscheinlich einer schädigenden Umgebung ausgesetzt waren, oder Abschürfungen oder Schnitte erlitten haben, die die Haut für eine Infektion durch Bakterien, Pilzen oder Protozoen anfällig macht. Zu den antimikrobiellen Mitteln zählen Verbindungen wie Benzylalkohol, Chlorbutanol, Phenylethylalkohol, Phenylquecksilberacetat, Kaliumsorbit und Sorbinsäure. Zu den antifungalen Mitteln zählen Verbindungen wie Benzoessäure, Butylparaben, Ethylparaben, Methylparaben, Propylparaben und Natriumbenzoat.

Soll die pharmazeutische Zusammensetzung als Aerosol unter beträchtlichem Druck abgegeben werden, so sind Aerosoltreibmittel erforderlich. Zu diesen Treibmitteln zählen zum Beispiel unbedenkliche Fluorchlorkohlenwasserstoffe wie Dichlordifluormethan, Dichlortetrafluorethan und Trichlormonofluormethan, Stickstoff, ein flüchtiger Kohlenwasserstoff wie Butan, Propan oder Isobutan, oder deren Mischungen.

Antimikrobielle Konservierungsstoffe werden den erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen zugegeben, um diese gegen das Wachstum von möglicherweise schädlichen Mikroorganismen zu schützen, die üblicherweise in die wässrige Phase einwandern, in manchen Fällen jedoch auch in der Ölphase einer Zusammensetzung wachsen können. Es sind daher Konservierungsstoffe erwünscht, die sowohl in wässrigen Medien als auch in Lipiden löslich sind. Zu geeigneten antimikrobiellen Konservierungsstoffen zählen z. B. p-Hydroxybenzoesäurealkylester, Propionatsalze, Phenoxyethanol, Methylparaben-Natrium, Propylparaben-Natrium, Natriumdehydroacetat, Benzalkoniumchlorid, Benzethoniumchlorid, Benzylalkohol, Hydantoinderivate, quartäre Ammoniumverbindungen und kationische Polymere, Imidazolidinylharnstoff, Diazolidinylharnstoff und Trinatriummethylen-diaminetetraacetat (EDTA).

Konservierungsstoffe werden vorzugsweise in Mengen von ungefähr 0,01 Gew.-% bis ungefähr 2,0 Gew.-% der Gesamtzusammensetzung eingesetzt.

Antioxidantien werden zugesetzt, um alle Bestandteile der pharmazeutischen Zusammensetzung gegen Schädigung oder Abbau durch Oxidationsmittel, die in der Zusammensetzung selbst oder in der Umgebung, in der sie verwendet werden, vorliegen, zu schützen, z.B. Anoxomer, Ascorbylpalmitat, Butylhydroxyanisol, Butylhydroxytoluol, hypophosphorige Säure, 5 Kaliummetabisulfit, Gallensäurepropyl-, -octyl- und -dodecylester, Natriummetabisulfit, Schwefeldioxid und Tocopherole.

Puffersubstanzen werden verwendet, um einen erwünschten pH-Wert einer Zusammensetzung nach der Einstellung gegenüber den Auswirkungen externer Einflüsse und Gleichgewichtsverschiebungen von Bestandteilen der Zusammensetzungen aufrechtzuerhalten. Die 10 Puffersubstanz kann unter den dem Fachmann auf dem Gebiet der Galenik bekannten ausgewählt werden, z.B. Calciumacetat, Kaliummetaphosphat, Kaliumdihydrogenphosphat und Weinsäure.

15 Geliermittel dienen zur Erhaltung der Ionenstärke der pharmazeutischen Zusammensetzung; sie binden an schädigende Verbindungen und Metalle und entfernen diese dadurch wirksam. Dazu zählen z.B. Dikaliumedetat, Dinatriumedetat und EDTA.

20 Dermatologische Wirkstoffe werden den erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen dort zugegeben, wo diese topisch anzuwenden sind; dazu zählen z.B. Wundheilungsmittel wie Peptidderivate, Hefe, Panthenol, Hexylresorcin, Phenol, Tetracyclinhydrochlorid, Lamm und Kinetin; Retinoide zur Behandlung von Hautkrebs, z.B. Retinol, Tretinoin, Isotretinoin, Etretinat, Acitretin und Arotinoid, milde antibakterielle Mittel zur Behandlung von Hautinfektionen, z.B. Resorcin, Salicylsäure, Benzoylperoxid, Erythromycin-Benzoylperoxid, 25 Erythromycin und Clindamycin; antifungale Mittel zur Behandlung von Tinea corporis, Tinea pedis, Candida-Infektionen und Tinea versicolor, z.B. Griseofulvin, Azole wie Miconazol, Econazol, Itraconazol, Fluconazol und Ketoconazol, sowie Allylamine wie Naftifin und Terfenafin; antivirale Mittel zur Behandlung von Herpes simplex der Haut, Gürtelrose und Windpocken, z. B. Acyclovir, Famciclovir und Valacyclovir, Antihistamine zur Behandlung von Juckreiz, atopischer Dermatitis und Kontaktdermatitis, z.B. Diphenhydramin, Terfenadin, Astemizol, Loratadin, Cetirizin, Acrivastin und Temelastin, Lokalanästhetika zur Linderung von 30 Schmerzen, Reizung und Jucken, z. B. Benzocain, Lidocain, Dibucain und Pramoxinhydrochlorid, Lokalanalgetika zur Linderung von Schmerzen und Entzündungen, z.B. Salicylsäuremethylester, Kampfer, Menthol und Resorcin, topische Antiseptika zur Verhinderung von Infektionen, z.B. Benzalkoniumchlorid und Povidon-Iod, sowie Vitamine und ihre Derivate, wie Tocopherol, Tocopherolacetat, Retinsäure und Retinol. 35

Dispergier- und Suspendiermittel werden als Hilfsstoffe bei der Herstellung stabiler Formulierungen eingesetzt, dazu zählen z. B. Poligeenan, Povidon und Siliziumdioxid.

Emollientia sind vorzugsweise nichtölige, wasserlösliche Stoffe, die die Haut erweichen und beruhigen, insbesondere Haut, die durch übermäßigen Wasserverlust trocken geworden ist. Solche Stoffe werden bei erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen verwendet, die zur topischen Anwendung bestimmt sind; dazu zählen z.B. Kohlenwasserstofföle und -wachse, Triglyceridester, acetylierte Monoglyceride, Methylester und andere Alkylester von C₁₀-C₂₀-Fettsäuren, C₁₀-C₂₀-Fettsäuren, C₁₀-C₂₀-Fettalkohole, Lanolin und Derivate, Ester von mehrwertigen Alkoholen, wie Polyethylenglykol (200-600), Polyoxyethylensorbitanfett-säureester, Wachsester, Phospholipide und Sterole; Emulgatoren zur Herstellung von Öl-in-Wasser-Emulsionen; Exzipientien, z.B. Laurocapram und Polyethylenglykolmonomethylether, Feuchthaltemittel, z.B. Sorbit, Glycerin und Hyaluronsäure, Salbengrundlagen, z.B. Vaseline, Polyethylenglykol, Lanolin und Poloxamer, Penetrationsförderer, z.B. Dimethylisoborbid, Diethylglykolmonoethylether, 1-Dodecyl-lazacycloheptan-2-on und Dimethylsulfoxid (DMSO), Konservierungsstoffe, z.B. Benzalkoniumchlorid, Benzethoniumchlorid, p-Hydroxybenzoesäurealkylester, Hydantoinderivate, Cetylpyridiniumchlorid, Propylparaben, Quartärammoniumverbindungen, wie Kaliumbenzoat sowie Thimerosal; Sequestriermittel, darunter Cyclodextrine, Lösungsmittel, z.B. Aceton, Alkohol, Amylenhydrat, Butylalkohol, Maiskeimöl, Baumwollsamöl, Essigester, Glycerin, Hexylenglykol, Isopropylalkohol, Isostearylalkohol, Methylalkohol, Methylenchlorid, Mineralöl, Erdnussöl, Phosphorsäure, Polyethylenglykol, Polyoxypropylen-15-stearylether, Propylenglykol, Propylenglykoldiacetat, Sesamöl sowie gereinigtes Wasser, Stabilisatoren, z.B. Calciumsaccharat und Thymol, Tenside, z.B. Lapyriumchlorid; Laureth-4, d.h. α -Dodecyl- ω -hydroxy-poly(oxy-1,2-ethandiyl)- oder Polyethylenglykolmonododecylether.

Emulgatoren, darunter emulgierende und verdickende Mittel und Emulsionshilfsstoffe, werden zur Herstellung von Öl-in-Wasser-Emulsionen verwendet, wenn diese die Grundlage der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen bilden. Zu diesen Emulgatoren zählen z.B. nichtionogene Emulgatoren, wie C₁₀-C₂₀-Fettalkohole und die Kondensationsprodukte dieser Fettalkohole mit 2 bis 20 Mol Ethylenoxid oder Propylenoxid, das Kondensationsprodukt von (C₆-C₁₂)Alkylphenolen und 2 bis 20 Mol Ethylenoxid; Ethylenglykolmono- und -di-C₁₀-C₂₀-Fettsäureester, C₁₀-C₂₀-Fettsäuremonoglycerid, Diethylenglykol, Polyethylenglykole mit einem MG von 200-6000, Polypropylenglykole mit einem MG von 200-3000 und insbesondere Sorbit, Sorbitan, Polyoxyethylensorbit, Polyoxyethylensorbitan, hydrophile Wachsester, Cetostearylalkohol, Oleylalkohol, Lanolinalkohole, Cholesterin, Mono- und Diglyceride, Glycerylmonostearat, Polyethylenglykolmonostearat, Ethylenglykol- und Poly-

xyethylenglykol-mono- und -distearinsäu-remischester, Propylenglykolmonostearat, sowie Hydroxypropylcellulose. Emulgatoren mit aktiven Aminogruppen können ebenfalls verwendet werden; dazu zählen typischerweise anionenaktive Emulgatoren wie Fettsäureseifen, z.B. Natrium-, Kalium- und Triethanolaminseifen der C₁₀-C₂₀-Fettsäuren, Alkalimetall-, Ammonium- oder substituierte Ammoniumsalze von (C₁₀-C₃₀)Alkylsulfat, (C₁₀-C₃₀)Alkylsulfonate und (C₁₀-C₆₀)alkylethoxyethersulfonate. Zu weiteren geeigneten Emulgatoren zählen Rizinusöl und hydriertes Rizinusöl, Lecithin; sowie Polymere der 2-Propensäure zusammen mit Acrylsäurepolymeren, die beide mit Saccharose- und/oder Pentaerythrit-Allylethern vernetzt sind und unterschiedliche Viskositäten aufweisen, diese sind durch die Produktbezeichnungen Carbomer 910, 934, 934P, 940, 941 und 1342 gekennzeichnet. Kationenaktive Emulgatoren mit aktiven Aminogruppen können ebenfalls verwendet werden, darunter diejenigen auf Grundlage der quarteren Ammonium-, Morpholinium- und Pyridiniumverbindungen. Ähnlich können amphotere Emulgatoren mit aktiven Aminogruppen wie Cocobetaine, Lauryldimethylaminoxid und Cocoylimidazolin verwendet werden. Zu den Emulgatoren und Verdickungsmitteln, die verwendet werden können, zählen auch Cetylalkohol und Natriumstearat sowie Emulsionshilfsstoffe wie Ölsäure, Stearinsäure und Stearylalkohol.

Zu den Exzipientien zählen z.B. Laurocapram und Polyethylenglykolmonomethylether.

Soll die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung topisch angewendet werden, so können Penetrationsförderer verwendet werden, darunter z. B. Dimethylisobutylol, Diethylglykolmonoethylether, 1-Dodecylazacyclo-heptan-2-on und Dimethylsulfoxid (DMSO). Solche Zusammensetzungen enthalten typischerweise auch Salbengrundlagen, z.B. Vaseline, Polyethylenglykol, Lanolin und Poloxamer, bei dem es sich um ein Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Blockcopolymer handelt, das auch als Tensid oder Emulgator dienen kann.

Konservierungsstoffe werden verwendet, um erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen gegen Abbau durch Mikroorganismen der Umgebung zu schützen, dazu zählen z.B. Benzalkoniumchlorid, Benzethoniumchlorid, p-Hydroxybenzoesäurealkylester, Hydantoinderivate, Cetylpyridiniumchlorid, Monothioglycerin, Phenol, Phenoxyethanol, Methylparaben, Imidazolidinylharnstoff, Natriumdehydroacetat, Propylparaben, quarläre Ammoniumverbindungen, insbesondere Polymere wie Polixetoniumchlorid, Kaliumbenzoat, Natriumformaldehydsulfoxylat, Natriumpropionat sowie Thimerosal.

Sequestriermittel werden verwendet, um die Stabilität der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung zu verbessern; dazu zählen z.B. die Cyclodextrine, bei denen es um eine Familie natürlicher cyclischer Oligosaccharide handelt, die mit unterschiedlichen

Stoffen Einschlusskomplexe bilden können und unterschiedliche Ringgrößen aufweisen, wobei man diejenigen mit 6, 7 und 8 Glucoseresten pro Ring üblicherweise als α -Cyclodextrine, β -Cyclodextrine bzw. γ -Cyclodextrine bezeichnet. Zu geeigneten Cyclodextrinen zählen z. B. α -Cyclodextrin, β -Cyclodextrin, γ -Cyclodextrin, δ -Cyclodextrin sowie kationisierle Cyclodextrine.

Zu den Lösungsmitteln, die bei der Herstellung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen verwendet werden können, zählen z.B. Aceton, Alkohol, Amylenhydrat, Butylalkohol, Maiskeimöl, Baumwollsamensöl, Essigester, Glycerin, Hexylenglykol, Isopropylalkohol, Isostearylalkohol, Methylalkohol, Methylenchlorid, Mineralöl, Erdnussöl, Phosphorsäure, Polyethylenglykol, Polyoxypropylen-15-stearylether, Propylenglykol, Propylenglykoldiacetat, Sesamöl und gereinigtes Wasser.

Zu den Stabilisatoren, die sich geeigneterweise verwenden lassen, zählen z.B. Calciumsaccharat und Thymol.

Verdickungsmittel werden typischerweise bei Formulierungen zur topischen Anwendung verwendet, um diesen die gewünschte Viskosität bzw. die gewünschten Handhabungseigenschaften zu verleihen; dazu zählen z.B. Cethylesterwachs, Myristylalkohol, Paraffin, synthetisches Paraffin, Emulgierwachs, mikrokristallines Wachs, gebleichtes Wachs und gelbes Wachs.

Zucker werden häufig verwendet, um den erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen verschiedene erwünschte Eigenschaften zu verleihen und um die erzielten Ergebnisse zu verbessern; dazu zählen z. B. Monosaccharide, Disaccharide und Polysaccharide wie Glucose, Xylose, Fruktose, Reose, Ribose, Pentose, Arabinose, Alloose, Tallose, Altrose, Mannose, Galaktose, Laktose, Saccharose, Erythrose, Glyceraldehyd oder deren Kombinationen.

Tenside werden verwendet, um erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen mit mehreren Bestandteilen Stabilität zu verleihen, bereits vorhandene Eigenschaften dieser Zusammensetzungen zu verstärken und den Zusammensetzungen neue erwünschte Eigenschaften zu verleihen. Tenside werden als Netzmittel, Antischaummittel, zur Verringerung der Oberflächenspannung von Wasser sowie als Emulgatoren, Dispergatoren und Penetrationsförderer verwendet; dazu zählen z.B. Lapyriumchlorid; Laureth 4, d.h. α -Dodecyl ω -hydroxy-poly(oxy-1,2-ethandiy)- oder Polyethylenglykolmonododecylether, Laureth-9, d.h. ein Gemisch aus Polyethylenglykolmonododecylethern mit einem Durchschnitt von 9 Ethylen-

oxidgruppen pro Molekül, Monoethanolamin; Nonoxynol-4,-9 und -10, d.h. Polyethylenglykolmono(p-nonylphenyl)ether; Nonoxynol-15, d.h. α -(p-Nonylphenyl)- ω -hydroxypentadeca(oxyethylen); Nonoxynol 30, d.h. α -(p-Nonylphenyl)- ω -hydroxytriaconta(oxyethylen), Poloxalene, d.h. nichtionogenes Polymer des Typs Polyethylenpolypropylenglykol, MG = ca. 3000, Poloxamer, das oben den Salbengrundlagen diskutiert wurde, Polyoxyl(8)-, -(40)- und -(50)-Stearat, d.h. Poly(oxy-l,2-ethandiyl)- α -hydro-w-hydroxy-octadecanoat; Polyoxyl-10-oleylether, d.h. Poly(oxy-l,2-ethandiyl)-, α -[(Z)-9-Octadecenyl- ω -hydroxy-[Lakune], Polysorbat 20, d.h. Poly(oxy-l,2-ethandiyl)sorbitanmonododecanoat, Polysorbat 40, d.h. Poly(oxy-l,2-ethandiyl)sorbitanmonohexadecanoat, Polysorbat 60 d.h. Poly(oxy-l,2-ethandiyl)sorbitanmono-octadecanoat, Polysorbat 65, d.h. Poly(oxy-l,2-ethandiyl)sorbitan-trioctadecanoat, Polysorbat 80, d.h. Poly(oxy-l,2-ethandiyl)sorbitanmono-9-octadecenoat, Polysorbat 85, d.h. Poly(oxy-l,2-ethandiyl)sorbitantri-9-octadecenoat, Natriumlaurylsulfat; Sorbitanmonolaurat, Sorbitanmonooleat, Sorbitanmonopalmitat, Sorbitanmonostearat, Sorbitansesquioleat, Sorbitantrioleat und Sorbitantristearat.

15

Die Herstellung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen erfolgt auf äußerst einfache Art, wie dies dem Durchschnittsfachmann gut bekannt ist. Handelt es sich bei den erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen um einfache wässrige Lösungen bzw. Lösungen in anderen Lösungsmitteln, so werden die verschiedenen Bestandteile der Gesamtzusammensetzung in einer beliebigen praktischen Reihenfolge zusammengegeben, die hauptsächlich von Gründen der Bequemlichkeit bestimmt wird. Diejenigen Bestandteile, die eine geringere Löslichkeit in Wasser, jedoch eine ausreichende Löslichkeit in dem gleichen Hilfslösungsmittel mit Wasser aufweisen, lassen sich alle in diesem Hilfslösungsmittel auflösen, wonach der Wasseranteil des Trägers mit der Hilfslösung versetzt wird, wodurch sich die darin gelösten Stoffe im Wasser lösen. Zur Unterstützung dieses Dispergiervorgangs bzw. Lösungsvorgangs kann ein Tensid eingesetzt werden.

20

25

Sollen die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen in Form von Emulsionen vorliegen, so werden die Bestandteile der pharmazeutischen Zusammensetzung gemäß den folgenden allgemeinen Vorgehensweisen zusammengegeben. Die geschlossene Wasserphase wird erst auf eine Temperatur im Bereich von ungefähr 60°C bis ungefähr 95°C, vorzugsweise ungefähr 70°C bis ungefähr 95°C, erhitzt, wobei die Wahl der verwendeten Temperatur von den physikalischen und chemischen Eigenschaften der Bestandteile, die die Öl-in-Wasser-Emulsion bilden, abhängt. Sobald die geschlossene Wasserphase die gewählte Temperatur erreicht hat, werden die Bestandteile der endgültigen Zusammensetzung, die in diesem Stadium zuzugeben sind, unter starkem Rühren mit dem Wasser vermischt und darin dispergiert. Als nächstes wird die Temperatur des Wassers auf ungefähr das Aus-

30

35

gangs-niveau gebracht, wonach die Bestandteile der Zusammensetzung, die den nächsten Schritt bilden, zu der Zusammensetzungsmischung unter mäßigem Rühren zugegeben werden, und es wird ungefähr 5 bis ungefähr 60 Minuten, vorzugsweise ungefähr 10 bis ungefähr 30 Minuten, je nach den Bestandteilen der ersten zwei Stufen, weiter gemischt. Hier-
5 nach wird die Zusammensetzungsmischung passiv oder aktiv auf ungefähr 20°C bis ungefähr 55°C gekühlt, so dass in den verbleibenden Stufen weitere Komponenten zugegeben werden können, wonach so viel Wasser zugegeben wird, dass die ursprünglich bestimmte Konzentration in der Gesamtzusammensetzung erzielt wird.

10 Erfindungsgemäß können die pharmazeutischen Zusammensetzungen in Form eines sterilen Injektionspräparats, zum Beispiel einer sterilen wässrigen oder öligen Suspension zur Injektion vorliegen. Diese Suspension lässt sich nach fachbekannten Techniken mit geeigneten Dispergier-, Netz- und Suspendiermitteln formulieren. Bei dem sterilen Injektionspräparat kann es sich auch um eine sterile Lösung oder Suspension zur Injektion in einem nichttoxi-
15 schen parenteral unbedenklichen Verdünnungsmittel oder Lösungsmittel handeln, zum Beispiel in Form einer Lösung in 1,3-Butandiol. Zu den unbedenklichen Konstituenten und Lösungsmitteln, die verwendet werden können, zählen Wasser, Ringersche Lösung sowie isotonische Kochsalzlösung. Außerdem werden sterile stabilisierte Öle üblicherweise als Lösungs- oder Suspendiermittel verwendet. Jedes milde stabilisierte Öl, darunter auch synthe-
20 tische Mono- oder Diglyceride, kann für diesen Zweck verwendet werden. Fettsäuren wie Ölsäure und seine Glyceridderivate eignen sich zur Herstellung von Iniektabilia, ebenso natürliche pharmazeutisch unbedenkliche Öle, wie Olivenöl oder Rizinusöl, insbesondere in Form ihrer Polyethoxylate. Diese Öllösungen oder -suspensionen können auch als Verdünnungs- oder Dispergiermittel einen langkettigen Alkohol wie RH, HCIX oder einen ähnlichen
25 Alkohol enthalten.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen lassen sich oral in einer beliebigen oral unbedenklichen Dosierungsform verabreichen, darunter Kapseln, Tabletten, wässrige Suspensionen oder Lösungen, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll. Bei
30 den Oraltabletten zählen Laktose und Maisstärke zu häufig verwendeten Trägern. Typischerweise werden auch Gleitmittel wie Magnesiumstearat zugegeben. Bei der oralen Verabreichung in Kapselform zählen Laktose und getrocknete Maisstärke zu nützlichen Streckmitteln. Sollen wässrige Lösungen oral verwendet werden, so wird der Wirkstoff mit Emulgatoren und Suspendiermitteln vereinigt. Falls gewünscht können auch bestimmte Süßstoffe,
35 Geschmacksstoffe oder Farbstoffe zugegeben werden. Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können jedoch auch in Form von Suppositorien zur rektalen Verabreichung verabreicht werden. Solche Suppositorien können dadurch hergestellt wer-

den, dass man das Mittel mit einem geeigneten nicht reizenden Exzipiens vermischt, welches bei Raumtemperatur fest, bei der Rektaltemperatur jedoch flüssig ist und deshalb im Rektum schmilzt und so den Arzneistoff freigibt. Zu diesen Substanzen zählen Kakaobutter, Bienenwachs sowie Polyethylenglykole.

5

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können auch topisch verabreicht werden, insbesondere dann, wenn Flächen oder Organe, die einer topischen Anwendung leicht zugänglich sind, das Ziel der Behandlung bilden, darunter Augenerkrankungen, Hauterkrankungen oder Erkrankungen des unteren Verdauungstrakts. Geeignete topische Formulierungen lassen sich leicht für diese Flächen oder Organe herstellen.

10

Die topische Anwendung für den unteren Verdauungstrakt kann als Rektalsuppositorienformulierung wie oben beschrieben oder in Form eines geeigneten Darmeinlaufformulierung erfolgen. Topisch wirksame Transdermalpflaster können ebenfalls verwendet werden.

15

Für die topische Anwendung können die pharmazeutischen Zusammensetzungen als geeignete Salbe formuliert werden, die den wirksamen Bestandteil in einem oder mehreren Trägern suspendiert oder gelöst enthält. Zu Trägern für die topische Verabreichung der erfindungsgemäßen Verbindungen zählen Mineralöl, Paraffinöl, weißes Vaseline, Propylenglykol, Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Verbindung, emulgierendes Wachs und Wasser, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll. Die pharmazeutischen Zusammensetzungen können jedoch auch als geeignete Lotion oder Creme, die die wirksamen Bestandteile in einem oder mehreren pharmazeutisch unbedenklichen Trägern suspendiert oder gelöst enthalten, formuliert werden. Zu geeigneten Trägern zählen Mineralöl, Sorbitanmonostearat, Polysorbitat, Cetylestherwachs, Cetearylalkohol, 2-Octyldodecanol, Benzylalkohol und Wasser, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

20

25

Zu pharmazeutischen Zusammensetzungen, auf die sich die vorliegende Kombination erstreckt, zählen auch diejenigen, bei denen die therapeutisch wirksame Menge eines Wirkstoffs (TMAZ, Propolis, Kolostrum), die zur Behandlung oder Vorbeugung einer Vireninfektion wie hierin beschrieben vermittelten bzw. damit assoziierten Erkrankungen, krankhaften Störungen und Leiden erforderlich ist, in einer zur systemischen Verabreichung geeigneten Dosierungsform bereitgestellt wird. Eine derartige pharmazeutische Zusammensetzung enthält den Wirkstoff in einer geeigneten flüssigen Form zur Abgabe durch: (1) Injektion oder Infusion, sei es intraarteriell, intra- oder transdermal, subkutan, intramuskulär, intraspinal, intrathecal oder intravenös, wobei der Wirkstoff (a) als gelöster Stoff in Lösung vorliegt, (b) in der offenen Phase einer Emulsion oder in der offenen Phase einer Emulsion mit Phasenum-

30

35

- kehr, bei der sich die Phase bei Injektion oder Infusion umkehrt, wobei solche Emulsionen geeignete Emulgatoren enthalten, vorliegt, oder (c) in einer Suspension als suspendierter Feststoff in kolloidaler Form oder in Form feinsten Teilchen vorliegt, wobei diese Suspension geeignete Suspendiermittel enthält, (2) Injektion oder Infusion in geeignete Körpergewebe oder -höhlen als Depot, wobei die Zusammensetzung den Wirkstoff lagert und anschließend zur systemischen Verteilung in Form einer Delayed-Release, Sustained-Release bzw. Controlled-Release freigibt, (3) Instillation, Inhalation oder Insufflation der pharmazeutischen Zusammensetzung in einer geeigneten festen Form in geeignete Körpergewebe oder -höhlen, wobei zumindest einer der Wirkstoffe des Kombinationsmittels (a) in einem festen Implantat der Zusammensetzung vorliegt, das für die Freisetzung des Wirkstoffs in Form einer Delayed-Release, Sustained-Release bzw. Controlled-Release sorgt, (b) in einer teilchenförmigen Zusammensetzung, die in die Lunge eingeatmet wird, vorliegt, bzw. (c) in einer teilchenförmigen Zusammensetzung vorliegt, die in geeignete Körpergewebe oder -höhlen eingeblasen wird, wo die Zusammensetzung gewünschtenfalls für die Freisetzung des Wirkstoffs in Form einer Delayed-Release, Sustained-Release bzw. Controlled-Release bereitsteht, oder (4) Einnahme der pharmazeutischen Zusammensetzung in einer geeigneten festen oder flüssigen Form zur peroralen Abgabe des Wirkstoffs, wobei der Wirkstoff in einer festen Dosierungsform enthalten ist, oder (b) in einer flüssigen Dosierungsform enthalten ist.
- Zu einzelnen Dosierungsformen der oben beschriebenen pharmazeutischen Zusammensetzungen zählen (1) Suppositorien als Spezialtyp eines Implantats, welche Grundlagen umfassen, die bei Raumtemperatur fest sind, jedoch bei Körpertemperatur schmelzen und so den Wirkstoff, den sie umfassen, langsam in das umgebende Körpergewebe abgeben, wo der Wirkstoff absorbiert wird und ein Transport erfolgt, so dass er systemisch verabreicht wird, (2) feste perorale Dosierungsformen der Gruppe (a) Oraltabletten, Kapseln, Caplets, Pastillen, Trochisken und mehrteilige Formen mit Delayed-Release-Freisetzung, (b) magensaftresistente Tabletten und Kapseln, die die Freisetzung und Absorption im Magen verhindern und so die Abgabe jenseits des Magens des behandelten Patienten ermöglichen, (c) Oraltabletten, Kapseln und feinteilige Formen mit Sustained-Release-Freigabe zur systemischen gesteuerten Freisetzung des Wirkstoffs über einen Zeitraum bis zu 24 Stunden, (d) rasch zerfallende Tabletten, (e) eingekapselte Lösungen, (f) Oralpasten, (g) ein Granulat, das in die bzw. in das Nahrungsmittel eines behandelten Patienten eingebracht wird, sowie (h) flüssige perorale Dosierungsformen aus der Gruppe der Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Emulsionen mit Phasenumkehr, Elixiere, Extrakte, Tinkturen und Konzentrate.
- Zu pharmazeutischen Zusammensetzungen, auf die sich die vorliegende Verbindung erstreckt, zählen auch diejenigen, bei denen die therapeutisch wirksame Menge eines Wirk-

stoffs mit einem erfindungsgemäßen Kombinationsmittel, die zur Behandlung oder Vorbeu-
gung von durch Viren wie hierin beschrieben vermittelten bzw. damit assoziierten Erkran-
kungen, krankhaften Störungen und Leiden erforderlich ist, in einer Dosierungsform bereit-
gestellt wird, die sich für die lokale Verabreichung an einen behandelten Patienten eignet,
5 wobei eine derartige pharmazeutische Zusammensetzung den Wirkstoff in einer geeigneten
flüssigen Form enthält, um den Wirkstoff abzugeben durch (1) lokale Injektion oder Infusion,
sei es intraarteriell, intraartikulär, intrachondrial, intrakostal, intrazystisch, intra- oder trans-
dermal, intrafasciculär, intraligamentös, intramedullär, intramuskulär, intranasal, intraneural,
intraoculär, d.h. ophthalmische Verabreichung, intraossär, intrapelvin, intrapericardial,
10 intraspinal, intrasternal, intrasynovial, intratarsal oder intrathecal, darunter auch Bestandteile,
die für eine Delayed-Release-, Controlled-Release- bzw. Sustained-Release-Freisetzung des
Wirkstoffs an diesem Lokus sorgen, wobei der Wirkstoff (a) als gelöster Stoff in Lösung vor-
liegt, (b) in der offenen Phase einer Emulsion oder in der offenen Phase einer Emulsion mit
Phasenumkehr, bei der sich die Phase bei Injektion oder Infusion umkehrt, wobei solche
15 Emulsionen geeignete Emulgatoren enthalten, vorliegt, oder (c) in einer Suspension als sus-
pendierter Feststoff in kolloidaler Form oder in Form feinsten Teilchen vorliegt, wobei diese
Suspension geeignete Suspensionsmittel enthält, (2) in einer Injektion oder Infusion als Depot
enthalten ist zur Freisetzung des Wirkstoffs an den Lokus, wobei die Zusammensetzung den
Wirkstoff lagert und anschließend an den Lokus in Form einer Delayed-Release, Sustained-
20 Release bzw. Controlled-Release freigibt, wobei die Zusammensetzung auch Bestandteile
beinhaltet, die sicherstellen, dass der Wirkstoff in erster Linie lokal wirkt und wenig systemi-
sches Carry-over verursacht, oder wobei die pharmazeutische Zusammensetzung den Wirk-
stoff in einer geeigneten festen Form zur Abgabe des Inhibitors auf folgenden Weg enthält:
(3) Instillation, Inhalation oder Insufflation an diesen Lokus, wobei der Wirkstoff enthalten ist
25 in: (a) einem festen Implantat der Zusammensetzung, das an diesem Lokus implantiert wird,
wobei die Zusammensetzung den Wirkstoff gegebenenfalls in Form einer Delayed-Release-,
Sustained-Release- bzw. Controlled-Release-Freisetzung an den Lokus freigibt, (b) in einer
teilchenförmigen Zusammensetzung, die in einen Lokus, darunter auch die Lunge, eingeat-
met wird, bzw. (c) in einer teilchenförmigen Zusammensetzung, die in einen Lokus eingebla-
30 sen wird, wobei die Zusammensetzung Bestandteile beinhaltet, die sicherstellen, dass der
Wirkstoff in erster Linie lokal wirkt und unwesentlich einem systemischen Carry-over unter-
liegt, sowie gegebenenfalls den Wirkstoff lokal in Form einer Delayed-Release-, Sustained-
Release- bzw. Controlled-Release-Freigabe freisetzt. Zur ophthalmischen Verwendung las-
sen sich die pharmazeutischen Zusammensetzungen als mikronisierte Suspension in einer
35 isotonischen sterilen Kochsalzlösung mit eingestelltem pH oder vorzugsweise als Lösungen
in einer isotonischen sterilen Kochsalzlösung mit eingestelltem pH, mit oder ohne Konservie-
rungsmittel wie Benzylalkoniumchlorid formulieren. Zur ophthalmischen Verwendung lassen

sich die pharmazeutischen Zusammensetzungen auch in einer Salbe wie Vaseline formulieren.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen lassen auch mit einem Nasen-Aerosol oder durch Inhalation mit Verwendung eines Nebulisators, Trockenpulverinhalators oder Dosierinhalators verabreichen. Solche Zusammensetzungen werden nach Techniken, die in der Galenik gut bekannt sind, hergestellt, und können in Form von Lösungen in Kochsalzlösung mit Benzylalkohol oder anderen geeigneten Konservierungsmitteln, Resorptionsförderern zur Verbesserung der biologischen Verfügbarkeit, Fluorkohlenwasserstoffen und/oder anderen üblichen Solubilisierungsmitteln oder Dispergatoren hergestellt werden.

Wie bereits erwähnt, können die erfindungsgemäßen Kombinationen einen zu behandelnden Patienten systemisch in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung in einer geeigneten flüssigen Form mittels Injektion oder Infusion verabreicht werden. Im Körper des Patienten befinden sich verschiedene Stellen und Organsysteme, die es der korrekt formulierten pharmazeutischen Zusammensetzung, sobald sie injiziert oder infundiert ist, gestatten, den gesamten Körper und alle Organsysteme des behandelten Patienten zu durchdringen. Bei einer Injektion handelt es sich um eine Einzeldosis der pharmazeutischen Zusammensetzung, die üblicherweise mittels einer Spritze in das betreffende Gewebe eingepresst wird. Die häufigsten Arten der Injektion sind intramuskulär, intravenös und subkutan. Im Gegensatz dazu handelt es sich bei der Infusion um die langsame Einbringung der pharmazeutischen Zusammensetzung in das betroffene Gewebe. Die häufigste Art der Infusion ist die intravenöse Infusion. Zu weiteren Arten der Injektion oder Infusion zählen die intraarterielle, intra- oder transdermale (darunter auch subkutane) oder intraspinale, insbesondere intratekale, Injektion oder Infusion. In diesen flüssigen pharmazeutischen Zusammensetzungen kann der Wirkstoff als gelöster Stoff in Lösung vorliegen. Dies stellt den häufigsten und am stärksten bevorzugten Typ einer solchen Zusammensetzung dar, es ist jedoch ein Wirkstoff in einer Salzform erforderlich, die eine einigermaßen gute Löslichkeit in Wasser aufweist. Das mit Abstand am stärksten bevorzugte Lösungsmittel für solche Zusammensetzungen ist Wasser (oder Kochsalzlösung). Gelegentlich können übersättigte Lösungen verwendet werden, diese sind jedoch problematisch in Bezug auf ihre Stabilität und daher für den alltäglichen Gebrauch unpraktisch.

Falls es nicht möglich ist, eine bevorzugte Verbindung in einer Form zu erhalten, die die erforderliche Löslichkeit in Wasser aufweist, wie dies manchmal der Fall ist, kann der Durchschnittsfachmann mit seinen Fähigkeiten eine Emulsion herstellen, wobei es sich um eine

Dispersion von kleinen Tröpfchen einer Flüssigkeit, der offenen oder inneren Phase, in einer zweiten Flüssigkeit, der geschlossenen oder äußeren Phase, mit der diese unmischbar ist, handelt. Die beiden Flüssigkeiten werden durch pharmazeutisch unbedenkliche Emulgatoren in emulgiertem Zustand gehalten. Handelt es sich bei dem Wirkstoff um ein wasserunlösliches Öl, kann er daher in einer Emulsion, bei der er die offene Phase bildet, verabreicht werden. Ist der Wirkstoff wasserunlöslich, jedoch in einem mit Wasser unmischbaren Lösungsmittel löslich, kann ebenfalls eine Emulsion verwendet werden. Obwohl der Wirkstoff (Wirkstoff heißt im Sinne der Erfindung TMAZ, Kolostrum und Propolis oder TMAZ und Kolostrum oder TMAZ und Propolis in jeweils unterschiedlichsten Gew.-%-Anteilen, die von 0 Gew.-% bis 100 Gew.-% variieren können) am häufigsten als offene oder innere Phase einer so genannten Öl-in-Wasser-Emulsion verwendet würde, könnte er auch als offene oder innere Phase einer Emulsion mit Phasenumkehr, die üblicherweise als Wasser-in-Öl-Emulsion bezeichnet wird, verwendet werden. Hier ist der Wirkstoff wasserlöslich und könnte als einfache wässrige Lösung verabreicht werden. Solche Emulsionen mit Phasenumkehr invertieren jedoch bei Injektion oder Infusion in ein wässriges Medium, wie das Blut, und bieten den Vorteil eines rascheren und wirksameren Dispergierens des Wirkstoffs in dieses wässrige Medium als bei Verwendung einer wässrigen Lösung. Emulsionen mit Phasenumkehr werden mit fachbekannten geeigneten pharmazeutisch unbedenklichen Emulgatoren hergestellt.

Ist der Wirkstoff beschränkt wasserlöslich, so kann er auch als suspensierter Feststoff in kolloidaler oder fein-teiliger Form in einer Suspension, die unter Verwendung geeigneter pharmazeutisch unbedenklicher Suspensiermittel hergestellt wird, verabreicht werden. Die den Wirkstoff enthaltenden suspendierten Feststoffe können auch als Zusammensetzungen mit Delayed-Release-, Sustained-Release-, bzw. Controlled-Release-Freigabe formuliert werden.

Obwohl die systemische Verabreichung am häufigsten durch Injektion oder Infusion einer Flüssigkeit erfolgt, existieren viele Situationen, in denen es vorteilhaft oder sogar erforderlich ist, den Wirkstoff als Feststoff abzugeben. Die systemische Verabreichung von Feststoffen wird durch Instillation, Inhalation oder Insufflation einer pharmazeutischen Zusammensetzung in geeigneter fester Form, die den Wirkstoff enthält, durchgeführt. Bei der Instillation des Wirkstoffs kann ein festes Implantat der Zusammensetzung in geeignete Körpergewebe oder -höhlen eingesetzt werden. Das Implantat kann eine Matrix aus biologisch kompatiblen und biologisch abbaubaren Substanzen enthalten, in der Teilchen eines festen Wirkstoffs dispergiert sind, oder in der möglicherweise Tröpfchen oder isolierte Zellen eines flüssigen Wirkstoffs eingeschlossen sind. Die Matrix soll vom Körper möglichst abgebaut und vollständig resorbiert werden. Die Zusammensetzung der Matrix wird auch bevorzugt so ausgewählt,

dass der Wirkstoff über längere Zeiträume, sogar mehrere Monate, in Form einer Controlled-Release-, Sustained-Release- bzw. Delayed-Release-Freisetzung abgegeben wird.

5 Der Ausdruck "Implantat" bezieht sich meistens auf eine feste wirkstoffhaltige pharmazeuti-
sche Zusammensetzung, während der Ausdruck "Depot" üblicherweise eine flüssige wirk-
stoffhaltige pharmazeutische Zusammensetzung bedeutet, die in einem beliebigen geeigne-
ten Körpergewebe oder einer beliebigen geeigneten Körperhöhle abgelegt wird und so ein
Reservoir oder einen Pool bildet, der langsam in die umgebenden Gewebe und Organe
wandert und schließlich und endlich systemisch verteilt wird. Diese Unterscheidungen wer-
10 den in der Fachwelt jedoch nicht immer streng gehandhabt und es wird daher vorgesehen,
dass sich der Umfang der vorliegenden Erfindung auf flüssige Implantate und feste Depots
sowie sogar jeweils feste und flüssige Mischformen erstreckt. Suppositorien können als eine
Art Implantat aufgefasst werden, da sie Grundlagen enthalten, die bei Raumtemperatur fest
sind, jedoch bei der Körpertemperatur eines Patienten schmelzen und so den Wirkstoff, mit
15 dem sie ausgestattet sind, langsam in das umgebende Gewebe des Körpers des Patienten
freigeben, wo der Wirkstoff resorbiert und abtransportiert wird, und so systemisch verabreicht
wird.

Die systemische Verabreichung lässt sich auch mittels Inhalation oder Insufflation eines Pul-
20 vers durchführen, d.h. einer teilchenförmigen wirkstoffhaltigen Zusammensetzung. Zum Bei-
spiel kann der Wirkstoff in Pulverform mit üblichen Geräten zur Aerosolbildung teilchenförmiger
Formulierungen in die Lunge eingeatmet werden. Der Wirkstoff kann als teilchenförmige
Formulierung auch durch Insufflation verabreicht werden, d.h. durch einfaches Stäuben oder
mit üblichen Geräten zur Aerosolbildung von teilchenförmigen Formulierungen in geeignete
25 Körpergewebe oder -höhlen geblasen oder anderweitig dispergiert werden. Diese teilchen-
förmigen Zusammensetzungen können ebenfalls nach gut bekannten Prinzipien und mit be-
kannten Materialien so formuliert werden, dass man zu einem Wirkstoff mit Delayed-
Release-, Sustained-Release- bzw. Controlled-Release-Freigabe gelangt.

30 Zu weiteren Möglichkeiten der systemischen Verabreichung, bei denen die erfindungsgemä-
ßen Wirkstoffe entweder in flüssiger oder in fester Form verwendet werden, zählen der
transdermale, intranasale und ophthalmische Verabreichungsweg. Insbesondere können
Transdermalpflaster nach in der Arzneistoffabgabe bekannten Techniken hergestellt und auf
die Haut des zu behandelnden Patienten aufgebracht werden, wonach der Wirkstoff auf-
35 grund seiner formulierten Löslichkeitseigenschaften durch die Epidermis und in die Dermis-
schichten der Haut des Patienten wandert, wo er als Teil der allgemeinen Zirkulation des Pa-
tienten aufgenommen wird und schließlich und endlich zu einer systemischen Verteilung des

Wirkstoffs über eine gewünschte, längere Zeitdauer führt. Dazu zählen auch Implantate, die unter die Epidermisschicht der Haut gegeben werden, d.h. zwischen die Epidermis und die Dermis der Haut des behandelten Patienten. Ein derartiges Implantat wird gemäß gut bekannter Prinzipien und Materialien, die häufig bei dieser Abgabetechnik verwendet werden, formuliert, und kann auf solche Art und Weise hergestellt werden, dass der Wirkstoff nach dem Prinzip der Controlled-Release-, Sustained-Release- bzw. Delayed-Release-Freisetzung in die systemische Zirkulation des Patienten abgegeben wird. Derartige subepidermalen (subkutikulären) Implantate sind genauso leicht wie Transdermalpflaster einzusetzen und bieten die gleiche wirksame Abgabe, jedoch ohne dem Abbau, der Schädigung oder der zufälligen Entfernung ausgesetzt zu sein, die davon herrührt, dass das Pflaster auf der äußersten Schicht der Haut des Patienten exponiert ist.

Im vorliegenden Zusammenhang sollen, falls sie sich auf die Verbindungen des Kombinationsmittels und ein oder mehrere andere Therapeutika beziehen, die Ausdrücke "gemeinsame Verabreichung", "gemeinsam verabreicht" und "in Kombination mit" folgendes bedeuten und betreffen und umfassen folgendes:

- (a) gleichzeitige Verabreichung einer derartigen Kombination von einer oder mehreren Verbindung(en) und einem Therapeutikum bzw. mehreren Therapeutika an einen behandlungsbedürftigen Patienten, wenn diese Komponenten gemeinsam als eine einzige Dosierungsform formuliert sind, die diese Komponenten im wesentlichen gleichzeitig an den Patienten freigibt,
- (b) im wesentlichen gleichzeitige Verabreichung einer solchen Kombination von einer oder mehreren Verbindung(en) und einem Therapeutikum bzw. mehreren Therapeutika an einen behandlungsbedürftigen Patienten, wenn diese Komponenten separat als separate Dosierungsformen formuliert sind, die im wesentlichen gleichzeitig von dem Patienten eingenommen werden, und die Komponenten im wesentlichen gleichzeitig an diesen Patienten freigegeben werden,
- (c) Verabreichung einer derartigen Kombination von einer oder mehreren Verbindungen(en) und einem Therapeutikum bzw. mehreren Therapeutika an einen behandlungsbedürftigen Patienten nacheinander, wenn diese Komponenten separat voneinander als separate Dosierungsformen formuliert sind, die von dem Patienten zu aufeinander folgenden Zeitpunkten mit einem deutlichen Zeitabstand zwischen jeder Einnahme eingenommen werden, und die Komponenten zu im wesentlichen unterschiedlichen Zeitpunkten an den Patienten freigegeben werden; sowie

- (d) Verabreichung einer derartigen Kombination von einer oder mehreren Verbindung(en) und einem Therapeutikum bzw. mehreren Therapeutika an einen behandlungsbedürftigen Patienten nacheinander, wenn diese Komponenten gemeinsam als eine einzige Dosierungsform formuliert sind, die diese Komponenten auf kontrollierte Weise freigibt, und die Komponenten so von dem Patienten gleichzeitig, nacheinander bzw. überlappend zum gleichen Zeitpunkt, bzw. zu unterschiedlichen Zeitpunkten eingenommen werden.

Die Erfindung soll im Folgenden anhand von Beispielen näher erläutert werden ohne auf diese Beispiele beschränkt zu sein:

Beispiel

Megamin ist ein Mineralprodukt aufbauend auf die Grundsubstanz TMAZ, tribomechanisch aktivierten Felsenmineralien Zeolithen. Spezifisch wird ein Zeolith namens Klinoptilolith verwendet. Die Bezeichnung TMAZ bezieht sich auf das tribomechanisch aktivierte Mineral Zeolith, konkret Klinoptilolith.

Das zellaktive Naturprodukt Megamin ist ein neues Antioxidant mit weitaus höherer Kapazität als alle anderen bisher bekannten Antioxidanten, d.h. die in Megamin befindlichen tribomechanisch aktivierten und polarisierten natürlichen Minerale Zeolithe wirken stabilisierend für die Zellmembranen und als Ionenaustauscher mit aktiver Oberfläche.

Darüber hinaus hat die Forschung noch viele weitere Wirkungsmechanismen der Grundsubstanz TMAZ aufgezeigt.

Zeolithe, natürliche Mineralien sind Alumosilikate mit Strukturen in Tetraederform, beinhaltend AlO_4 und SiO_4 . Schon der unbehandelte Klinoptilolith zeigte wertvolle Eigenschaften unter anderem als antidiarrhoe Substanz. Klinoptilolith setzte die Häufigkeit von Tod und Erkrankungen, verursacht durch Darmkrankheiten bei Schweinen, Ratten und Kälbern deutlich herab. Weiter haben zahlreiche Beweise aufgezeigt, dass Zeolithe eine wichtige Rolle in der Regulierung des Immunsystems spielen. Zeolithe sind natürliche mikroporöse Silicat-Mineralien, die farblos bis weiß oder hellrot mit möglichen Verfärbungen sind, welche durch Verunreinigungen und/oder zusätzliche andere Mineralien entstehen. In der chemischen Zusammensetzung sind das Al-Na oder Al-Ca Silicate, die bei der Erhitzung schäumen und sich scheinbar zersetzen.

TMAZ verhält sich als nichtspezifischer Immunostimulator ähnlich einem Superantigen. Superantigene sind ein Typ von Immunostimulatoren und krankheitsverursachende Proteine bakterieller oder viraler Herkunft mit der Fähigkeit relativ große Teile (-20%) der T-Zellpopulation zu aktivieren. Die Aktivierung bedingt die gleichzeitige Interaktion von SAG mit
5 V β Domäne der T-Zell Rezeptoren.

Die tribomechanische Aktivierung der Feststoffe, insbesondere mineralischen Ursprungs, ist die Bezeichnung der Verarbeitungsmethode welche bei der Aktivierung der Körnchenoberfläche und der Struktur bei Zeolithen für die Herstellung der polarisierten Substanz TMAZ
10 (ggf. umfassend Kolostrum und/oder Propolis) verwendet wird.

Während der Verarbeitung werden die Körnchen des Rohstoffes einer Vielzahl von Zusammenstößen und Reibungen in sehr kurzen Zeitintervallen (0,0001 – 0,001 sec.) ausgesetzt; dadurch entsteht eine bedeutende Veränderung ihrer Geometrie bzw. Form. Durch die relative Bewegung eines Körnchens über die Oberfläche eines anderen Körnchens wird die Struktur des Kristallgitters auf der Oberfläche zerstört oder wirkungsvoll aufgerissen, dies mit dem
15 Ergebnis, dass die physikalischen, physikalisch – chemischen und energetischen Eigenschaften des Materials verändert werden. Das energetische Potential des Materials wird um einige 100% angehoben.

20 Als eine Begleiterscheinung dieser Verarbeitungsweise, wird das Material auch zerkleinert und mikronisiert, es entstehen viele Körnchen im Submikronbereich sowie auch Nanophasen (Körnchen mit Durchmesser unter 400 nm bevorzugt unter 100 nm, insbesondere 50 nm).

25 An HIV erkrankte Menschen sind öfters unterernährt und als solche desto mehr den Risiken von oxidativem Stress ausgesetzt. Bei solchen Krankheiten ist der Grad der antioxidativen Abwehr herabgesetzt und der Spiegel der lipiden Hydroperoxyde höher gesetzt. (J.L. Mc Lembre, 1998). Es ist bewiesen, dass ROS die Aktivierung von transskriptischen Faktoren
30 NF-KAPPA führt, womit die Replikation des Virusgenoms aktiviert wird, womit auch die Apoptose hervorgerufen wird, insbesondere bei CD 4 T-Lymphozyten. Aus diesem Grund zeigen die Antioxidantien eine günstige Therapiewirkung bei der Heilung von viralen Erkrankungen, insbesondere bei HIV, Mononukleose, Herpes und ähnlichen viralen Erkrankungen (E. Peter Hans, 1997)

35 Die erfindungsgemäße Kombination besitzt eine Reihe von positiven Wirkungen auf das oxydoreduktive Schutzsystem. So üben sie als Antioxidantien eine Schutzwirkung auf die B-

Zellen der Langerhans–Inseln aus und zeigen einen günstigen Einfluss auf die Regulierung des Blutzuckerspiegels.

5 Durch die tribomechanische Aktivierung des Klinoptilolithes werden dessen Kapazitäten mehrfach erhöht.

Die bereits abgeschlossene präklinische Prüfung der Grundsubstanz tribomechanisch aktivierte Zeolithe (Klinoptilolith), (TMAZ), Aluminosilikate, einschließlich toxikologischer und pharmakokinetischer Untersuchungen hat keine toxische Wirkung dieser Substanz ergeben.
10 Es konnte keine Lethaldosis gefunden werden.

Das erfindungsgemäße Kombinationsmittel erweist sich als ein außergewöhnlich wirkungsvolles Produkt. Es weist unter anderem folgende Eigenschaften auf:

- 15
- 1) Antioxidante Wirkung
 - 2) Immunstimulierend
 - 3) Antivirale Wirkung
 - 4) Antibakterielle Wirkung
 - 5) Antitumoren Wirkung

20

Im Sinne der Erfindung werden insbesondere Hepatitis B, C und HIV werden durch oxidativen Stress verursacht. Bei diesen Krankheiten ist eine Behandlung mit dem Kombinationsmittel eine gute Therapie oder Zusatztherapie. Das Kombinationsmittel stimuliert drei Enzyme. Superoxide Dismutase (SOD) und Glutathione Peroxidase (GPx) sind zwei Enzyme,
25 die für die Adsorbition von freien Radikalen verantwortlich sind. Glutathione Reduktase (GR) kann viele Schäden an unserer DNS beseitigen.

Ziel einer prospektiven, offenen, kontrollierten Parallelgruppen-Studie war die Untersuchung des Einflusses einer Behandlung in Form einer Ergänzung mit TMAZ umfassend Kolostrum
30 und Propolis auf das zelluläre Immunsystem bei Patienten mit Immunmangelsyndrom. Insgesamt 61 Patienten erhielten über einen Zeitraum von 6 - 8 Wochen täglich 4 x 4g pulverisiertes und tribomechanisch aktiviertes Kombinationsmittel mit der Zusammensetzung 70 Gew.-% TMAZ, 15 Gew.-% Propolis und 15 Gew.-% Kolostrum, während andere medizinische Behandlungen unverändert fortgeführt wurden. Zu Beginn und am Ende der Studie
35 wurden jeweils ein Blutbildbestimmung sowie eine Lymphozytendifferenzierung durchgeführt.

Die Einnahme der erfindungsgemäßen Zusammensetzung führte zu einem signifikanten Anstieg der CD4+, CD19+ und HLA-DR+ Lymphozyten. Nebenwirkungen wurden keine beobachtet. Der Anstieg der genannten Moleküle hat einen inhibierenden Effekt auf Viren, die sich in einem Patienten vermehren.

5

Verschiedene Mechanismen der Immunmodulation durch oral verabreichte Kombinationsmittel, wie z.B. Superantigen-artige Wirkungen, wurden ebenso erzielt, wie daraus ableitbare immuntherapeutische Effekte bei Krebs-, Infektions- und Autoimmunerkrankungen.

Patienten und Studiendesign

Volljährige ambulante Patienten, die an einem primären oder sekundären Immunmangel-
syndrom leiden, konnten in diese prospektive, offene, kontrollierte Beobachtungsstudie im
Parallelgruppen-Design eingeschlossen werden, um für ca. 6 Wochen mit einem Zeolith-
5 haltigen Nahrungsergänzungsmittel umfassend Kolostrum und Propolis behandelt zu wer-
den. Neun Hausärzte aus dem Großraum Neubrandenburg nahmen als Prüfarzte teil und
rekrutierten die Teilnehmer unter den von ihnen wegen eines Immunmangelsyndroms be-
handelten Patienten. Die Diagnosestellung erfolgte primär klinisch (z.B. wiederkehrende In-
10 fekte, Autoimmunerkrankungen) sowie an Hand pathologischer Befunde der Lymphozyten-
differenzierung. Sämtliche sonstigen medizinischen Behandlungen waren – soweit nach ärzt-
lichem Ermessen nicht anders erforderlich - unverändert während der gesamten Studien-
dauer fortzusetzen. Blutbilduntersuchung sowie Lymphozytendifferenzierung wurden zu Stu-
dienbeginn sowie nach ca. 6 Wochen Behandlung im Rahmen von Routine-
Laboruntersuchungen durchgeführt. Arztbesuche fanden regelmäßig ca. zweimal monatlich
15 statt.

Labor

Alle Untersuchungen wurden in Übereinstimmung mit den aktuellen Richtlinien der Bundes-
ärztekammer durchgeführt. Blutentnahmen (EDTA S-Monovette 2.7 ml, Sarstedt) erfolgten
20 regelhaft zwischen 12 und 13 Uhr, um die Streuung infolge zirkadianer Rhythmik zu minimie-
ren. Die Blutbildauswertung wurde vollautomatisiert mit einem Automaten der Fa. Sysmex
Corporation durchgeführt. Die Differenzierung der Lymphozyten wurde im Erythrozyten-
lysierten Vollblut mittels monoklonaler Antikörper (Multicolor Immunfluoreszenz-Reagenzien,
Beckman-Coulter) durchgeführt, die Quantifizierung erfolgte mit Hilfe der Durchflußzyto-
25 metrie (FACScan™, Becton-Dickinson) für: reife B-Lymphozyten (CD19+), reife T-
Lymphozyten (CD3+), T-Helferzellen (CD3+/CD4+), T-Suppressor/Zytotoxische Zellen
(CD3+/CD8+), aktivierte T-Lymphozyten (CD3+/HLA-DR+), und natürliche Killerzellen (NK-
Zellen; CD56+).

30 Behandlungen

Die eingesetzten pharmazeutischen Mittel wurden kostenfrei zur Verfügung gestellt und soll-
ten in Dosierungen von 4 x 4 bzw. 3 x 2 Kapseln täglich eingenommen werden. Der zum
Patent angemeldete Herstellprozess von TMAZ (hier: umfassend Kolostrum und Propolis)
beinhaltet eine Mikronisierung und elektrophysikalische Aktivierung des Klinoptilolith durch
35 die mechanische Zerkleinerung in einem Desintegrator mittels gegenläufig rotierender, mit
Keramiken und Diamanten besetzter Rotorblätter bei einer Frequenz von 40.000 U/min. Die
exakte Zusammensetzung sowie die physicochemischen Eigenschaften von TMAZ (umfas-

send Kolostrum und Propolis) sind in Tabelle 1 dargestellt. Die Kapseln beinhalten 300 mg TMAZ und 87 mg natürlichen Dolomit ($\text{CaMg}(\text{CO}_3)_2$), zusätzlich zu den Anteilen von Propolis und Kolostrum (TMAZ:Propolis:Kolostrum = 4,7:1:1).

5 **Statistik**

Wegen des explorativen Charakters der Studie und wegen multiplen Testens ohne Adjustierung des Fehlers 1. Art wurde das Signifikanzniveau auf $\leq 1\%$ festgesetzt, alle Ergebnisse sind rein deskriptiv zu bewerten. Neben Standardmethoden deskriptiver Statistik wurden nonparametrische Verfahren wie der Chi^2 -Test für binomiale Daten, sowie Wilcoxon-, und
10 Mann-Whitney-U-Test für stetige Daten verwendet, um Behandlungseffekte innerhalb einer Gruppe bzw. Vergleiche zwischen den Gruppen zu untersuchen. Bei Gruppenvergleichen wurden die relativen Veränderungen gegenüber Studienbeginn untersucht, um den Einfluss möglicher Ausgangslagenunterschiede, die nicht weiter analysiert wurden, zu eliminieren.

15 **Ergebnisse**

Insgesamt 65 Patienten mit der Diagnose Immunmangelsyndrom wurden in die Studie eingeschlossen. Vier Patienten schieden vorzeitig aus und wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt, da keine Folgewerte vorlagen. Daher bildeten 61 Patienten das Auswertekollektiv, von denen 31 Megamin umfassend Kolostrum und Propolis.

20

Nach 6 bis 8 Wochen Behandlung waren im Blutbild klinisch relevante Veränderungen zu sehen. Behandelte Patienten wiesen signifikant erhöhte Werte für CD3+, CD4+, CD19+ und HLA-DR+ Lymphozyten gegenüber Studienbeginn auf.

25 Es wurden keine unerwünschten Wirkungen der Behandlungen berichtet.

Diskussion

Unseres Wissens berichten wir von der ersten prospektiven klinischen Studie, die die Wirkungen von natürlichen Zeolithen Klinoptilolith und Kolostrum und Propolis enthalten, auf das
30 Immunsystem untersuchen. Sechs bis acht Wochen Behandlung der Patienten mit Immunmangelsyndrom bewirkten eine relevante Veränderung der Blutbildparameter. Die Behandlung bewirkte eine signifikante und klinisch relevante Anstiege der zu Beginn eher niedrigen B-Lymphozyten (CD19+), T-Helferzellen (CD4+) und aktivierten T-Lymphozyten (HLA-DR+), sowie auch der Gesamt-Lymphozyten (CD3+). Dass diese Veränderungen der Lymphozytenpopulation auch von klinischer Relevanz sind, wird von der Beobachtung unterstützt, dass
35 viele Patienten eine deutliche Verbesserung ihres Allgemeinbefindens berichteten.

Der Wirkstoff TMAZ umfassend Kolostrum und Propolis war mit der Megamin-Behandlung dreimal so hoch dosiert wie in der Lycopenin-Gruppe (3,6 vs. 1,2 g Tagesdosis), die zum Vergleich herangezogen wurde. Die deutlicheren Effekte in der Megamin-Gruppe könnten demnach möglicherweise einer Dosis-Wirkungs-Beziehung des TMAZ umfassend Kolostrum und Propolis zuzuschreiben sein. Diese Interpretation bedarf jedoch einer ausführlichen Diskussion, da die Ergebnisse nicht bezüglich Gruppenunterschieden in der Ausgangslage des Schweregrades des Immundefizitsyndroms adjustiert sind und der Beitrag der zusätzlichen Antioxidanzien in Lycopenin umfassend Kolostrum und Propolis zum Gesamteffekt kaum abgeschätzt werden kann. Unklar ist ebenfalls, ob 6-8 Wochen Behandlung ausreichen, um einen maximalen Effekt zu erzielen. Aus den Ergebnissen klinischer Studien mit anderen Immunmodulatoren kann man ableiten, dass durchaus jenseits des zweiten Behandlungsmonats die Wirkungen noch zunehmen können. Zukünftige Studien sollten zur Klärung dieser Frage eine auf 4-6 Monate erweiterte Behandlung mit mehreren Messzeitpunkten untersuchen.

Das Design der Studie als Beobachtungsstudie mit ansonsten unveränderter medizinischer Behandlung der Patienten zeigt, dass die beobachteten Effekte der Einnahme von Megamin umfassend Kolostrum und Propolis bzw. Lycopenin umfassend Kolostrum und Propolis (als Kontrolle) zugeschrieben werden können. Die Zahl signifikanter statistischer Ergebnisse legt trotz multiplen Testens keine zufällig beobachteten Effekte nahe.

Unter der Annahme eines nachgewiesenen klinischen immunmodulatorischen Effektes von TMAZ umfassend Kolostrum und Propolis stellt sich die Frage des Wirkungsmechanismus. Nach oraler Applikation gelangt zumindest Klinoptilolith unverändert in den Dünndarm. Die Gitterstruktur wird durch Magensäure und Verdauungsenzyme nicht verändert, die wichtigsten konstituierenden Elemente werden nicht resorbiert. Kolostrum und/oder Propolis sind durch die tribomechanische Behandlung in ihrer Partikelgröße, ihrer Oberfläche, ihrer elektrostatischen Ladung, ihrer Ionenaustauschkapazität, d. h. in ihrer Gesamtstruktur, so verändert, dass sie in einer spezifischen Art und Weise im Dünndarm vom Organismus aufgenommen werden. Wenn Kolostrum und oder Propolis als einfaches mikronisiertes aber nicht tribomechanisch aktiviertes Pulver zugesetzt wird, unterscheidet sich die Aufnahme im Dünndarm nicht von der dem Fachmann bekannten üblichen Aufnahme. Im Serum von Wistar-Ratten oder CBA-Mäusen, die mit Klinoptilolith gefüttert worden waren, konnte kein Silizium nachgewiesen werden. Allerdings wurden Klinoptilolith-Partikel in den oberen beiden Zelllagen der Duodenalschleimhaut gefunden. Eine Interaktion des oral applizierten Zeolithen mit dem lymphoiden Gewebe der gastrointestinalen Schleimhaut (MALT) könnte eine ähnliche Immunantwort auslösen wie sie nach der intraperitonealen Applikation von mikroni-

siertem Zeolith im Tiermodell beobachtet wurde: die Zahl peritonealer Makrophagen sowie die Produktion von Superoxid-Anionen (O_2^-) nahm signifikant zu, während die NO-Produktion abnahm.

- 5 Es wurde bereits gezeigt, dass in der Schleimhaut der oberen Atemwege wie auch im Alveolarraum beheimatete Makrophagen ebenfalls reaktive Sauerstoff-Verbindungen (ROS) wie O_2^- nach der Phagozytose von eingeatmeten Silikat-Partikeln freisetzen. ROS wurden generell als wichtige Second Messenger der intrazellulären Signal-Transduktion identifiziert, und Veränderungen der zellulären Redox-Homöostase spielen möglicherweise eine bedeutende
10 Rolle in der Modulation immunologischer Mechanismen.

- So aktiviert beispielsweise transmembranöse Redox-Signaltransduktion den nukleären Faktor Kappa B ($NF\kappa B$) in Makrophagen und T-Lymphozyten. $NF\kappa B$ wiederum ist an der Aktivierung einer Vielzahl von Genen beteiligt, die bei der Antwort auf Entzündungsprozesse, virale
15 und bakterielle Infektionen und andere körperliche Stressreaktionen, die eine schnelle Reprogrammierung der Genexpression erfordern.

- Daneben wurden direkte Interaktionen von inhalierten Silikat-Partikeln mit alveolären Zellen beobachtet, die auf andere Weise zum Verständnis immunmodulatorischer Effekte oral applizierter Zeolithe beitragen könnten: es scheint, dass Mineralpartikel Veränderungen der
20 Genexpression triggern können, indem sie Signalereignisse „upstream“ des Ortes der Gentransaktivierung auslösen. Weiterhin wurde gezeigt, dass in Alveolar-Makrophagen bei Exposition mit Silikat-Partikeln Mitogen-aktivierte Proteinkinase (MAPK), Stress-aktivierte Proteinkinase (SAPK) sowie Proteinkinase C (PKC) aktiviert werden. Bedeutende Transkriptionsfaktoren wie z.B. Aktivatorprotein 1 und $NF\kappa B$ werden ebenso aktiviert, und die Expression proinflammatorischer Zytokine wie Interleukin 1α , Interleukin 6, und $TNF-\alpha$ ist erhöht.²⁹
25

- Die Beobachtung einer Makrophagen-Aktivierung mit dadurch ausgelöster intrazellulärer Signaltransduktion zusammen mit einer Aktivierung polyklonaler humaner T-Lymphozyten in
30 vitro führte zur Hypothese der Superantigen-ähnlichen Wirkung von Silikat-Partikeln. Falls diese Hypothese bestätigt wird, eröffneten sich neue Perspektiven zur Zeolith-Behandlung von Autoimmun- und Krebserkrankungen sowie Infektionskrankheiten, deren Pathogenese im Zusammenhang mit der Wirkung von Superantigenen steht. Weitere Antitumoreffekte von Zeolithen, die bereits in vitro und im Tierversuch nachgewiesen wurden, tragen zu der Annahme bei, dass Zeolith-Supplementierung positive Effekte in der adjuvanten Krebstherapie
35 haben könnte. Es war überraschend, dass diese Wirkung durch die Kombination von Kolostrum und Propolis signifikant verbessert werden konnte. Durch die Verwendung der Kom-

5 bination wurden Effekte erzielt, die sich qualitativ und quantitativ von denen unterscheiden, die erzielt werden, wenn TMAZ, Kolostrum oder Propolis separat eingesetzt werden. Der erzielte Gesamterfolg der Verwendung der Kombination war unerwartet, insbesondere deshalb, da ein synergistischer Effekt entsteht. Die in dem Kombinationsmittel vereinigten Elemente bevorzugt TMAZ, Kolostrum und Propolis wirken gemeinsam auf ein einheitliches Ziel hin, sie kooperieren bei der Behandlung von Virenerkrankungen, insbesondere Hepatitis und HIV. Die einzelnen Elemente beeinflussen sich gegenseitig, sie fördern und ergänzen sich, wodurch sie den Gesamterfolg herbeiführen.

10 **Schlussfolgerung**

Das wissenschaftliche Erkenntnismaterial aus präklinischen und Humanstudien legt signifikante immunmodulatorische Wirkungen von oral verabreichtem Kombinationsmittel dar. Dieses kann einen positiven Beitrag bei der Supplementierung einer Reihe von Erkrankungen leisten, die durch immunologische Veränderungen charakterisiert sind. Zusätzliche Anstrengungen in der Grundlagenforschung sind erforderlich, um vermutete Wirkmechanismen aufzuklären. Randomisierte kontrollierte klinische Studien sollten zur Überprüfung der Ergebnisse aus Pilotstudien wie der hier vorgestellten durchgeführt werden.

Vor Beginn der Einnahme und nach 14 Tagen Behandlung wurden folgende Werte geprüft:

20

25

1. Titer-Virus im Blut
2. T CD 4 im Blut
3. T CD 8 im Blut
4. Spezifisch Antikörper zur HIV-Neutralisierung
5. Th 1 und Th 2
6. TAS (Total Antioxydant Status – nicht immer verpflichtend)

30

Eine Nachprüfung dieser Werte erfolgte nach einem Monat Therapie. Hierbei hat sich gezeigt, dass mit Megamin und Kolostrum und Propolis erheblich mehr spezifische Antikörper zur HIV-Neutralisierung gebildet werden und der Virustiter im Blut ging in einem höheren Maße zurück als bei Vergleichsversuchen, bei denen die Mittel nicht in Kombination eingesetzt wurden.

35

Die antivirale Wirkung des Kombinationsmittels wurde auch in Laborversuchen bei Herpes, Papilloma und anderen Viren beobachtet, die Mechanismen konnten nicht eindeutig festgestellt werden. Die Adsorption von Viren durch das Kombinationsmittel wurde beobachtet.

40

Weiter wurde die antivirale Wirkung bei Patienten beobachtet. Die Patienten zeigten sehr schnelle Befreiung von Krankheitssymptomen, die Virenlastabsenkung wurde bei allen Hepatitisarten, bei HPV31 und bei HIV- Erkrankten beobachtet.

Silikate in Kombination mit Kolostrum und Propolis induzieren als ein Superantigen in vitro polyclonale menschliche T-Zellen Aktivation. Deswegen besitzen sie adjuvante Effekte, wobei diese überraschenderweise über solche hinausgehen, wie sie TMAZ, Kolostrum oder Propolis alleine aufweisen.

Verschiedene Untersuchungen mit kleineren freiwilligen Patientengruppen im Bereich Hepatitis C und HIV haben gute Ergebnisse gebracht.

10 Der Befund eines ausgewählten Patienten mit HIV-Infektion (sechs Jahre nach akuter Infektion), nach zweiwöchiger Einnahme von täglich 32 Kapseln oder 12,8 Gramm TMAZ plus Kolostrum und Propolis (je 5,5 g) täglich, zeigte die Virenlast im Blut unter der Nachweisgrenze (zuvor vier Millionen) und der T CD 4 – Wert befand sich bei über 600/ mm³. Ein Kontrolle nach vier Wochen zeigte stabile Ergebnisse.

15 Der Befund eines Patienten mit HVC-Infektion (Genotypisierung Virus Typ 1b) zeigte folgenden Verlauf: Vor Beginn der Einnahme: VNQ Hepatitis-C-Virus quant. U./ml 5,2E+05. Drei Tage danach befand sich dieser Wert bei 2,2E+05.

20 Der Befund eines weiteren Patienten (Genotypisierung Virus Typ 4c/4d) zeigte vor Einnahme HCV-RNA quant. 44.0 Meq/ml. Eine Überprüfung nach zwei Wochen ab Einnahme ergab einen Wert von 109.000. Nach insgesamt 4 Wochen der Einnahme stand dieser Wert bei 8.000.

25

Tabelle 1: Zusammensetzung und physikochemische Eigenschaften von tribo-mechanisch aktiviertem Zeolith Klinoptilolith (TMAZ®)¹

Chemische Zusammensetzung	SiO ₂ , 65.0-71.3%; Al ₂ O ₃ , 11.5-13.1%; CaO 2.7-5.2%; K ₂ O, 2.2-3.4%; Fe ₂ O ₃ , 0.7-1.9%; MgO, 0.6-1.2%; Na ₂ O, 0.2-1.3%; TiO ₂ , 0.1-0.3%; Si/Al Quotient, 4.8-5.4
Empirische Formel	(Ca,K ₂ ,Na ₂ ,Mg) ₄ Al ₈ Si ₄₀ O ₉₆ x 24H ₂ O
Physikomechanische Eigenschaften	Spezifische Masse, 2.2-2.5 g/cm ³ ; Porosität, 32-40%; effektiver Poren- Durchmesser, 0.4 nm
Ionenaustausch-Kapazität	Gesamtaustauschkapazität, 1.2-1.5 mol/kg; Ca ²⁺ , 0.64-0.98 mol/kg; Mg ²⁺ , 0.06-0.19 mol/kg; K ⁺ , 0.22-0.45 mol/kg; Na ⁺ , 0.01-0.19 mol/kg
Ionenaustausch-Selektivität	Cs > NH ₄ ⁺ > Pb ²⁺ > K ⁺ > Na ⁺ > Mg ²⁺ > Ba ²⁺ > Cu ²⁺ > Zn ²⁺
Absorbens für	NH ₃ , Kohlenwasserstoffe C ₁ -C ₄ , CO ₂ , H ₂ S, SO ₂ , NO _x , Aldehyde
Toxizität	Nichttoxisch; "generally recognized as safe" (GRAS) nach US Code of Federal Regulations (21 CFR 182, Subpart C)

¹ Analyse durch ISEGA Forschungs- und Untersuchungsgesellschaft mbH, Aschaffenburg

Klinische Studie

Die Studie wurde mit 46 Teilnehmern durchgeführt. 3 Personen sind nach drei Tagen verstorben. 9 Personen waren nicht zur Blutabnahme nach 45 Tagen gekommen, daher haben wir hier die Auswertung von 34 Personen nach 45 Tagen Therapie mit der erfindungsgemäßen Kombination (4 x 4 g täglich mit der Zusammensetzung 70 Gew.-% TMAZ, 15 Gew.-% Kolostrum und 15 Gew.-% Propolis). Die Studienteilnehmer wurden nur mit der erfindungsgemäßen Kombination behandelt, keine weiteren Therapien.

Nach 3 Wochen Behandlung, ist der Allgemeinzustand und die Lebensqualität bei 80 % der Patienten bedeutend gestiegen. Des Weiteren besserte sich auch die Arbeitsfähigkeit bei 50 % der Patienten.

Ergebnis:

Bei 27 Patienten (79,5 %) (Abb. 1) ist die PCR Viruslast um 90 % im Mittelwert gefallen. Von diesen 27 Patienten hatten 22 Patienten (81,5 %) eine PCR Viruslast unterhalb der nachweisbaren Grenze. Dies sind 65 % der 34 Patienten.

Die CD4 Werte bei den 27 Patienten sind um 11 % gestiegen (Abb.5). Bei 16 Patienten sind die CD4 Werte um 42% gestiegen (Abb. 6). Bei 11 Patienten sind die CD4 Werte um 18% gefallen (Abb. 7).

Bei 7 der 34 Patienten (20,5%) ist die PCR Viruslast um 890% gestiegen.

Siehe Abbildungen 1 bis 7

Schlussfolgerung:

1. Die erfindungsgemäße Kombination (bevorzugte erfindungsgemäße Zusammensetzung 70 Gew.-% TMAZ, 15 Gew.-% Kolostrum und 15 Gew.-% Propolis) ist ein antivirales, natürliches Produkt und ist durch die Anwendung der TMA Technologie entstanden und wurde als Monotherapie getestet (ohne andere konventionelle Therapien)

Es hat folgende Effekte gezeigt:

- antiviral
- antioxidant
- immunmodulator Effekt auf CD4 und CD8 T-Lymphozyten
- Einfluss auf die Lebensqualität

2. Es ist ein natürliches Produkt ohne Nebeneffekte und Anzeichen von toxischer Wirkung
3. Es ist günstig für einen längeren Anwendungszeitraum
- 5
4. Es wurde in der terminalen Phase der AIDS Krankheit getestet
5. Die Anwendung in der ersten Phase der Krankheit kann eine bessere Wirkung zeigen
- 10
6. TMAZ ist ein Superantigen, was bedeutet, dass es wie eine Impfung wirkt
7. Diese Charakteristika werden wichtig sein bei der Anwendung bei Kindern, denn die konventionelle antivirale Therapie ist toxisch und die Kinder vertragen sie schwer

Patentansprüche

- 5 1. Pharmazeutisches Mittel umfassend mikronisiertes, natürliches mineralisches Material, vorzugsweise Klinoptilolith mit einer Korngröße von bevorzugt weniger als 100 nm, besonders bevorzugt weniger als 50 nm und Propolis und/oder Kollostrum und ggf. einen pharmazeutisch verträglichen Träger und/oder ein Vehikel.
- 10 2. Pharmazeutisches Mittel nach dem vorhergehenden Anspruch, dadurch gekennzeichnet, dass das mineralische Material tribomechanisch aktivierte Zeolithe sind.
- 15 3. Mittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Träger ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend Füllmittel, Steckmittel, Bindemittel, Feuchthaltemittel, Sprengmittel, Lösungsverzögerer, Resorptionsbeschleuniger, Netzmittel, Adsorptionsmittel und/oder Gleitmittel.
- 20 4. Mittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Vehikel Liposomen sind.
- 25 5. Mittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass es ein Gel, ein Puder, ein Pulver, eine Infusionslösung, eine Tablette, eine Retard-Tablette, ein Pre-Mix, ein Prodrug, eine Emulsion, eine Aufgussformulierung, ein Tropfen, ein Konzentrat, ein Granulat, ein Sirup, Pellet, ein Boli, eine Kapsel, ein Aerosol, ein Spray und/oder ein Inhalat ist.
- 30 6. Mittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche umfassend ein weiteres Mittel ausgewählt aus der Gruppe umfassend Abacavir, Acyclovir, Adefovir, Amantadine, Amprenavir, Atazanavir, Codofovir, Darunavir, Delavirdine, Didanosine, Docosanol, Emtricitabine, Efavirenz, Enfuvirtide, Entecavir, Famciclovir, Foscarnet, Fomivirsen, Fosamprenavir, Ganciclovir, Gardasil, Idoxuridine, Imiquimod, Indinavir, Interferon, Lamivudine, Lopinavir, Nevirapine, Nelfinavir, Osel-
- 35

tamivir, Penciclovir, Peramivir, Ribavirin, Rimantadine, Ritonavir, Saquinavir, Stavudine, Tenofovir, Tipranavir, Trifluridine, Tromantadine, Valaciclovir, Valganciclovir, Vidarabine, Viramidine, Zalcitabine, Zanamivir und/oder Zidovudine.

- 5 7. Verwendung eines Mittels gemäß einem der Ansprüche 1 – 6 zur Prophylaxe, Therapie, Verlaufskontrolle und/oder Nachbehandlung von Erkrankungen, insbesondere Virusinfektionen.
- 10 8. Verwendung nach dem vorhergehenden Anspruch, dadurch gekennzeichnet, dass die Erkrankungen ausgewählt sind aus der Gruppe umfassend Influenza, Schnupfen, Husten, Masern, Mumps, Röteln, Ringelröteln, Drei-Tage-Fieber, Windpocken, Pfeiffer'sches Drüsenfieber, SARS, Zytomegalie, Durchfall, Hepatitis, Kinderlähmung, Herpes labialis, Warzen, Tollwut, Lassa-Fieber, Ebola, 15 Marburg-Fieber, Hanta-Virus-Fieber, FSME, RSSE, Louping-ill-Enzephalitis, Powassan-Enzephalitis, Kyasanur-forest-Fieber, Omsk-hämorrhagisches-Fieber, Colorado-tick-Fieber, Gelbfieber, Dengue-Fieber, Japanische Enzephalitis, West-Nil-Fieber, Chikungunya-Fieber, O'nyong-nyong-Fieber, Rift-Tal-Fieber, Sandmücken-Fieber, Ross-River-Fieber, Sindbis-Fieber, Mayaro-Fieber, 20 Murray-Valley-Enzephalitis, St. Louis-Enzephalitis, Rocio-Enzephalitis, California-Enzephalitis, Bunyamwera-Fieber, Oropouche-Fieber, AIDS, Herpes genitalis und/oder Herpes simplex.
- 25 9. Verwendung nach dem vorhergehenden Anspruch, dadurch gekennzeichnet, dass die Hepatitis-Erkrankung ausgewählt aus der Gruppe umfassend Hepatitis A, Hepatitis B, Hepatitis C, Hepatitis D, Hepatitis E, Hepatitis F, Hepatitis G und/oder autoimmune Hepatitis.
- 30 10. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass AIDS charakterisiert bzw. klassifiziert ist durch ein klinisches Bild ausgewählt aus der Gruppe umfassend 35 (a) asymptomatische oder symptomatische HIV-Infektionen, (b) bazilläre Angiomatosen, Entzündungen des kleinen Beckens, besonders bei Komplikationen eines Tuben- oder Ovarialabszesses, ausgedehnter oder rezidivierender Herpes zoster, thrombozytopenie Purpura, lang anhaltendes Fieber

oder Diarrhoen, die länger als einen Monat anhalten, Listeriose, orale Herpes-
kopplakie, oropharyngeale Candidosen, chronische oder schwer zu therapieren-
de vaginale Candidosen, zervikale Dysplasien, Carcinoma in situ, periphere
Neuropathie und/oder

5 (c) Candidosen der Atemwege oder der Speiseröhre, Cytomegalievirus-
Infektionen, CMV-Retinitis, HIV-bedingte Enzephalopathie, Herpes simplex mit
chronischen Ulzera (>1 Monat) oder durch Herpes simplex bedingte Bronchitis,
Pneumonie oder Ösophagitis, chronische Histoplasmose, intestinale Isosporiasis,
10 Kaposi-Sarkom, disseminierte oder extrapulmonale Kokzidiomykose, extrapul-
monale Kryptokokkose, chronisch intestinale Kryptosporidiose, immunoblasti-
sches, primär zerebrales oder Burkitt Lymphom, extrapulmonale Mykobakterien,
Pneumocystis-Pneumonie, rezidivierende bakterielle Pneumonie, progressive
multifokale Leukenzephalopathie, rezidivierende Salmonellen-Septikämie, Tu-
berkulose, zerebrale Toxoplasmose, Wasting-Syndrom und/oder invasives
15 Zervixkarzinom.

11. Verwendung nach dem vorhergehenden Anspruch,
dadurch gekennzeichnet, dass
in dem pharmazeutischen Mittel gemäß einem der Ansprüche 1 – 6 das minera-
20 lische Material und/oder die zusätzlichen Mittel in einer Konzentration von 0,1 –
99,5 Gew.-%, bevorzugt von 0,5 - 95,0 Gew.-%, besonders bevorzugt von 20 –
80 Gew.-% in einer Zubereitung vorliegen.
12. Verwendung nach dem vorhergehenden Anspruch,
25 dadurch gekennzeichnet, dass
die Zubereitung oral, subkutan, intravenös, intramuskulär, intraperitoneal
und/oder topisch eingesetzt wird.
13. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekenn-
30 zeichnet, dass
ein pharmazeutisches Mittel gemäß einem der Ansprüche 1 – 7 in Gesamtmen-
gen von 0,05 – 500 mg pro kg Körpergewicht, bevorzugt von 200 – 300 mg pro
kg Körpergewicht je 24 Stunden eingesetzt wird.
- 35 14. Kit umfassend mindestens ein pharmazeutisches Mittel gemäß Anspruch 1 – 7,
ggf. mit einer Information zum Kombinieren der Inhalte des Kits.

15. Verwendung des Kits nach dem vorhergehenden Anspruch zur Prophylaxe oder Therapie von Virusinfektionen.
- 5 16. Verfahren zur Behandlung einer Virusinfektion, dadurch gekennzeichnet, dass ein Mittel gemäß einem der Ansprüche 1 – 7 mit einem Patienten in Kontakt gebracht wird.
- 10 17. Verfahren nach dem vorhergehenden Anspruch, dadurch gekennzeichnet, dass die Bestandteile des Mittels nach Anspruch 7 zeitgleich oder sequentiell mit dem Patienten in Kontakt gebracht werden.
- 15 18. Verfahren nach dem vorhergehenden Anspruch, dadurch gekennzeichnet, dass das in Kontakt Bringen bevorzugt oral erfolgt.

Abb. 1

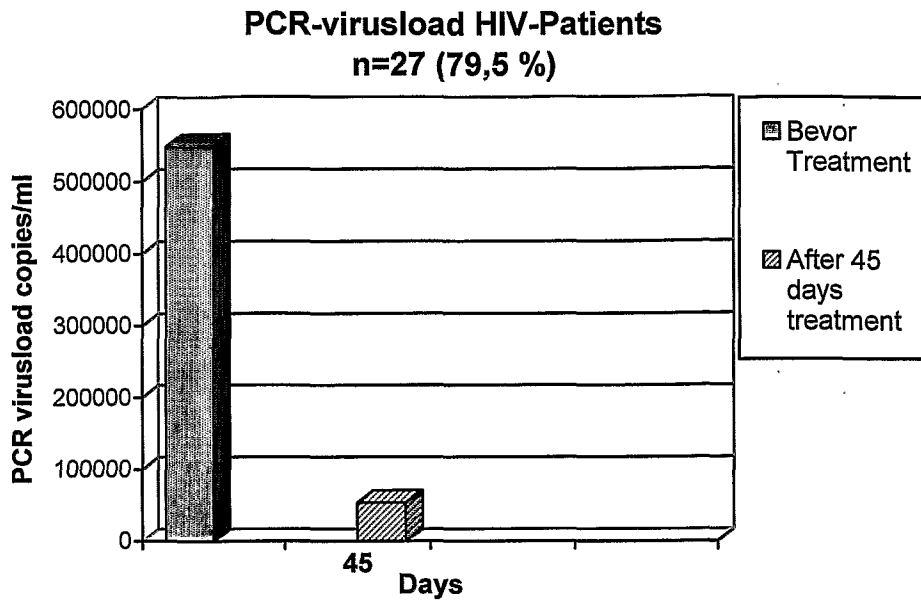


Abb. 2

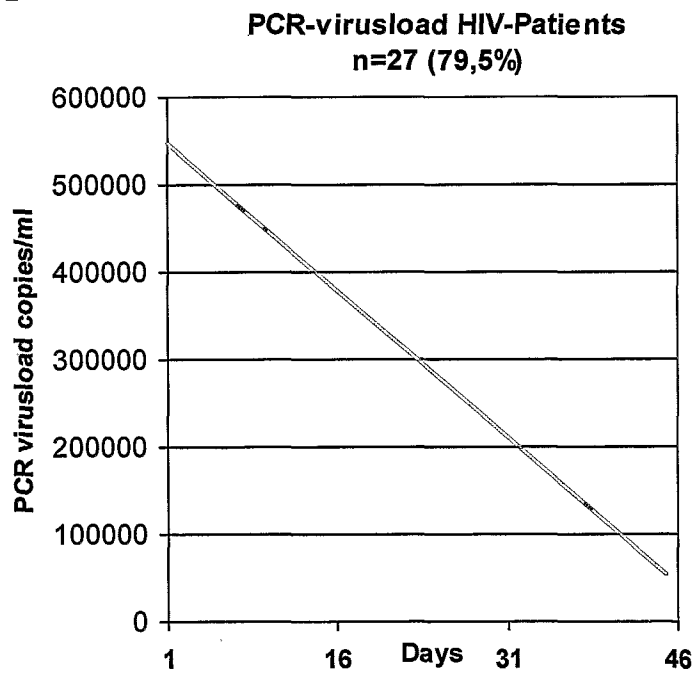


Abb. 3

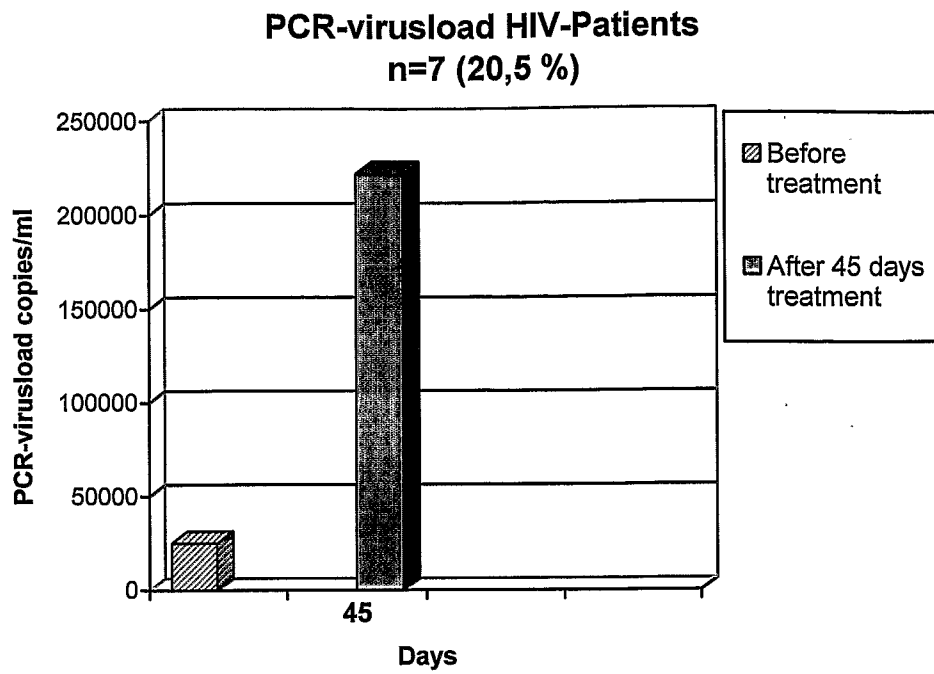


Abb. 4

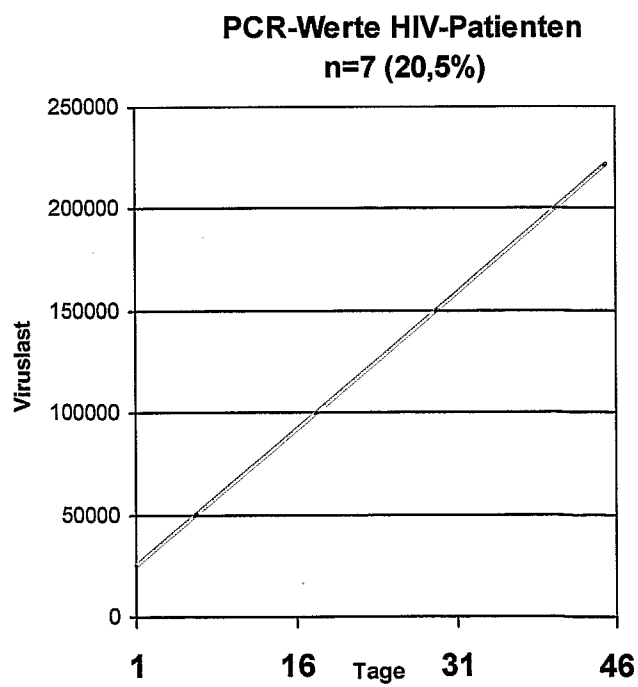


Abb. 5

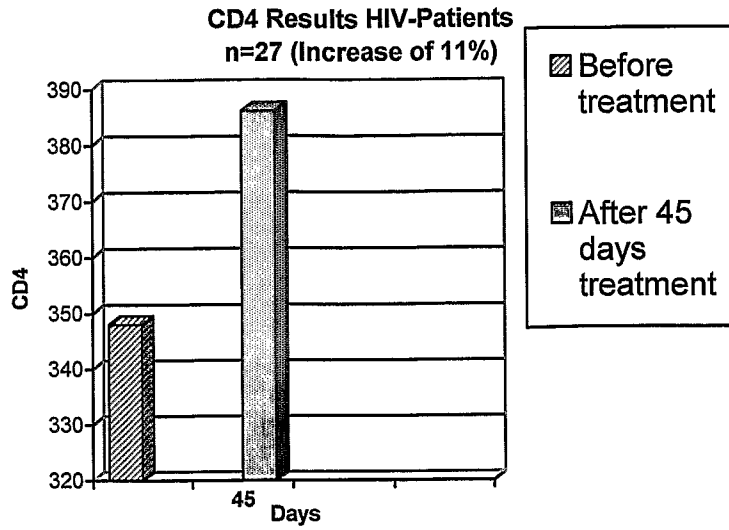


Abb. 6

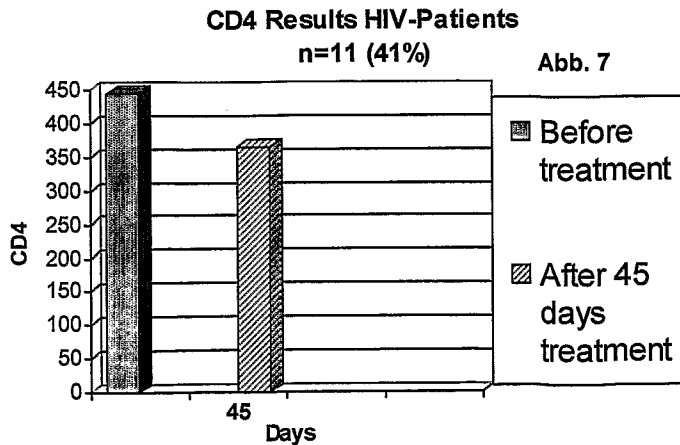
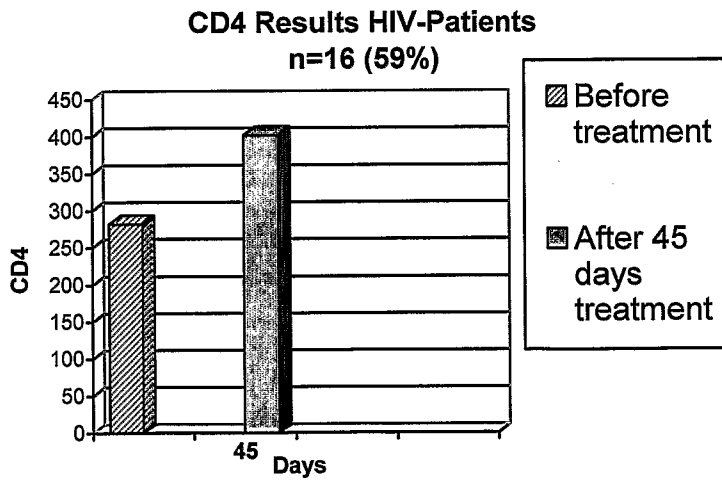


Abb. 7