

(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
10. Juni 2004 (10.06.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/047832 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 31/194, 31/341, 31/351, 31/05, 31/198, A61P 35/00
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/050712
- (22) Internationales Anmeldedatum:
13. Oktober 2003 (13.10.2003)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
A1778/2002 27. November 2002 (27.11.2002) AT
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): C.Y.L. HANDELSGES.M.B.H. [AT/AT]; Heinrichstrasse 22, A-8010 Graz (AT). FERDINAND, Peter [AT/AT]; Hans-Fritz-Weg 26, A-8043 Graz (AT).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): GROKE, Karl [AT/AT]; Tragbergstr. 47, A-8063 Eggersdorf (AT). HERWIG, Ralf [AT/AT]; Bichling 206, A-6363 Westendorf (AT).
- (74) Anwälte: MÜLLNER, Erwin usw.; Weihburggasse 9||Postfach 159, A-1014 WIEN (AT).
- (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT (Gebrauchsmuster), AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ (Gebrauchsmuster), DE (Gebrauchsmuster), DE, DK (Gebrauchsmuster), DK, DM, DZ, EC, EE (Gebrauchsmuster), EE, EG, ES, FI (Gebrauchsmuster), FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT (Gebrauchsmuster), PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK (Gebrauchsmuster), SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Veröffentlicht:
— mit internationalem Recherchenbericht
- 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: AGENT HAVING A DESTRUCTIVE EFFECT ON MALIGNANT TUMORS AND METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF

(54) Bezeichnung: MITTEL MIT ZERSTÖRENDE WIRKUNG AUF MALIGNAN TUMORE SOWIE VERFAHREN ZU SEINER HERSTELLUNG

(57) Abstract: Disclosed is an agent which has a destructive effect on malignant tumors and contains alpha-ketoglutaric acid, N-acetyl-seleno-L-methionine, N-acetyl-L-methionine, and a compound that is capable of forming azomethine and is selected among the group 5-hydroxymethylfurfural, dehydroascorbic acid, maltol, and vanillin as an active substance, 5-hydroxymethylfurfural being preferred. The inventive agent can be used in the form of an infusion, in an oral or rectal form of administration, or as an irrigation in cancer therapy.

(57) Zusammenfassung: Mittel mit zerstörender Wirkung auf maligne Tumore, das als Wirkstoff alpha-Ketoglutarinsäure, N-Acetyl-seleno-L-methionin, N-Acetyl-L-methionin und eine zur Azomethinbildung befähigte Verbindung aus der Gruppe 5-Hydroxymethylfurfural, Dehydroascorbinsäure, Maltol und Vanillin enthält, wobei 5-Hydroxymethylfurfural bevorzugt ist. Das Mittel kann sowohl in Form einer Infusionslösung, als orale oder rektale Darreichungsform, aber auch als Spülung in der Krebstherapie eingesetzt werden.



WO 2004/047832 A1

- 1 -

"MITTEL MIT ZERSTÖRENDE WIRKUNG AUF MALIGNEN TUMORE SOWIE
VERFAHREN ZU SEINER HERSTELLUNG"

TECHNISCHES GEBIET

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Mittel mit zerstö-
render Wirkung auf maligne Tumore, das als Wirkstoffe alpha-
Ketoglutarensäure oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze
und mindestens eine in enzymabhängiger Reaktion zur Azo-
5 methinbildung befähigte Verbindung aus der Gruppe 5-Hydroxy-
methylfurfural, Dehydroascorbinsäure, Maltol und Vanillin um-
fasst, wobei vorzugsweise das Masseverhältnis der Ketoglu-
tar- säure zu der mindestens einen zur Azomethinbildung befähigten
Verbindung größer als 1:1, insbesondere 2:1 bis 12:1, ist.
10

STAND DER TECHNIK

Solch ein Mittel ist in der EP 326826 B1 beschrieben.
15 Es ist bekannt, dass bei einer Reihe von Patienten mit ma-
lignen Tumoren eine hochsignifikante Vermehrung von alpha-Ke-
toglutarsäure im Blut feststellbar ist. Dieser erhöhte Blut-
spiegel beruht auf einer Störung des Zitronensäurezyklus in
den Zellen des Tumors, die zu einer Anreicherung von alpha-
20 Ketoglutarsäure im Tumor führt. Da die alpha-Ketoglutarsäure
durch ihren stark sauren pH-Wert für den Tumor schädlich ist,
wird diese Säure in vermehrtem Maße vom Tumor ausgeschieden,
wobei das Vorhandensein von Ammoniak oder Aminen dieser Aus-
schleusung dient.
25 Die Wirkung des in der EP 326826 B1 beschriebenen Mittels
beruht darauf, dass alpha-Ketoglutarsäure in höherer Konzen-
tration Tumorzellen zerstört. Es genügt aber nicht, alpha-Ke-
toglutarsäure dem Tumor zuzuführen, man muss auch die Aus-
schleusung der alpha-Ketoglutarsäure aus dem Tumor möglichst
30 unterbinden. Dieses Mittel enthält daher als Wirkstoff nicht
nur alpha-Ketoglutarsäure, durch deren Verabreichung der hohe
Blutspiegel noch zusätzlich erhöht wird, sondern auch einen

- 2 -

weiteren Wirkstoff, der in enzymunabhängiger Reaktion Ammoniak und Amine unter Azomethinbildung zu binden vermag, die dann für die Ausschleusung der alpha-Ketoglutarensäure fehlen, sodass die Ausschleusung der alpha-Ketoglutarensäure aus dem Tumor dadurch gehemmt wird. Als solche Substanzen werden in der EP 326826 B1 5-Hydroxymethylfurfural, Dehydroascorbinsäure, Maltol und Vanillin genannt, wobei 5-Hydroxymethylfurfural besonders bevorzugt ist. Die Anreicherung der alpha-Ketoglutarensäure im Tumor hat zur Folge, dass es zu einer bis zur völligen Eliminierung des Tumors führenden Schädigung desselben kommt. Voraussetzung ist hierbei, dass die maligne Erkrankung mit einer Erhöhung des alpha-Ketoglutarensäurespiegels im Blut des Patienten einhergeht. Die Wirkung des Präparates gemäß AT 393.221 B1 wurde anhand von klinischen Studien bestätigt.

Es ist auch bekannt, dass Selenverbindungen bei Patienten, die an bestimmten malignen Erkrankungen leiden, eine begünstigende Wirkung besitzen. So wird in der Publikation von A. Pakdaman in Biol.-Trace-Elem-Res. 1998 April-May; 62 (1-2) 1-6 beschrieben, dass die Verabreichung einer Selenverbindung, nämlich Na-Selenit, an Patienten, die an einem malignen Gehirntumor leiden, zu einer Verbesserung des Allgemeinbefindens der Patienten führt, dass sich unter anderem bei allen behandelten Patienten auch eine Besserung der Zahl an Erythrocyten, eine Besserung der Hämoglobinwerte und der Zahl der Thrombocythen einstellt. 76% dieser Patienten verspürten außerdem ein Abnehmen von unangenehmen Nebenwirkungen. Als besonders vorteilhaft wird die Anwendung von Selenit bei jenen Patienten mit Gehirntumor beschrieben, die die Oxygen-Therapie erhielten. Ob bei dieser Medikation auch die Krebserkrankung selbst gebessert wird, ist nicht erwähnt. An sich ist zu Selenverbindungen gemäß der Literatur zu sagen, dass sie in erster Linie als Mittel zur Verhütung von Krebs angesehen werden. Sie werden nicht als Therapeutikum zur Behandlung von Krebs betrachtet, sondern als Mittel zur Verhütung von Krebs. Sie werden dabei zumeist als Nahrungsergänzung an-

- 3 -

gesehen und mit Gemüsesorten kombiniert. So wurden in der Literatur z.B. Kombinationen mit Knoblauch, Zwiebel oder Broccoli genannt.

Mit der Krebsvorbeugung befassen sich auch Jian C., Jiang W., Ip Cl., Ganther H. und Lu J. in ihrer Arbeit "Selenium-induced inhibition of Angiogenesis in Mammary Cancer at chemopreventive levels of intake". Molecular Carcinogenesis 26,213-225, (1999).

In dieser Arbeit wurde untersucht, ob die Krebsvorbeugung darauf zurückzuführen sei, dass die krebsvorbeugende Wirkung von Selen zumindest zum Teil durch Hemmung von mit einem Krebsgeschehen assoziierter Angiogenese verbunden sein könnte. Für diese Untersuchungen wurden Ratten herangezogen, die durch Verabreichung von I-Methyl-I-nitrosoharnstoff ein Mammacarcinom entwickelt hatten. An diesen Ratten wurde die Dichte von Mikro-Gefäßen untersucht, wenn den Ratten Selen in Form von Knoblauch, der mit Selen angereichert wurde, als Natrium-selenit oder als Se-methylselenocystein verabreicht wurde. Dabei konnte festgestellt werden, dass die Dichte der intratumoralen Mikro-Gefäße im Mammacarcinom signifikant reduziert worden war. Zu der Substanz Se-methyl-selenocystein wurde keine Angabe über eine Herstellungsmöglichkeit genannt, sondern nur festgestellt, dass diese Substanz ein Bestandteil des in Knoblauch angereicherten Selens sei. Man sah an diesen Versuchen, die in vitro und in vivo durchgeführt wurden, eine Möglichkeit, dass die antiangiogene Aktivität der Mechanismus der krebsvorbeugenden Wirkung sein könnte.

In ihren Bemühungen, das Präparat gemäß EP 326826 B1 zu optimieren, stießen die Erfinder der vorliegenden Anmeldung auf die Veröffentlichung von Jiang C. et al., die oben zitiert ist, und stellten insofern eine gewisse Parallelität mit dem Mittel gemäß der oben zitierten Patentschrift fest, als die antiangiogene Wirkung von Selenverbindungen, die im Falle von Krebserkrankungen die Dichte der Mikrogefäße des Tumors reduziert, zu einer Einschränkung in der Versorgung des Tumors führt.

- 4 -

OFFENBARUNG DER ERFINDUNG

Da die Erfinder der vorliegenden Anmeldung vermuteten, dass
5 die antiangiogene Aktivität von Selenverbindungen ebenfalls
einen Weg zur Zerstörung des Tumors darstellen könnte, wurden
Untersuchungen durchgeführt, die zeigen sollten, ob die Wir-
kung der Selenverbindungen auch bei anderen Krebsformen zu
einer Störung der Angiogenese im Tumor führen würde oder
10 nicht. Ferner musste untersucht werden, in welcher Form Selen
dem Präparat gemäß der EP 326826 B1 zugesetzt werden könnte.

So wurde zunächst versucht, Selen in Form von Selenit ein-
zusetzen. Diese Substanz erwies sich jedoch als nicht brauch-
bar, weil sofort eine Reaktion der alpha-Ketoglutar säure mit
15 dem Selenit einsetzte, die zur Folge hatte, dass amorphes Se-
len ausfiel. Man hoffte jedoch, diese Redoxreaktion unterbin-
den zu können, wenn Selen in organischer Bindung eingesetzt
wird. Als eine solche Verbindung wurde schließlich Selenome-
thionin herangezogen. Ein Versuch ergab, dass diese Selenver-
20 bindung mit der alpha-Ketoglutar säure nicht reagierte. Es
zeigte sich jedoch, dass auf Grund der freien Aminogruppe des
Selenomethionins diese mit der Ketoglutar säure die Maillard-
reaktion einging, die bei höheren Temperaturen, wie sie bei
der Hitzesterilisation benötigt wird, besonders begünstigt
25 werden würde.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass die Substanz
N-Acetyl-seleno-L-methionin alle erhobenen Forderungen hin-
sichtlich einer Verträglichkeit mit der alpha-Ketoglutar säure
erfüllte. Es zeigte sich jedoch, dass bei Einsatz dieser Ver-
30 bindung als Ergänzung zur Rezeptur gemäß EP 326826 B1 die Ge-
fahr eines Einbaues dieser Substanz in Körperproteine be-
stand, wodurch die erhoffte Wirkung des N-Acetyl-seleno-L-me-
thionins geschmälert bzw. vollständig verloren gehen würde.
Überraschenderweise zeigte sich jedoch, dass der Zusatz N-
35 Acetyl-L-methionin in einer Menge, die etwa das Hundertfache
der Menge an N-Acetyl-seleno-L-methionins beträgt, den Einbau

- 5 -

von N-Acetyl-seleno-L-methionin in Proteine unterbindet. Bei Versuchen auf Basis der durch die Vorarbeiten sich ergebenden Rezeptur zeigte sich unerwarteterweise, dass das N-Acetyl-seleno-L-methionin zusammen mit den Wirkstoffen der Zusammen-
5 setzung gemäß EP 326826 B1 eine Wirkungssteigerung bewirkt, die über eine additive Wirkung hinausgeht und überraschenderweise als Synergismus einzustufen ist.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist demnach ein Mittel der eingangs genannten Art, das als weitere Wirkstoffe N-
10 Acetyl-seleno-L-methionin und N-Acetyl-L-methionin enthält, wobei Letzteres im Überschuss gegenüber Ersterem vorliegt.

Das erfindungsgemäße Mittel enthält somit (zumindest) vier Wirkstoffe, nämlich alpha-Ketoglutar säure, eine oder mehrere Verbindungen, die zur Azomethinbildung mit Ammoniak oder Ami-
15 nen, die im Tumor vorhanden sind und unter anderem der Ausschleusung der alpha-Ketoglutar säure aus dem Tumor dienen, befähigt sind, N-Acetyl-seleno-L-methionin und N-Acetyl-L-methionin. Dieses Mittel ist in der Lage, das Ausschleusen von alpha-Ketoglutar säure aus dem Krebsgewebe zu verhindern
20 und dadurch einen hohen Spiegel an dieser Säure im Tumorge webe zu erzeugen, der letztlich zur Vernichtung des Tumors führt. Als zur Azomethinbildung befähigte Verbindung ist besonders 5-Hydromethylfurfural hervorzuheben.

Es ist günstig, wenn das Masseverhältnis von alpha-Ketoglu-
25 tarsäure zu N-Acetyl-seleno-L-methionin 100:1 bis 20000:1, vorzugsweise 500:1 bis 10000:1, beträgt und das Masseverhält nis von N-Acetyl-L-methionin zu N-Acetyl-seleno-L-methionin 20:1 bis 300:1, vorzugsweise 50:1 bis 100:1, beträgt.

Das N-Acetyl-seleno-L-methionin ist als Substanz in der Li-
30 teratur beschrieben und kann z.B. nach W. Karnbrock et al. J.Am.Chem.Soc. (1996), 118 (4), 913-14 mit guter Ausbeute hergestellt werden. Eine Verwendung dieser Substanz als Wirk stoff in der Krebstherapie ist bisher nicht beschrieben wor den. Auch eine andere Indikation ist nicht gefunden worden.

35 Das erfindungsgemäße Mittel entfaltet vor allem dann eine besonders gute Wirkung, wenn das Masseverhältnis der alpha-

- 6 -

Ketoglutarsäure zur zur Azomethinbildung befähigten Substanz 2:1 bis 12:1 beträgt.

Es hat sich ferner als günstig erwiesen, dem erfindungsgemäßen Mittel ein Monosaccharid, insbesondere Glucose, Fructose oder ein Gemisch derselben, zuzusetzen, da die sauren Metabolite derselben die Wirkung der alpha-Ketoglutarsäure auf den malignen Tumor unterstützen und überdies auch eine stabilisierende Wirkung auf das Mittel ausgeübt wird. Bei Mitteln, die nicht der intravenösen Verabreichung dienen, können anstelle von Monosacchariden auch Disaccharide zugesetzt werden. Auch diese Disaccharide wirken stabilisierend und sind bei oral zu verabreichenden Mitteln auch geschmacksverbessernd.

Unter den zur Azomethinbildung befähigten Verbindungen ist das 5-Hydroxymethylfurfural am besten geeignet.

Wenn das Mittel in wässriger Lösung vorliegt, soll das N-Acetyl-seleno-L-methionin vorzugsweise in einer Menge von 1,4-2,3 mg/l und das N-Acetyl-L-methionin in einer Menge von 70-230 mg/l vorliegen. Es ist nicht zielführend, bei einer hohen Menge von alpha-Ketoglutarsäure, z.B. von 16 g/l, die Menge an N-Acetyl-seleno-L-methionin über die 2,3 mg/l hinaus zu erhöhen. Natürlich wird diese Selenverbindung jedoch innerhalb des Bereiches von 1,4-2,3 mg/l der alpha-Ketoglutarsäuremenge im Präparat angepasst. Sie beträgt üblicherweise etwa 0,1 Masse-%. Die einzusetzende Menge an N-Acetyl-L-methionin wird innerhalb der angegebenen Grenzen nach der vorliegenden Menge der Selenverbindung gewählt.

Die Anwesenheit von hohen Dosen an alpha-Ketoglutarsäure, die stark sauer reagiert, birgt die Gefahr in sich, dass die drei weiteren Wirkstoffe des erfindungsgemäßen Präparates ganz oder teilweise zersetzt werden und dadurch der Wirkungsgrad und die Stabilität beeinträchtigt werden. Es ist daher zu empfehlen, den pH-Wert des erfindungsgemäßen Mittels auf einen physiologischen Bereich einzustellen. Besonders vorteilhaft ist ein pH-Bereich von 4-6. Dabei ist darauf zu achten, dass eine Einstellung des pH-Wertes durch Ammoniak oder

- 7 -

Amine auszuschließen ist, da diese Substanzen mit der Oxo-
gruppe der zur Azomethinbildung befähigten Verbindungen rea-
gieren würden und damit die Wirkung dieser Verbindung unter-
bunden würde.

5 Für die Einstellung des pH-Wertes ist hingegen die Zugabe
von Elektrolyten aus der Gruppe Natriumion oder Kaliumion
sehr zu empfehlen, wobei im Falle einer festen Zubereitung
die Elektrolyte ganz oder teilweise in Form eines Monosalzes
der Ketoglutar säure zugesetzt werden können.

10 Das Mittel gemäß vorliegender Erfindung wird vorzugsweise
als intravenös zu verabreichende Spezialität formuliert, ins-
besondere in Form einer Infusion.

Mit dieser Darreichungsform kann am verlässlichsten ein
gleichmäßig hoher Blutspiegel erzielt werden, durch den die
15 zerstörende Wirkung auf den Tumor voll entfaltet wird. Dies
gilt vor allem für solche maligne Erkrankungen, bei denen die
Wirkstoffe des erfindungsgemäßen Mittels nur über die Blut-
bahn herangebracht bzw. in den Tumor eingeschleust werden. Es
ist aber möglich, das Mittel für eine orale oder rektale Ver-
20 abreichung zu formulieren. Diese Form ist dann vorteilhaft,
wenn das Mittel über den Verdauungsweg direkt zum Tumor ge-
langen kann.

Handelt es sich um eine Erkrankung in einer nach außen ge-
öffneten Körperhöhle, kann das erfindungsgemäße Mittel auch
25 als Spülung verabreicht werden.

In der Regel werden aber oral zu verabreichende Formen, wie
Kapseln, Tabletten, aber auch Suspensionen oder Lösungen so-
wie solche Mittel, die rektal verabreicht werden, nicht in
der Anfangsphase der Therapie eingesetzt. Diese Therapiefor-
30 men bieten sich vor allem für die Nachbehandlung von bereits
erfolgreich mit dem erfindungsgemäßen Mittel behandelten Pa-
tienten an, die bereits in häusliche Pflege entlassen wurden.
Ferner können diese Darreichungsformen während einer Infusi-
onstherapie an Tagen in häuslicher Pflege, meistens am Wo-
35 chenende, vor allem in oraler Form, verabreicht werden, um

- 8 -

damit eine Medikationslücke, die den Blutspiegel negativ beeinflussen würde, zu überbrücken.

Für die Formulierung des erfindungsgemäßen Mittels als Infusionslösung hat sich folgende Zusammensetzung sehr bewährt:

5	alpha-Ketoglutar säure	3-20 g/l
	5-Hydroxymethylfurfural	1-3 g/l
	N-Acetyl-seleno-L-methionin	1,4-2,3 mg/l
	N-Acetyl-L-methionin	70-230 mg/l
	Glucose	20-100 g/l
10	Natriumion	60-160 mmol/l
	Kaliumion	15-40 mmol/l

wobei mit einer Zusammensetzung für Infusionen

	alpha-Ketoglutar säure	6,0-16,0 g/l
	5-Hydroxymethylfurfural	1,0-2,5 g/l
15	N-Acetyl-seleno-L-methionin	1,4-2,3 mg/l
	N-Acetyl-L-methionin	70-230 mg/l
	Glucose	20-50 g/l
	Natriumion	70-160 mmol/l
	Kaliumion	20-40 mmol/l

20 besonders gute Ergebnisse erzielbar sind. Dies trifft besonders bei Anwendung in der Anfangsphase der Medikation zu. Die in der eigentlichen Behandlungsphase angewandten Tagesdosen sind in der Regel 3-30 g alpha-Ketoglutar säure, 1-5 g 5-Hydroxymethylfurfural, 1,4-2,3 mg N-Acetyl-seleno-L-methio-
 25 nin und etwa das 100-fache an N-Acetyl-L-methionin.

Bei Präparaten, die in fester oder flüssiger Form formuliert werden und oral oder rektal z.B. bei einer Gastrointestinal-Erkrankung verabreicht werden, ist es in Bezug auf den pH-Wert günstig, wenn die Ketoglutar säure zumindest zum Teil
 30 in Form ihrer Mono-Natrium- oder Mono-Kaliumsalze enthalten ist. Bei derartigen Präparaten liegt die Tagesdosis in der Regel etwas niedriger als bei Verabreichung einer Infusion. Sie beträgt mindestens 3-9 g alpha-Ketoglutar säure und 0,5-1,5 g 5-Hydroxymethylfurfural, 1,4-2,3 mg N-Acetyl-seleno-L-

- 9 -

methionin und 70-230 mg N-acetyl-L-methionin enthalten. Der pH-Wert liegt bei einem oral zu verabreichenden Mittel unter 4.

Ferner ist bei oral zu verabreichenden Formen des Präparates ein Zusatz von Glucose oder eines Gemisches von Glucose und Fructose vorteilhaft, besonders günstig ist jedoch die Einverleibung eines Disaccharides, besonders von Rohrzucker, da damit eine Geschmacksverbesserung erreicht wird.

Für eine Nachbehandlung wird eine noch niedrigere Dosis gewählt, wobei einer Tagesdosis von 2,25 g Ketoglutarsäure und 0,375 g 5-Hydroxymethylfurfural, 1,5-2,0 mg N-Acetyl-seleno-L-methionin und 150-200 mg N-Acetyl-L-methionin der Vorzug gegeben wird.

Zur Herstellung des erfindungsgemäßen Mittels in einer zur intravenösen Verabreichung geeigneten Form wird die alpha-Ketoglutarsäure bei erhöhter Temperatur in destilliertem, durch Begasen sauerstoffarm gemachtem Wasser gelöst, die so erhaltene Lösung nach etwaigem Zusatz von Glucose oder Fructose durch den Zusatz von Alkalien, nicht aber von Ammoniak oder Aminen, auf einen pH-Wert von etwas über 4 eingestellt, und dieser Mischung werden dann das N-Acetyl-seleno-L-methionin, das N-Acetyl-L-methionin und die zur Azomethinbildung befähigte Verbindung zugesetzt. Ist ein Zusatz von Glucose und/oder Fructose vorgesehen, so erfolgt die Zugabe dieser Verbindungen bei Herstellung einer Infusionslösung vor oder gemeinsam mit der Einstellung des pH-Wertes.

Im Falle der Herstellung von Mitteln zur oralen oder rektalen Verabreichung wird zur Einstellung eines pH-Wertes von 3-6 die Ketoglutarsäure entweder zum Teil oder zur Gänze in Form ihres Monosalzes mit Natrium und/oder Kalium eingesetzt und mit Streckmitteln und gewünschtenfalls auch mit Disacchariden gemischt, worauf der Mischung die zur Azomethinbildung befähigte Substanz, das N-Acetyl-seleno-L-methionin und das N-Acetyl-L-methionin zugesetzt werden, worauf die Mischung in die gewünschte Darreichungsform, insbesondere in ein Trinkgranulat, in Tabletten oder in eine Spülung, übergeführt

- 10 -

wird. Bei dem Wirkstoff, der zur Azomethinbildung befähigt ist, muss bei dessen Auswahl aus den genannten Substanzen beachtet werden, dass die gewählte Verbindung keinen intensiven oder gar unangenehmen Geschmack besitzt. Auch in dieser Hinsicht ist das 5-Hydroxymethylfurfural die beste Wahl.

BESTE AUSFÜHRUNGSFORMEN DER ERFINDUNG

In den nachfolgenden Beispielen werden detaillierte Rezepturen für behandlungsgerechte Formen des erfindungsgemäßen Mittels gegeben, ohne die vorliegende Erfindung darauf beschränken zu wollen:

Beispiel 1

alpha-Ketoglutar säure 6,000 g/l
15 5-Hydroxymethylfurfural 2,000 g/l
N-Acetyl-seleno-L-methionin 1,5 mg/l
N-Acetyl-L-methionin 150 mg/l
Glucose 50,000 g/l
KOH 85%ig 1,320 g/l
20 NaOH 1,200 g/l

Aus diesen Substanzen wird ein Liter einer Lösung bereitet, indem man zunächst die Ketoglutar säure in destilliertem Wasser bei einer Temperatur von etwa 50°C löst, das vorher durch Begasen sauerstoffarm gemacht wurde. In die resultierende Lösung werden dann nacheinander NaOH und KOH als Elektrolyte sowie die Glucose eingetragen, wobei gleichzeitig ein pH-Wert von etwas über 4 eingestellt wird. Der so erhaltenen klaren Lösung werden schließlich unter Rühren das Hydroxymethylfurfural und die beiden Methioninderivate hinzugefügt. Man erhält so eine klare, leicht gelbliche Lösung, die pro Liter 6 g Ketoglutar säure, 2 g 5-Hydroxymethylfurfural, 1,5 mg N-Acetyl-seleno-L-methionin und 150 mg N-Acetyl-L-methionin als Wirkstoffe und ferner 50 g Glucose sowie Elektrolyte in folgenden molaren Konzentrationen enthält:

- 11 -

Na⁺ 30,00 mmol/l

K⁺ 20,00 mmol/l

Der pH-Wert der Lösung beträgt 4,90. Die Lösung hat eine berechnete Osmolarität von 385 mosmol/l Lösung. Sie wird zur Anwendung als Infusionslösung in Flaschen von 1/2 Liter Inhalt abgefüllt.

Beispiel 2

alpha-Ketoglutar säure 16,000 g/l

5-Hydroxymethylfurfural 2,000 g/l

10 N-Acetyl-seleno-L-methionin 2,3 mg/l

N-Acetyl-L-methionin 200 mg/l

Glucose 20,000 g/l

KOH 85%ig 1,650 g/l

NaOH 4,000 g/l

15 Wie in Beispiel 1 beschrieben wird aus den o.a. Substanzen 1 Liter einer Lösung bereitet, die neben 16 g Ketoglutar säure, 2,3 mg N-Acetyl-seleno-L-methionin, 200 mg N-Acetyl-L-methionin, 2 g 5-Hydroxymethylfurfural sowie 20 g Glucose und Elektrolyte in folgender molarer Konzentration enthält:

20 Na⁺ 160,00 mmol/l

K⁺ 25,00 mmol/L

Der pH-Wert der Lösung beträgt 4,1. Die berechnete Osmolarität etwa 362 mosmol/l Lösung. Die Lösung wird in Infusionsflaschen von 1/2 Liter Inhalt abgefüllt.

25 *Beispiel 3*

alpha-Ketoglutar säure 12,000 g/l

5-Hydroxymethylfurfural 2,000 g/l

N-Acetyl-seleno-L-methionin 2,0 mg/l

N-Acetyl-L-methionin 150 mg/l

30 Glucose 20,000 g/l

KOH 85%ig 1,320 g/l

- 12 -

NaOH 4,000 g/l

Wie in Beispiel 1 beschrieben wird aus diesen Substanzen 1 l einer Lösung bereitet, die die Wirkstoffe Ketoglutarsäure und 5-Hydroxymethylfurfural im Verhältnis 6:1 enthält. Weiters sind Elektrolyte in folgender molarer Konzentration zugegeben:

Na⁺ 100,00 mmol/l

K⁺ 20,00 mmol/L

Der pH-Wert der Lösung beträgt 4,68. Sie wird in Infusionsflaschen von 1/2 l Inhalt abgefüllt.

Beispiel 4

345,12 g alpha-Ketoglutarsäure-mono-Na-Salz, 150 mg N-Acetyl-seleno-L-methionin, 7,5 g N-Acetyl-L-methionin und 1.190 g Staubzucker werden in einem Planetenmischer trocken gemischt und durch ein Sieb der Maschenweite 0,7 mm gesiebt. Das so erhaltene Material wird in den Mischer zurückgegeben und bei laufendem Mischwerk mit 100 g destilliertem Wasser versetzt und bis zur Agglomeratbildung gemischt. Nach Trocknung bei 50°C wird das Produkt durch ein Sieb der Maschenweite 1,25 mm granuliert und in einem Planetenmischer mit 50,0 g 5-Hydroxymethylfurfural gemischt. Der pH-Wert beträgt etwa 3. Man erhält 1.600 g einer Masse, die als Trinkgranulat eingesetzt werden kann. Sie wird in Portionsbeutel zu je 4 g abgefüllt. Dieser Portionsbeutel enthält 0,75 g Ketoglutarsäure, 0,125 g Hydroxymethylfurfural sowie 0,375 mg N-Acetyl-seleno-L-methionin und 18,75 mg N-Acetyl-L-methionin.

Beispiel 5

Die gleichen Stoffe wie in Beispiel 4, jedoch mit dem Unterschied, dass anstelle der Saccharose übliche Gleit- und Sprengmittel eingesetzt werden, werden zu Tabletten verarbeitet und anschließend mit einem magensaftresistenten Überzug

- 13 -

versehen. Sie können zur Behandlung des Dünndarms eingesetzt werden.

Beispiel 6

15 g Methylzellulose, die in Form eines flüssigen Schleims
5 vorliegt, werden mit

alpha-Ketoglutarensäure 6,000 g/l

N-Acetyl-seleno-L-methionin 1,5 mg/l

N-Acetyl-L-methionin 75 mg/l

KOH 85%ig 0,726 g/l

10 NaOH 1,200 g/l

NaH₂PO₄.2H₂O 16,00 g/l

Na₂HPO₄.12H₂O 6,00 g/l

5-Hydroxymethylfurfural 1,00 g/l

15 vermischt. Die resultierende Lösung einer Viskosität von
20-50 mPa.s und einem pH-Wert von etwa 6 wird auf einen Liter
aufgefüllt. Sie kann in Portionen von 1/4 Liter als Klistier
verabreicht werden und dient bevorzugt zur Behandlung von Co-
loncarcinomen, wobei die Tagesdosis 2 Klistiere beträgt.

20 Mit den erfindungsgemäßen Mitteln zur Bekämpfung von Krebs
können prinzipiell alle bösartigen Tumorerkrankungen, die mit
einer Erhöhung der alpha-Ketoglutarensäure im Serum verbunden
sind, behandelt werden.

25 Die Anwendung des erfindungsgemäßen Mittels in der Therapie
von Patienten mit malignen Tumoren an Organen wie Lunge,
Bronchien, Brust, Blase, Magen und dergleichen, die die oben
genannte Forderung eines erhöhten Blutspiegels an Ketoglu-
tar-
säure erfüllt hatten, führte bei einer Behandlung von einigen
Wochen in den meisten Fällen zu positiven Ergebnissen. So
30 konnte nach einem Behandlungszeitraum von 1-2 Monaten in meh-
reren Fällen ein Stadium erreicht werden, in dem der zuvor
deutlich sichtbare Tumor im Röntgenbild nicht mehr nachweis-
bar war und auch eventuell vorhandene Metastasen erfolgreich
bekämpft waren.

- 14 -

Festzuhalten ist allerdings, dass die Medikation unbedingt weiter fortgesetzt werden muss, um einen Rückfall, der dann schwer zu bekämpfen ist, zu vermeiden. Es empfiehlt sich jedoch, im Rahmen der Nachbehandlung die täglichen Dosen, die zu Beginn 3-30 g Ketoglutarsäure und 1-5 g 5-Hydroxymethylfurfural betrug, auf 3-9 g Ketoglutarsäure und 0,5-1,5 g 5-Hydroxymethylfurfural abzusenken.

Der sich mit den erfindungsgemäßen Mitteln einstellende Behandlungserfolg äußerte sich auch in einer entscheidenden Verbesserung des Allgemeinzustandes.

Die Dauer der Behandlung ist unterschiedlich, je nachdem, wie weit das Krebsgeschehen bereits fortgeschritten ist. Auffallend rasche Behandlungserfolge wurden vor allem dort registriert, wo sich das Krebsgeschehen noch in einem frühen Stadium befand. Schädliche oder auch nur unangenehme Nebenwirkungen des erfindungsgemäßen Mittels konnten nicht beobachtet werden.

I.) Fallbeispiele mit erfindungsgemäßer Behandlung

Zusammensetzung der eingesetzten Infusionslösung:

20	alpha-Ketoglutarsäure	9,0 g/l
	5-Hydroxymethylfurfural	3,0 g/l
	N-Acetyl-seleno-L-methionin	2,0 mg/l
	N-Acetyl-L-methionin	100,0 mg/l
	Glucose	30,0 g/l
25	Na ⁺ und K ⁺ zur pH-Einstellung	

Die Infusionslösung wurde in Einheiten zu 0,5 l abgefüllt.

Alle Patienten wurden auf folgende Weise behandelt:

Zu Beginn der Infusionsbehandlung bekommen die Patienten die ersten 3 Tage jeweils eine Infusion zu 0,5 l. Ab dem 4. Tag werden dann zwei Infusionen zu 0,5 l verabreicht, wobei jede Infusion in allen Fällen 3 Stunden andauert. Diese Art der Verabreichung wird bis zum Ende der Infusionstherapie eingehalten.

Zum Ausgangsbefund bei Aufnahme und zum Befund nach Therapie wurde jeweils ein Computertomogramm erstellt, wenn verfügbar, wurden Tumormarker bestimmt. In besonderen Fällen

- 15 -

(Ösophaguskarzinom) wurde die Nachkontrolle mittels Endoskopie durchgeführt.

Fall 1: M. G., weiblich:

Die Patientin hatte sich 1975 wegen eines Mammakarzinoms
5 einer Operation unterziehen müssen und erlitt ab 2001 Zeichen
eines Rückfalls, der im Rahmen einer Pleurabiopsie (Mammakar-
zinom-Rezidiv) und bald darauf in einer Entdeckung von mul-
tiplen Knochenmetastasen im Stammskelett und Lebermetastasen
2,1-1,1 cm zum Ausdruck kam. Diese Symptome wurden mit einer
10 Hormontherapie behandelt, die Erkrankung entwickelte sich je-
doch weiter, und es wurden im Juni 2002 eine Lymphangiosis
carcinomatosa sowie eine Lungenembolie diagnostiziert, die
von Juni bis Oktober 2002 mit einer Polychemotherapie mit
Epirubicin und Taxotere behandelt wurden. Diese Behandlung
15 führte jedoch zu keiner Regredienz der Erkrankung.

Im November 2002 kam die Patientin, die inzwischen als aus-
therapiert bezeichnet wurde, zu Herrn OA Dr. Ralph Herwig,
der die Patientin genau untersuchte. Dabei wurden die Leber-
metastase an der Leberkuppe und die Rippenmetastasen an der
20 7. und 9. Rippe rechts bestätigt. Auch die Lymphangiosis car-
cinomatosa war noch nachweisbar. Die Erkrankung war im Ver-
gleich zu den Vorbefunden progredient (Befundberichte Dr. E.
Partl, Krankenhaus Kitzbühel, Labor Dr. Schmoigl, Telfs). Ein
Zeichen dafür war u.a. der Tumormarker CA 15-3 55,4 U/ml am
25 20.11.2002, der bis 19.12.2002 auf 102,1 U/ml angestiegen
war.

Am 09.01.2003 wurde mit der Infusionstherapie begonnen. Die
tägliche Behandlung wurde bis einschließlich 07.02.2003 ver-
abreicht.

30 Bei der Aufnahme eines in der Folge angefertigten Computer-
tomogrammes (CT) wurden keine Hinweise auf hepatische Metas-
tasen, keine Hinweise auf Lungenmetastasen, keine Hinweise
auf Rippenmetastasen und kein sicherer Hinweis für aktive
Lymphangiosis carcinomatosa festgestellt. Der Tumormarker CA
35 15-3, der am 19.12.2002 auf 102,1 angestiegen war, war am
04.02.2003 auf 35 U/ml abgesunken. Es bestanden keine Neben-

- 16 -

wirkungen, eine Schmerzmedikation war nicht nötig, die Mobilität der Patientin war vollständig.

Beurteilung: Regrediente Tumorerkrankung, ohne Hinweise auf Residualtumor in den untersuchten Bereichen.

5 In der Folgezeit wurde eine Hirnmetastase festgestellt, die auswärts mittels Strahlentherapie behandelt wurde.

Fall 2: H. I., 50, weiblich:

Niedrig differenziertes Uterus-Ca, G III, N_x, Erstdiagnose
Februar 2000, anschließend abdominale Hysterektomie und Adne-
10 xektomie im Juni 2000. Ab Jänner 2002 begann eine Bestrah-
lungstherapie, dabei wurden der Reihe nach verschiedene Regi-
onen behandelt und ausbestrahlt: ab Jänner 2002 Bestrahlung
des Kreuzbeines, ab Juni 2002 Bestrahlung des Brustwirbelkör-
pers 12 (30 Gy), ab Oktober 2002 Bestrahlung der rechten
15 Schulter und ab Februar Bestrahlung des Brustwirbelkörpers
10. Im Mai 2003 wurden multiple Lungenmetastasen festge-
stellt. Die Bestrahlung wurde daher wegen des schlechten All-
gemeinempfindens abgebrochen, und am 09.06.2003 wurde die Be-
handlung mit der erfindungsgemäßen Infusion aufgenommen. Zum
20 Zeitpunkt der Aufnahme stellte man zahlreiche intrapulmonale
Metastasen zwischen 5 und 13,5 mm, eine Lebermetastase von
14,5 cm Größe, eine Knochenmetastase im Brustwirbelkörper 12
(2,4 cm), im Lendenwirbelkörper 5 rechts (2,7 cm) sowie Hals-
lymphknoten fest. Ferner benötigte die Patientin bei Aufnahme
25 Mundidol 90 mg, 3x1, Viox 25 mg, 2x1, und Vendal-Saft 8 ml
bei Bedarf als ständige Schmerzmedikation. Bei Aufnahme war
nur ein liegender Transport möglich, sitzen konnte die Pati-
entin nur 10 Minuten ohne Schmerzen.

Therapiebeginn war am 09.06.2003. Nach Therapie: palpato-
30 risch deutlich regrediente Halslymphknoten rechts, sonografi-
sche Regredienz der Lebermetastasen (Markerläsion auf
7,9x5,1 cm geschrumpft). Mobilität war bei Entlassung voll-
ständig gegeben, alle Tätigkeiten waren selbständig durch-
führbar, die Patientin konnte täglich 3 Stunden ausgehen,
35 insbesondere selbständig einkaufen, auch ein Besuch beim Fri-
seur war möglich.

- 17 -

Schmerzmedikation bei Entlassung: Mundidol 60 mg, 3x1, Venedal-Saft bei Bedarf, 2 ml. Nebenwirkungen traten keine auf.

Fall 3: F. J., 66, männlich:

Der Patient litt an einem Ösophagus-Ca (eT3, cN1, Mx, GIII), außerdem hatte der Patient einen schwer therapierbaren Diabetes Mellitus Typ II und eine arterielle Hypertonie. Beim Ausgangsbefund wurde ein stenosierendes Ösophaguskarzinom zwischen 30 und 35 cm ab der Zahnreihe festgestellt. Es handelt sich um ein Karzinom in einem Barrett-Ösophagus, es bestand Gewichtsverlust von 10 kg, der Patient hatte subjektiv Krankheitsgefühl. Die Mobilität bei der Aufnahme war vollständig. Keine Schmerztherapie bei der Aufnahme.

Am 13.02.2003 wurde mit der Therapie begonnen. Therapieende des ersten Zyklus war am 13.03.2003. Bei der Untersuchung des Patienten nach der Therapie wurde gastroscopisch eine deutliche Abflachung des zuvor exulcerierend wachsenden Karzinoms festgestellt. Es bestand eine deutliche Gewichtszunahme, subjektiv fühlte sich der Patient sehr gut. Die Mobilität bei der Entlassung war vollständig, eine Schmerzmedikation bei der Entlassung war nicht nötig, Nebenwirkungen waren keine festzustellen.

Beurteilung: Regredienz der Erkrankung, Verbesserung des Allgemeinzustandes, subjektiv deutliche Besserung des Allgemeinbefindens. Nach dem 13.03.2003 wurde der Patient mit einer alpha-Ketoglutar Säure/5-Hydroxymethylfurfural-Trinklösung weiter behandelt.

Ein weiterer Behandlungszyklus wurde vom 12.05.2003 bis zum 17.05.2003 durchgeführt. Zusätzlich wurden 1200 mg 5-Fluorouracil verabreicht.

Beurteilung: Bei einer neuerlichen Kontrolle mittels Endoskopie zeigte sich eine weitere Regredienz des Befundes von intraluminal gesehen. Der Befund war nicht mehr stenosierend, der Patient besaß keine Schluckbeschwerden mehr. Das Körpergewicht des Patienten war wieder auf dem Ausgangswert vor dem Gewichtsverlust. Eine histologische Zwischenkontrolle ergab ein Down-Staging auf G II-III, endosonografisch war der Be-

- 18 -

fund auf eT2-3 regredient, die zuvor im CT gesehene Lymphknotenmetastase war nicht mehr nachweisbar. Interessanterweise kam es zu keinem Zeitpunkt zu einer Knochenmarksdeprivation durch die zusätzlich verabreichte Chemotherapie.

5 Fall 4: B. E., 76, weiblich:

Die Patientin litt an einem Blasenkarzinom (pT4, N2 = ausgedehnter Lymphknotenbefall, M 1 = Fernmetastasen, G III) mit Stauungsniere rechts. Die Patientin wünschte ausdrücklich die oben genannte Therapie. Eine Blasenbiopsie zur Histologiegewinnung am 04.02.2003 an der Universitätsklinik in Innsbruck ergab ein muskelinvasives Blasenkarzinom mindestens pT2 mit Carcinoma in situ, N2, Mx, GIII. Wegen einer Hydronephrose rechts (tumorbedingte Nierenstauung) musste eine Nierenableitung (Splint) am 17.03.2003 (Universitätsklinik Innsbruck) 15 eingelegt werden.

Am 19.03.2003 kam sie zur Infusionsbehandlung. Ausgangsbefund bei Aufnahme: Es wurden zytoskopisch deutliche Tumormassen, welche in die Harnblase vorwuchsen, festgestellt, der Splint rechts liegt in situ. Das Ostium rechts (Harnleiteröffnung in der Blasenwand) ist nicht eindeutig zu verifizieren. Es wurde sonografisch weiter beobachtet, dass der Tumor mit einer Größe von 3,5x2 cm im Bereich des Ostiums auszumessen ist. Es besteht auch eine Infiltration der Gebärmutter und eine fragliche Infiltration des Mastdarms. Zusätzlich 25 findet sich eine Raumforderung links von der Mittellinie mit 5,3 cm Ausmessung. Bei Aufnahme keine Schmerztherapie, Mobilität bei der Aufnahme vollständig.

Am 19.03.2003 wurde mit der Infusionstherapie begonnen. Die erfindungsgemäße Infusion wurde vom 19.03.2003 bis 06.04.2003 30 und vom 08.04.2003 bis 20.04.2003 verabreicht. Nach der Therapie zeigte eine zytoskopische Untersuchung des Tumors eine deutliche Regredienz, die Harnleiteröffnung war deutlich sichtbar, die übrige Blasenwand unauffällig. Sonografisch wurde eine Regredienz der Raumforderung im Ostiumbereich 35 festgestellt. Eine Biopsie eines Lymphknotens in der linken Leiste ergab sklerotisches Bindegewebe mit herdförmiger In-

- 19 -

filtration durch solide oder einzellige, infiltrierende, polymorphe Zellkomplexe des vorbeschriebenen, gering differenzierten Blasenkarzinoms. Die Sklerosierung von Gewebe im Lymphknoten findet sich sonst nur als Zeichen der Tumorreduktion nach Chemotherapie. In einer CT-Untersuchung vom 02.05.2003 (Universität Innsbruck) konnte eine deutliche Regredienz einer nodulären (Lymphknoten) Tumormanifestation von 5,5 auf 4,9 cm gesichert werden. Die Harnblasenwand war nur im Rahmen der Messgenauigkeit etwas prominenter. Eine neu aufgetretene Lymphknotenvergrößerung paraaortal und interaortocaval (maximal 1,7 cm messend) ist nur im Verlauf zu beurteilen. Die Regredienz der Tumormanifestation im Ostiumbereich ist auch hier nachzuweisen. Die weiteren Untersuchungen ergaben keinen Anhalt für Knochenmetastasierung. Insgesamt findet sich auch in dieser CT eine Regredienz der Erkrankung. Mobilität war bei Entlassung vollständig gegeben. Keine Schmerzmedikation bei Entlassung, keine Nebenwirkungen.

Beurteilung: regredienter Befund, histologischer Nachweis der Lymphknotensklerose (Vernarbung).

20 Fall 5: O. H., 65, weiblich:

Bei der Erkrankung dieser Patientin handelt es sich um ein metastasiertes Mammakarzinom mit Lebermetastasen, Lungenmetastasen, malignem Pleuraerguss, Aszites, Leukopenie, Thrombopenie und Gerinnungsstörung bei beginnendem Leberversagen.

25 Nach mehrfachen Polychemotherapien traten kurz vor Therapiebeginn mit der erfindungsgemäßen Infusionslösung eine therapieresistente Aplasie und Gerinnungsstörungen auf. Eine Sauerstoffsubstitution (4 l/min) bei respiratorischer Insuffizienz nach dem letzten Chemotherapiezyklus war notwendig. 30 Aszites und Pleuraerguss waren wegen der Aplasie nicht punktierbar. Die Patientin war immobil und bettlägerig.

Vom 07.02.2003 bis 06.03.2003 wurde die Behandlung mit der erfindungsgemäßen Infusionslösung durchgeführt. Anschließend wurde die Patientin mit einer alpha-Ketoglutar Säure/5-Hydroxymethylfurfural-Trinklösung oral nachbehandelt. Danach waren 35 die vorbeschriebenen Lebermetastasen nicht mehr nachweisbar

- 20 -

(Sonografie des Krankenhauses Kitzbühel). Der Pleuraerguss und der Aszites waren deutlich rückläufig und nicht mehr punktionstauglich, die Sauerstoffs substitution war ebenfalls nicht mehr notwendig. Radiologisch zeigte sich eine deutliche
5 Besserung der pulmonalen Situation (Befunde Dr. E. Partl, Krankenhaus Kitzbühel). Ein schneller Anstieg der hämatologischen Parameter inkl. raschem Thrombozytenanstieg war nachweisbar. Die Patientin ist vollständig mobil aus dem Krankenhaus entlassen worden.

10 Fall 6: P. P., 62, männlich:

Metastasierendes Bronchialkarzinom, multiple Lungen- und Lymphknotenmetastasen, Lungenfunktionseinschränkung.

Bei der Aufnahme deutliche respiratorische Insuffizienz, keine Schmerztherapie, vollständige Mobilität.

15 Therapie mit der erfindungsgemäßen Infusionslösung vom 13.05.2003 bis 13.06.2003. Danach Regredienz der Raumforderung (der Lymphknotenmetastase) rechts, axillär, die übrigen Tumormassen sind stabil. Deutliche Besserung des Allgemeinzustandes, Verbesserung der Belastbarkeit (ausgedehnte Spaziergänge und Schwimmen möglich). Mobilität bei Entlassung voll-
20 ständig, keine Schmerzmedikation, keine Nebenwirkungen. Die Tumormassen zeigen insgesamt eine ca. 50%-ige Regredienz (CT Dr. E. Partl, Krankenhaus Kitzbühel).

Beurteilung: regredienter Befund, Verbesserung des Allgemeinzustandes, subjektiv deutliche Besserung des Allgemeinbefindens.
25

II. Fallbeispiele mit einer Behandlung gemäß EP 326.826 B1

Zusammensetzung der eingesetzten Mittel:

a) Infusionslösung mit einem Volumen von 0,5 l, enthaltend

30	alpha-Ketoglutar säure	3,0 g
	5-Hydroxymethylfurfural	1,0 g
	Glucose	25,0 g
	Natrium-Ionen	35,0 mmol
	Kalium-Ionen	10,0 mmol
35	Calcium-Ionen	4,0 mmol
	Magnesium-Ionen	2,0 mmol

- 21 -

	Zink-Ionen	0,0365 mmol
	Phosphat-Ionen	20,0 mmol
	Chlorid-Ionen	8,0 mmol
	b) Infusionslösung mit einem Volumen von 1 l, enthaltend	
5	alpha-Ketoglutar säure	6,0 g
	5-Hydroxymethylfurfural	2,0 g
	Glucose	50,0 g
	Natrium-Ionen	70,0 mmol
	Kalium-Ionen	20,0 mmol
10	Calcium-Ionen	8,0 mmol
	Magnesium-Ionen	4,0 mmol
	Zink-Ionen	0,073 mmol
	Phosphat-Ionen	20,0 mmol
	Chlorid-Ionen	16,1 mmol
15	c) Präparat für die orale Verabreichung	
	Trinkgranulat, ein Portionsbeutel, enthaltend	
	alpha-Ketoglutar säure	0,75 g
	5-Hydroxymethylfurfural	0,125 g
	ZnO	5,0 mg
20	Staubzucker	3,007 g

Die Patienten erhielten einmal täglich eine Infusion zu 1 l oder 0,5 l. Die Verabreichung erfolgte täglich, die Wochenenden, an denen keine Infusionen verabreicht wurden, wurden durch das orale Präparat ersetzt.

25 Fall 7: H. C., weiblich, 1908:

Diagnose: Karzinom der rechten Brust, 1986 palliative Mastektomie einschließlich Entfernung von Muskeln der Brustwand. Bei einer Untersuchung am 16.01.1987 wurde in der rechten Achsel ein geschwollener Lymphknoten festgestellt.

30 Nach dieser Diagnose wendete sich die Patientin an jenen Arzt, der im Rahmen einer Versuchsreihe die Infusionslösungen gemäß EP 326.826 B1 an austherapierten Patienten überprüfte. Da diese Patientin offensichtlich zunehmend schwächer wurde, ein Gewichtsverlust auftrat und sie bereits bettlägerig war,
 35 wurde sie ab 18.05.1987 pro Tag mit 0,5 l der Versuchsinfusion a) behandelt. Nach 6 Infusionen konnte sie wieder auf-

- 22 -

stehen, und die Größe der Lymphknoten war reduziert. Nach insgesamt 14 Infusionen wurde die Patientin auf eine Weiterbehandlung mit dem oralen Präparat c) umgestellt. Das Präparat wurde 3x täglich, 6 Monate lang, vorgeschrieben.

5 Am 04.12.1987 wurde die Patientin radiologisch untersucht. Es wurde sowohl im Lungenbereich als auch in der Achselhöhle kein vergrößerter Lymphknoten mehr bemerkt. Es war also ab diesem Zeitpunkt mit einer guten Prognose zu rechnen.

10 Im Jahr 1988 traten jedoch zwei kleine Herde in der Operationsnarbe auf. Diese Herde wurden im gleichen Jahr durch eine Operation entfernt. Am 12.05.1989 wurde ein Tumor an der noch vorhandenen linken Brust festgestellt. Dieser wurde am 20.05.1989 entfernt, und es wurde festgestellt, dass er benign ist. Es gab keinerlei Spuren von bösartigen Erscheinungen mehr.

Fall 8: B. L., weiblich, 1912:

Bei dieser Patientin wurde ebenfalls ein Brustkrebs mit Lymphoma diagnostiziert. Es wurden aber zusätzlich auch Lebermetastasen festgestellt.

20 Am 31.03.1989 wurde mit der Infusionsbehandlung mit der Versuchsinfusion b) begonnen. Diese Behandlung führte zu einer Schmerzlinderung, gleichzeitig entwickelte sich aber eine zunehmend stärker werdende Gelbsucht, sodass die Behandlung am 14.04.1989 abgebrochen wurde. Die Patientin ist am 25 29.04.1989 verstorben.

Fall 9: H. F., männlich, 1926:

Der Patient hatte ein invasives ductales Mammakarzinom rechts (pT 4 BG? M0, N0) und eine modifizierte, radikale Mastektomie rechts sowie axilläre Lymphadenektomie am 30 13.02.1987 hinter sich. Eine ergänzende Sonographie des Oberbauches und eine Ganzkörperskelettszintigraphie erbrachten keine Hinweise auf Metastasierung.

Wegen des total fortgeschrittenen Geschehens wurde der Patient einer Thoraxwandbestrahlung unterworfen, zu der der Patient nach der 5. Bestrahlung nicht mehr erschien. Für den 35 Lymphknoten bestand eine günstige Prognose (04.04.1987). In

- 23 -

einer Röntgenuntersuchung vom 18.08.1987 war ein ausgedehnter Erguss im rechten Pleuraraum sichtbar, der zu Schmerzen führte. Am 29.09.1987 wurde erstmals ein Verdacht auf Skelettmetastasen geäußert, die dann zu Schmerzen im rechten
5 Brustraum, Schmerzen im Bereich der Lendenwirbelsäule und der linken Hüfte führten.

Am 03.10.1987 wurde mit der Infusionstherapie mit Infusionslösung a) begonnen, zunächst in der Wohnung, dann ab 05.10.1987 täglich in der Ordination. Am 07.10.1987 wurde Me-
10 tastasenbefall der Lendenwirbelsäule bestätigt. Man fand multiple, kleinste osteolytische Destruktionsherde in nahezu allen Lendenwirbelkörpern. Weitere multiple, kleinfleckige osteolytische Destruktionsherde im Bereich beider Femurköpfe sowie Schenkelhäuse. Die Infusionen wurden trotzdem weiterge-
15 geben. Diese gaben ihm das allgemein Fehlende zur Wiederbelebung des Stoffwechsels und Änderung des Allgemeinempfindens. Bis zum 19.10. bekam er 11 Infusionen. Dann wurde die Therapie wegen Verwirrheitszuständen und der Gefahr von Spontanfrakturen eingestellt. Am 26.10. wurde das Vorhandensein von
20 Gehirnetastasen bestätigt. Am 30.10.1987 verstarb der Patient.

Fall 10: K. R., männlich, 1925:

Der Patient hatte ein inoperables Bronchialkarzinom im rechten Unterlappen, Probatoria, massiven Lymphknotenbefall
25 im gesamten Mediastinum (Mittelfell) und Infiltration in das Pericard (Herzbeutel) und in die Speiseröhre (Oesophagus). Der Patient kam von der Thoraxstation.

Infusionsbeginn: 11.08.1987 mit Infusionslösung b), BSG 75/115, 3,0 Mio Ery und 10,5 Hb. Es bestanden beim Patienten
30 multiloculäre Schmerzen, er bekam Temgesic. Auch Muskelkrämpfe machten ihm zu schaffen.

Am 24.08., nach der 8. Infusion, ging es dem Patienten nach seiner Aussage super. Ob sich die diversen Metastasen zurückzubilden begannen, wurde nicht untersucht, da nach der bisherigen Kürze der Therapie noch kaum eine Rückbildung erwartet
35 werden konnte. Die Infusionen wurden fortgesetzt, bis zum

- 24 -

07.09.1987, das sind 19 Infusionen. Auf Wunsch der Angehörigen wurde die Infusionstherapie abgebrochen und der Patient in das Krankenhaus der Barmherzigen Brüder gebracht, wo er bereits am 23.09.1987 verschied. Das spricht dafür, dass sich
5 durch die Infusionstherapie das Allgemeinbefinden verbessert hat, aber der massive Befall der Umgebung des Krankheitsherdes, nämlich der Lymphknoten und des Mediastinums, kaum oder gar nicht angesprochen hatte, als die Infusionstherapie abgebrochen wurde.

10 Diskussion der Fallbeispiele:

Die 6 Fallbeispiele des Teiles I ergaben in allen Fällen einen erstaunlichen Erfolg, da es sich ausschließlich um aus-therapierte Patienten handelte und daher ein fortgeschrittener Prozess mit häufigen, verschiedenen Metastasen vorlag.

15 Betrachtet man z. B. den Fall 1 einer Patientin, die schon 1975 wegen eines Mammakarzinoms operiert worden war und ab 2002 Zeichen eines Rückfalles in Form einer Pleuritis carcinomatosa zeigte, der dann sehr rasch das Auftreten von Lebermetastasen und ossären Metastasen folgte, die durch keine
20 Chemotherapie bekämpft werden konnten, war der Fall dieser Patientin als sehr ernst anzusehen. Alle diese bereits massiven Merkmale der fortgeschrittenen Erkrankung wurden jedoch durch die 1 Monat dauernde Infusionsbehandlung gemäß der vorliegenden Erfindung so intensiv bekämpft, dass bei Aufnahme
25 eines Tomogrammes im Rahmen der Untersuchung nach Therapie nicht nur ein Befall der Lymphknoten, sondern sowohl die Lebermetastasen als auch die multiplen Knochenmetastasen im Stammskelett nicht mehr feststellbar waren. Dementsprechend waren auch die Mobilität und das Allgemeinbefinden sehr gut.
30 Diese Patientin wäre jedoch mit einer Therapie gemäß der EP 326.826 B1 nicht zu retten gewesen, weil diese Lösung weder Leber- noch Knochenmetastasen angreift (siehe dazu Fall 8).

Die gleiche Situation ist auch im Falle von Knochenmetastasen, die durch die Infusion gemäß EP 326.826 B1 nicht angegriffen werden, vorhanden. Das sieht man deutlich im Fall 9,

- 25 -

wo man längere Zeit der Meinung war, dass keine Knochenmetastasen vorliegen. Dadurch wurde auch eine Infusionsbehandlung erst begonnen, als man vermutete, dass doch Knochenmetastasen gebildet worden sind. Die Infusionsbehandlung wurde 4 Tage
5 vor der Diagnose, dass in der Lendenwirbelsäule Knochenmetastasen vorhanden sind, begonnen. Trotz der weiter durchgeführten Infusionstherapie breiteten sich die Knochenmetastasen sehr rasch weiter aus. Erst 7 Tage vor dem Tod des Patienten wurde die Infusionstherapie eingestellt. Der behandelnde Arzt
10 hatte diese Therapie nur verlängert, damit das Allgemeinempfinden besser wird. Dass die Knochenmetastasen nicht bekämpft werden können, war ihm offenbar klar.

Die Tatsache, dass mit der erfindungsgemäßen Lösung Leber- und Knochenmetastasen bekämpft und sogar entfernt werden können, was für die bekannte Lösung nicht zutrifft, beschränkt
15 sich nicht auf das Mammakarzinom, wie im Fall 6 an Bronchialkrebs gezeigt worden ist. Im Vergleich dazu konnte im Fall 10 am Patienten, der auch ein Bronchialkarzinom hatte, gezeigt werden, dass auch in diesem Fall die Infusionstherapie gemäß
20 EP 326.826 B1 nur das Allgemeinbefinden verbesserte, den massiven Befall der Umgebung des Krankheitsherdes aber nicht aufhalten oder gar beseitigen konnte.

- 26 -

PATENTANSPRÜCHE:

1. Mittel mit zerstörender Wirkung auf maligne Tumore, das als Wirkstoffe alpha-Ketoglutar Säure oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze und mindestens eine in enzymunabhängiger Reaktion zur Azomethinbildung befähigte Verbindung aus der Gruppe 5-Hydroxymethylfurfural, Dehydroascorbinsäure, Maltol und Vanillin umfasst, wobei vorzugsweise das Masseverhältnis der Ketoglutar Säure zu der mindestens einen zur Azomethinbildung befähigten Verbindung größer als 1:1, insbesondere 2:1 bis 12:1, ist, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Mittel als weitere Wirkstoffe N-Acetyl-seleno-L-methionin und N-Acetyl-L-methionin enthält, wobei Letzteres im Überschuss gegenüber Ersterem vorliegt.
2. Mittel nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Masseverhältnis von alpha-Ketoglutar Säure zu N-Acetyl-seleno-L-methionin 100:1 bis 20000:1, vorzugsweise 500:1 bis 10000:1, beträgt.
3. Mittel nach Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Masseverhältnis von N-Acetyl-L-methionin zu N-Acetyl-seleno-L-methionin 20:1 bis 300:1, vorzugsweise 50:1 bis 100:1 beträgt.
4. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, dass es zusätzlich Glucose, Fructose oder ein Gemisch derselben enthält.
5. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, dass die zur Azomethinbildung befähigte Verbindung 5-Hydroxymethylfurfural ist.
6. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, dass es in wässriger Lösung vorliegt und dass das N-Acetyl-seleno-L-methionin in einer Menge von 1,4-2,3 mg/l und das N-Acetyl-L-methionin in einer Menge von 70-230 mg/l vorliegt.

- 27 -

7. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet**, dass es Elektrolyte aus der Gruppe Natrium oder Kalium enthält.
8. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, dass es intravenös verabreichbar ist und dass
5 der pH-Wert 4-6 beträgt.
9. Mittel nach den Ansprüchen 4, 5, 6, 7 und 8, **dadurch gekennzeichnet**, dass alpha-Ketoglutar säure in einer Kon-
10 zentration von 3-20 g/l, 5-Hydroxymethylfurfural in einer Konzentration von 1-3 g/l, Glucose in einer Konzentration von 20-100 g/l, Natriumionen in einer Konzentration von 60-160 mmol/l und Kaliumionen in einer Konzentration von 15-40 mmol/l vorliegt.
10. Mittel nach Anspruch 9, **dadurch gekennzeichnet**, dass
15 alpha-Ketoglutar säure in einer Konzentration von 6-16 g/l, 5-Hydroxymethylfurfural in einer Konzentration von 1-2,5 g/l, Glucose in einer Konzentration von 20-50 g/l, Natriumionen in einer Konzentration von 70-160 mmol/l und Kaliumionen in einer Konzentration von 20-
20 40 mmol/l vorliegt.
11. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 5 oder 7, **dadurch gekennzeichnet**, dass es in fester oder flüssiger, oral oder rektal zu verabreichender Darreichungsform vorliegt, die die Ketoglutar säure zumindest zum Teil in Form ihrer
25 Mono-Natrium- oder Mono-Kaliumsalze enthält.
12. Mittel nach Anspruch 11, **dadurch gekennzeichnet**, dass es Verdünnungs- und/oder Streckmittel und/oder zur Geschmacksverbesserung Disaccharide, insbesondere Staubzucker, enthält.
- 30 13. Mittel nach Anspruch 11 oder 12, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Dosierungseinheiten 3-9 g alpha-Ketoglutar säure, 0,5-1,5 g 5-Hydroxymethylfurfural, 1,4-2,3 mg N-Acetylseleno-L-methionin und 70-230 mg N-acetyl-L-methionin enthalten.
- 35 14. Verfahren zur Herstellung eines Mittels in einer zur intravenösen Verabreichung geeigneten Form nach einem der

- 28 -

- 5 Ansprüche 8 bis 10, **dadurch gekennzeichnet**, dass die
alpha-Ketoglutar säure bei erhöhter Temperatur in destil-
liertem, durch Begasen sauerstoffarm gemachtem Wasser ge-
löst wird, die so erhaltene Lösung nach etwaigem Zusatz
10 von Glucose oder Fructose durch den Zusatz von Alkalien,
nicht aber von Ammoniak oder Amin en, auf einen pH-Wert
von etwas über 4 eingestellt wird, und dieser Mischung
dann das N-Acetyl-seleno-L-methionin, das N-Acetyl-L-
methionin und die zur Azomethinbildung befähigte Verbin-
10 dung zugesetzt werden.
15. Verfahren zur Herstellung von zur oralen oder rektalen
Verabreichung geeigneten Präparaten nach einem der An-
sprüche 11 bis 13, **dadurch gekennzeichnet**, dass zur Ein-
15 stellung eines pH-Wertes von 3-6 die Ketoglutar säure ent-
weder zum Teil oder zur Gänze in Form ihres Monosalzes
mit Natrium und/oder Kalium eingesetzt und mit Streckmit-
teln und gewünschtenfalls auch mit Disacchariden gemischt
wird, worauf der Mischung die zur Azomethinbildung befä-
20 higte Substanz, das N-Acetyl-seleno-L-methionin und das
N-Acetyl-L-methionin zugesetzt werden, worauf die Mi-
schung in die gewünschte Darreichungsform, insbesondere
in ein Trinkgranulat, in Tabletten oder in eine Spülung,
übergeführt wird.
- 25 16. Mittel gemäß einem der Ansprüche 1 bis 13 als Arzneimit-
tel.
17. Verwendung der in den Ansprüchen 1-11 genannten Stoffe
zur Herstellung eines Arzneimittels gegen maligne Tumore.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/50712

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 A61K31/194 A61K31/341 A61K31/351 A61K31/05 A61K31/198
 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
 Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 IPC 7 A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
 EPO-Internal, EMBASE, PAJ, WPI Data, BIOSIS, PASCAL, FSTA

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 006 551 A (GROKE KARL ET AL) 9 April 1991 (1991-04-09) the whole document ---	1-17
A	DE 35 42 309 A (CARDONA FEDERICO DR) 4 June 1987 (1987-06-04) page 2, line 1-38 page 5, line 22-30,53-59 page 6, line 24-27,58-61 ---	1-17
A	WO 00 67762 A (ANTICANCER INC) 16 November 2000 (2000-11-16) page 1, line 5-11,13,14,23-26 page 2, line 13-16 --- -/--	1-17

Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
E earlier document but published on or after the international filing date	*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	*&* document member of the same patent family
P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 17 February 2004	Date of mailing of the international search report 04/03/2004
--	---

Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Houyvet, C
--	---

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/50712

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>KARNBROCK W ET AL: "A new efficient synthesis of acetyltelluro- and acetylselenomethionine and their use in the biosynthesis of heavy-atom protein analogs" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY 1996 UNITED STATES, vol. 118, no. 4, 1996, pages 913-914, XP002270592 ISSN: 0002-7863 cited in the application page 913, column 1, paragraphs 1,2; figure 1</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/50712

Patent document cited in search report	A	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5006551	A	09-04-1991	AT 393221 B	10-09-1991
			AT 21888 A	15-02-1991
			AT 74006 T	15-04-1992
			DE 58901002 D1	30-04-1992
			DK 47089 A	15-09-1989
			EP 0326826 A1	09-08-1989
			ES 2033021 T3	16-07-1996
			JP 1226810 A	11-09-1989
DE 3542309	A	04-06-1987	DE 3542309 A1	04-06-1987
WO 0067762	A	16-11-2000	AU 4711100 A	21-11-2000
			CA 2372992 A1	16-11-2000
			EP 1176968 A2	06-02-2002
			JP 2002544166 T	24-12-2002
			WO 0067762 A2	16-11-2000
			US 2003045496 A1	06-03-2003
			US 6653278 B1	25-11-2003

INTERNATIONALE RESEARCHENBERICHT

Internationale Aktenzeichen
PCT/EP 03/50712

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 7 A61K31/194 A61K31/341 A61K31/351 A61K31/05 A61K31/198
 A61P35/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE
 Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 IPK 7 A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
 EPO-Internal, EMBASE, PAJ, WPI Data, BIOSIS, PASCAL, FSTA

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 5 006 551 A (GROKE KARL ET AL) 9. April 1991 (1991-04-09) das ganze Dokument ---	1-17
A	DE 35 42 309 A (CARDONA FEDERICO DR) 4. Juni 1987 (1987-06-04) Seite 2, Zeile 1-38 Seite 5, Zeile 22-30, 53-59 Seite 6, Zeile 24-27, 58-61 ---	1-17
A	WO 00 67762 A (ANTICANCER INC) 16. November 2000 (2000-11-16) Seite 1, Zeile 5-11, 13, 14, 23-26 Seite 2, Zeile 13-16 ---	1-17

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
17. Februar 2004	04/03/2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Houyvet, C
---	---

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>KARNBROCK W ET AL: "A new efficient synthesis of acetyltelluro- and acetylselenomethionine and their use in the biosynthesis of heavy-atom protein analogs" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY 1996 UNITED STATES, Bd. 118, Nr. 4, 1996, Seiten 913-914, XP002270592 ISSN: 0002-7863 in der Anmeldung erwähnt Seite 913, Spalte 1, Absätze 1,2; Abbildung 1</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-17

INTERNATIONALER RESEARCH REPORT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationale Patentzeichen

PCT/EP 03/50712

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US 5006551	A	09-04-1991	AT	393221 B	10-09-1991
			AT	21888 A	15-02-1991
			AT	74006 T	15-04-1992
			DE	58901002 D1	30-04-1992
			DK	47089 A	15-09-1989
			EP	0326826 A1	09-08-1989
			ES	2033021 T3	16-07-1996
			JP	1226810 A	11-09-1989

DE 3542309	A	04-06-1987	DE	3542309 A1	04-06-1987

WO 0067762	A	16-11-2000	AU	4711100 A	21-11-2000
			CA	2372992 A1	16-11-2000
			EP	1176968 A2	06-02-2002
			JP	2002544166 T	24-12-2002
			WO	0067762 A2	16-11-2000
			US	2003045496 A1	06-03-2003
US	6653278 B1	25-11-2003			
