



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 10 2005 038 768 A1** 2007.02.22

(12)

## Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2005 038 768.3**

(22) Anmeldetag: **16.08.2005**

(43) Offenlegungstag: **22.02.2007**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **A61K 35/56** (2006.01)  
*A61P 31/00* (2006.01)

(71) Anmelder:

**TOXIMED GmbH, 80331 München, DE**

(72) Erfinder:

**Weickmann, Dirk, 80339 München, DE**

(74) Vertreter:

**PAe Reinhard, Skuhra, Weise & Partner GbR,  
80801 München**

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

(54) Bezeichnung: **Pharmazeutischer Wirkstoff gegen Borreliose**

(57) Zusammenfassung: Pharmazeutischer Wirkstoff zur Behandlung von Borreliose, enthaltend Wehrsekret eines Diplopoden (Tausendfüßers) aus Afrika sowie einen weiteren Wirkstoff, enthaltend zumindest ein Peptidtoxin und/oder zumindest eine hierzu antagonistisch bzw. synergistisch wirkende Substanz in einer pharmazeutisch wirksamen Menge, wobei zumindest ein Peptidtoxin und/oder zumindest eine antagonistisch bzw. synergistisch wirkende Substanz aus dem Gift der folgenden Tiergattungen stammen:

a) unter den Spinnen der Familie Loxoscelidae die Gattung *Loxosceles*, insbesondere *Loxosceles rufipes*, *Loxosceles* sp. (Mallorca), *Loxosceles* sp. (Menorca), *Loxosceles* sp. (Ibica),

b) unter den Skorpionen die Gattung *Euscorpilus*, *Euscorpilus* Sc, *Euscorpilus cingulata*, *Euscorpilus Cycoso* spp. sowie *Euscorpilus* Sp (Mallorca, Menorca, Ibica),

c) unter den Skolopendern die Gattung *Scolopendra cingulata*,

d) unter den Spinnen der Familie Lycosidae die Gattung *Lycosidae Scytodia*,

e) den Spinnen der Familie *Lycosa* spp. (Mallorca, Menorca),

f) unter den Spinnen der Gattung *Dysderidae* die Familie *Dysdera* spp. (Mallorca, Menorca, Ibica) ...

**Beschreibung**

**[0001]** Für die zum Erhalt des Lebens dienende Aufnahme von Nahrungsmitteln ist jedes Lebewesen auf das Angebot aus dem erreichbaren Pflanzen- und Tierreich angewiesen. Doch hierbei ist nicht alles ohne Gefahr zum Verzehr geeignet.

**[0002]** Viele Pflanzen und Tiere verwenden zum Schutz ihres eigenen Lebens und zum eigenen Nahrungserwerb, auf ihren speziellen Organismus und seine besonderen Bedürfnisse abgestimmte, so genannte biogene Gifte. Diese biogenen Gifte haben im Laufe langer Entwicklungszeiträume ihren Platz gefunden im Zusammenspiel der verschiedenen Arten von Leben.

**[0003]** Deshalb erkennt auch heute noch jedes erwachsene Wildtier gefährliche Pflanzen und giftige Tiere seiner natürlichen Umgebung.

**[0004]** Dabei können Pflanzen oder Tiere durch die Produktion von Giftstoffen primär giftig wirken oder erst durch die Aufnahme toxischer Substanzen aus der belebten oder unbelebten Umwelt sekundäre Toxizität erhalten.

**Stand der Technik**

**[0005]** Die Nutzung dieser biogenen Gifte begann in der Geschichte der Menschheit schon in der Urzeit als sie zur Erlegung von Beutetieren mit vergifteten Waffen diente.

**[0006]** Zur gefahrlosen Anwendung dieser Gifte waren jedoch von Anfang an gewisse Grundkenntnisse über deren Behandlung und Wirksamkeit erforderlich.

**[0007]** Die weiter durchgeführten Versuche, die Zusammensetzung des chemischen Aufbaus biogener Gifte zu entschlüsseln, führten später zur gezielten Suche bestimmter Wirkstoffe als eigentliche Verursacher beobachteter Wirkungen.

**[0008]** Insbesondere nach der von Paracelsus (1493–1541) erhobenen Forderung, die Wirkstoffe von Arzneipflanzen zu isolieren, die zur Entwicklung der Iatrochemie, also der Chemie hinsichtlich ihres ärztlichen Anwendungsbereichs, beitrug, dürften diese Bemühungen verstärkt haben. Vor allem die Kunst des Destillierens von Stoffen wurde in den Dienst der Forschung gestellt und lieferte eine Vielzahl ätherischer Öle und flüchtiger Stoffe. Aber für die Isolierung anderer Wirkstoffe oder gar für deren chemische Aufschlüsselung waren die damals bekannten Methoden unzureichend.

**[0009]** Erst zu Beginn des 19. Jahrhunderts war die Entwicklung der technischen Fertigkeiten in der Che-

mie weit genug fortgeschritten, die Ära der Isolierung von reinen Wirkstoffen aus biologischem Material einzuleiten.

**[0010]** Zunächst nutzte man, zur Abtrennung der gesuchten Wirkstoffe von den Begleitstoffen, die Unterschiede in der Löslichkeit der untersuchten Substanzen in verschiedenen Lösungsmitteln. Beobachtet wurden hierbei, zum Beispiel mit Fällungsmitteln, die Unterschiede im Verteilungsverhalten zwischen zwei nicht mischbaren flüssigen Phasen, in der Flüchtigkeit und in der chemischen Reaktivität.

**[0011]** Einen gewaltigen Aufschwung in der Trenntechnik, dem Weg zur Ermittlung von Wirkstoffen zur Bekämpfung von Krankheiten, machte die Entwicklung chromatographischer Verfahren in der Mitte des 20. Jahrhunderts möglich. Ausgehend von der Verteilung zwischen einer mobilen und einer stationären flüssigen Phase, von der Adsorption, den Molekülsiebefekten, dem Ionenaustausch, der Affinität (insbesondere von Proteinen) zu bestimmten chemischen Verbindungen (z.B. Enzymsubstraten) und der Beweglichkeit geladener Moleküle im elektrischen Feld, wurde eine Vielzahl neuer Trenntechniken entwickelt

**[0012]** Derzeit werden Tumore, als die gefährlichsten und gefürchtetsten Krankheiten unserer Zeit auf eine sehr radikale und wenig umweltschonende Weise bekämpft. Als einfache kennzeichnende Schlagworte können hier gelten: Stahl, Strahl und Chemotherapie.

**[0013]** Das bedeutet einmal, dass Tumore, falls einigermaßen erreichbar, im Prinzip mit dem Stahl eines Messers herausgeschnitten, durch eine breitgefächerte Bestrahlung verbrannt, oder über eine sogenannte Chemotherapie mit, auch gesunde Zellen angreifenden, aggressiven Zytostatika zerstört werden.

**[0014]** Sowohl bei normalen Behandlungen mit dem Skalpell als auch mit ionisierender Strahlung ist eine räumliche Begrenzung des Operationsgebiets nicht möglich. Es werden zwangsläufig auch gesunde Körperzellen vernichtet. Die unerwünschten Nebenwirkungen der Chemotherapie sind allgemein bekannt.

**[0015]** Im Gegensatz hierzu wurde aber auch versucht eine Krebstherapie die ihren Namen verdient auf subtilere Weise zu ermöglichen. Zu diesem Zweck wurde auf den reichen Schatz der Natur zurückgegriffen.

**[0016]** Es werden hierzu, unter anderen, viele aus giftigen Lebewesen isolierte, stark wirksame Stoffe in therapeutischen Dosen als Arzneistoffe genutzt

**[0017]** So ist aus der DE 199 61 141 A1 ein pharmazeutischer Wirkstoff bekannt, bei dem gefunden wurde, dass Bestandteile der Spinnengifte von Spinnen

der Familie Sicaridae zur Behandlung von Tumorerkrankungen verwendet werden können.

**[0018]** Es werden hierbei in der Hauptsache ein Peptidtoxin aus dem Gift dieser Spinnenart, eine weitere aus dem Gift gewonnene antagonistisch wirkende Substanz und/oder eine Kombination dieser Bestandteile medizinisch genutzt.

**[0019]** Es kann dieser Wirkstoff zur Behandlung von Tumorerkrankungen sowie parallel bzw. unterstützend zu Tumoroperationen eingesetzt werden und Rest – Tumorgewebe zerstört werden. Bei der Therapie können genetisch veränderte Körperzellen (Tumorzellen) zerstört werden, da der betreffende Wirkstoff die veränderte Oberflächenstruktur solcher Zellen erkennt und komplikationsfrei abtötet. Der Gesamtgiftgehalt dieser Spinnenart, sozusagen ein Cocktail verschiedener Substanzen, ist auf Grund seiner bereits in geringen Dosen letalen Wirkung, nicht pharmazeutisch einsetzbar.

**[0020]** Dieser bekannte Wirkstoff wirkt jedoch in vivo in keiner Kombination bei der Bekämpfung anderer Krankheiten wie zum Beispiel der Borreliose

**[0021]** Jedes Jahr erkranken etwa 40.000 Menschen in Deutschland an Borreliose. Eine halbe Million Menschen sind nach den Schätzungen von Selbsthilfeorganisationen chronisch betroffen.

**[0022]** Auslöser dieser heimtückischen Infektionskrankheit sind Bakterien namens *Borrelium burgdorferi* aus der Gruppe der Spirochaeten. Überträger des Bakteriums sind Zecken, die den Erreger während des Saugaktes nach einigen Stunden auf den Menschen übertragen. In Deutschland ist dies vor allem die Zecke *Ixodes ricinus*, auch gemeiner Holzbock genannt. Gegen diese Krankheit gibt es keinen zugelassenen Impfstoff und auch keine lebenslange Immunität. In den USA wurde ein entsprechender Impfstoff 2002 wegen angeblicher Impfkomplicationen wieder vom Markt genommen. Dieser Impfstoff war allerdings nur für den amerikanischen Erregerstamm geeignet und somit in Europa nicht anwendbar.

**[0023]** Die eigentliche Bezeichnung Lyme – Borreliose setzt sich dabei zusammen aus dem Namen des Ortes Lyme im US – Bundesstaat Connecticut, in dem in den 1970 er Jahren diese Krankheit erstmals beschrieben wurde, sowie aus der Bezeichnung der Erkrankung als Borreliose, die auf die mikrobiologisch-systematische Einteilung des Erregers zurückgeht. Der Erreger wurde als „*Borrelia burgdorferi*“ nach seinem Entdecker Willy Burgdorfer, einem Schweizer, benannt. Dieser hatte diese Bakterien 1981 in den USA entdeckt.

**[0024]** Die Lyme – Borreliose ist praktisch weltweit verbreitet. Es gibt inzwischen Berichte aus fast allen

Teilen der Erde inklusive Australien, Südafrika und der Volksrepublik China. Klimatische Temperaturgrenzen scheinen für den Erreger nicht zu existieren. Die Durchseuchung der Zecken mit Borrelien weist ein Nord- Süd – Gefälle auf. Der höchste Durchseuchungsgrad in Deutschland wurde im süddeutschen Raum festgestellt. Hier liegt er zum Teil bei 30% bis 50%.

**[0025]** In nördlichen Regionen, wie zum Beispiel in Niedersachsen liegt die Durchseuchungsrate der Zecken bei etwa 10%. Mittlerweile sind mindestens vier humanpathogene Untergruppen des Erregers *Borrelia burgdorferi* bekannt, so genannte Genospezies.

**[0026]** Genaue Daten über die Erkrankungsrate und Ausbreitung des Erregers gibt es nicht, da flächendeckende epidemiologische Daten fehlen. Nur in den Neuen Bundesländern und in Berlin besteht eine Meldepflicht für diese Erkrankung.

**[0027]** Ein großes Problem bei der genauen Feststellung der Borreliose ist die laborchemische (serologische) Unterscheidung zwischen einer abgeheilten Borreliose (Seronarbe) von einer noch aktiv therapiebedürftigen Borreliose. In der Serologie werden in der Routinediagnostik Antikörpertests eingesetzt. Das sind in der Regel der ELISA und der Westernblot. Solche Tests können nur die Antikörper messen, das heißt feststellen, ob ein Erregerkontakt stattgefunden hat oder nicht. Es ist jedoch durch diese Verfahren nicht möglich, den Krankheitsverlauf einer Borreliose zu kontrollieren. Deshalb ist es auch so schwierig, nach einer Behandlung mit Antibiotika festzustellen, ob diese wirksam waren und die Borreliose nun ausgeheilt ist. Hinzu kommt, dass die einzelnen Testverfahren nicht standardisiert sind und eine unterschiedliche Spezivität und Sensitivität aufweisen. Bei sehr sensitiven Tests besteht oftmals das Problem von so genannten Kreuzreaktionen. Das bedeutet, der Test zeigt ein positives Borrelien – Ergebnis an, der Betreffende hat aber noch keine Borreliose. Das wird durch andere Erreger, wie zum Beispiel durch andere Spirochaeten, wie *Treponema pallidum* oder *Trepomena denticola*, Leptospiren, aber auch durch Eppstein – Barr – Virus oder Zytomegalivirus verursacht. Genauso kommen falsche negative Ergebnisse vor. Die Serologie ist vor allem in den frühen Phasen nicht zuverlässiger als 30%. Neuere Tests haben inzwischen eine etwas höhere Zuverlässigkeit, die mit einer Sensitivität von 70% bis 80% angegeben wird. Dadurch werden gerade in der Frühphase viele Borreliose – Fälle übersehen. In späteren Stadien ist die Sensitivität in der Regel höher. Bei einem Verdacht auf eine Neuroborreliose ist in der Regel eine Nervenwasseruntersuchung angezeigt. Allerdings kann es herbei bei ca. 30% zu falschen Ergebnissen kommen. Von einigen Labors wird neuerdings zur Feststellung der Erregeraktivität der so genannte LTT (Lymphozythentransformationstest) an-

geboten, dessen Zuverlässigkeit jedoch bisher noch nicht ausreichend durch Studien nachgewiesen werden konnte. Über das Internet werden zunehmend obskure Borrelien – Testverfahren vermarktet, wie zum Beispiel der VCS – Test oder Testverfahren mittels Elektroakupunktur, von denen dringend abzuraten ist.

**[0028]** Bei dem Krankheitsverlauf der Borreliose können drei Stadien unterschieden werden.

**[0029]** Das 1. Stadium ist durch eine Lokalinfektion gekennzeichnet.

**[0030]** Nach der Übertragung des Erregers kann es zu einer lokalen Infektion der Haut kommen, die mit einem charakteristischen Hautausschlag, dem so genannten Erythema migrans (Wanderröte) einhergeht. Das Erythem verschwindet manchmal ohne Therapie, kann aber auch über Monate bestehen. Es dehnt sich meist langsam um die Stichstelle von einem Zuckenstich aus (daher der Name). Das „Erythema migrans“ ist ein eindeutiges Symptom für eine Borrelieninfektion. Allerdings gibt es viele Infektionen mit Borrelien ohne dieses eindeutige Zeichen einer Infektion. Im ersten Stadium kann die Borreliose mit Antibiotika behandelt werden. Notwendig ist jedoch eine ausreichend lange und hoch genug dosierte Therapie.

**[0031]** Im 2. Stadium wird der Erreger im Körper verstreut.

**[0032]** Nach einer Zeit von bis zu zehn Wochen können sich die Erreger im ganzen Körper ausbreiten. Der Patient leidet an grippeähnlichen Symptomen wie Fieber und Kopfschmerzen, was die Erkennung der Krankheit erschwert. Charakteristisch sind starke Schweißausbrüche. Durch die Ausbreitung im Körper kann es zu einem Befall der Organe, der Gelenke und Muskeln sowie des zentralen und peripheren Nervensystems kommen. Leitsymptome in diesem Stadium sind oftmals das so genannte Bannwarthsyndrom mit starken radikulitischen Schmerzen und die Facialisparesie, die sich in einem schiefen Gesicht zeigt. Typisch sind auch von Gelenk zu Gelenk springende Arthritiden und Myalgien. Weiterhin kommt es oft zu Störungen des Tastsinns, Sehstörungen und Herzproblemen, wie Sinustachykardien und Karditis, was sich manchmal durch Herzklopfen und hohen Blutdruck sowie Pulsbeschleunigung bemerkbar macht. Das körpereigene Immunsystem ist oftmals in diesem Stadium allein nicht mehr in der Lage, die Infektion zu bewältigen. Borrelien scheinen sich nur kurz im Blut aufzuhalten und sich sehr schnell im Bindegewebe festzusetzen. Problematisch ist hier auch die so genannte Neuroborreliose, die zu vielfältigen Erkrankungen des peripheren und zentralen Nervensystems führen kann. Deshalb wird in diesem Stadium ausreichend mit Antibiotika behandelt. Die Wahl

des Antibiotikums richtet sich nach dem Befall und der Erkrankungsform.

**[0033]** Das 3. Stadium ist gekennzeichnet durch eine chronische Infektion.

**[0034]** Wenn die Borreliose nicht rechtzeitig erkannt und behandelt wird, kann es zu einer Erregerpersistenz kommen. Das heißt, die Krankheit kommt immer wieder. Das kann sich über Monate und Jahre hinziehen und verursacht dem Patienten starke Schmerzen durch Muskel – und Gelenkentzündungen. Außerdem kommt es häufig zu einem Befall des zentralen und peripheren Nervensystems. Hier können Erkrankungen auftreten, wie Polyneuropathie, Meningitis oder Enzephalitis. Ebenso sind chronische Erkrankungen der Sinnesorgane und der Gelenke und Muskeln möglich. Die chronischen Erkrankungen der Gelenke werden Lyme – Arthritis genannt. Es kann aber auch zu einer entzündlichen Bursitis oder Arthrose kommen.

**[0035]** Wenn im 2. Stadium nicht rechtzeitig eine Heilung zustande kommt, so können bleibende Organschäden entstehen, die dann trotz Therapie nicht geheilt werden können.

#### Aufgabenstellung

**[0036]** Es ist die Aufgabe des erfindungsgemäßen Wirkstoffes, verbesserte Mittel und Verfahren zur Bekämpfung der Borreliose auf der Basis biogener Gifte bereitzustellen.

**[0037]** Diese Aufgabe wird von den Wirkstoffen mit den Merkmalen der Ansprüche 1 bis 7 sowie dem Verfahren nach Anspruch 17 gelöst.

**[0038]** Der erfindungsgemäße Wirkstoff setzt sich hierbei aus zwei Bestandteilen zusammen.

#### 1. Bestandteil

**[0039]** Dieser wird im Wesentlichen aus dem so genannten Wehrsekret von afrikanischen Tausendfüßler – Arten gebildet.

**[0040]** Nach den Insekten und den Spinnentieren sind die Myriapoda, zu denen auch die Diplopoda (Tausendfüßler) und Chilopoda Hundertfüßler, Scolopender) zählen, die drittgrößte Tiergruppe mit geschätzten 80.000 Arten.

**[0041]** Tausendfüßler gibt es schon seit rund 410 Millionen Jahren (Erdzeitalter Silur). Diese waren eine der ersten Landbewohner und stellen somit eine sehr urtümliche Tiergruppe dar. Arthropleura lebte vor 310 Millionen Jahren und erreichte eine Länge von 2 Metern bei einer Breite von 50 cm. Es war der größte bislang bekannte Landarthropode der jemals

auf dieser Erde lebte. Er war ein Räuber, der in der Lage war Beute in der Größe eines Rehs zu erlegen.

**[0042]** Der größte zur Zeit lebende Tausendfüßer ist *Archispirostreptus gigas* mit 30 cm Länge. Die kleinsten Vertreter erreichen gerade die Länge von 1 mm.

**[0043]** Diplopoda heißt übersetzt Doppelfüßer. Bei der Anpassung an ihren Hauptlebensraum, das Bodenreich, sind jeweils 2 Segmente miteinander verschmolzen, so genannte Diplosegmente, welche jeweils 2 Beinpaare tragen und dem Körper beim Gehen mehr Stabilität geben.

**[0044]** Sie heißen zwar Tausendfüßer, aber keine Art hat 1000 Beine. Lediglich *Illacme plenipes* (Siphonophorida; Californien) trägt an 192 Körperringen beachtliche 750 Beine, womit sie dem Namen Tausendfüßer annähernd gerecht wird.

**[0045]** Diplopoden findet man auf allen Kontinenten bis auf den Nord – und Südpol.

**[0046]** Sie bewohnen die unterschiedlichsten Lebensräume und ernähren sich überwiegend von abgestorbenen pflanzlichem und auch tierischem Material. Es gibt aber auch einige Nahrungsspezialisten, die sich auf Kot (zum Beispiel Guano) spezialisiert haben oder sich von Pilzen und Flechten ernähren. Tausendfüßer sind meist sehr träge, lichtscheu und dämmerungs – und nachtaktiv. Da Tausendfüßer nicht gut gegen Transpiration (Wasserverlust) geschützt sind, sind sie an relativ feuchte Standorte gebunden. Wasser stellt also für ihre Lebensweise den limitierenden Faktor dar.

**[0047]** Tausendfüßer spielen eine wichtige Rolle für unsere Böden. Sie tragen zur besseren Durchlüftung der Böden bei, tragen Mineralboden in die oberen Bodenschichten und zersetzen und mischen organisches mit anorganischem Material in ihrem Darm. In manchen Gebieten dieser Erde sind Tausendfüßer die Hauptzerersetzer der Laubschichten. In Mitteleuropa zersetzen sie dagegen nur 1% bis 5% der jährlich anfallenden Laubstreu. Da Tausendfüßer mehr oder weniger in ihrer Nahrung leben und sie nur in begrenzten Gebieten und Landschaften vorkommen dienen sie oft als zoogeographische Indikatoren.

**[0048]** Zu den Fressfeinden der Tausendfüßer gehören mehrere Vogelarten, Skorpione, verschiedene Reptilien wie Schildkröten, Leguane und Kaimane; außerdem noch die Haselmaus, sowie einige Wanzenarten, welche gruppenweise einen Tausendfüßer anfallen, anstechen und aussaugen und einige Ameisenarten.

**[0049]** Zur Abwehr von Feinden sondern Tausendfüßer Abwehrsekret, oder auch Wehrsekret genannt, ab. Aus den seitlichen Öffnungen der Körperringe

kann eine, je nach Art unterschiedliche, Menge an Wehrsekret abgegeben oder teilweise auch einige Zentimeter weit gespritzt werden. Das meist gelbliche Sekret enthält Benzochinone und Cinone die einen üblen Geruch haben und auf der Haut gelbbraune bis violettfarbene Flecken hinterlassen, die nach einigen Tagen bis Wochen wieder verschwinden. Das Sekret ist auch schleimhautreizend und sollte daher nicht in die Nase, die Augen oder den Mund gelangen.

**[0050]** Tausendfüßer sondern ständig in gasförmiger Form Wehrsekret ab um sich vor Pilzen und Bakterien zu schützen.

**[0051]** Da Tausendfüßer ein starres Exoskelett besitzen welches nicht mitwächst müssen sie sich häuten um zu wachsen. Es dauert dann einige Stunden bis Tage bis das neue Exoskelett ausgehärtet ist und die Tiere wieder auf der Oberfläche erscheinen. Insgesamt können die Tiere mehrere Wochen für die Häutung benötigen bis das neue Exoskelett wieder komplett ausgehärtet.

**[0052]** Es gibt sowohl kurzlebige als auch langlebige Arten. Viele heimischen Arten als auch die tropischen Arten erreichen oft ein Alter von 4 bis 8 Jahren. *Archispirostreptus gigas* ist wohl der am ältesten werdende Tausendfüßer mit geschätzten 10 Jahren.

**[0053]** Im Prinzip sind die Hundertfüßer mit den Tausendfüßern nicht so nahe verwandt wie man vom Namen her glaubt.

**[0054]** Es gibt wesentliche Unterschiede zwischen diesen beiden Familien. So haben Hundertfüßer nur ein Beinpaar pro Segment, wohingegen Tausendfüßer 2 Beinpaare an einem Diplosegment haben.

**[0055]** Hundertfüßer haben eine weiche Cuticula ohne Kalkeingerungen, im Gegensatz zu den Tausendfüßern.

**[0056]** Hundertfüßer ernähren sich ausschließlich räuberisch und die Fangklauen sind aus dem ersten Laufbeinpaar im Laufe der Zeit gebildet worden.

**[0057]** Die Hundertfüßer tragen ihre Geschlechtsorgane im letzten Segment, die Tausendfüßer hingegen im dritten. Außerdem sind die Antennen der Hundertfüßer um ein Vielfaches länger als die der Diplopoden.

## 2. Bestandteil

**[0058]** Dieser wird im Wesentlichen gewonnen durch einen pharmazeutischen Wirkstoff, enthaltend zumindest ein Peptidtoxin und/oder zumindest eine hierzu antagonistisch bzw. synergistisch wirkende Substanz in einer pharmazeutisch wirksamen Men-

ge, wobei zumindest ein Peptidtoxin und/oder zumindest eine antagonistisch bzw. synergistisch wirkende Substanz aus dem Gift der folgenden Tiergattungen stammen:

- a) unter den Spinnen der Familie Loxoscelidae die Gattung *Loxosceles*, insbesondere, *Loxosceles rufipes*, *Loxosceles* sp. (Mallorca), *Loxosceles* sp. (Menorca), *Loxosceles* sp. (Ibica)
- b) unter den Skorpionen die Gattung *Euscorpius*, *Euscorpius* Sc, *Euscorpius cingulata*, *Euscorpius Cycoso* spp., sowie *Euscorpius* Sp. (Mallorca, Menorca, Ibica)
- c) unter den Skolopendern die Gattung *Scolopendra cingulata*,
- d) unter den Spinnen der Familie Lycosidae die Gattung *Lycosidae Scytodia*
- e) den Spinnen der Familie *Lycosa* spp (Mallorca, Menorca)
- f) unter den Spinnen der Gattung *Dysderidae* die Familie *Dysdera* spp. Mallorca, Menorca, Ibica),

**[0059]** Dies hat den Vorteil, dass dadurch das von der Natur gegebene Zusammenspiel von Peptidtoxinen und dazu antagonistisch bzw. synergistisch wirkenden Substanzen eines einzigen Organismus ausgenutzt werden kann.

**[0060]** Gemäß der vorliegenden Erfindung können das Peptidtoxin oder die hierzu antagonistisch bzw. synergistisch wirkende Substanz aber auch aus einem anderen Organismus stammen oder synthetisch oder gentechnisch hergestellt worden sein. Beispielsweise kann das Peptidtoxin das Schlangengift Captopril sein oder die antagonistisch wirkende Substanz kann eine Hyaluronidase aus Kobragiften oder synergistisch wirkendes *Loxosceles* (Mallorca) – Toxin sein.

**[0061]** Die antagonistisch bzw. synergistisch wirkende Substanz ist bevorzugt eine Phospholipase oder eine Hyaluronidase oder eine Kombination beider Substanzen. Weiterhin ist bevorzugt, dass die antagonistisch bzw. synergistisch wirkende Substanz eine Mischung aus den, im Gift von Spinnen, Skorpionen, Tausendfüßlern und Skolopendern der in dieser Erfindung genannten Arten, vorhandenen Phospholipasen und Hyaluronidasen und/oder Toxinen ist.

**[0062]** Bevorzugt werden das Peptidtoxin und die hierzu antagonistisch und/oder synergistisch wirksame Substanz durch ein Fraktionierungsverfahren aus den Spinnen-, Skorpion-, Tausendfüßler- und Skolopendergiften erhalten, und es ist weiterhin bevorzugt, dass der pharmazeutische Wirkstoff ein Peptidtoxin und eine hierzu antagonistisch oder synergistisch wirkende Substanz enthält, die aus verschiedenen Fraktionen stammen. Dadurch kann der pharmazeutische Wirkstoff in seiner Wirkung vorteilhafterweise auf die zu behandelnde Tumorart und/oder Tumorgroße abgestimmt werden.

**[0063]** Das Peptidtoxin und die hierzu antagonistisch und/oder synergistisch wirkende Substanz können durch an sich bekannte Fraktionierungsverfahren zur Auftrennung von Proteinen aus dem Spinnen-, Skorpion-, Tausendfüßler- und Skolopendergift-Rohgemisch (Giftcocktail) erhalten werden. Bevorzugt ist, dass das Peptidtoxin und die hierzu antagonistisch oder synergistisch wirkende Substanz durch Gelchromatographie, HPC, Affinitätschromatographie und/oder Ionenaustauschchromatographie erhalten werden.

**[0064]** Es ist weiter bevorzugt, dass der pharmazeutische Wirkstoff übliche Träger – und Hilfsstoffe enthält. Bevorzugt ist, dass der pharmazeutische Wirkstoff weitere Wirkstoffe wie Antibiotika, Antimykotika, Antituberkulotika, Mittel gegen Parasiten, Zytostatika, Aminosäuren, die Wundheilung begünstigende Enzyme und/oder Mitosehemmstoffe enthält. Bevorzugt sind dabei Penicillin/Streptomycin, Poymyxin/Gentamycin, Glutamin (5 %), Mitopodozid, Vinca rosea – Alkaloide, Bromelainar oder Bromelains.

**[0065]** In dem erfindungsgemäßen pharmazeutischen Wirkstoff werden das Peptidtoxin und die antagonistisch oder synergistisch wirkende Substanz in Kombination miteinander eingesetzt. Es ist aber auch möglich, die Einzelsubstanzen in pharmazeutischen Wirkstoffen zu benutzen und sich hierbei die speziellen Wirkungen der Substanzen für eine therapeutische Anwendung nutzbar zu machen.

**[0066]** Es ist auch möglich die beschriebenen Wirkstoffe chemisch -synthetisch oder durch gentechnologische Methoden in rekombinierter Form herzustellen. Wie bei chemischen Substanzen üblich, umfasst die vorliegende Erfindung auch Derivate und Salze der erfindungsgemäß bereitgestellten Substanzen. Beispielsweise kann das Peptidtoxin ein oder mehrere Additionen, Substitutionen und/oder Deletionen von Aminosäuren umfassen, wobei sichergestellt sein muss, dass die erfindungsgemäße medizinische Wirkung erhalten bleibt.

**[0067]** Die Gewinnung des Peptidtoxins und der hierzu antagonistisch oder synergistisch wirkenden Substanzen erfolgt durch in der chemischen Verfahrenstechnik übliche Methoden. Hierzu gehören insbesondere Fraktionierungsverfahren; es sind aber auch andere Verfahren einsetzbar, beispielsweise immunologische Verfahren, um die gewünschten Substanzen aus dem Gesamtgift – Cocktail herauszuholen.

**[0068]** Ein bevorzugtes Verfahren zur Herstellung eines erfindungsgemäßen Wirkstoffes, enthaltend zumindest ein Peptidtoxin und/oder zumindest eine hierzu antagonistisch oder synergistisch wirkende Substanz, wobei zumindest ein Peptidtoxin und/oder zumindest eine antagonistisch oder synergistisch

wirkende Substanz aus dem Gift von Tieren der oben unter a) bis f) genannten Familien und Gattungen stammen, weist folgende Schritte auf:

Gewinnen eines Gift – Rohgemischs durch an sich bekannte Verfahren sowie Fraktionierung der Mischung, um das Peptidtoxin und die hierzu antagonistisch oder synergistisch wirkende Substanz in möglichst voneinander getrennten Fraktionen zu erhalten; wahlweise

Kombination verschiedener Fraktionen miteinander oder mit aus anderen Organismen stammenden Peptidtoxinen oder antagonistisch oder synergistisch wirkenden Substanzen, um einen pharmazeutisch wirksamen Wirkstoff zu erhalten.

**[0069]** Die betreffenden Giftarten enthalten verschiedene Peptidtoxine und verschiedene hierzu antagonistisch oder synergistisch wirkende Substanzen und andere, ebenfalls medizinisch – therapeutisch relevante Wirkstoffe. Alle diese Substanzen können in einem bestimmten, vom Fachmann zu bestimmen, Verhältnis in einem medizinischen Wirkstoff therapeutisch eingesetzt werden.

**[0070]** Es wird darauf hingewiesen, dass das Fraktionierverfahren lediglich beispielhaft eine Möglichkeit zur Gewinnung der Peptidtoxine und der hierzu antagonistisch oder synergistisch wirkenden Substanzen aufzeigt. Weitere Ausgestaltungen sind möglich.

**[0071]** Dabei ist bevorzugt, dass das verwendete Gift – Rohgemisch aus weiblichen Tieren der unter a) bis f) genannten Familien und Gattungen gewonnen wird. Dies ist vorteilhaft, da weibliche Exemplare der verwendeten Arten mehr Gift produzieren als männliche Exemplare.

### 3. Herstellung des 1. Bestandteils

**[0072]** Das Wehrsekret des betreffenden afrikanischen Tausendfüßers wird gewonnen indem man das Tier umdreht und das Sekret das über die Chitindrüsen ausgeschieden wird mittels eines Wattestäbchens zwischen den Beinen abtupft. Die Tiere dürfen im Terrarium nicht zu eng gehalten werden. Die Humus – Sand – Mischung des Bodens muss mindestens 15 cm hoch sein. Über dem Boden ist teilweise Laufstreu aufzulegen. Wurzeln und Äste vervollständigen die Einrichtung.

**[0073]** Der Fütterung dienen BTO – Obst und Gemüse. Eventuell kommt ein spezieller Futterbrei zum Einsatz (ABiTec).

### 4. Herstellung des 2. Bestandteils

**[0074]** Zur manuellen Melkung wurden subadulte Weibchen der unter a) bis f) genannten Familien und Gattungen mit den Fingern einer Hand in Rückenlage fixiert und durch Berühren mit der stumpfen Seite ei-

ner auf eine sterile Spritze aufgesetzten sterilen Kanüle an den Chelizeren zur Abgabe des Giftes stimuliert. Die Raumtemperatur betrug meist etwa 21 bis 27 Grad, die Luftfeuchtigkeit 50 % bis 70 %. Die Tageszeit spielte keine Rolle.

**[0075]** Dabei war es bevorzugt, dass die Stimulationszeit nicht länger als 90 Sekunden dauerte, da sonst das betreffende Tier einem unnötigen Stress ausgesetzt würde. Nach Erscheinen des Gifftropfens an den Giftklauen wurde dieser mit der Spritze über die Kanüle aufgezogen. Für jedes Tier wurde eine neue Spritze mit neuer Kanüle verwendet. Anschließend wurde die Kanüle mit der Kanülenschutzhülle wieder verschlossen. Die verschlossene Spritze samt aufgezogenem Gift wurde direkt anschließend in einen Exsikator verbracht. Dieser wurde dann für mindestens 12 Stunden in einer Tiefkühltruhe bei mindestens 14 Grad Celsius aufbewahrt.

**[0076]** Die Skolopender und Skorpione wurden gemolken wie im Melanom – Patent (Clit. Patente „ Raum & Zeit) beschrieben. Bei der Spritze mit dem gefrorenen Gesamtgift wurde nach Entnahme aus der Tiefkühltruhe die Kanülenschutzhülle entfernt. Die Kanüle wurde in Lösungsmittel, z.B. Proteinlösungsmittel (Lösungsmittel für Protein – Säulenchromatographie: 0,25 M Tris/HCL, pH 6,5 bis 7,3, 1,92 M Glycin, in destilliertem, deionisiertem Wasser) eingetaucht und 1 ml aufgezogen. Wegen Denaturierung wird kein SDS im Puffer verwendet. Dadurch wurde Gift in Lösung erhalten. Im Anschluss wurde die Kanüle entfernt. Die so aufbereiteten einzelnen Giftlösungen in Spritzen (5 Stück) wurden durch Ausrücken (Ausspritzen) in einem sterilen, sauberen Teflonvial bei Raumtemperatur gesammelt. Das verschlossene Teflonvial wurde anschließend auf einem Vortex ohne Schaumbildung 30 Sekunden lang geschüttelt, wobei eine homogene Lösung erhalten wurde.

**[0077]** Nach der Durchmischung wurde die gesamte Lösung über einen Plexiglastrichter (um Kontamination zu vermeiden) in eine stehende transparente Plexiglassäule, die einen Innendurchmesser von 1,5 cm, eine Wandstärke von 2mm und eine Höhe von 50 cm aufwies und unten konisch bis auf 1,5 mm zulauflief, offen war, gefüllt mit 20 mL Gel eingebracht. (Einzelheiten: Aca 34; Matr. 3% Acrylamid 4% Agarose; Fraktionierungsbereich (MW): Proteine : 20 bis 350 kDa; Ausschlussgrenze: 750 kDa; Kügelchendurchmesser: 60–140 Mikrometer). Die so eingebrachte Giftlösung durchlief das Gel und verdrängte dabei den im Gel befindlichen Puffer.

**[0078]** Nach vollständigem Eindringen der Giftlösung in das Gel wurden zusätzliche 165 mL Lösungsmittel (0,25M Tris/HCL, pH 6,5 bis 7,3, 1,92 M Glycin) auf die Säule gebracht. Dieses zusätzliche Lösungsmittel verdrängt bei seinem Durchlauf durch das Gel

die darin befindliche Gifflösung. Die ersten 15 ml, die unten aus der Säule liefen, waren Restpuffer und wurden verworfen. Nach diesen 15 ml wurden 40 Fraktionen zu je 4 ml aufgefangen. Die Trennung in jeweils 4 ml war bedingt durch die physikalischen und chemischen Eigenschaften der einzelnen Fraktionen, nachgewiesen durch Elektrophorese, bevorzugt SDS – PAGE. Als Auftragspuffer zum Peptidbindungs- und Proteinschutz wurde Rot Load 1 + 2 (Carl Roth GmbH & Co KG, Karlsruhe: SDS-, Glycerol-, Bromphenolblau, Phosphatpuffer, Rot Load 1 mit Mercaptoethanol, Roti Load 2 ohne Mercaptoethanol) verwendet. Die einzelnen Fraktionen wurden in steril sauberen verschraubbaren 5 ml Teflonvials getrennt aufgefangen. Die Qualitätskontrolle der Einzelfraktionen erfolgte mittels Elektrophorese.

**[0079]** Um die Struktur der Substanzen aufzuklären, wurden die einzelnen Fraktionen über eine HPLC-MS-MS sowie über eine DAD-UV/-Spektrometrie (DAD bzw. DADI: direct Analysis of Daughter Ions, direkte Analyse von Tochterionen) untersucht. Bekannte Substanzen konnten in höherem Molekulargewichtsbereich (ab 10.000 Da) nicht dargestellt werden. Allerdings deuten die Grundgerüstbestimmungen auf die Zugehörigkeit der Substanzen zum Polypeptidtyp mit toxischen Komponenten (= Polypeptidtoxinen) und andererseits zum Phospholipase- und Hyaluronidase – Typ hin.

**[0080]** Fraktionen mit gleicher Zusammensetzung können zusammen gesammelt werden. Für die weitere Verarbeitung und Lagerung wurden die einzelnen Fraktionen gefriergetrocknet.

**[0081]** Die zu lyophilisierende Fraktion wurde in einem offenen, mit perforierter Aluminiumfolie locker bedeckten, Teflonvial auf minus 22 Grad Celsius gekühlt. Zur sicheren Durchfrierung der Probe wurde eine Kühlzeit von 11 Stunden eingehalten. Dann wurde ein Vakuum von 0,200 mbar angelegt. Nach Erreichen des Vakuums wurde die Fraktion auf plus 4 Grad Celsius erwärmt und mindestens 24 Stunden unter Aufrechterhaltung des Vakuums auf dieser Temperatur gehalten. Nach dem Gefriertrocknungsvorgang wurde das Teflonvial mit der lyophilisierten Fraktion luftdicht verschraubt. Die Lagerzeit beträgt bei Raumtemperatur ca. 6 Monate, bei plus 7 Grad Celsius ca. 1 Jahr und bei minus 14 Grad Celsius ca. 15 Jahre.

#### Ausführungsbeispiel

##### 5. Herstellung des erfindungsgemäßen Wirkstoffes

**[0082]** Die Herstellung des erfindungsgemäßen Wirkstoffes erfolgt in den folgenden Schritten:

1) Das Material des 1. Bestandteils, das aus den Chitindrüsen afrikanischer Tausendfüßer gewonnen wurde wird in einer Kochsalzlösung mit 10%

des

2. Bestandteils bis zu Sättigung gelöst.

2) Diese Lösung wird dann auf 50°C für mindestens 3 Tage in einem sterilen Abzug vorsichtig erwärmt

3) Anschließend wird diese Lösung wieder mit der Kochsalz – 2. Bestandteil – Mischung aufgefüllt (auf Marke).

**[0083]** Verwendet werden von dem erfindungsgemäßen Wirkstoff (bis zu 18 Substanzen) Wirkstoffe mit einem Molekulargewicht zwischen 5 kDa und 32 kDa.

**[0084]** Für die Anwendung gilt Folgendes: Man injiziert zunächst 5 bis 10 Tage lang täglich subkutan je nach Schwere des Falles 2 bis 5 mL, dann anschließend jeden 2. Tag 2 bis 3,5 mL des erfindungsgemäßen Wirkstoffes.

**[0085]** Nach aktueller Befundung schleicht man nach frühestens 6 Monaten langsam aus.

#### Patentansprüche

1. Pharmazeutischer Wirkstoff zur Behandlung von Borreliose enthaltend in einer pharmazeutisch wirksamen Menge:

a) Wehrsekret eines Diplopoden (Tausendfüßers) der in Afrika beheimatet ist, sowie

b) zumindest ein Peptidtoxin, sowie

c) zumindest eine hierzu antagonistisch wirkende Substanz bzw. synergistisch wirkende Substanz, wobei zumindest das Peptidtoxin und wahlweise die hierzu antagonistisch bzw. synergistisch wirkende Substanz und/oder die Durchdringungssubstanz aus dem Gift von Spinnen der Familie Loxoscelidae stammen und wobei

d) die Gattung *Loxosceles*, insbesondere *Loxosceles rufipes*, *Loxosceles* sp. (Mallorca), *Loxosceles* sp. (Menorca) und *Loxosceles* sp. (Ibica) bevorzugt sind.

2. Pharmazeutischer Wirkstoff zur Behandlung von Borreliose enthaltend in einer pharmazeutisch wirksamen Menge:

a) Wehrsekret eines Diplopoden (Tausendfüßers) der in Afrika beheimatet ist, sowie

b) zumindest ein Peptidtoxin, sowie

c) zumindest eine hierzu antagonistisch wirkende Substanz bzw. synergistisch wirkende Substanz, wobei zumindest das Peptidtoxin und wahlweise die hierzu antagonistisch bzw. synergistisch wirkende Substanz und/oder die Durchdringungssubstanz aus dem Gift von Spinnen der Familie Lycosidae stammen und wobei

die Gattung *Lycosidae Scytodia* bevorzugt ist.

3. Pharmazeutischer Wirkstoff zur Behandlung von Borreliose enthaltend in einer pharmazeutisch wirksamen Menge:



- a) Wehrsekret eines Diplopoden (Tausendfüßers) der in Afrika beheimatet ist, sowie
- b) zumindest ein Peptidtoxin, sowie
- c) zumindest eine hierzu antagonistisch wirkende Substanz bzw. synergistisch wirkende Substanz, wobei zumindest das Peptidtoxin und wahlweise die hierzu antagonistisch bzw. synergistisch wirkende Substanz und/oder die Durchdringungssubstanz aus dem Gift von Spinnen der Familie Lycosa spp. (Mallorca, Menorca) stammen.

4. Pharmazeutischer Wirkstoff zur Behandlung von Borreliose enthaltend in einer pharmazeutisch wirksamen Menge:

- a) Wehrsekret eines Diplopoden (Tausendfüßers) der in Afrika beheimatet ist, sowie
- b) zumindest ein Peptidtoxin, sowie
- c) zumindest eine hierzu antagonistisch wirkende Substanz bzw. synergistisch wirkende Substanz, wobei zumindest das Peptidtoxin und wahlweise die hierzu antagonistisch bzw. synergistisch wirkende Substanz und/oder die Durchdringungssubstanz aus dem Gift von Spinnen der Gattung Dysderidae stammt, wobei
- d) die Familie Dysdera spp. (Mallorca, Menorca, Ibiza) bevorzugt ist.

5. Pharmazeutischer Wirkstoff zur Behandlung von Borreliose enthaltend in einer pharmazeutisch wirksamen Menge:

- a) Wehrsekret eines Diplopoden (Tausendfüßers) der in Afrika beheimatet ist, sowie
- b) zumindest ein Peptidtoxin, sowie
- c) zumindest eine hierzu antagonistisch wirkende Substanz bzw. synergistisch wirkende Substanz, wobei zumindest das Peptidtoxin und wahlweise die hierzu antagonistisch bzw. synergistisch wirkende Substanz und/oder die Durchdringungssubstanz aus dem Gift von Skorpionen der Gattungen Eusorpius, Eussorpius Sc, Eusorpius cingulata, Eusorpius Cycoso spp. und Eusorpius Sp. (Mallorca, Menorca Ibiza) stammen.

6. Pharmazeutischer Wirkstoff zur Behandlung von Borreliose enthaltend in einer pharmazeutisch wirksamen Menge:

- a) Wehrsekret eines Diplopoden (Tausendfüßers) der in Afrika beheimatet ist, sowie
- b) zumindest ein Peptidtoxin, sowie
- c) zumindest eine hierzu antagonistisch wirkende Substanz bzw. synergistisch wirkende Substanz, wobei zumindest das Peptidtoxin und wahlweise die hierzu antagonistisch bzw. synergistisch wirkende Substanz und/oder die Durchdringungssubstanz aus dem Gift von Skolopendern der Gattung Scolopendra cingulata stammen.

7. Pharmazeutischer Wirkstoff nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass eine oder mehrere weitere Substanzen aus dem Gift

der Familie Loxoscelidae (Anspruch 1) und/oder der Familie Lycosidae (Anspruch 2) und/oder der Familie Lycosa spp. (Mallorca, Menorca), (Anspruch 3) und/oder der Familie Dysdera spp (Mallorca, Menorca, Ibiza), (Anspruch 4) und/oder der Gattungen Eusorpius (Anspruch 5) und/oder der Gattung Scolopendra cingulata enthalten sind.

8. Pharmazeutischer Wirkstoff nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass die antagonistisch wirkende Substanz bzw. synergistisch wirkende Substanz und/oder das Durchdringungsenzym aus einem anderen Organismus stammen als derjenigen, die in den jeweiligen Ansprüchen 1 bis 7 beansprucht sind.

9. Pharmazeutischer Wirkstoff nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die antagonistisch wirkende Substanz bzw. die synergistisch wirkende Substanz und/oder die Durchdringungssubstanz eine Phospholipase oder eine Hyaluronidase oder eine Kombination beider Substanzen ist.

10. Pharmazeutischer Wirkstoff nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Peptidtoxin und die hierzu antagonistisch wirkende Substanz, bzw. die synergistisch wirkende Substanz und/oder die Durchdringungssubstanz durch ein Fraktionierungsverfahren aus dem jeweiligen Gift erhalten wurde.

11. Pharmazeutischer Wirkstoff nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Peptidtoxin und die hierzu antagonistisch wirkende Substanz, bzw. die synergistisch wirkende Substanz und/oder die Durchdringungssubstanz durch Gelchromatographie, HPLC, Affinitätschromatographie und/oder Ionenaustauschchromatographie aus dem jeweiligen Gift erhalten wurde.

12. Pharmazeutischer Wirkstoff nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Peptidtoxin und die antagonistisch wirkende Substanz, bzw. die synergistisch wirkende Substanz und/oder die Durchdringungssubstanz wie folgt erhalten wurde:

Durch Verwendung einer Säule mit einem Innendurchmesser von 1,5 cm und einer Höhe von 50 cm, die unten konisch bis auf 1,5 mm zuläuft und die mit 20 ml eines Gleichchromatographiegels AcA 34, Matrix: 3% Acrylamid 4% Agarose, Fraktionierbereich 20 bis 350 kDa, Ausschlussgrenze 750 kDa, Kugeldurchmesser 60–140 µm gefüllt ist. Hierbei wurde das entsprechende Gift in 0,25M Tris/HCl, pH 6,5 bis 7,3, und 1,92M Glycin in destilliertem, deionisiertem Wasser im homogenen Zustand auf das Gel aufgebracht. Wenn die Giftlösung das Gel durchlaufen hat und 165 ml einer Lösung von 0,25 M Tris/HCl, pH

6,5 bis 7,3, und 1,92 M Glycin in destilliertem, deionisiertem Wasser aufgebracht wurden und die ersten 15 ml des Durchlaufs verworfen und in je 4 ml Fraktionen gesammelt wurden, befinden sich die Peptidtoxine in den Fraktionen 1,2,4,7,9 und 10 und die antagonistisch wirkenden Substanzen bzw. die synergistisch wirkenden Substanzen und/oder die Durchdringungssubstanzen in den Fraktionen 3,5,6,8,11 und 12..

13. Pharmazeutischer Wirkstoff nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass er ein Peptidtoxin und eine hierzu antagonistisch wirkende Substanz, bzw. eine synergistisch wirkende Substanz enthält, die aus verschiedenen Fraktionen des jeweiligen Giftes stammen.

14. Pharmazeutischer Wirkstoff nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass er übliche Träger- und Hilfsstoffe und/oder weitere Wirkstoffe enthält.

15. Pharmazeutischer Wirkstoff nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass er als übliche Träger- und Hilfsstoffe isotonische Lösungen, Eiweißlösungen, Aminosäurelösungen und/oder keimtötende Lösungen, bevorzugt Ringerlösung, 0,9%-ige NaCl -Lösung, Human – Albuminlösung und/oder Glutaminlösung enthält, und dass er als weitere Wirkstoffe Antibiotika, Antimykotika, Antituberkulotika, Mittel gegen Parasiten, Aminosäuren, die Wundbehandlung begünstigende Enzyme, Mitosehemmstoffe und/oder Zytostatika enthält.

16. Pharmazeutischer Wirkstoff nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass ein Derivat des Peptidtoxins und/oder der antagonistisch wirkenden Substanz bzw. der synergistisch wirkenden Substanz und/oder der Durchgangssubstanz in dem Wirkstoff enthalten ist und/oder das Peptidtoxin und/oder die hierzu antagonistisch wirkende Substanz bzw. die synergistisch wirkende Substanz und/oder die Durchdringungssubstanz chemisch -synthetisch oder durch rekombinante biotechnologische Methoden hergestellt ist und sie in ihrer Wirkung dem im Gift der jeweiligen Tiere enthaltenen Toxine oder den hierzu antagonistisch bzw. synergistisch wirkenden Substanzen und/oder Durchdringungssubstanzen und Derivaten hiervon entsprechen.

17. Verfahren zur Herstellung eines pharmazeutischen Wirkstoffs zur Behandlung von Borreliose mit den folgenden Verfahrensschritten:

1) Das Material gemäß dem Merkmal a) der Ansprüche 1 bis 6 wird in Kochsalzlösung mit 10% des Materials gemäß den Merkmalen b) und c) (Ansprüche 2,3,5,6), bzw. gemäß den Merkmalen b), c) d) (Ansprüche 1,4) bis zu Sättigung gelöst.

2) Diese erhaltene Lösung gemäß 1) wird dann auf

50°C für mindestens 3 Tage in einem sterilen Abzug vorsichtig erwärmt.

3) Als nächster Schritt wird diese Lösung wieder mit der Kochsalzlösung mit 10% des Materials gemäß den Merkmalen b) und c) (Ansprüche 2,3,5,6), bzw. gemäß den Merkmalen b), c) d) (Ansprüche 1,4) aufgefüllt (auf Marke).

18. Verfahren nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass das Gift – Rohgemisch aus Tieren gewonnen wird, die aus einer Familie und/oder Gattung entstammen wie sie jeweils in einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 beansprucht sind.

19. Verfahren nach einem der Ansprüche 17 oder 18, dadurch gekennzeichnet, dass das Gift – Rohgemisch aus jeweils weiblichen Tieren gewonnen wird.

20. Verfahren nach einem der Ansprüche 17 bis 19, dadurch gekennzeichnet, dass das Gift – Rohgemisch durch manuelles Melken gewonnen wird

21. Verfahren nach einem der Ansprüche 17 bis 20, dadurch gekennzeichnet, dass das Gift – Rohgemisch vor der Fraktionierung homogenisiert wird.

22. Verfahren nach einem der Ansprüche 17 bis 21, dadurch gekennzeichnet, dass das Gift – Rohgemisch vor der Fraktionierung homogenisiert wird.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen