

(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  
30. Dezember 2021 (30.12.2021)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2021/259423 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation:

*A61K 31/51* (2006.01)      *A61P 31/04* (2006.01)  
*A61K 45/06* (2006.01)      *A61P 31/10* (2006.01)  
*A61P 1/00* (2006.01)        *A61P 31/12* (2006.01)  
*A61P 9/10* (2006.01)        *A61P 37/06* (2006.01)  
*A61P 19/02* (2006.01)      *A61P 41/00* (2006.01)  
*A61P 25/28* (2006.01)      *A61P 43/00* (2006.01)  
*A61P 29/00* (2006.01)      *A61K 41/00* (2020.01)  
*A61P 31/00* (2006.01)

SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN,  
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,  
GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST,  
SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ,  
RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ,  
DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT,  
LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI,  
SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,  
GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE2021/100528

(22) Internationales Anmeldedatum:  
21. Juni 2021 (21.06.2021)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
10 2020 116 980.9  
27. Juni 2020 (27.06.2020) DE

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eingehen (Regel 48 Absatz 2 Buchstabe h)

(71) Anmelder: TAVARGENIX GMBH [DE/DE]; Reißstraße  
1, 64319 Pfungstadt (DE).

(72) Erfinder: COY, Johannes F.; Dr.-Euteneuer-Str. 13,  
63512 Hainburg (DE). SCHIERL, Ralf; Heinrich-Delp-  
Str. 173b, 64297 Darmstadt-Eberstadt (DE).

(74) Anwalt: RUDOLPH, Ulrike; Patentanwaltskanzlei, In der  
Schanz 10, 69198 Schriesheim (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,  
AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY,  
BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DJ, DK, DM, DO,  
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,  
HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN,  
KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD,  
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO,  
NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW,

(54) Title: USE OF COENZYME ANTAGONISTS IN ORDER TO SLOW DOWN A METABOLIC PROCESS

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON CO-ENZYM-ANTAGONISTEN ZUR STOFFWECHSELVERLANGSAMUNG

(57) Abstract: The invention relates to the use of at least one inhibitory structural analog or inhibitory functional analog of a coenzyme (such as thiamine for example) of an enzyme group, the enzyme members of which catalyze anabolic and/or catabolic and/or energy-releasing metabolic reactions that are of essential significance for the functionality of the overall metabolism of cells, in particular mammalian cells. The invention is used to treat patients in order to produce a general successive (in particular also continuous) slowing down of the metabolic processes of endogenous cells and exogenous cells in the body of the patient and thus achieve a slowing down of disease-causing processes in particular.

(57) Zusammenfassung: Die Verwendung von wenigstens einem inhibitorischen Struktur analogon oder inhibitorischen Funktionsanalogon eines Co-Enzyms (wie z.B. Thiamin) einer Enzymgruppe, deren Enzymmitglieder anabole und/oder katabole und/oder energiefreisetzende Stoffwechselreaktionen mit essentieller Bedeutung für die Funktionsfähigkeit des Gesamtstoffwechsels von Zellen, insbesondere Säugerzellen, katalysieren, wird zur Behandlung von Patienten eingesetzt, um eine generelle sukzessive (insbesondere auch stufenlose) Verlangsamung der Stoffwechselprozesse von körpereigenen und körperfremden Zellen im Körper des Patienten zu bewirken und damit insbesondere eine Verlangsamung krankmachender Prozesse zu erreichen.



WO 2021/259423 A1

## Verwendung von Co-Enzym-Antagonisten zur Stoffwechselferlangsamung

### Beschreibung

5 Die Erfindung betrifft die Verwendung von wenigstens einem inhibitorischen Strukturanalogon oder inhibitorischen Funktionsanalogon eines Co-Enzyms (wie z.B. Thiamin) einer Enzymgruppe, deren Enzymmitglieder anabole und/oder katabole und/oder energiefreisetzende Stoffwechselreaktionen mit essentieller Bedeutung für die Funktionsfähigkeit des Gesamtstoffwechsels von Zellen, insbesondere Säugerzellen, katalysieren, zur Behandlung von  
10 Patienten zwecks genereller sukzessiver (insbesondere auch stufenloser) Verlangsamung der Stoffwechselprozesse von körpereigenen und körperfremden Zellen im Körper des Patienten.

Jede Krankheit eines Patienten ist ein Prozess. Je schneller dieser Prozess abläuft/fortschreitet, desto weniger Zeit bleibt für lindernde oder heilende Therapien (therapeutische Maßnahmen/  
15 therapeutische Eingriffe). Prozesse, die den Körper schädigen, können durch die Schäden, die in einer bestimmten Zeiteinheit geschehen, charakterisiert werden. Je höher die Schäden pro Zeiteinheit, desto gravierender sind in der Regel die Schäden insgesamt.

Neben dem Ausmaß der den Körper schädigenden Prozesse ist es auch die Geschwindigkeit  
20 der den Körper schädigenden Prozesse, die über die Schwere der Erkrankung und den Tod des Patienten entscheidet. Oftmals ist die Geschwindigkeit sogar der entscheidende Faktor, ob den Körper schädigende Prozesse tödlich verlaufen.

Bei durch Bakterien oder Viren verursachten Erkrankungen ist das exponentielle  
25 Wachstum/Vermehrung der Bakterien oder Viren pro Zeiteinheit ausschlaggebend für den Schweregrad des Krankheitsverlaufs. Immer wieder aktuelle Beispiele sind hier Viruserkrankungen, die Grippe oder grippeähnliche Erkrankungen oder wie zuletzt die Covid-19-Erkrankung verursachen, oder Bakterieninfektionen, die eine Sepsis auslösen. Dringen Bakterien oder Pilze in den Blutkreislauf ein, so können diese oder von ihnen freigesetzte  
30 Substanzen oder giftig wirkende Substanzen (Toxine) schwere Erkrankungen wie eine Blutvergiftung auslösen, die tödlich verlaufen können. Fatalerweise verlaufen eigentlich erfolgreiche Antibiotikatherapien, die dazu geeignet sind, die Bakterien im Körper abzutöten, manchmal tödlich, weil die bei der Abtötung freigesetzten Toxine (z.B. Endotoxine), Reaktionen auslösen, die zum Tod des Patienten führen können. Es ist daher wichtig in Betracht

zu ziehen, dass nicht nur die Bakterien abtötende Wirkung, sondern auch die Folgen, die das Abtöten der Bakterien auslösen, zu beachten sind. So löst das Endotoxin, das von abgetöteten und dann zerfallenden Bakterien freigesetzt wird z.B. Fieberschübe aus. Freigesetzte Toxine können letztendlich eine akute Sepsis auslösen, die innerhalb von kurzer Zeit zum Organversagen und Tod des Patienten führt. Auch langsame, über Wochen sich hinziehende Prozesse können zu septischen Komplikationen führen, die den Tod des Patienten auslösen können. Neben der eigentlichen Antibiotikatherapie ist es daher sinnvoll, therapeutische Maßnahmen zu ergreifen, die die Folgen der Antibiotikatherapie und der dadurch ausgelösten Toxinfreisetzung adressieren. Die negativen Folgen der Toxinfreisetzung sollten kontrolliert und derart gehemmt werden, dass es zu keinen septischen Komplikationen oder einer Sepsis kommt und der Patient damit vor schwerwiegenden oder/und tödlichen Folgen bewahrt wird. Übersteigt die Toxinmenge einen Schwellenwert, so sind die Folgen der Toxinwirkung für den Körper nicht mehr zu kompensieren und der Patient stirbt. Da die Toxinmenge bei einer Bakterieninfektion mit der Bakterienmenge korreliert, ist die Bakterienvermehrung wesentlich mitverantwortlich für die Höhe der freigesetzten Toxinmenge und mitbestimmend für das Risiko des Patienten, aufgrund der Toxinwirkung zu sterben. Eine generelle Verlangsamung des Bakterienwachstums im Körper ist damit ein Ansatzpunkt, die Toxinmenge und damit auch die Wahrscheinlichkeit, an der Toxinmenge zu versterben, so zu beeinflussen, dass der Patient eine höhere Wahrscheinlichkeit hat, zu überleben.

Des Weiteren ist eine Antibiotikatherapie, die erfolgreich die Bakterien abtötet, auch der Grund für den Misserfolg der Therapie, da die durch die Abtötung der Bakterien freigesetzten Toxinmengen zu septischen Komplikationen und einer Sepsis führen können. Da Toxine wie das Endotoxin über toll-like Rezeptoren und/oder inflammatorische Signalwege ihre gefährlichen Wirkungen ausüben, kann durch eine Hemmung dieser toll-like Rezeptoren oder inflammatorischen Signalwege die gefährliche Toxinwirkung gehemmt werden. Dies ermöglicht, die eigentliche Antibiotikatherapie sicherer und erfolgreicher zu machen, indem die Wirkung der Toxine über die Hemmung der damit verknüpften Signalwege gehemmt wird.

Auch bei Erkrankungen mit immunologischen und/oder überschießenden Entzündungsreaktionen und Entzündungssymptomen und bei Autoimmunerkrankungen ist die Vermehrung von Entzündungszellen und/oder von Zellen des Immunsystems pro Zeiteinheit mit ausschlaggebend für den Schweregrad des Krankheitsverlaufs. Praxisrelevante Beispiele hierfür sind Rheumaschübe bei Patienten mit rheumatoider Arthritis oder wiederkehrende MS-Schübe bei Patienten mit der rezidivierend-remittierenden Form der Multiplen Sklerose.

In all diesen Fällen würde es dem Patienten und den behandelnden Ärzten helfen, wenn die Zellproliferation der Immunzellen, die schnell proliferieren oder von (fast) allen Immunzellen vorübergehend verlangsamt werden könnte, um Zeit zu gewinnen, sei es für eine gezielte therapeutische Behandlung oder für die Mobilisierung der körpereigenen Abwehrkräfte des Patienten.

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, dieses Bedürfnis zu befriedigen.

10 Eine Lösung dieser Aufgabe besteht in der Bereitstellung von wenigstens einem inhibitorischen Struktur analogon oder inhibitorischen Funktionsanalogon eines Co-Enzyms (wie z.B. Thiamin) einer Enzymgruppe, deren Enzymmitglieder anabole, und/oder katabole und/oder energiefreisetzende Stoffwechselreaktionen mit essentieller Bedeutung für die Funktionsfähigkeit des Gesamtstoffwechsels von Säugerzellen, (vorzugsweise auch von  
15 Bakterienzellen oder anderen sich im Organismus eines Säugers befindlichen Lebewesen) katalysieren, zur Anwendung bei der Behandlung eines Patienten zwecks einer generellen sukzessiven (insbesondere auch stufenlosen) Drosselung/Verlangsamung/Abbremsung der anabolen, katabolen und energieliefernden Stoffwechselprozesse der (d.h. prinzipiell aller oder nahezu aller) Zellen im Körper des Patienten (d.h. der körpereigenen und auch der  
20 körperfremden Zellen im Patientenkörper).

Hierdurch werden zum einen gesunderhaltende und krankmachende Prozesse zeitgleich so verlangsamt, dass ein Zeitgewinn generiert wird. In der gewonnenen Zeit kann der Patientenorganismus selbst auf krankmachende Prozesse reagieren, und/oder die  
25 krankmachenden Prozesse im Patientenkörper sind so verlangsamt, so dass die Schadenshöhe pro Zeitintervall derart reduziert ist, dass die Schäden für den Patientenorganismus insgesamt geringer sind und/oder mehr Zeit für das Auffinden von Therapien mit guten Erfolgsaussichten zur Verfügung steht. Der Zeitgewinn kann auch dazu genutzt werden, die Wirkung von Therapien und/oder deren Nebenwirkungen so zu reduzieren, dass die Nebenwirkungen  
30 geringer sind. Letzteres ist insbesondere dann von Vorteil, wenn es sich um eine grundsätzlich erfolgreiche Therapie handelt. Wird beispielsweise die negative Wirkung der bei der erfolgreichen Abtötung von Bakterien freigesetzten Toxine (z.B. Endotoxin) gehemmt, weil Signalwege, die bei der Toxinwirkung eine Rolle spielen, unspezifisch durch die Stoffwechselverlangsamung generell gehemmt werden, wird die Therapie insgesamt noch

erfolgreicher. Die Drosselung/Verlangsamung/Abbremsung der Stoffwechselprozesse führt außerdem zu einer Absenkung des Schwellenwertes für ein Absterben bei den Zellen.

5 Die Verlangsamung des Zellstoffwechsels kann bis hin zur kompletten Stoffwechselblockade erfolgen. Dauer und/oder Menge der applizierten Wirkstoffmenge sind so zu wählen, dass die meisten der gesunden Zellen nach Aufhebung der Stoffwechselverlangsamung ihren Stoffwechsel wieder aktivieren können und keinen dauerhaften Schaden nehmen, oder dass die dauerhaften Schäden in Anbetracht des Therapieerfolges tolerabel sind.

10 Der Ausdruck "Co-Enzym einer Enzymgruppe" bedeutet hier im Kontext: Alle Enzyme dieser Gruppe (die sogenannten "Enzymmitglieder") benötigen dieses Co-Enzym zwingend zur Ausübung ihrer katalytischen Aktivität –; oder mit anderen Worten: bei allen Enzymen dieser Gruppe ist dieses Co-Enzym für die Ausübung ihrer katalytischen Aktivität unerlässlich.

15 Der Ausdruck "inhibitorisches Struktur analogon" des Co-Enzyms – oder kurz "Co-Enzym-Antagonist" - steht hier für ein strukturelles Analogon des Co-Enzyms, das anstelle des Co-Enzyms an das betreffende Enzym bindet und dessen katalytische Aktivität (die Enzymaktivität) inhibiert (hemmt).

20 Der Ausdruck "inhibitorisches Funktionsanalogon" des Co-Enzyms steht hier für eine Substanz, die zwar keine Struktur analog zum Co-Enzyms aufweist, aber in der Lage ist, dessen Platzes im/am Enzym einzunehmen und/oder aufgrund einer Interaktion mit dem Co-Enzym dessen Wirkung und damit die Wirkung des betreffenden Enzyms funktionell zu inhibieren.

25 Im Folgenden steht der Ausdruck "inhibitorisches Co-Enzym-Analogon" für ein erfindungsgemäßes inhibitorisches Struktur analogon und/oder ein inhibitorisches Funktionsanalogon eines Co-Enzyms gemäß der beiden vorstehend gegebenen Definitionen.

30 Im Folgenden steht die Abkürzung "GSSV" für die Formulierung "generelle, sukzessive (insbesondere bei Bedarf auch stufenlose) Stoffwechselverlangsamung", wobei unter Stoffwechselverlangsamung die Verlangsamung (bzw. Drosselung bzw. Abbremsung) von anabolen, und/oder katabolen und/oder energieliefernden und für die Existenz von Säugerzellen unerlässlichen Stoffwechselprozessen zu verstehen ist.

Der im Folgenden verwendete Begriff "Dosierungsschema" (Synonyme: Dosierungsregime, Verabreichungsschema) bedeutet hier im Kontext die geplante Abfolge der Einzeldosen (Synonyme: Verabreichungsmengen, Einzelgaben) eines Arzneimittels mit Angabe der Zeitabstände zwischen den Dosen, der Höhe (Menge) der jeweils einzunehmenden Einzeldosis, der Dauer der Behandlungsphase(n), und der Angabe, wie und in welcher Formulierung (Darreichungsform) der Wirkstoff bzw. das Arzneimittel einzunehmen ist.

Der Begriff "Zielgerichtete Krebstherapie" oder kurz "Zielgerichtete Therapie" (englisch: targeted therapies) steht hier im Kontext für eine medikamentöse Krebstherapie, bei der ein oder mehrere Wirkstoffe verabreicht werden, die auf definierte tumorspezifische Zielstrukturen der Tumorzellen ausgerichtet sind. Diese definierten Zielstrukturen umfassen z.B. Rezeptoren oder Enzyme der Tumorzellen. Zu den Wirkstoffen, die hier im Kontext auch als "zelltypspezifische Wirkstoffe" bezeichnet werden, zählen z.B. Antikörper (z.B. Anti-EGFR) oder anders gestaltete Eiweißstrukturen (z.B. Hormonantagonisten oder lösliche Rezeptoren für Signalmoleküle), Hormone, Derivate von Hormonen, Substanzen, die Signale weiterleiten oder hemmen (z.B. immunmodulierend wirkende Substanzen), und sogenannte "Small Molecules" (z.B. Tyrosinkinasehemmer wie Sorafenib, Imatinib u.a.).

Der Kern der Erfindung besteht in der Angabe eines völlig neuen Weges der Therapie von Krankheiten, der dadurch gekennzeichnet ist, dass der Metabolismus des Erkrankten gezielt gehemmt und damit insgesamt verlangsamt wird, um im Körper stattfindende Prozesse, die direkt oder indirekt schädigend sind, zu verlangsamen. Diese neue Therapieform wird im Folgenden als GSSV-Therapie bezeichnet.

Die erfindungsgemäße Anwendung und die damit bewirkte (herbeigeführte) GSSV unterscheiden nicht zwischen gesunden und entarteten Zellen und auch nicht zwischen körpereigenen und körperfremden Zellen im Körper des Patienten. Zu den körperfremden Zellen zählen insbesondere Prokaryonten wie Bakterien, einzellige oder mehrzellige Eukaryonten wie Pilze, parasitäre Flagellaten oder Würmer, und auch infektiöse organische Strukturen, die Säugetierzellen für ihre Vermehrung nutzen, wie z.B. RNA-Viren oder DNA-Viren.

Über das Dosierungsregime (Zeitintervalle und Menge des verabreichten Arzneimittels) kann die Stärke und Dauer der Stoffwechselhemmung praktisch beliebig und insbesondere auch

stufenlos variiert und zielgenau gesteuert werden. Das heißt: die Bereitstellung von essenziell wichtigen Substraten, die für nachgelagerte spezifische Enzymreaktionen notwendig sind, wird prinzipiell in allen Zellen des Patientenkörpers (d.h. sowohl in den gesunden und gegebenenfalls in den entarteten Körperzellen des Patientenorganismus als auch in im Körper vorhandenen Bakterienzellen, Pilzzellen oder den Zellen von Parasiten oder Kommensalen) über einen vorbestimmten begrenzten Zeitraum gehemmt. Dieser Zeitraum ist so ausgewählt bzw. bemessen, dass keine (oder nur geringfügige) irreversiblen schädigenden Effekte in körpereigenen gesunden Zellen bewirkt werden, und dass nach Beendigung der Stoffwechselhemmung (durch Absetzen des erfindungsgemäßen Medikaments bzw. der Verabreichung des funktionell wirksamen Co-Faktors) vor allem die gesunden Körperzellen des Patienten ihren Stoffwechsel wieder verstärken (hochfahren), alle enzymatischen Prozesse in vollem Umfang wieder durchgeführt werden können und die große Mehrzahl der gesunden Körperzellen keine dauerhaften Schädigungen erleidet (davonträgt).

Im Verlauf der dieser Erfindung zugrundeliegenden Experimente wurde überraschenderweise gefunden, dass das inhibitorische Thiaminanalogen B-OT bei Hunden und Menschen in deutlich geringerer Konzentration die gewünschte Wirkung entfaltet als bei Ratten und Mäusen. Setzt man die bei Ratten und Mäusen (also Nagetieren) angewendeten Mengen an B-OT (Menge pro Kilogramm Körpergewicht) genauso bei Hunden und dem Menschen ein, so reagieren diese sehr viel heftiger und unter Umständen in unerwünscht starkem Ausmaß, was in vielen Fällen zum Tod führte. Die dieser Erfindung zugrunde liegende überraschende Entdeckung besteht insbesondere darin, dass im Vergleich zu den publizierten Mengen, die bei Ratten und Mäusen (Nagetiere) eingesetzt wurden, eine etwa zweihundertfach niedrigere Dosis beim Menschen und Hunden (Nichtnagetiere) eingesetzt werden kann, um schwerwiegende, teilweise tödliche Verläufe zu vermeiden.

Die vorliegende Erfindung stellt ein neues Hilfsmittel zum Schutz vor und zur Bekämpfung sowohl von bereits bestehenden als auch von zukünftig auftretenden und aktuell noch nicht absehbaren Krankheiten dar.

30

Der Körper eines Säugetieres / Menschen stellt letztlich ein System dar, in dem Säugerzellen bzw. humane Zellen in Kontakt zu anderen Lebewesen stehen, und sich alle im Wettkampf um Ressourcen wie Energie für das Überleben befinden. Dabei stellt der Säugerorganismus selbst eine Ressource dar, die das Ziel von vielen ihm umgebenden Lebewesen darstellt. Vor allem

Bakterien, Viren, Einzeller und Parasiten stellen Lebewesen oder sich in Lebewesen vermehrende Vermehrungseinheiten dar, die entweder mit dem Säugorganismus/ menschlichen Organismus in friedlicher Koexistenz leben oder ihm gesundheitlichen Schaden bis hin zum Tod zufügen. Die Evolution hat zu einem ständigen Wettbewerb zwischen Angreifer und Verteidiger geführt, und dadurch eine stetige Verbesserung der Angreifer und der Abweh-  
5 Abweh-  
10 Verlierer in diesem ständigen Wettlauf um Verbesserungen sind im Verlaufe der Evolution ausgestorben, so dass sowohl die heutigen Angreifer als auch die heute lebenden Verteidiger aktuell in einem relativ stabilen Zustand zueinander stehen. Evolutionär gesehen ist diese aktuelle Stabilität aber sehr fragil, da niemand vorhersagen kann, ob Angreifer ganz  
15 neuartige Strategien entwickeln, gegen die die Verteidiger sich künftig nicht wehren können. Aktuell zeigt die Ausbreitung des Coronavirus SARS-COV-2 und die von diesem ausgelöste Erkrankung COVID-19, wie Angreifer sich derart weiterentwickeln können, dass sie neue Wirte befallen, sich dort massiv ausbreiten und neuartige Krankheitsbilder auslösen können. Viele Menschen haben solchen veränderten Angreifern keine ausreichenden  
15 Abwehrmöglichkeiten entgegenzusetzen, so dass sie schwer erkranken oder gar sterben.

Mit der vorliegenden Erfindung ist es möglich, dass unabhängig vom Prinzip, wie ein neuer Angreifer den Säugorganismus/ menschlichen Organismus schädigen wird, die Wirkungen, die ein solcher neuer Krankheitserreger auf den betreffenden Organismus ausübt, so verlangsamt  
20 werden können, dass das Ausmaß der Erkrankung gezielt, sukzessive und bei Bedarf stufenlos verlangsamt und reduziert werden kann. Der zeitliche Verlauf der Erkrankung wird damit gestreckt, so dass der Organismus (bzw. Körper) mehr Zeit hat, darauf zu reagieren, und gleichzeitig wird das Ausmaß der Schäden pro Zeiteinheit reduziert. Damit ist es möglich, das  
25 Ausmaß der Schäden pro Zeiteinheit so zu reduzieren, dass es vom Körper ausgehalten werden kann. Mit anderen Worten: Verlängert man die Zeitachse, in der die Schäden wirken, und vermindert man zeitgleich die Schadensstärke, so kann man erreichen, dass die Schäden derart  
30 reduziert werden, dass sie den Körper insgesamt weniger schädigen. Die Schadenshöhe bzw. Schadensstärke wird dabei so reduziert, dass diese der Körper besser vertragen bzw. besser damit umgehen kann.

Mit diesem Effekt der zeitlichen Ausdehnung der Krankheit bei gleichzeitiger Reduzierung der Schäden wird wertvolle Zeit gewonnen, um testen zu können, welche Therapien dem Patienten helfen. Bis dato kommt es oft vor, dass ein Arzt bei sehr schnellen Krankheitsverläufen innerhalb kurzer Zeit entscheiden muss, welches Medikament er verabreicht oder welche Therapie er anwendet. Die Vermehrung von Bakterien, Parasiten oder Viren im Körper eines

Infizierten kann auf exponentielle Weise verlaufen, so dass extrem wenig Zeit für Entscheidungen gegeben ist. In solchen Fällen gibt es keine Möglichkeit, ein anderes Medikament oder eine andere Therapie beim Patienten zu testen, falls sich die erste Wahl als wirkungslos erweist. Eine Verlangsamung der Vermehrung der Angreifer (z.B. Bakterien, Parasiten oder Viren) im Patientenorganismus verschafft dem Arzt die nötige Zeit, um auszutesten, welches Medikament oder welche Therapie wirksam ist.

Dieser Zugewinn an Zeit, um wirksame Medikamente oder wirksame Therapien identifizieren zu können, die bei dem betroffenen Patienten wirken, stellt einen ganz entscheidenden Vorteil der vorliegenden Erfindung dar. Da die erfindungsgemäße Anwendung an die individuellen Bedürfnisse des Patientenorganismus anpassbar ist, wird erreicht, dass sie bei allen Patienten mit derselben Erkrankung grundsätzlich gleich gut wirkt. Die Verlangsamung des Stoffwechsels des Patienten bietet damit die Möglichkeit, auf individueller Ebene festzustellen, welches Medikament oder welche Therapie bei diesem Patienten, also genau in diesem individuellen Einzelfall wirkt.

Der Zugewinn an Zeit, der durch eine Stoffwechselverlangsamung generiert wird, liefert außerdem den entscheidenden Vorteil, dass dem Körper und seinen Abwehrmechanismen wie z.B. dem Immunsystem mehr Zeit gegeben wird, um die richtige Abwehr gegen Eindringlinge von außen zu finden. So ist die Bildung von Antikörpern durch das menschliche Immunsystem ein stochastischer Prozess, bei dem durch zufällige Rekombinationen von entsprechenden Genen neue Antikörpervarianten gebildet werden. Durch Austestung der Antikörper wird dann bestimmt, welche der Antikörper der Körper produziert, um den Eindringling von außen abzuwehren oder die unerwünschte körpereigene Zelle, z.B. Tumorzelle, zu eliminieren. Da die zufällige Neubildung von Antikörpern und deren Auswahl einen zeitabhängigen Prozess darstellt, sind alle Erkrankungen, die einen sehr schnellen Verlauf nehmen, wie z.B. virale Infektionen mit exponentieller Virusvermehrung im Körper oder bakterielle Infektionen, die ins Blut gelangen und eine Sepsis ausbilden, besonders schwierig vom körpereigenen Immunsystem zu bekämpfen. Oft hat das körpereigene Immunsystem letztlich nicht genug Zeit, um entsprechende Immunantworten zu erzeugen. Mit einer GSSV wird eine Möglichkeit gegeben, sehr schnell verlaufende Viren oder Bakterieninfektionen so zu verlangsamen, dass das körpereigene Immunsystem genug Zeit für eine wirksame Antwort hat, um die Erreger zu bekämpfen.

Aber auch zunächst erfolgreiche Therapien, die zum Beispiel Bakterien im Körper abtöten, können letztlich nicht erfolgreich sein, weil die von den abgetöteten Bakterien freigesetzten Toxine (Endotoxine) negative Wirkungen im Körper des Patienten auslösen, die zum Tod

führen können. Mit einer GSSV wird eine Möglichkeit geschaffen, die negative Wirkung der Toxinfreisetzung so zu hemmen, dass der Körper keine negativen Folgen wie z.B. septische Komplikationen oder eine Sepsis entwickelt. Das heißt, die erfindungsgemäß bewirkte GSSV ist eine Maßnahme, mit der eine wirksame, aber unter Umständen mit schweren/tödlichen  
5 Nebenwirkungen einhergehende Antibiotikatherapie derart verträglich gemacht werden kann, dass sie zum Wohle des Patienten einsetzbar ist.

Auch körpereigene, aber unkontrolliert im Körper wachsende Zellen wie z.B. Tumorzellen, die invasiv wachsen und Metastasen bilden, führen final zu einem exponentiellen Wachstum dieser  
10 aggressiven Tumorstellen (Krebszellen), die dann in der Mehrzahl der Fälle zu einem metabolischen Tod des Krebspatienten führen. Eine GSSV ist in diesen Fällen in der Lage, das Wachstum von metastasierenden Krebszellen so zu verlangsamen, dass ein exponentielles Wachstum verhindert wird, oder ein bereits vorhandenes exponentielles Wachstum dieser Zellen so gehemmt wird, dass diese sich nur noch langsam oder gar nicht mehr vermehren. Die  
15 erfindungsgemäße Anwendung der GSSV stellt einen wesentlichen Unterschied zu bisherigen Therapieansätzen in der Onkologie dar, weil sie nicht in einer spezifisch auf die unerwünschten Zellen (Krebszellen) ausgerichteten Therapie besteht, sondern eine unspezifische Hemmung des Stoffwechsels aller körpereigenen Zellen bezweckt und bewirkt. Die GSSV und ihre Anwendung im Bereich Onkologie stellen damit einen primär nicht kurativen, sondern  
20 palliativen Ansatz dar, der dem Krebspatienten vor allem mehr Lebenszeit verschafft und dies ohne die Qualität seines Lebens einzuschränken, da im Gegensatz zu üblichen Krebstherapien keine oder nur geringe Nebenwirkungen von der GSSV ausgehen.

In einer bevorzugten Ausführungsform ist das inhibitorische Struktur analogon oder  
25 inhibitorische Funktions analogon ein inhibitorisches Thiamin analogon – im folgenden auch Thiamin-Antagonist genannt –, insbesondere Oxythiamin und/oder Benfo-Oxythiamin und/oder ein Benfo-Oxythiamin-Analogon und/oder ein Benfo-Oxythiamin-Derivat.

Die Begriffe "inhibitorische Thiamin analoge", im Singular "inhibitorisches Thiamin analogon"  
30 und Thiamin-Antagonist(en) stehen hier für eine (jede) Substanz, die (i) vorzugsweise zu den Small Molecules (Small Compounds) zählt, d.h. zu den organischen Verbindungen mit einem Molekulargewicht unter 900 Dalton, die einen biologischen Prozess beeinflussen, und die vorzugsweise zudem (ii) entweder (a) ein Struktur analogon von Thiamin ist, insbesondere ein Thiamin-Derivat, das die Enzymaktivität von Thiamin-abhängigen Enzymen hemmt, oder (b)

ein Funktionsanalogon von Thiamin ist, insbesondere ein Wirkstoff, der keine Analogie zur Thiamin-Struktur aufweist, aber die Wirkung von Thiamin funktionell hemmt, indem er entweder mit Thiamin in Konkurrenz zur Bindung am Thiamin-abhängigen Enzym steht, oder die Wirkung des Thiamins, das an das Thiamin-abhängige Enzym gebunden ist, hemmt.

5

Thiamin-abhängige Enzyme katalysieren eine extrem breite Palette an katabolen, anabolen und energiefreisetzenden Stoffwechselreaktionen und ermöglichen so die damit verbundenen Stoffwechselwege.

Mit dem/den erfindungsgemäßen Thiamin-Antagonisten wird diese Enzymgruppe, nämlich alle Enzyme, die Thiamin als Co-Enzym verwenden, in ihrer Aktivität blockiert und damit auf breiter Basis und an vielen Stellen gleichzeitig in die biochemischen Vorgänge der Zelle eingegriffen. Insbesondere wird eine Vielzahl von essentiellen katabolen, anabolen und energiefreisetzenden Stoffwechselwegen gezielt verlangsamt bzw. gehemmt oder vollständig blockiert. Zu den gehemmten katabolen Reaktionen gehören insbesondere der Abbau von Kohlenhydraten und Eiweißen unter Energiefreisetzung in Form von energiereichen Bindungen wie Acetyl-CoA und ATP. Acetyl-CoA spielt eine entscheidende Rolle bei der Neubildung von Zellstrukturen, insbesondere bei der Bildung von Fettsäuren, Lipiden und Cholesterin. Diese Bestandteile spielen eine essentielle Rolle bei der Bildung von Zellmembranen und Membranen von Organellen wie den Mitochondrien, die wiederum eine wichtige Rolle bei der Freisetzung von Energie aus Wasserstoff und dessen Fixierung in Form der energiereichen Verbindung ATP spielen.

Die erfindungsgemäße Anwendung der Thiamin-Antagonisten bewirkt beispielsweise unter anderem eine Hemmung aller alpha-Ketosäure-Dehydrogenasen d.h. die Hemmung einer Enzymfamilie, die entscheidend für den Abbau von Kohlenhydraten und Eiweißen und für die Energiefreisetzung daraus ist. Hierzu gehören insbesondere auch die drei Enzyme Pyruvat-Dehydrogenase,  $\alpha$ -Ketoglutarat-Dehydrogenase und verzweigt-kettigen-alpha-Ketosäuren-Dehydrogenase, die jeweils decarboxylieren und eine energiereiche Bindung in Form von Acetyl-CoA bilden, und die jeweils Wasserstoff abspalten und  $\text{NADH} + \text{H}^+$  bilden.

Eine Hemmung der Alpha-Ketosäure-Dehydrogenasen durch Thiamin-Antagonisten führt zu einer Hemmung der katabolen Stoffwechselwege und der damit möglichen Freisetzung von Energie aus Kohlenhydraten und Eiweißen. Es werden dabei sowohl die Reaktionen gehemmt, die direkt energiereiche Bindungen wie Acetyl-CoA bilden, als auch die Reaktionen, die durch Oxidation des freigesetzten Wasserstoffes zur Bildung von ATP führen. Thiamin-Antagonisten

stellen damit sehr gute Ansatzstellen für eine Hemmung der Energiefreisetzung und der Bildung energiereicher Verbindungen wie Acetyl-CoA und ATP dar.

Weitere wichtige Thiamin-abhängige Enzyme, die mit der erfindungsgemäßen Anwendung der Thiamin-Antagonisten gehemmt werden, sind z.B. die Transketolasen, die keine Decarboxylierung und keine Wasserstoffabspaltung durchführen und den Umbau von Zuckern wie z.B. die Bildung von Ribosen aus Glukose ermöglichen.

Da wesentliche anabole Stoffwechselprozesse in der Zelle die Zufuhr von Energie benötigen, ist es möglich, mit Hilfe der Thiamin-Antagonisten über die Hemmung der katabolen und energiefreisetzenden Stoffwechselreaktionen auch wesentliche energieabhängige anabole Stoffwechselreaktionen zu hemmen, die notwendig sind, um Bausteine für den Erhalt, die Reparatur und die Neubildung von Zellstrukturen zu generieren. So ist die Synthese von Kern-DNA während der Mitose oder die Reparatur von DNA-Schäden davon abhängig, dass sowohl die vier Basenbausteine als auch ausreichend Energie in Form von ATP für die energetische Aktivierung der Basenbausteine vorhanden ist. Prinzipiell das Gleiche gilt auch für die Synthese und Reparatur von RNA.

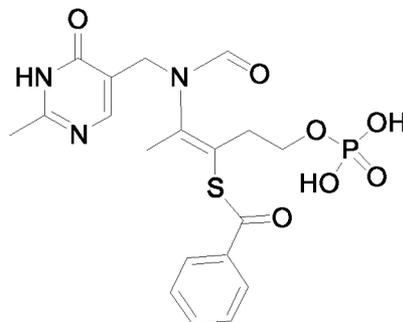
Die technische Wirkung der erfindungsgemäßen Anwendung der Thiamin-Antagonisten zwecks Bewirkung (Herbeiführung) des erfindungsgemäßen GSSV besteht somit vor allem darin, dass in den Zellen durch die Hemmung von Thiamin-abhängigen Enzymen sowohl die katabolen Stoffwechsel (insbesondere von Kohlenhydraten und Eiweißen) als auch die anabolen Stoffwechsel und auch die Freisetzung von Energie und ihre Fixierung in energiereichen Verbindungen massiv gehemmt werden. Die Hemmung des Stoffwechsels setzt damit an extrem vielen unterschiedlichen Stellschrauben in Form von unterschiedlichen Thiamin-abhängigen Enzymen an.

In einer bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Verwendung ist das inhibitorische Thiaminanalogen die Substanz Benfo-Oxythiamin (im folgenden kurz "B-OT"). B-OT ist eine Vorstufe ("Pro-Pharmakon", Prodrug") von Oxythiamin. B-OT ist oral applizierbar und setzt schon kurz nach der Aufnahme in den Säugerorganismus Oxythiamin frei. Oxythiamin hemmt thiaminabhängige Enzyme. Die Umwandlung (Metabolisierung) von B-OT in Oxythiamin findet bei Säugern im Blut statt. Über den Blutkreislauf kann B-OT zu allen Zellen in allen Teilen des Körpers gelangen.

In-vivo-Pharmakokinetik-Daten haben gezeigt, dass Oxythiamin in signifikanten Mengen im Gehirn vorhanden ist, nachdem B-OT verabreicht wurde, was bedeutet, dass Oxythiamin die Blut-Hirn-Schranke durchdringt.

- 5 In-vivo-Pharmakokinetik-Daten aus Rattenversuchen zur Bioverfügbarkeit von B-OT nach oraler Verabreichung haben gezeigt, dass im Blut 0% B-OT messbar sind, das heißt, de facto ist die Prodrug-Form im Blut nicht messbar, dass aber 44% der insgesamt verabreichten Menge an B-OT in Form von Oxythiamin (OT) im Blut messbar sind. Das bedeutet, dass eine sehr effiziente Spaltung von B-OT in OT vorliegt, und eine prozentual hohe Menge an OT im Blut
- 10 präsent ist. B-OT ist damit eine pharmakokinetisch gut und oral anwendbare Substanz, die eine gute und effiziente Bereitstellung von OT ermöglicht. Da OT üblicherweise intraperitoneal verabreicht werden muss/sollte, stellt die oraler Applikation von B-OT demgegenüber einen wichtigen Vorteil dar. Auch die Bioverfügbarkeit und Resorption von B-OT ist aufgrund der im Vergleich zu OT lipophileren Grundstruktur des B-OT besser für eine Therapie am
- 15 Menschen geeignet. Im Vergleich zu OT ist B-OT damit besser, einfacher und sicherer als Medikament einsetzbar.

Die chemische Struktur (Strukturformel) von Benfo-Oxythiamin kann wie folgt angegeben werden:



20 Oxybenfotiamin

Die Herstellung von Benfo-Oxythiamin (B-OT) gemäß EU-GMP-Leitfaden für Human- und Tierarzneimittel ist im Stand der Technik etabliert, was die Anwendung von Benfo-Oxythiamin in Säugetieren (z.B. Hunden, Katzen) und insbesondere auch im Menschen erlaubt.

- 25 Die Entwicklung von Medikamenten wurde bisher von dem Gedanken geleitet, dass Wirkstoffe gefunden werden müssen, die im System Säugerorganismus/menschlicher Organismus mit Symbionten-, Kommensalen- und Parasitenbesiedlung die Angreifer abtöten oder zumindest

hemmen. Um dies zu erreichen, müssen selektiv wirkende Medikamente gefunden werden, die den Angreifer hemmen, aber nicht den Abwehler (z.B. Menschen). Aus dieser Sichtweise macht es keinen Sinn, einen Wirkstoff zu finden, der sowohl den Angreifer als auch den Abwehler hemmt. Es gibt allerdings Situationen, in der es sehr wohl sinnvoll ist, Angreifer und  
5 Abwehler gleichzeitig zu hemmen. Eine dieser Situationen besteht zum Beispiel dann, wenn sich der (oder die) Angreifer im Körper des Abwehlers so stark vermehrt (vermehrten), dass eine Sepsis entsteht.

Sepsis ist eine systemische Reaktion des Organismus auf eine unkontrollierte Infektion und wird meist von Bakterien, in zunehmendem Maße aber auch von Pilzen verursacht. Sepsis ist  
10 ein lebensbedrohlicher Zustand, der eintritt, wenn die Antwort des Körpers auf eine Infektion die eigenen Gewebe und Organe schädigt. Sepsis kann zu Schock, multiplem Organversagen und letztlich zum Tod führen, insbesondere, wenn sie nicht früh erkannt und schnell behandelt wird. Sepsis ist weltweit die führende infektionsbedingte Todesursache.

Die Sepsis stellt eine der häufigsten Todesursachen da. Infektionen ausgelöst durch  
15 Verletzungen oder Kontaminationen während einer OP können sich zu einem explosionsartigen Bakterienwachstum entwickeln. Dabei werden Toxine freigesetzt, die zu einem Multiorganversagen und letztendlich zum Tod des Patienten führen.

Die einzige Chance zur Rettung des Patienten besteht bis dato darin, mit einem wirksamen Antibiotikum die Bakterien schnellstmöglich abzutöten. Aber auch dann kann der Patient  
20 versterben, weil die von den abgetöteten Bakterien freigesetzten Toxine (Endotoxine) über Signalwege (z.B. toll-like-Rezeptoren oder inflammatorische Signalwege) septische Komplikationen oder eine Sepsis ausgelöst können. Aktuell bleibt häufig nicht die nötige Zeit, über Labortests das geeignete wirksame Antibiotikum auszuwählen, und es besteht die Gefahr, ein Medikament auszuwählen, das aufgrund einer Resistenz unwirksam ist. Zudem besteht auch  
25 im Fall der Auswahl des wirksamen Antibiotikums die Gefahr, dass die mit der Abtötung der Bakterien durch das Antibiotikum freigesetzten Toxine zu septischen Komplikationen oder Sepsis führen.

Mit der erfindungsgemäß bewirkten GSSV werden nicht nur die körpereigenen Zellen des  
30 Patienten und die Signalwege, über die Toxine septische Komplikationen oder eine Sepsis auslösen können, beeinflusst, sondern auch der Bakterienstoffwechsel wird adressiert und kann damit gehemmt werden. Das heißt, die Zellteilungsfähigkeit der Bakterien wird gestört und ihre explosionsartige Vermehrung verhindert. Damit wird Zeit gewonnen, die genutzt werden kann, um das geeignete Medikament über Laboruntersuchungen auszuwählen und dann gezielt

einzusetzen. Darüber hinaus werden durch die GSSV auch der menschliche Stoffwechsel und damit verknüpfte Reaktionen bzw. überschießende Reaktionen des Körpers als Antwort auf die Infektion gehemmt. Neben den schädigenden Prozessen, die von den aus Bakterien freigesetzten Toxinen (z.B. Endotoxinen) ausgehen, werden auch überschießenden Reaktionen z.B. überschießende Immunreaktionen gehemmt. In vielen Fällen sind es die Reaktionen des Körpers über Signalwege oder immunologischen Reaktionen, die schwere Schäden oder gar den Tod des Patienten auslösen können. Die duale Wirkung der GSSV in Form der gleichzeitigen Wirkung auf den Bakterienstoffwechsel und den Patientenstoffwechsel ist von besonders vorteilhafter Wirkung für die Therapie und das Überleben des Patienten bei Bakterieninfektionen und dem damit verbundenen Risiko einer Sepsisentwicklung.

Durch erfindungsgemäße Bewirkung einer stärkeren GSSV kann das Bakterienwachstum so stark verlangsamt werden, dass kaum oder keine Schäden mehr durch das Bakterium ausgelöst werden und das patientenkörper eigene Immunsystem wesentlich mehr Zeit hat, Antikörper gegen die Bakterien zu entwickeln.

Mit anderen Worten: Durch eine simultane (zeitgleich und parallel) stattfindende Blockade des Stoffwechsels der Angreifer (z.B. Bakterium, Pilze ) und des Stoffwechsels des Abwehlers (Mensch) kann verhindert werden, dass sich das Verhältnis von Bakteriumvermehrung- und/oder Pilzwachstum mit einhergehender Schädigung des Körpers zu der Abwehrleistung des Patientenorganismus verschlechtert, weil eine Zunahme der Bakterienvermehrung und/oder des Pilzwachstums in Relation zur Abwehrleistung des Körpers verhindert wird. Eine gleichzeitige Hemmung von Angreifer(n) und Abwehler heilt nicht per se, aber sie stabilisiert die Situation des Patienten und verschafft Zeit, um Therapien zu identifizieren, die wirksam sind. Darüber hinaus eröffnet sie die Möglichkeit, negativ wirkende Reaktionen des Körpers auf Bakterien und freigesetzte Toxine zu unterdrücken. Im Falle eines Befalls mit einem Bakterium, das vom menschliche Immunsystem nicht eingedämmt und eliminiert werden kann, ist es mit der erfindungsgemäßen Anwendung möglich, die unkontrollierte Vermehrung dieses Bakteriums im Körper zu verhindern. Die gleichzeitige Hemmung des Stoffwechsels der Bakterien und des Patientenorganismus führt zu einer Art shut down von beiden Stoffwechseln, so dass eine stabile Situation erzeugt wird, die Zeit verschafft, um zum Beispiel die Bakterien in Hinsicht auf Resistenzen gegenüber Antibiotika zu testen und so herauszufinden, welches Antibiotikum mit guter Aussicht auf Wirksamkeit eingesetzt werden kann. Darüber hinaus können auch die negativen Folgen einer erfolgreichen Elimination der Bakterien wie die negativen Wirkungen der dabei freigesetzten Toxine gehemmt werden, indem Signalwege, die von Toxinen oder anderen aus Bakterien freigesetzten Faktoren aktiviert werden, durch die

GSSV gehemmt werden.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist deshalb auch ein erfindungsgemäßes inhibitorisches Struktur analogon oder Funktions analogon, vorzugsweise ein inhibitorisches Thiamin analogon (Thiamin-Antagonist), insbesondere Oxythiamin, und besonders bevorzugt Benfo-Oxythiamin und/oder ein Benfo-Oxythiamin-Analogon und/oder ein Benfo-Oxythiamin-Derivat, zur Anwendung bei der Behandlung eines Patienten mit bakterieller Erkrankung (Infektion). Die Anwendung erfolgt vorzugsweise als Monotherapie oder als Co-Therapie mit wenigstens einem weiteren Medikament, insbesondere einem Medikament mit antibakterieller Wirkung. Die Anwendung bezweckt insbesondere die Unterdrückung der Wirkung der bakteriellen Endotoxine auf den Patientenorganismus, insbesondere derjenigen Endotoxine, die infolge der bakterienabtötenden Wirkung des weiteren Medikaments freigesetzt werden.

Die Verabreichung des erfindungsgemäßen inhibitorischen Wirkstoffs erfolgt hierbei erfindungsgemäß vorzugsweise oral und gemäß einem Dosierungsschema, das beispielsweise die folgenden Angaben umfasst:

Die empfohlene Dosierung ist (bezogen auf 60 kg Körpergewicht):  
am ersten Tag zweimal etwa 40 mg;  
am zweiten Tag zweimal etwa 20 mg;  
am dritten Tag zweimal etwa 10 mg.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist zudem ein erfindungsgemäßes inhibitorisches Struktur analogon und/oder inhibitorisches Funktions analogon, vorzugsweise ein inhibitorisches Thiamin analogon (Thiamin-Antagonist), insbesondere Oxythiamin, und besonders bevorzugt Benfo-Oxythiamin und/oder ein Benfo-Oxythiamin-Analogon und/oder ein Benfo-Oxythiamin-Derivat, zur Anwendung bei der Behandlung eines Patienten mit einer von Pilzen ausgehenden/ hervorgerufenen Erkrankung, vorzugsweise als Monotherapie oder als Co-Therapie mit wenigstens einem weiteren Medikament.

Die Verabreichung des erfindungsgemäßen inhibitorischen Wirkstoffs erfolgt hierbei erfindungsgemäß vorzugsweise oral und gemäß einem Dosierungsschema, das beispielsweise die folgenden Angaben umfasst:

Die empfohlene Dosierung ist (bezogen auf 60 kg Körpergewicht):  
am ersten Tag zweimal etwa 30 mg;

am zweiten Tag zweimal etwa 15 mg;  
am dritten Tag zweimal etwa 5 mg.

5 Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist zudem ein erfindungsgemäßes inhibitorisches  
Strukturanalogon und/oder inhibitorisches Funktionsanalogon, vorzugsweise ein  
inhibitorisches Thiaminanalogon (Thiamin-Antagonist), insbesondere Oxythiamin, und  
besonders bevorzugt Benfo-Oxythiamin und/oder ein Benfo-Oxythiamin-Analogon und/oder  
ein Benfo-Oxythiamin-Derivat, zur Anwendung bei der Behandlung eines Patienten mit einer  
10 Sepsis oder drohenden Sepsis. Die Verabreichung dieses erfindungsgemäßen inhibitorischen  
Wirkstoffs erfolgt hierbei erfindungsgemäß vorzugsweise oral und gemäß einem  
Dosierungsschema, das beispielsweise die folgenden Angaben umfasst:

- a) Die empfohlene Dosierung bei bereits vorliegender Sepsis ist (bei 60 kg Körpergewicht):  
am ersten Tag zweimal etwa 40 mg;  
am weiter Tag zweimal etwa 20 mg;  
15 am dritter Tag zweimal etwa 10 mg.
- (b) Die empfohlene Dosierung zur Prophylaxe einer Sepsis ist (bei 60 kg Körpergewicht):  
am erster Tag zweimal etwa 20 mg;  
am zweiten Tag zweimal etwa 10 mg;  
am dritter Tag zweimal etwa 5 mg.

20 Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ferner ein erfindungsgemäßes inhibitorisches  
Strukturanalogon und/oder inhibitorisches Funktionsanalogon, vorzugsweise ein  
inhibitorisches Thiaminanalogon (Thiamin-Antagonist), insbesondere Oxythiamin, und  
besonders bevorzugt Benfo-Oxythiamin und/oder ein Benfo-Oxythiamin-Analogon und/oder  
25 ein Benfo-Oxythiamin-Derivat, zur Anwendung bei der Behandlung eines Patienten mit viraler  
Erkrankung (bzw. Infektion). Die Verabreichung dieses erfindungsgemäßen inhibitorischen  
Wirkstoffs erfolgt hierbei erfindungsgemäß vorzugsweise oral und gemäß einem  
Dosierungsschema, das beispielsweise die folgenden Angaben umfasst:

- Die empfohlene Dosierung ist (bezogen auf 60 kg Körpergewicht):
- 30 (a) Bei bereits stark ausgeprägter Virusinfektion bzw. starker (überschießender)  
immunologischer Reaktion des Körpers:  
am ersten Tag zweimal etwa 40 mg;  
am zweiten Tag zweimal etwa 20 mg;  
am dritten Tag zweimal etwa 10 mg .

(b) Bei mittleren Symptomen zur Prophylaxe eines starken Virusbefalls:

am ersten Tag zweimal etwa 20 mg;

am zweiten Tag zweimal etwa 10 mg;

am dritten Tag zweimal etwa 10 mg;

5 vom vierten bis siebten Tag täglich einmal etwa 5 mg.

(c) Bei geringen bis keinen Symptomen zur Prophylaxe einer Verstärkung Virusbefalls:

in der ersten Woche täglich zweimal etwa 4 mg;

in der zweite Woche täglich zweimal etwa 3 mg;

in der dritten Woche täglich einmal etwa 3 mg.

10

Akute Viruserkrankungen wie z.B. die Grippe können bei Patienten insbesondere mit eingeschränktem Immunsystem tödlich verlaufen. Das Besondere auch bei Viruserkrankungen ist das explosionsartige Wachstum, mit dem sich die Viren vermehren können und in der Folge immer mehr Körperzellen angreifen. Neuste Studie zeigen, dass mit Medikamenten, die die Replikationsfähigkeit der Viren einschränken, meist nur dann Therapieerfolge erzielt werden können, wenn sie frühzeitig eingesetzt werden. Ist die Viruslast zu groß, sind sie meist wirkungslos.

15

Mit der erfindungsgemäß bewirkten GSSV werden alle Zellen im Patientenkörper beeinflusst. Wenn Viren körpereigene Zellen befallen, wird der Stoffwechsel der Zelle aktiviert, um die Bausteine für die Virusreplikation bereitzustellen. Die Stoffwechselblockade wirkt dem entgegen und hemmt die Vermehrungsfähigkeit der Viren. Damit wird die Viruslast geringer und die Anti-Virale-Wirkung von Medikamenten kann genutzt werden, die Viren effektiv zu bekämpfen.

20

Durch erfindungsgemäße Bewirkung einer stärkeren GSSV im Patientenorganismus kann die Vermehrung der Viren so verlangsamt werden, dass kaum oder keine Schäden mehr durch die Viren ausgelöst werden und das menschliche Immunsystem wesentlich mehr Zeit hat, Antikörper gegen die Viren zu entwickeln.

25

Mit anderen Worten: Auch bei viralen Erkrankungen kann die erfindungsgemäße GSSV beim Patienten eingesetzt werden, obwohl Viren keinen eigenen Stoffwechsel aufweisen. Da Viren die Wirtszelle so umprogrammieren, dass der Stoffwechsel der Wirtszelle die Vermehrung der Viren möglich macht, ist eine Hemmung des Stoffwechsels des Abwehlers, der von Viren befallen ist, eine neue, bisher nicht angewendete Methode, virale Erkrankungen zu behandeln. Für den Menschen neue und für ihn sehr gefährliche Viren wie das Coronavirus SARS-COV-2 und die damit einhergehende Erkrankung COVID-19 führen zu immunologischen und

30

zellulären Reaktionen, die tödlich verlaufen können. Oftmals stellen überschießende Reaktionen wie z.B. zu starke Zytokinbildungen, den Hauptgrund für die Schwere der Viruserkrankung oder das Versterben des Patienten dar. Durch eine Hemmung des Stoffwechsels der vom Virus infizierten Patientenzellen wird erreicht, dass jedwede Reaktion

5 verlangsamt wird und damit auch überschießende Reaktionen des Patientenkörpers auf einen Virusbefall. Durch die Verlangsamung des Stoffwechsels werden alle mit der Virusinfektion einhergehenden Reaktionen verlangsamt. Damit wird nicht nur erreicht, dass die Viruslast in der Spitze gesenkt wird, sondern auch alle von der Virusinfektion ausgelösten Reaktionen inklusive der Reaktion des Körpers auf die Virusinfektion können so gezielt verlangsamt

10 werden. Die Verlangsamung des Stoffwechsels kann stufenlos durch eine Erhöhung der Wirkstoffkonzentration erreicht werden, wodurch die Verlangsamung des Stoffwechsels sehr gut an die notwendige Verlangsamung angepasst werden kann. Dadurch kann das gesamte Infektionsgeschehen und die Antwort des menschlichen Körpers darauf gezielt und stufenlos verlangsamt werden. Überschießende, zu starke Antworten des Immunsystems können damit

15 verhindert werden, so dass die Schäden, die durch das überschießende Immunsystem ausgelöst werden, vermieden werden können. Die Hemmung des Stoffwechsels im menschlichen Organismus (und Säugerorganismus), und die damit einhergehende Hemmung der Vermehrung des Virus im Patientenorganismus kann quantitativ so durchgeführt werden, dass die Virusvermehrung weiter stattfindet, aber der Prozess so langsam verläuft, dass keine oder keine

20 schweren Schäden durch die Viren, oder durch ein Überschießen des Immunsystems ausgelöst werden. Durch die zeitliche Streckung der Virusinfektion und der Verlangsamung der Virusvermehrung im Körper (d.h. im Patientenorganismus) ist es möglich, der immunologischen Antwort des Patienten mehr Zeit zu geben, um eine Immunantwort auszubilden. Letztlich versterben viele Patienten daran, dass einige Immunantworten wie

25 überschießende Immunantworten zu stark verlaufen, aber andererseits die Immunantwort pro Zeiteinheit in Hinsicht auf die Bildung von Antikörpern zu langsam verläuft. Selbst wenn das Immunsystem des Infizierten neutralisierende Antikörper bilden kann, so müssen diese schnell genug verfügbar sein, damit das Virus in Schach gehalten oder eliminiert wird. Daher muss das Immunsystem innerhalb weniger Tagen eine erfolgreiche Immunantwort ermöglichen, um

30 Antikörper zu bilden, die den Patienten vor einem schweren Verlauf oder dem Tod zu schützen. Durch die Verlangsamung des Infektionsgeschehens im (Patienten-)Körper mittels der erfindungsgemäßen Stoffwechselferlangsamung GSSV wird dem Immunsystem wesentlich mehr Zeit gegeben, eine erfolgreiche Immunantwort in Hinsicht auf die Bildung von Antikörpern zu ermöglichen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ferner ein erfindungsgemäßes inhibitorisches Struktur analogon und/oder inhibitorisches Funktionsanalogon, vorzugsweise ein inhibitorisches Thiamin analogon (Thiamin-Antagonist), insbesondere Oxythiamin, und  
5 besonders bevorzugt Benfo-Oxythiamin und/oder ein Benfo-Oxythiamin-Analogon und/oder ein Benfo-Oxythiamin-Derivat, zur Anwendung bei der Behandlung eines Patienten mit einer immunologischen Erkrankung, insbesondere einer entzündlichen Erkrankung und/oder einer Autoimmunerkrankung. Zu den Autoimmunerkrankungen zählen hier insbesondere Systemischer Lupus Erythemathodes (SLE) und solche Erkrankungsformen, die in Schüben  
10 auftreten, insbesondere rheumatoide Arthritis und/oder Multiple Sklerose und/oder entzündliche Darmerkrankungen wie Ulcerative Colitis, Morbus Crohn und/oder entzündliche/degenerative Erkrankungen, insbesondere des Skelettsystems wie Morbus Bechterew.

Die Verabreichung dieses erfindungsgemäßen inhibitorischen Wirkstoffs erfolgt hierbei  
15 erfindungsgemäß vorzugsweise oral und gemäß einem Dosierungsschema, das beispielsweise die folgenden Angaben umfasst:

Die empfohlene Dosierung ist (bezogen auf 60 kg Körpergewicht):

- (a) Bei auftretenden Schüben:  
eine Woche täglich einmal etwa 15 mg.
- 20 (b) Zur Prophylaxe von Schüben:  
einen Monat täglich einmal etwa 3 mg.

Autoimmunprozesse zeichnen sich oftmals durch überschießende bzw. falsche Immunreaktionen aus. Viele Autoimmunerkrankungen verlaufen in Schüben. In der Phase  
25 eines Schubs ist das Immunsystem besonders aktiv und verursacht Entzündungsgeschehen, in dessen Folge gesunde Zellen übermäßig geschädigt werden können. Meist verschlechtert sich der Allgemeinzustand des Patienten nach dem Schub gegenüber dem Zustand vorher.

Bei der Aktivierung des Immunsystems wird die Neubildung von Zellen angeregt, Zellen differenzieren sich, um spezielle Aufgaben zu erfüllen, und die Aktivierung der Zellen erhöht  
30 die Stoffwechselaktivität. Die erfindungsgemäß bewirkte GSSV trifft (beeinflusst) auch die Immunzellen, deren Aktivierung und Vervielfältigung unter der GSSV eingeschränkt ist.

Chronische Autoimmunerkrankungen wie Rheuma, Morbus Crohn, Colitis Ulcerosa und andere zeichnen sich durch ein erhöhtes Entzündungsgeschehen aus. Da es sich um chronische Prozesse handelt, kann man mittels der erfindungsgemäßen Anwendung und Bewirkung der

erfindungsgemäßen GSSV die Erkrankungen dauerhaft kontrollieren, indem man den Stoffwechsel verlangsamt. Man wählt hierzu niedrigere Dosen, so dass auch gesunde Zellen keinen dauerhaften Schaden nehmen, das Entzündungsgeschehen jedoch durch die Verlangsamung insgesamt reduziert wird.

5

Die erfindungsgemäße medikamentöse Stoffwechselerlangsamung erlaubt die Verbesserung von Krankheitsverläufen, die durch Krankheitsschübe gekennzeichnet sind. Ein Beispiel einer schubförmig verlaufenden Krankheit ist die Multiple Sklerose. In 90% der Fälle leiden die Patienten an einer schubförmig verlaufenden Multiplen Sklerose. Die Verlangsamung des Stoffwechsels erlaubt es, solche schubförmig verlaufenden Erkrankungen zu behandeln, indem bei auftretenden Schüben der Stoffwechsel verlangsamt und damit der Entwicklung des Schubs entgegengewirkt wird.

10

Diese erfindungsgemäße Anwendung kann auch dazu genutzt werden, um die Gefahr des Abstoßens von Organen nach Transplantationen zu reduzieren.

15

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ferner ein erfindungsgemäßes inhibitorisches Struktur analogon und/oder inhibitorisches Funktionsanalogon, vorzugsweise ein inhibitorisches Thiamin analogon (Thiamin-Antagonist), insbesondere Oxythiamin, und besonders bevorzugt Benfo-Oxythiamin und/oder ein Benfo-Oxythiamin-Analogon, zur Anwendung bei der Tumorbehandlung eines Patienten, insbesondere bei der Behandlung von Krebs (Malignomen) eines Patienten (Mensch oder Säugetier) als Monotherapie oder als Vor- oder Co-Therapie einer Chemotherapie und/oder Strahlentherapie und/oder zielgerichteten Krebstherapie.

20

Vorrangiger Zweck dieser Anwendung bei Krebspatienten ist eine multiple simultane Hemmung der Enzyme der Enzymgruppe und damit Drosselung/Verlangsamung der anabolen, katabolen und energieliefernden Stoffwechselprozesse in allen Zellen des Körpers, also in allen gesunden und auch in den unkontrolliert wachsenden Zellen (Tumorzellen). Die Anwendung der GSSV zielt daher nicht spezifisch auf die Tumorzellen, sondern verlangsamt prinzipiell den Stoffwechsel aller Körperzellen. Als Konsequenz können gesunde Zellen und auch unkontrolliert wachsende Zellen wie Tumorzellen weniger gut katabole, anabole und energiefreisetzende Stoffwechselprozesse durchführen. Als Folge davon ist die Bildung von Radikalen in der Zelle sowohl durch endogene Prozesse als auch durch exogene Maßnahmen wie Bestrahlung, erhöht und die Neutralisierung der Radikale verlangsamt, wodurch der

30

Radikalstress und auch die DNA-Schäden zunehmen. Die Krebszellen können wesentlich schlechter auf Belastungen (z.B. Radikalstress) oder Schädigungen (z.B. infolge einer Chemo- und/oder Strahlentherapie) reagieren, und die Schwelle, bei der Belastungen und Schäden zu ihrem Tod (Apoptosis) führen, ist gesenkt. Mit anderen Worten: Wird die etablierte Tumor- oder Krebstherapie in einer Phase vor oder nach der Stoffwechselblockade gestartet, ist die Reparaturfähigkeit der Zelle eingeschränkt. Für die Zellreparatur werden Substrate benötigt, die von Enzymen zu Endprodukten umgewandelt werden. Dazu wird Energie benutzt. Fehlen der Zelle infolge der erfindungsgemäß bewirkten GSSV ausreichend Substrate und Energie, können enzymatische Reaktionen, die für die verschiedensten Bereiche der Zellreparatur benötigt werden, nicht ablaufen. Dadurch werden Zellen, die normalerweise vorhandene Schäden reparieren könnten, in den Zelltod geführt. Gleichzeitig wird auch die RedOx-Homöostase beeinflusst, so dass das Verhältnis von oxidierenden zu reduzierenden Prozessen zu Gunsten der oxidierenden Prozesse angehoben wird. Beide Effekte, die Reduzierung von Substraten und verfügbarer Energie in der Zelle als auch die Verschiebung der RedOx-Homöostase zu Gunsten oxidativer Prozesse senkt den Schwellenwert für das Absterben der Zellen inklusive der Tumorzellen. Die GSSV-Therapie führt somit zur Schwächung der Krebszellen und damit zur Absenkung des Schwellenwertes der Zellen für ihr Absterben. Aufgrund dieser Absenkung des Schwellenwertes für den Zelltod kann die Krebszelle unter einer nachfolgenden oder zeitgleich durchgeführten Chemotherapie und/oder Strahlentherapie mit etablierten Wirkstoffen und/oder zielgerichteten Krebstherapien der schädigenden Einwirkung der angewendeten Therapien schlechter standhalten und auch nicht ausweichen (weil alternative Stoffwechselprozesse, die als "Ausweich- und Umgehungsweg" für den vom Therapiemittel geschädigten dienen könnten, ebenfalls gehemmt oder annähernd vollständig blockiert sind).

25

Viele Tumorthérapien verfolgen das Ziel, Tumorzellen direkt zu schädigen und so den Zelltod auszulösen. Ein Tumor besteht aus mehreren Millionen und mehr Tumorzellen. Der Grad der Schädigung einer Zelle ist dosisabhängig. Es kann nicht gewährleistet werden, dass die Dosis bei allen Tumorzellen gleich hoch ist. Bei geringerer Dosis ist die Schädigung nicht ausreichend, um die Zelle abzutöten bzw. die Zelle kann Ihre Reparaturmechanismen aktivieren, um Schäden zu reparieren und damit den Zelltod zu verhindern. Deshalb ist es kaum möglich, mit einer Krebstherapie alle Zellen gleichzeitig abzutöten.

30

Um trotzdem einen möglichst großen Erfolg zu erzielen, werden im Stand der Technik Wirkstoffe in hoher Konzentration eingesetzt und dabei akzeptiert, dass Patienten mit starken Nebenwirkungen zu kämpfen haben.

- 5 Die erfindungsgemäße Anwendung des Co-Enzym-Antagonisten und die damit bewirkte GSSV stellen praktisch für alle bekannten Therapieprinzipien eine sinnvolle Ergänzung dar. Insbesondere im Zuge einer Co-Therapie mit etablierten Anti-Tumorthérapien können durch die Wahl des Zeitbeginns der GSSV bezogen auf die Co-Therapie (Anti-Tumorthérapie) multiple katabole, anabole und energiefreisetzende/energiefixierende Stoffwechselprozesse
- 10 zeitgleich und je nach Bedarf allmählich oder möglichst umgehend und mäßig oder stärker oder stark gehemmt bis komplett blockiert werden, und zwar spezifisch ausgerichtet auf die Art der Co-Therapie (Anti-Tumorthérapie). Da die GSSV einerseits eine Absenkung des Schwellenwerts für ein Absterben der Tumorzellen bewirkt und andererseits maligne Eigenschaften der Tumorzellen so entgegengewirkt, dass diese weniger maligne sind z.B.
- 15 weniger Milchsäure bilden und damit weniger invasiv wachsen, weniger Metastasen bilden, das Immunsystem weniger stark unterdrücken z.B. indem der Säurearrest der Killerzellen gehemmt wird, wodurch Killerzellen wieder oder besser Tumorzellen angreifen und abtöten können, werden mit ihr die Voraussetzungen dafür geschaffen, dass eine gegebenenfalls anschließend applizierte etablierte Anti-Tumorthérapie, insbesondere eine etablierte Krebs-Chemo- und/oder
- 20 -Strahlentherapie und/oder eine zielgerichtete Krebstherapie (Targeted Therapy) effizienter wirksam ist, weil die damit erzeugten Zellschäden den Tod der betreffenden Tumorzellen (und insbesondere Krebszellen) schneller, zuverlässiger (d.h. mit größerer Wahrscheinlichkeit) und in mengenmäßig/zahlenmäßig größerem Umfang auslösen.
- Insbesondere aufgrund dieser Doppelwirkung ist die erfindungsgemäß bewirkte GSSV auch als
- 25 Monotherapie einsetzbar.

Das Dosierungsschema für das erfindungsgemäße inhibitorische Co-Enzym-Analogon bei der Tumorbehandlung hängt davon ab, ob es sich um eine Monotherapie oder um eine Vor- oder Co-Therapie handelt. Erfolgt die erfindungsgemäße Anwendung als Vor-oder Co-Therapie in

30 Kombination mit etablierten Krebstherapien, variiert das Dosierungsschema für das erfindungsgemäße inhibitorische Co-Enzym-Analogon in Abhängigkeit von der zusätzlich angewendeten Krebs-Chemo- und/oder -Strahlentherapie und/oder zielgerichteten Krebstherapie.

Im Fall der Kombination einer Strahlentherapie mit der erfindungsgemäßen Anwendung des inhibitorischen Co-Enzym-Analogons, beispielsweise und vorzugsweise in Form des Thiamin-Antagonisten B-OT, wird B-OT nach der Strahlenbehandlung verabreicht. Damit wird vermieden, dass B-OT zu einer Hemmung von Zellproliferation und DNA-Duplikation führt, und die Wirkung der Strahlentherapie reduziert, weil nichtproliferierende Zellen weniger strahlenempfindlich sind. Stattdessen wird erreicht, dass zum Zeitpunkt der Bestrahlung die Zellproliferation der Tumorzellen voll im Gange ist, die Strahlentherapie die maximalen Schäden auslöst, und die nachfolgende Verabreichung von B-OT die Reparatur der Strahlenschäden hemmt, wodurch das Absterben der Tumorzellen gefördert wird.

10 Im Fall der Kombination einer Chemotherapie unter Einsatz klassischer Zytostatika (d.h. zelltypunspezifischer Zellproliferationshemmer) mit der erfindungsgemäßen Anwendung des inhibitorischen Co-Enzym-Analogons, beispielsweise und vorzugsweise in Form des Thiamin-Antagonisten B-OT, wird B-OT vor Beginn der Chemotherapie verabreicht, damit zum Zeitpunkt des Starts der Chemotherapie bereits ein Teil der Thiamin-abhängigen Enzyme  
15 gehemmt ist.

Im Fall der Kombination einer zielgerichteten Krebstherapie (z.B. unter Einsatz von Wirkstoffe wie z.B. Sorafenib oder Imatinib) mit der erfindungsgemäßen Anwendung des inhibitorischen Co-Enzym-Analogons, beispielsweise und vorzugsweise in Form des Thiamin-Antagonisten B-OT, sollte die Verabreichung von B-OT vorzugsweise bereits etwa zwei Tage vor Beginn  
20 der zielgerichteten Krebstherapie gestartet werden, um die Wirkung der zielgerichteten Therapien optimal zu fördern.

Im Fall der Kombination einer chirurgischen Tumorentfernung mit der erfindungsgemäßen Anwendung des inhibitorischen Co-Enzym-Analogons, beispielsweise und vorzugsweise in Form des Thiamin-Antagonisten B-OT, erfolgt die B-OT Verabreichung im Rahmen einer Art  
25 Vorbehandlung vor dem chirurgischen Eingriff. Sie starten vorzugsweise etwa drei Tage vor dem chirurgischen Eingriff damit zum Zeitpunkt des Eingriffs die Anzahl der disseminierenden Tumorzellen (d.h. der in das Blut oder andere Körperflüssigkeiten abgegebenen Tumorzellen) reduziert ist, und deren Invasivität und Metastasierungspotential gehemmt ist. Dies senkt die Wahrscheinlichkeit der Bildung von lokal wachsenden Rezidiven und von Fernmetastasen.

30

Die Verabreichung des erfindungsgemäßen inhibitorischen Wirkstoffs im Zuge einer Co-Therapie erfolgt erfindungsgemäß vorzugsweise oral und vorzugsweise gemäß einem Dosierungsschema, das die folgenden Angaben umfasst:

(a) Bei Anwendung in Kombination mit einer Strahlentherapie:

- am Tag der Strahlentherapie vor der Strahlentherapie einmal etwa 1 – 150 mg, vorzugsweise etwa 10 - 75 mg, besonders bevorzugt etwa 30 - 50 mg;
- am Tag nach der Strahlentherapie einmal etwa 1 – 70 mg, vorzugsweise etwa 3 - 40 mg, besonders bevorzugt etwa 4 – 20 mg;
- 5 am zweiten Tag nach der Strahlentherapie einmal etwa 1 - 40 mg, vorzugsweise etwa 3 - 25 mg, besonders bevorzugt etwa 4 – 18 mg.
- (b) Bei Anwendung in Kombination mit einer Chemotherapie insbesondere unter Einsatz zytotoxisch wirkender Medikamente:
- am Tag vor der Chemotherapie einmal etwa 1 – 150 mg, vorzugsweise etwa 10 - 75 mg, besonders bevorzugt etwa 30 - 50 mg;
- 10 am Tag der Chemotherapie einmal etwa 1 – 150 mg, vorzugsweise etwa 10 - 75 mg, besonders bevorzugt etwa 5 - 50 mg;
- am Tag nach der Chemotherapie einmal etwa 1 – 100 mg, bevorzugt etwa 10 -75 mg, besonders bevorzugt etwa 5 -50 mg.
- 15 (c) Bei Anwendung in Kombination mit einer, oder mehreren zielgerichteten Krebstherapie(n) insbesondere unter Einsatz von Imatinib und/oder Sorafenib und/oder Erbitux und/oder Avastin und/oder Gemcitabin:
- am Tag vor der Chemotherapie einmal etwa 1 – 100 mg, bevorzugt etwa 10 -75 mg, besonders bevorzugt etwa 5 -50 mg;
- 20 am Tag der Chemotherapie einmal etwa 1 – 100 mg, bevorzugt etwa 10 -75 mg, besonders bevorzugt etwa 5 -50 mg;
- am Tag nach der Chemotherapie einmal etwa 1 – 100 mg, bevorzugt etwa 10 -75 mg, besonders bevorzugt etwa 5 -50 mg.
- (d) Bei Anwendung als Monotherapie oder in Kombination mit einer oder mehreren weiteren Therapie(n), bei der (denen) die Anwendung länger als eine Woche dauert, insbesondere länger als zwei Wochen oder länger als drei Wochen oder länger als vier Wochen dauert:
- 25 pro Tag etwa 1 - 30 mg, bevorzugt etwa 2 - 15 mg, ganz bevorzugt etwa 3 – 10 mg, und jeweils als Einmaldosis oder in Form mehrerer Teildosen.
- 30 Eine Dosis von 30 mg oder 15 mg pro Tag kann beispielsweise als Einzeldosis in Höhe von 30 mg bzw. 15 mg verabreicht werden, oder auch in entsprechend kleineren Dosen von z.B. 2 x 15 mg bzw. 1 x 5mg und 1 x 10mg pro Tag.

Ein Dosierungsschema, das sich in der Praxis gut bewährt hat, lautet:

- (a) Empfohlene Dosierung bei Anwendung in Kombination mit einer Strahlentherapie:
- Am Tag der Strahlentherapie vor der Strahlentherapie einmal etwa 34 mg;
  - am Tag nach der Strahlentherapie einmal 12 mg;
  - am zweiten Tag nach der Strahlentherapie 5 mg.
- 5 (b) Empfohlene Dosierung bei Anwendung in Kombination mit einer Chemotherapie unter Einsatz klassischer Zytostatika:
- am Tag vor der Chemotherapie einmal 25 mg;
  - am Tag der Chemotherapie einmal 13 mg;
  - am Tag nach der Chemotherapie 6 mg.
- 10 (c) Empfohlene Dosierung bei Anwendung in Kombination mit einer zielgerichteten Krebstherapie (z.B. unter Einsatz von Sorafenib oder Imatinib):
- zwei Tage vor der Therapie einmal 10 mg;
  - am Tag vor der Therapie einmal 8 mg;
  - am Tag der Therapie einmal 6 mg;
  - 15 am Tag nach der Therapie 4 mg.

Die vorstehend angegebenen Dosismengen und auch alle im Folgenden angeben Dosismengen gelten für einen Menschen mit 60 kg Körpergewicht und sind im Einzelfall an das tatsächliche Körpergewicht des Patienten entsprechend anzupassen.

- 20 Die Dosismengen gelten insbesondere, wenn es sich bei dem applizierten Wirkstoff um den Thiamin-Antagonisten B-OT handelt.

Beim Wirkmechanismus von etablierten Tumortherapien kann man prinzipiell unterscheiden zwischen direkten Therapien, die auf eine Schädigung der Tumorzelle abzielen, und indirekten Therapien, die eine Aktivierung des Immunsystems auslösen, um in der Folge Tumorzellen zu schädigen/zerstören. Neben diesen beiden etablierten Therapiestrategien bietet die GSSV einen neuen Weg der Therapie, der zwar nicht kurativ ist, aber das Überleben der Krebspatienten signifikant verlängern kann, indem die Ausbreitung des Tumors inklusive seines invasiven Wachstumsverhaltens und die Neubildung von Metastasen gehemmt werden können. Da gerade die Ausbreitung und Metastasierung von Tumoren der häufigste und in vielen Fällen auch der entscheidende Grund für das Versterben der Patienten sind, ist es klinisch und für das Überleben der Krebspatienten ein Meilenstein, dass mit dem erfindungsgemäßen Co-Enzym-Antagonisten, insbesondere in Form von B-OT, ein Wirkstoff verfügbar ist, der die Invasivität und Metastasierung hemmen kann.

Die Anwendung des erfindungsgemäßen Wirkstoffs (d.h. des erfindungsgemäßen Co-Enzym-Antagonisten, insbesondere in Form von B-OT) zwecks Hemmung der Invasivität und Metastasierung bei einem Patienten erfolgt vorzugsweise nicht in Kombination mit Chemo- und/oder Strahlentherapien, sondern als Monotherapie.

- 5 Im Fall einer fortgeschrittenen Tumorerkrankung erfolgt die erfindungsgemäße Anwendung des inhibitorischen Co-Enzym-Analogons, beispielsweise und vorzugsweise in Form des Thiamin-Antagonisten B-OT, vorzugsweise als Monotherapie.

Die Verabreichung des erfindungsgemäßen Wirkstoffs im Zuge einer Monotherapie erfolgt  
10 erfindungsgemäß vorzugsweise oral und gemäß einem Dosierungsschema, das beispielsweise die folgenden Angaben umfasst:

(a) Empfohlene Dosierung -Variante A:

eine Woche täglich 5 mg, darauf folgend eine Woche keine Gabe, dann wieder eine Woche täglich 5 mg, darauf folgende eine Woche keine Gabe.

15 (b) Empfohlene Dosierung - Variante B

einen Monat täglich 2,5 mg.

Die vorliegende Erfindung bietet somit mehrere weitere Optionen für die Krebstherapie. Es kann zum einen mit geringeren Dosen therapiert werden, ohne dadurch den Therapieerfolg zu  
20 gefährden. Insbesondere bei Therapien mit starken Nebenwirkungen, die oftmals abgebrochen werden müssen, weil die Nebenwirkungen zu stark sind, ist diese neue Option von Vorteil. Zum anderen können maligne Eigenschaften wie Invasivität und Metastasierung gehemmt werden, wodurch der Patient zwar nicht geheilt, aber die Situation des Patienten stabilisiert werden kann (stable disease). Weiterhin kann auch die Wirkung des Immunsystems insbesondere die der  
25 Killerzellen, die Tumorzellen abtöten, erhöht werden, indem die Milchsäureproduktion von Tumorzellen gehemmt wird, wodurch der säurebedingten Blockade/Abwehr des Angriffs der Killerzellen durch die Tumorzellen entgegengewirkt wird. Der erfindungsgemäße Co-Enzym-Antagonist, beispielsweise und insbesondere B-OT, senkt die Milchsäureproduktion von Tumorzellen und vermindert damit den Säurearrest der Killerzellen, wodurch die Tumorzellen  
30 dann besser durch Killerzellen angegriffen und abgetötet werden können.

Die vorteilhafte Effizienzsteigerung der etablierten Tumorthérapien besteht insbesondere auch darin, dass (a) weniger Wirkstoff benötigt wird, um die gleiche Wirkung zu erzielen (weil der Schwellenwert für das Absterben gesenkt wurde, wird eine geringere Dosis des

medikamentösen Therapeutikum und/oder der Strahlentherapie benötigt, um die Zellen abzutöten), und dass (b) zusätzliche Zellen absterben (denn: Tumore bestehen in der Regel aus einem heterogenen Gemisch von unterschiedlichen Tumorzellen, und die Absenkung des Schwellenwertes des Absterbens durch die Anwendung von erfindungsgemäßen Co-Enzym-Antagonisten führt dazu, dass Krebszellen, die unter der herkömmlichen Therapie nicht abgestorben wären, nun doch absterben.)

Die Wirkung von Krebstherapien auf Tumorzellen ist immer abhängig von der Dosis. Ein Tumor besteht aus Millionen von Zellen und keine Therapie kann gewährleisten, dass die Dosis des Wirkstoffes/der Strahlung in allen Zellen gleich hoch ist. Es wird oftmals einen Anteil an Zellen geben, bei denen der Wirkstoff zu einer Schädigung führt, ohne dass diese den Zelltod auslösen. Jede Zelle verfügt über Reparaturmechanismen, um verursachte Schädigung zu reparieren. Die Reparatur erfolgt über enzymatische Reaktionen, die dafür Substrat und Energie benötigen. Liegen diese in der Zelle nicht oder nur begrenzt vor, weil der Zellstoffwechsel zuvor entsprechend gebremst bzw. gehemmt wurde, ist die Fähigkeit zur Reparatur eingeschränkt. Damit erleiden dann auch Zellen mit weniger großen Schädigungen durch die Chemotherapie und/oder Strahlentherapie und/oder zielgerichtete Krebstherapie den Zelltod.

Die erfindungsgemäße Anwendung unterscheidet nicht zwischen gesunden und entarteten Zellen. Über ihr Dosierungsregime (insbesondere Zeitpunkte des Starts der GSSV in Bezug auf den Start zusätzlich angewendeter etablierter Krebstherapien, Zeitintervalle und Mengen des verabreichten Co-Enzym-Antagonisten) als Vor- oder Co-Therapie oder als Monotherapie kann die Stärke und Dauer der bewirkten GSSV variiert und zielgenau gesteuert werden. Das heißt: die Bereitstellung von essenziell wichtigen Substraten, die für nachgelagerte spezifische Enzymreaktionen notwendig sind, wird in den Tumorzellen (und auch in allen übrigen Körperzellen) über einen vorbestimmten begrenzten Zeitraum blockiert. Dieser Zeitraum (der Co-Therapie oder Mono-Therapie) ist so ausgewählt bzw. bemessen, dass das Ausmaß der damit ausgelösten Schäden in den Zellen so gewählt wird, dass nach Beendigung der Blockade (durch Absetzen des erfindungsgemäßen Medikaments) vor allem die gesunden Körperzellen ihren Stoffwechsel wieder hochfahren, alle enzymatischen Prozesse neu starten können und keine dauerhaften Schädigungen erleiden (davontragen).

Häufig wird bei Krebspatienten ein geradezu explosionsartiges Wachstum von Krebszellen beobachtet, vor allem dann, wenn Tumore nicht mehr lokal, sondern invasiv wachsen und

metastasieren. Krebspatienten mit sehr schnell fortschreitendem Verlauf der Erkrankung, wie z.B. metastasierende Krebsformen, haben oft nur noch wenige Monate oder gar nur noch Wochen zu leben. Aktuell haben diese Krebspatienten nur die Wahl von Therapien, wie z.B. Chemotherapien, die massive Nebenwirkungen mit sich bringen, die Lebensqualität massiv reduzieren und dabei nur eine geringe Verlängerung der Lebenszeit ermöglichen. Ein Krebspatient erkaufte sich hierbei quasi eine Lebensverlängerung um z.B. einen Monat und zahlt dafür damit, dass er in diesem Monat unter Schmerzen und Übelkeit leidet, sich insgesamt schlecht fühlt und so geschwächt ist, dass er kein gutes Leben führen kann. Mit der erfindungsgemäß bewirkten GSSV ist es nun möglich, den Stoffwechsel des Krebspatienten und des in ihm wachsenden Krebs so zu verlangsamen, dass die Lebenszeit des Patienten verlängert werden kann, ohne dass Schmerzen oder eine solche Schwächung des Patienten ausgelöst werden, die seine Lebensqualität signifikant reduzieren. Mit einer GSSV, die eine Verlangsamung des Stoffwechsels des Patienten sowohl in seinen gesunden Zellen als auch in seinen Krebszellen um 50% erzeugt, ist es möglich, die Lebenszeit des Patienten um 100% zu erhöhen, ohne dass Nebenwirkungen wie Schmerzen oder Übelkeit damit einher gehen.

Die erfindungsgemäße GSSV-Therapie kann auch im Fall von Glioblastomen und anderen Krebstumoren (Malignomen) im Gehirn mit guten Erfolgsaussichten eingesetzt werden, insbesondere auch als Co-Therapie mit einer etablierten Chemo- und/oder Strahlentherapie und/oder zielgerichteten Krebstherapie.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch ein erfindungsgemäßes inhibitorisches Struktur analogon und/oder inhibitorisches Funktionsanalogon, vorzugsweise ein inhibitorisches Thiamin analogon (Thiamin-Antagonist), insbesondere Oxythiamin, und besonders bevorzugt Benfo-Oxythiamin und/oder ein Benfo-Oxythiamin-Analogon, zur Anwendung bei der Behandlung eines Patienten als Vorbehandlung vor chirurgischen Eingriffen und/oder medikamentösen Therapien. Die Verabreichung dieses erfindungsgemäßen inhibitorischen Wirkstoffs erfolgt hierbei erfindungsgemäß vorzugsweise oral und gemäß einem Dosierungsschema, das beispielsweise die folgenden Angaben umfasst:

Die empfohlene Dosierung ist:

- zwei Tage vor der OP einmal täglich 4 mg (morgens, oder mittags, oder abends);
- am Tag der Operation vor der Operation 5 mg.

Der präventive Einsatz der erfindungsgemäßen Anwendung und damit bewirkten GSSV vor

chirurgischen Eingriffen bietet den Vorteil, dass nachteilige Nebenwirkungen infolge des Eingriffs und etwaige Komplikationen verlangsamt werden. Solche Komplikationen können überschießende Reaktionen des Körpers sein, z.B. überschießende Immunreaktionen oder eine Auslösung des programmierten Zelltods. Auch vor medikamentösen Therapien kann die erfindungsgemäß bewirkte GSSV eingesetzt werden, um Nebenwirkungen zu vermindern oder zu vermeiden, eben weil der Stoffwechsel verlangsamt ist.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ferner ein erfindungsgemäßes inhibitorisches Struktur analogon und/oder inhibitorisches Funktionsanalogon, vorzugsweise ein inhibitorisches Thiamin analogon (Thiamin-Antagonist), insbesondere Oxythiamin, und besonders bevorzugt Benfo-Oxythiamin und/oder ein Benfo-Oxythiamin-Analogon, zur Anwendung bei der Behandlung eines Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma. Die Verabreichung dieses erfindungsgemäßen inhibitorischen Wirkstoffs erfolgt hierbei erfindungsgemäß vorzugsweise oral und gemäß einem Dosierungsschema, das beispielsweise die folgenden Angaben umfasst:

Empfohlene Dosis am Tag, an dem sich das Schädel-Hirn-Trauma ereignet hat etwa 45 mg;  
empfohlene Dosis am Folgetag etwa 5 mg;  
empfohlene Dosis am darauffolgenden Tag etwa 3 mg.

Bei besonders schweren Kopfverletzungen kann es als Folge der Belastung/Verletzung des Gehirns zu einem Anschwellen des Gehirns kommen, so dass der Innendruck im Schädel zu stark wird und es dadurch zu Folgeschäden kommt. Bisher wird in solchen Fällen der Schädel chirurgisch geöffnet, um dem Gehirn mehr Raum zu bieten. Die erfindungsgemäße Anwendung der erfindungsgemäßen GSSV-Therapie erlaubt es, die physiologischen Reaktionen des Gehirngewebes auf die unfallbedingten Einwirkungen gezielt zu unterdrücken, so dass das Gehirn nicht anschwillt und es nicht zu einem zu hohen Schädelinnendruck kommt. Durch die Vermeidung des zu hohen Schädelinnendrucks werden Folgeschäden, die dadurch entstehen, verhindert.

Empfohlene Dosis am Tag, an dem sich die schwere Kopfverletzung ereignet hat 52 mg;  
empfohlene Dosis am Folgetag 7 mg;  
empfohlene Dosis an den fünf darauffolgenden Tagen 3 mg.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ferner ein erfindungsgemäßes inhibitorisches Struktur analogon und/oder inhibitorisches Funktionsanalogon, vorzugsweise ein

inhibitorisches Thiaminanalogen (Thiamin-Antagonist), insbesondere Oxythiamin, und besonders bevorzugt Benfo-Oxythiamin und/oder ein Benfo-Oxythiamin-Analogen, zur Anwendung bei der Behandlung eines Patienten mit Nervendurchtrennung(en), insbesondere mit Rückenmarksverletzungen und dem Risiko einer Querschnittslähmung mit Paraplegie oder Tetraplegie oder mit einer frisch eingetretenen Querschnittslähmung. Die Verabreichung des erfindungsgemäßen inhibitorischen Wirkstoffs erfolgt hierbei erfindungsgemäß vorzugsweise oral und gemäß einem Dosierungsschema, das beispielsweise die folgenden Angaben umfasst:

Empfohlene Dosis am Tag, an dem sich die Rückenmarksverletzung ereignet hat 38 mg,  
empfohlene Dosis am Folgetag 7 mg,  
empfohlene Dosis an den fünf darauffolgenden Tagen 3 mg.

Bei Verletzungen, die zur teilweisen oder vollständigen Durchtrennung oder zu Quetschungen des Rückenmarks führen, kommt es in der Regel auch zu einer Verletzung von Blutgefäßen und dem Austritt von Blut. Der Kontakt des Blutes mit den verletzten Nerven kann zu weiteren Schädigungen der Nerven führen, wobei diese Schädigungen unter anderem durch den Blutfarbstoff Hämoglobin ausgelöst oder verstärkt werden. Der Blutfarbstoff Hämoglobin enthält daran gebundenes Eisen, das eine Rolle bei Oxidationsprozessen spielt und Radikale oder andere Zellschäden auslösen kann. Ziel der erfindungsgemäß bewirkten GSSV ist es unter anderem, den schädigenden Effekten des durch die Blutgefäßverletzungen freigesetzten Blutes entgegenzuwirken oder die schädigende Wirkung zu reduzieren, indem die Wirkung der Radikalbildung und/oder die Wirkung der Veränderung des RedOx-Homöostase in Hinsicht auf Auslösung des Zelltodes gehemmt wird, weil die GSSV die Ausführung des Zelltodes verhindert oder vermindert.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ferner ein erfindungsgemäßes inhibitorisches Strukturanalogen und/oder inhibitorisches Funktionsanalogen, vorzugsweise ein inhibitorisches Thiaminanalogen (Thiamin-Antagonist), insbesondere Oxythiamin, und besonders bevorzugt Benfo-Oxythiamin und/oder ein Benfo-Oxythiamin-Analogen, zur Anwendung bei der Behandlung eines Patienten mit Herz- oder Hirninfarkt. Die Verabreichung dieses erfindungsgemäßen inhibitorischen Wirkstoffs erfolgt hierbei erfindungsgemäß vorzugsweise oral und gemäß einem Dosierungsschema, das beispielsweise die folgenden Angaben umfasst:

Die empfohlene Dosierung lautet:

Am Tag, an dem sich der Infarkt ereignet hat 35 mg,

am Folgetag 5 mg,  
am darauffolgenden Tag 3 mg.

Der programmierte Zelltod (Apoptose) ist ein in der DNA und damit im (menschlichen)  
5 Organismus abgespeicherter Prozess, um unerwünschte Zellen zu eliminieren. Hierdurch ist es  
möglich, auf geplante Weise z.B. nicht mehr erwünschte Immunzellen zu eliminieren. Ein  
weiteres Beispiel ist die Apoptose, die zu einer Eliminierung von Tumorzellen führt. Die  
Apoptose ist damit ein Programm, das dem menschlichen Organismus hilft und ihn schützt. Die  
10 Apoptose kann allerdings auch negative Effekte haben, wenn diese z.B. durch einen  
Sauerstoffmangel oder einen Infarkt ausgelöst wird. So führt eine Sauerstoffunterversorgung  
(Ischämie) zu einer Auslösung der Apoptose und damit zu einem Verlust von wichtigen Zellen.  
Ein Herzinfarkt, der durch eine Thrombose eines Blutgefäßes ausgelöst wird, kann dann zu  
einer Sauerstoffunterversorgung und einer dadurch ausgelösten Apoptose in Herzzellen führen.  
Selbst wenn durch eine intensivmedizinische Behandlung eine schnelle Versorgung des  
15 Herzmuskels mit Sauerstoff wieder erreicht wird, kann die einmal ausgelöste Apoptose zu  
weiteren Folgeschäden führen. Der Einsatz der erfindungsgemäßen Anwendung und damit  
bewirkten GSSV erlaubt es, die Apoptose zu hemmen, um so dem Absterben von Zellen  
entgegen zu wirken. Durch die GSSV wird der Stoffwechsel und dadurch auch die Apoptose  
auslösenden und Apoptose ausführenden Prozesse gehemmt und zudem der  
20 Sauerstoffverbrauch der Körperzellen gesenkt, so dass Schäden, die durch einen  
Sauerstoffmangel entstehen, vermindert oder verhindert werden. Die GSSV wirkt damit auf  
drei Ebenen: Mit der Hemmung des Stoffwechsels wird der Sauerstoffverbrauch und damit  
auch der Sauerstoffbedarf gesenkt, so dass der Apoptoseauslösung durch Ischämie  
entgegengewirkt wird. Mit der Hemmung des Stoffwechsels wird auch das Ausmaß der  
25 Apoptose (Auslösung und Ausführung der Apoptose) und deren Folgen reduziert, da alle  
Stoffwechselprozesse verlangsamt werden. Mit der Verlangsamung der schädigenden Prozesse  
wird außerdem Zeit gewonnen, um Medikamente und Therapien zu Einsatz zu bringen, die den  
Schäden entgegenwirken.

Die erfindungsgemäße Anwendung und damit bewirkte GSSV stellt somit auch eine  
30 therapeutische Option in der Notfallmedizin dar, nämlich eine Maßnahme, die sofort am  
Unfallort durchgeführt werden kann. Bei Patienten mit schweren Verletzungen kann schon am  
Ort des Unfalls die GSSV z.B. mit oraler Gabe von B-OT ausgelöst werden, wodurch alle  
schädigenden Prozesse im Körper verlangsamt oder ganz gestoppt werden können. Nach  
Ankunft im Krankenhaus kann dann relativ gesehen früher mit der spezifischen Therapie

begonnen werden, weil schädigende Prozesse wie z.B. die Auslösung der Apoptose, die während der Zeit zwischen Unfall und Beginn der Therapie im Krankenhaus stattfinden können, infolge der bewirkten GSSV erheblich reduziert wurden.

5 Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ferner ein erfindungsgemäßes inhibitorisches Struktur analogon und/oder inhibitorisches Funktionsanalogon, vorzugsweise ein inhibitorisches Thiamin analogon (Thiamin-Antagonist), insbesondere Oxythiamin, und besonders bevorzugt Benfo-Oxythiamin und/oder ein Benfo-Oxythiamin-Analogon, zur Anwendung bei der Behandlung von schmerzhaften stumpfen Verletzungen  
10 (Traumen/Traumata) eines Patienten, insbesondere Zerrungen, Verstauchungen oder Prellungen. Die Verabreichung des erfindungsgemäßen inhibitorischen Wirkstoffs erfolgt hierbei erfindungsgemäß vorzugsweise oral und gemäß einem Dosierungsschema, das beispielsweise die folgenden Angaben umfasst:

Die empfohlene Dosierung lautet:

15 am Tag, an dem sich die Zerrung, Verstauchung, Prellung ereignet hat 15 mg;  
am Folgetag 5 mg;  
am darauffolgenden Tag 3 mg.

Auch weniger dramatische Verletzungen eines Patienten wie schmerzhaften stumpfen  
20 Traumen, insbesondere Zerrungen, Verstauchungen oder Prellungen, können mit dem Einsatz der erfindungsgemäßen Anwendung und damit bewirkten GSSV besser behandelt werden. Bisher versucht man in diesen Fällen die Reaktionen des Körpers auf die Verletzung mit kühlenden Maßnahmen zu verlangsamen. Häufig werden Kühlkompressen oder Eis dazu eingesetzt, um die verletzte Körperstelle abzukühlen. Das Prinzip dieser Therapie ist darin  
25 begründet, dass enzymatische Reaktionen temperaturabhängig verlaufen. Diese Abhängigkeit zwischen Geschwindigkeit der Enzymreaktion und Temperatur wird durch die sogenannte Reaktionsgeschwindigkeit-Temperatur-Regel (auch van-'t-Hoff'sche Regel) mathematisch beschrieben. Eine um 10 Grad Celsius erhöhte Temperatur führt zu einer Verdopplung bis Verdreifachung der Enzymgeschwindigkeit. Umgekehrt führt eine Absenkung der Temperatur  
30 um 10 Grad Celsius zu einer Halbierung bis Drittelung der Enzymgeschwindigkeit. Durch Kühlen der verletzten Stelle wird folglich erreicht, dass die enzymatischen Reaktionen, die als Folge der Verletzung vom Körper in Gang gesetzt werden, deutlich gehemmt ablaufen. Die Absenkung der Gewebetemperatur ist allerdings nur in einem bestimmten Ausmaß möglich, weil eine zu starke Kühlung zu Gewebeschäden führt. Die erfindungsgemäße GSSV erlaubt es

dagegen, den Stoffwechsel sogar noch stärker abzusenken, als es mit Kühlung möglich ist, ohne dass es damit zu irreversiblen Zell- und Gewebeschäden kommt. Die Kühlung des Gewebes mit von außen aufgetragenen Kältemitteln wie Eis verläuft zudem nur graduell, denn nahe dem Kältemittel ist sie am stärksten und weiter innen im Gewebe deutlich weniger ausgeprägt.

- 5 Gerade bei tieferliegenden Verletzungen wie Gelenksverletzungen ist die Kühlung nur sehr eingeschränkt in der Lage, tiefer liegende Gewebereiche zu kühlen.

Generell ist eine durch Kühlung bewirkte Hemmung des Stoffwechsels nur sehr begrenzt anwendbar, da der zur Verfügung stehende Temperaturbereich maximal bis zum Gefrierpunkt reicht. Bei einer Absenkung von 37°C auf 1°C (d.h. um 36°C) würde, wenn man einen Faktor  
10 3 für 10°C Absenkung annähme, etwa eine maximale Verlangsamung um den Faktor 50 resultieren. Bei der GSSV ist dieser Faktor unbegrenzt, da durch eine medikamentöse Hemmung des Stoffwechsels dieser temperaturunabhängig bis zur kompletten Hemmung durchgeführt werden kann.

- 15 Die Wahl eines geeigneten Dosierungsschemas für die Verabreichung des erfindungsgemäßen inhibitorischen Wirkstoffs, nämlich des Co-Enzym-Antagonisten, kann erfindungsgemäß für jede gewünschte Anwendung, insbesondere für die Anwendung in einer Vor- oder Co-Therapie bei der Behandlung von Krebs und/oder für die Anwendung in einer wochenlangen oder monatelangen Dauertherapie, gemäß dem folgenden Prozedere erfolgen, d.h. mit einem  
20 Verfahren ermittelt werden, das die folgenden Schritte umfasst:

(1) an Tag 1:

- (1a) Auswahl des Co-Enzym-Antagonisten/Wirkstoffs (beispielsweise und vorzugsweise Benfooxythiamin B-OT) und Messung der Enzymaktivität eines repräsentativen Enzyms E aus der betreffenden Enzymgruppe, d.h. aus der Gruppe der von dem Co-Enzym abhängigen  
25 Enzyme (beispielsweise und vorzugsweise die Enzymaktivität der Transketolase in Erythrozyten aus der Gruppe der Thiamin-abhängigen Enzyme) in einer ersten bereitstehenden Körperflüssigkeitsprobe I (beispielsweise und vorzugsweise einer Blutprobe I) des Patienten, die zuvor gewonnen wurde.

- (1b) Nachfolgende (d.h. an demselben Tag erfolgende) Verabreichung des Co-Enzym-  
30 Antagonisten/Wirkstoffs (beispielsweise und vorzugsweise B-OT) an den Patienten in einer Menge bzw. Dosis T1, die dazu geeignet ist, bei den von dem Co-Enzym abhängigen (beispielsweise und vorzugsweise Thiamin-abhängigen) Enzymen eine Hemmung ihrer ursprünglichen Enzymaktivität zu bewirken, wobei ein Zielwert für die (erforderlichenfalls

über Wochen oder Monate) andauernde Enzymaktivitätshemmung (gehemmte Enzymaktivität) vorbestimmt (definiert) und angestrebt ist;

(2) an Tag 2:

(2a) Messung der Enzymaktivität des Enzyms E in einer bereitstehenden  
5 Körperflüssigkeitsprobe II (beispielsweise und vorzugsweise Blutprobe II) des Patienten, die an diesem Tag gewonnen wurde;

(2b) Vergleich der in Körperflüssigkeitsprobe I und Körperflüssigkeitsprobe II (beispielsweise und vorzugsweise Blutprobe I und Blutprobe II) gemessenen Enzymaktivitäten und  
10 Berechnung des Ausmaß (Umfangs, Grads) der bewirkten Reduzierung (Hemmung) der Enzymaktivität;

(2c) Anschließende (d.h. an demselben Tag erfolgende) Verabreichung des Co-Enzym-Antagonisten/Wirkstoffs (beispielsweise und vorzugsweise B-OT) an den Patienten in einer Menge T2 (Dosis T2), die auf der Basis von Menge T1 (Dosis T1) und des angestrebten Zielwerts für die Enzymaktivitätshemmung und anhand der in Schritt (2b) berechneten  
15 Reduzierung der Enzymaktivität (infolge der Verabreichung von Dosis T1) ermittelt (kalkuliert) wird. Die Menge T2 (Dosis T2) kann im Vergleich zur Menge T1 (Dosis T1) größer oder kleiner sein, d.h. es erfolgt eine Anpassung der Dosis T1 zur Dosis T2, die in einer Reduzierung oder Erhöhung der an Tag 1 verabreichten Menge des Co-Enzym-Antagonisten/Wirkstoffs (z.B. B-OT) besteht.

(3) an Tag 3 und Folgetagen bis zur Erreichung des angestrebten Zielwertes für die Enzymaktivitätshemmung (d.h. solange, bis der angestrebte Zielwert der Enzymaktivitätshemmung erreicht ist):

Wiederholung der Schritte (2a) und (2b) und Wiederholung von Schritt (2c) mit der Abwandlung, dass die Verabreichung des Co-Enzym-Antagonisten/Wirkstoffs (beispielsweise  
25 und vorzugsweise B-OT) an den Patienten in einer Menge/Dosis T(i) erfolgt, die auf der Basis der Menge/Dosis des Vortags T(i-1) und des angestrebten Zielwerts für die Enzymaktivitätshemmung und anhand der in Schritt (2b) berechneten Reduzierung der Enzymaktivität ermittelt (kalkuliert) wird. Die Menge/Dosis T(i) kann im Vergleich zur zuvor verabreichten Menge/Dosis T(i-1) größer oder kleiner sein, d.h. es erfolgt eine Anpassung der  
30 Dosis T(i-1) zur Dosis T(i), die in einer Reduzierung oder Erhöhung der zuvor verabreichten Menge an B-OT besteht.

Optional und vorzugsweise erfolgt in einem Schritt (4) die Überwachung von medizinischen Parametern der Erkrankung, beispielsweise die Hemmung der Neubildung von Metastasen oder

das Wachstum von Bakterien oder Pilzen im Körper, und von medizinischen Parametern der Grundfunktionen des Körpers des Patienten, beispielsweise und vorzugsweise die Anzahl der Herzschläge pro Minute (Pulsschlag) und/oder auftretende Appetitlosigkeit und/oder ein Gewichtsverlust beim Patienten. Justierung des Zielwert für die Enzymaktivitätshemmung derart, dass einerseits die medizinischen Parametern der Erkrankung die gewünschten Werte erreichen, und dass andererseits noch eine ausreichende Restenzymaktivität vorhanden ist, so dass die Grundfunktionen des Körpers des Patienten auf Dauer erhalten bleiben.

Im Einzelfall kann es sich als notwendig erweisen, dass der ursprünglich anvisierte Zielwert der Hemmung korrigiert werden muss. Anhand von medizinischen Parametern der jeweiligen zu behandelnden Krankheit, wie z.B. die Hemmung der Neubildung von Metastasen oder das Wachstum von Bakterien oder Pilzen im Körper, sollte der Zielwert der Hemmung der Enzymaktivität so eingestellt werden, dass einerseits die gewünschten Werte für diese medizinischen Parameter erreicht werden, andererseits aber noch eine ausreichende Restenzymaktivität vorhanden ist, um die Grundfunktionen des Körpers des Patienten auf Dauer zu ermöglichen. Zur Messung der Grundfunktion des Körpers kann beispielsweise die Anzahl der Herzschläge pro Minute (Pulsschlag) herangezogen werden. Falls der Pulsschlag zu hoch wird, muss die zu verabreichende Menge bzw. Dosis des Co-Enzym-Antagonist/Wirkstoff (beispielsweise die B-OT-Menge) reduziert werden. Auch auftretende Appetitlosigkeit oder ein Gewichtsverlust beim Patienten können als Hinweis auf eine notwendige Reduzierung der zu verabreichende Menge bzw. Dosis des Co-Enzym-Antagonist/Wirkstoff (beispielsweise der B-OT-Menge) gewertet und genutzt werden

Der Zielwert der Enzymhemmung beträgt beispielsweise und vorzugsweise mindestens 20%, besonders bevorzugt mindestens 50%, ganz besonders bevorzugt mindestens 70%, jeweils bezogen auf den in Schritt (1a) gemessenen Wert der ursprünglichen Enzymaktivität (als Ausgangswert).

Im Fall von Benfooxythiamin als Co-Enzym-Antagonist/Wirkstoff erfolgt die Verabreichung vorzugsweise oral und die Menge/Dosis T1 an B-OT beträgt vorzugsweise etwa 1 mg bis etwa 30 mg, bevorzugt etwa 2 mg bis etwa 15 mg.

Mit der vorzugsweise täglichen Überwachung und gegebenenfalls Anpassung der zu verabreichenden Menge/Dosis an B-OT kann der Zielwert der Hemmung der Enzymaktivität

von z.B. 50% oder 70% bei dem betreffenden Patienten in relativ kurzer Zeit erreicht und aufrecht erhalten werden.

5 Generell beträgt die (Höhe) Menge der Einzeldosen für Patienten vorzugsweise und in der Regel einen Wert aus dem Bereich von etwa 0,1 mg bis etwa 80 mg besonders bevorzugt einen Wert aus dem Bereich von etwa 1 mg bis etwa 50 mg, jeweils bezogen auf ein Körpergewicht von 60 kg.

10 Die Erfindung wird im Folgenden anhand von Ausführungsbeispielen mit Figuren näher erläutert. Bei den Figuren zeigen:

Figur 1: Änderung der individuellen Plasmakonzentrationen an OT mit der Zeit (über 24 Stunden) bei männlichen Beagle-Hunden.

Auf der y-Achse ist die Plasmakonzentration in ng/ml angegeben.

15 Auf der x-Achse ist die Zeit in Stunden (h = hours) angegeben

(a) Änderung der individuellen Plasmakonzentrationen an Tag 1 nach Verabreichung einer Einmaldosis an B-OT in einer Menge von 1 mg/kg/Tag.

Die Symbole bedeuten:

–◇– = Hund Nr. 3001

20 –□– = Hund Nr. 3002

(b) Änderung der individuellen Plasmakonzentrationen an Tag 1 nach Verabreichung einer Einmaldosis an B-OT in einer Menge von 0,5 mg/kg/Tag.

Die Symbole bedeuten:

–Δ– = Hund Nr. 4001

25 –○– = Hund Nr. 4002

(c) Änderung der individuellen Plasmakonzentrationen an Tag 7 nach siebentägiger Verabreichung von Einmaldosen an B-OT in einer Menge von 0,5 mg/kg/Tag.

Die Symbole bedeuten:

–Δ– = Hund Nr. 4001

30 –○– = Hund Nr. 3002

(d) Änderung der durchschnittlichen Plasmakonzentrationen an Tag 1 nach Verabreichung einer B-OT-Einzeldosis in einer Menge von 1 mg/kg/Tag, und an Tag 1 und Tag 7 nach täglicher Verabreichung von tEinmaldosen an B-OT in einer Menge von 0,5 mg/kg/Tag

Die Symbole bedeuten:

–□– = Gruppe 3, 1,0 mg/kg/Tag, Tag 1

–Δ– = Gruppe 4, 0,5 mg/kg/Tag, Tag 1

–○– = Gruppe 4, 0,5 mg/kg/Tag, Tag 7

5

Figur 2: Graphische Darstellung der Änderung des Plusschlages mit der Zeit bei Hunden nach Verabreichung verschiedener Mengen (Dosen) an B-OT. Auf der y-Achse ist der Plusschlag (heart rate) in Schlägen pro Minute (bpm = beats per minute) angegeben. Auf der x-Achse ist die Zeit in Stunden (hours) angegeben.

10

Die Symbole bedeuten:

–●– = 0 mg/kg/day – Benfooxythiamine = 0 mg/kg/Tag – B-OT

–□– = 0.05 mg/kg/day – Benfooxythiamine = 0,05 mg/kg/Tag – B-OT

–Δ– = 0.15 mg/kg/day – Benfooxythiamine = 0,15 mg/kg/Tag – B-OT

–◇– = 0.5 mg/kg/day – Benfooxythiamine = 0,5 mg/kg/Tag – B-OT

15

Figur 3: Computertomographische Aufnahme der Lunge von Patient 1 vor und nach B-OT-Behandlung. **A:** vor B-OT-Behandlung sind ausgeprägte Bereiche mit Infiltraten der Virus-Pneumonie sichtbar. **B:** deutlicher Rückgang der Infiltrate nach 7-tägiger B-OT-Therapie.

20

Figur 4: Computertomographische Aufnahme der Lunge von Patient 2 vor und nach B-OT-Behandlung. **A:** vor B-OT-Behandlung sind ausgeprägte Bereiche mit Infiltraten der Virus-Pneumonie sichtbar. **B:** deutlicher Rückgang der Infiltrate nach 7-tägiger B-OT-Therapie.

25

Figur 5: Computertomographische Aufnahme der Lunge von Patient 3 vor und nach B-OT-Behandlung. **A:** vor B-OT-Behandlung sind ausgeprägte Bereiche mit Infiltraten der Virus-Pneumonie sichtbar. **B:** deutlicher Rückgang der Infiltrate nach 7-tägiger B-OT-Therapie.

30

Figur 6: Computertomographische Aufnahme der Lunge von Patient 4 vor und nach B-OT-Behandlung. **A** und **C:** vor B-OT-Behandlung sind ausgeprägte Bereiche mit Infiltraten der Virus-Pneumonie sichtbar. **B** und **D:** deutlicher Rückgang der Infiltrate nach 7-tägiger B-OT-Therapie.

Figur 7: Computertomographie der Lunge von Patient 2 (vgl. Abb. 4) einen Monat nach Therapieende.

5

### **Beispiel 1: Ermittlung geeigneter Dosierungen für das Dosierungsschema und das Monitoring der Therapie**

Die Ermittlung geeigneter Dosierungen für das Dosierungsschema und das Monitoring der Therapie wird hier am Beispiel von Benfooxythiamin (B-OT) beschrieben.

Die Wirkung von B-OT im Patientenkörper wird von verschiedenen patientenspezifischen Faktoren wie z.B. Genvarianten, Bindungsaffinität von Thiamin bzw. B-OT an die jeweiligen Thiamin-abhängigen Enzyme, der aktiven Aufnahme und dem Transport von Thiamin durch Transportsysteme im Körper und dem enzymatischen Abbau von Thiamin beeinflusst. Die gewünschte bzw. optimale Menge der Dosierung von B-OT für einen bestimmten Patienten oder eine Patientengruppe und passend für die individuelle Situation des/der Patienten kann anhand verschiedener diagnostischer Verfahren und Parameter ermittelt werden.

Eine mögliche Methode ist die Messung und Überwachung (Monitoring) der Pulsfrequenz und Pulsfrequenzänderung bei dem/den betreffenden Patienten.

Die GSSV bewirkt über die Verlangsamung (Drosselung) des Stoffwechsels auch eine Verringerung der damit freigesetzten Energie. Der Körper versucht, die geringere Energiefreisetzung mit einer Erhöhung des Pulsschlages zu kompensieren, um mehr Sauerstoff in den Körper zu transportieren, damit dadurch mehr Energie freigesetzt werden kann. Die Zunahme des Pulsschlages beim Patienten ist ein Indiz und ein geeigneter Parameter dafür, dass und in welchem Ausmaß die GSSV die Energiefreisetzung gehemmt hat. Bei starkem Anstieg des Pulsschlages, z.B. bei einem Menschen ein Pulsschlag über 90, können Gegenmaßnahmen notwendig sein, um die Energiefreisetzung wieder zu erhöhen. Dies kann mit einer Verringerung der weiterhin verabreichten Mengen an B-OT (Dosisverringerung) oder der Verabreichung von Thiamin (insbesondere der Thiaminform Benfotiamin) erreicht werden. Figur 2 zeigt den signifikanten Anstieg des Pulsschlages (heart rate) über 24 Stunden bei Hunden nach Verabreichung verschiedener Mengen an B-OT.

Eine andere mögliche Methode ist die Bestimmung der Transketolase-Enzymaktivität in Lysaten von Erythrozyten des Patienten und Nutzung der ermittelten Transketolase-

35

Enzymaktivitätswerte als diagnostischen Marker für das Monitoring der B-OT-Therapie. Hierbei ist die basale Transketolase-Enzymaktivität in Erythrozyten bevorzugt als Parameter zu wählen.

Die Durchführung von Testverfahren zur Bestimmung der Transketolase-Enzymaktivität in Erythrozyten-Lysaten ist im Stand der Technik bekannt, beispielsweise aus Smeets et al., 1971 und Takeuchi et al., 1984 und Michalak et al., 2013.

Hier im Beispiel und vorzugsweise wird vor dem Beginn der Verabreichung von B-OT die Transketolase-Enzymaktivität in Lysaten von Erythrozyten des/der Patienten bestimmt. Nach der Verabreichung von B-OT wird am Folgetag erneut die Transketolase-Enzymaktivität in frisch gewonnenen Lysaten von Erythrozyten des/der betreffenden Patienten bestimmt. Auch an (allen) anderen Tagen nach weiteren Verabreichungen von B-OT sollte die Transketolase-Enzymaktivität in jeweils frisch gewonnenen Lysaten von Erythrozyten des/der betreffenden Patienten bestimmt werden. Durch Vergleich der ermittelten Transketolase-Enzymaktivitätswerten unter B-OT-Therapie mit den ermittelten Werten vor Beginn der Verabreichung von B-OT wird das Ausmaß der Hemmung der Transketolase-Enzymaktivität in den Erythrozyten bestimmt. Damit ist es möglich, die zu verabreichende Menge (Dosis) an B-OT so zu wählen, dass der erwünschte Grad der Hemmung der Transketolase-Enzymaktivität und der anderer Thiamin-abhängiger Enzyme erreicht wird.

Eine 50%ige Hemmung kann z.B. gewählt werden, um auf Dauer B-OT zu verabreichen, damit Entzündungen dauerhaft gehemmt werden.

Eine 80%ige Hemmung kann z.B. gewählt werden, wenn die Verabreichung von B-OT über etwa einen Monat und täglich erfolgen soll, um eine Hemmung der Metastasierung bei Krebspatienten mit sehr weit fortgeschrittener Erkrankung zu erreichen.

Für das Monitoring der B-OT-Therapie können auch Messungen von einem oder mehreren der nachfolgend genannten biochemischen Marker im Blut der Patienten verwendet werden:

Anstieg des Bilirubin-Spiegels, Anstieg der Enzyme ALAT (Alanin-Aminotransferase) und ASAT (Aspartat-Aminotransferase), Abnahme des Enzyms CK (Creatinkinase), Abnahme der Proteinkonzentration (nicht des Albuminspiegels), Abnahme der weißen und roten Blutzellen, Zunahme der Blutplättchen (Thrombozyten), Abnahme der Retikulozyten.

## **Beispiel 2: Erfindungsgemäße Verwendung des Wirkstoffs Benfo-Oxythiamin "B-OT" zur GSSV bei im Blut zirkulierende Krebszellen**

Im Blut des Patienten zirkulierende Krebszellen werden detektiert und aus dem Blut separiert und isoliert. Detektion, Separation und Isolation erfolgen vorzugsweise ohne Einsatz von Oberflächenmarkern, d.h. beispielweise mittels Zellsortierung und Multi-Staining-Single-Cell-Analyse "MSSCA", so dass die isolierten Krebszellen ein repräsentatives Abbild des Malignoms (Krebstumors) im Patienten darstellen.

Diese isolierten Krebszellen werden in einer Testreihe "A" mit dem oder den in Betracht kommenden Krebstherapeutika behandelt, und in einer parallelen Testreihe "B" zunächst mit dem Wirkstoff Benfo-Oxythiamin ("B-OT") - als bevorzugtes Beispiel für ein inhibitorisches Thiaminanalogen bzw. einen inhibitorischen Co-Enzym-Antagonisten, - inkubiert und anschließend mit den Krebstherapeutika aus Testreihe A behandelt (siehe auch Beispiel 3) . Die Ergebnisse aus beiden Testreihen A und B werden verglichen, und insbesondere wenn festgestellt wird, dass ein bevorzugtes Krebstherapeutikum (bzw. dessen Wirkstoff) aus Testreihe A laut Leitlinien oder aus anderen Gründen nicht oder nur unzulänglich wirksam erscheint, nach einer Vorbehandlung mit B-OT laut Ergebnis in Testreihe B dagegen eine befriedigende Wirkung zeigt, ist bei der anstehenden Krebstherapie des Patienten die Vorbehandlung mit B-OT als Co-Therapie der eigentlichen etablierten Krebstherapie angezeigt.

Hinsichtlich der Dauer und Intensität der Vorbehandlung oder Co-Behandlung mit B-OT haben experimentelle Studien gezeigt, dass eine zweitägige Behandlung direkt vor der Anwendung bis hin zu einer gleichzeitig stattfindenden Co-Therapie mit der eigentlichen etablierten Krebstherapie erfolversprechend und damit zweckmäßig ist.

**Beispiel 3: Ermittlung der passenden Kombination aus erfindungsgemäßer Bewirkung der GSSV (GSSV-Therapie) als Vor- oder Co-Therapie und nachfolgender oder zeitgleicher medikamentöser Therapie (z.B. Chemo- und/oder zielgerichtete Krebstherapie) und/oder Strahlentherapie bei einem Krebspatienten**

Eine passende Kombination aus (i) der erfindungsgemäßen Anwendung eines Co-Enzym-Antagonisten und der dadurch bewirkten GSSV (GSSV-Therapie) – vorzugsweise unter Einsatz von wenigstens einem inhibitorischen Thiaminanalogen (insbesondere Oxythiamin, Benfo-Oxythiamin ("B-OT") und/oder ein Benfo-Oxythiamin-Analogen)– als Vor- oder Co-Therapie (Beginn der Verabreichung von B-OT vor oder zeitgleich oder nach dem Beginn der etablierten Krebstherapie des betreffenden Krebspatienten) und (ii) der Applikation von

Therapeutika (Wirkstoffen, Medikamenten), die ungerichtet wirken (z.B. Cisplatin) oder zielgerichtet wirken (z.B. Sorafenib, Imatinib, Erbitux, Avastin, Herceptin) und/oder der Applikation einer Strahlentherapie (nach geltenden evidenzbasierten Therapieregeln) ist auf verschiedenen Wegen ermittelbar:

- 5 a) Der Krebspatient wird zunächst mit einer etablierten Chemotherapie (unter Einsatz klassischer Zytostatika, d.h. zelltypunspezifischer Zellproliferationshemmer) und/oder einer zielgerichteten Krebstherapie (unter Einsatz zelltypspezifische Wirkstoffe wie z.B. Sorafenib u.a.) und/oder einer Strahlentherapie (nach geltenden evidenzbasierten Therapieregeln) behandelt. Falls seine Tumorzellen (eine Subgruppe davon oder alle) entweder schon eine
- 10 Resistenz gegen die Therapie aufweisen oder unter der Therapie eine Resistenz entwickelt haben, wird er mit einer kombinierten Therapie weiter behandelt, die die Verabreichung des erfindungsgemäßen Co-Enzym-Antagonisten als Wirkstoff (Medikament) und die Anwendung der etablierten Chemotherapie und/oder zielgerichteten Krebstherapie und/oder Strahlentherapie umfasst.
- 15 b) Einem Krebspatienten, der noch keine etablierte Chemotherapie und/oder zielgerichtete Krebstherapie und/oder Strahlentherapie erhalten hat, werden Krebszellen entnommen und in vitro, vorzugsweise ex vivo (d.h. an einer frisch aus dem Organismus isolierten Malignomgewebeprobe) mit den in Betracht kommenden Krebstherapeutika behandelt, um festzustellen, welches Mittel oder welche Mittelkombination am besten wirkt. So kann ein
- 20 Chemotherapeutikum oder zielgerichtetes Krebstherapeutikum oder ein Strahlentherapeutikum oder eine Kombination mehrerer dieser Therapeutika identifiziert werden, das/die in der individuellen Situation des Krebspatienten wirksam ist. Hierbei wird auch festgestellt, ob bei den betreffenden Malignomzellen Resistenzen gegenüber den verwendeten Therapeutika vorliegen.
- 25 Parallel zu dieser in-vitro Testreihe "A" der in Betracht kommenden Krebstherapeutika an sich wird eine Testreihe "B" und/oder eine Testreihe "C" durchgeführt. In der Testreihe B werden die Malignomzellen des Patienten zunächst mit einem erfindungsgemäßen Co-Enzym-Antagonisten als Wirkstoff (Medikament), - beispielsweise und vorzugsweise mit einem inhibitorischen Thiaminanalogon -, vorbehandelt und anschließend mit dem geplanten
- 30 Krebstherapeutikum behandelt.
- In der Testreihe C werden die Malignomzellen des Patienten zeitgleich sowohl mit einem erfindungsgemäßen Co-Enzym-Antagonisten als Wirkstoff (Medikament), - beispielsweise und vorzugsweise mit einem inhibitorischen Thiaminanalogon -, als auch mit dem geplante Krebstherapeutikum behandelt.

Durch Vergleich der Ergebnisse aus Testreihe A mit den Ergebnissen aus Testreihe B und Testreihe C kann festgestellt werden, ob eine anvisierte Krebstherapie durch die Kombination mit einem erfindungsgemäßen Medikament im Zuge einer Vorbehandlung (wie bei Testreihe A) oder im Zuge einer Co-Therapie (wie bei Testreihe B, d.h. mit paralleler, annähernd  
5 gleichzeitiger Verabreichung des erfindungsgemäßen Medikaments und des herkömmlichen Krebstherapeutikums) wirksam oder wirksamer sein wird, als alleine (d.h. ohne diese Vorbehandlung).

Diese Vorgehensweise (b) hat insbesondere den Vorteil, dass die Zeitspanne, innerhalb der etwaige Resistenzen der Krebszellen des betreffenden Patienten gegen das zur Anwendung  
10 vorgesehene Chemo- und/oder Strahlentherapeutikum entstehen oder bestehende Resistenzen erkannt werden, erheblich reduziert wird. Mit anderen Worten: Zum einen kann der Abstand zwischen Resistenzbildung und dem Zeitpunkt der Detektion dieser Resistenzbildung massiv verkürzt werden, weil die Resistenz der Krebszellen gegenüber dem betreffenden Therapeutikum ex vivo direkt festgestellt werden kann, und nicht wie bisher üblich anhand von  
15 Surrogat-Markern wie Krebstumormarkern oder der Visualisierung der Größe des Krebstumors (Malignoms) indirekt und in vivo bestimmt werden muss. Zum anderen können bereits existierende Resistenzen vor der Therapie erkannt werden. So können Aussagen darüber getroffen werden, ob ein bestimmtes Chemotherapeutikum (d.h. ein zelltypenspezifischer Zellproliferationshemmer wie die klassischen Zytostatika und/oder ein zelltypspezifischer  
20 Wirkstoff wie z.B. Sorafenib) und/oder Strahlentherapeutikum sinnvoll und erfolgsversprechend eingesetzt werden kann. Dies ermöglicht eine zielgerichtete und auf die individuelle Situation des Krebspatienten ausgerichtete Therapie mit bestmöglichem Erfolg der Therapie. Hieraus ergeben sich insbesondere im Hinblick auf die individualisierte Medizin weitreichende Perspektiven.

25

#### **Beispiel 4: Studie an Hunden zur Umwandlung von Benfo-Oxythiamin "B-OT" in Oxythiamin "OT" im Organismus**

30 Männlichen und weiblichen Hunden (Rasse Beagle) wurde B-OT (Benfo-Oxythiamin) einmal täglich oral über Zeiträume von einem bis zu sieben Tage in Mengen von 1 mg/kg/Tag oder 0,5 mg/kg/Tag verabreicht.

Die Toxikokinetik des aktiven Metaboliten OT (Oxythiamin) wurde in Plasmaproben bestimmt,  
35 die am ersten Tag "Tag 1" und am siebten Tag "Tag 7" nach Beginn der Verabreichung

gewonnen wurden. Die dabei ermittelten Messergebnisse sind in den Figuren 1 (a) bis (d) graphisch dargestellt.

In Figur 1 a ist die Veränderungen der individuellen Plasmakonzentrationen an Oxythiamin (OT) mit der Zeit bei männlichen Beagle-Hunden am Tag 1, d.h. am ersten Tag nach Verabreichung einer Einmaldosen an B-OT in einer Menge von 1 mg/kg/Tag dargestellt.

Figur 1 b und Figur 1 c zeigen die Veränderungen der individuellen Plasmakonzentrationen an Oxythiamin (OT) mit der Zeit bei männlichen Beagle-Hunden an Tag 1, d.h. am ersten Tag (Fig. 1 b) und an Tag 7, d.h. am siebten Tag (Fig. 1 c) der täglichen Verabreichung von Einmaldosen an B-OT in einer Menge von 0,5 mg/kg/Tag.

Figur 1 d zeigt die Veränderungen der durchschnittlichen (gemittelten) Plasmakonzentrationen an Oxythiamin (OT) mit der Zeit bei den männlichen Beagle-Hunden (der Figuren 1 a bis 1 c) am Tag 1 und am Tag 7 während der täglichen Verabreichung von Einmaldosen an B-OT in einer Konzentration von 0,5 mg/kg/Tag und am Tag 1 nach Verabreichung einer Einmaldosis an B-OT in einer Menge von 1,0 mg/kg/Tag.

Oxythiamin wurde nicht in Plasmaproben gefunden, die an Tag 1 vor der Verabreichung von B-OT gewonnen wurden. Eine systemische Exposition bezüglich OT wurde in allen mit dem Wirkstoff B-OT behandelten Tieren erreicht. Bei allen applizierten Dosen von B-OT wurde der Zeitpunkt der maximale OT Plasmakonzentration ( $T_{max}$ ) nach Verabreichung von B-OT untersucht und dabei der höchste Wert im Zeitraum zwischen einer und zwei Stunden ermittelt. Bei einer stufenweise Steigerung der applizierte B-OT-Dosis von 0,2 mg/kg auf 1,0 mg/kg wurde ein Anstieg der Plasmakonzentrationen an Oxythiamin (OT) beobachtet, der annähernd linear proportional zur Dosis-Steigerung verlief.

Nach oraler Verabreichung von B-OT-Einzeldosen und basierend auf einer Dosis-normalisierten  $C_{max}$  und partiellen AUC (area under the curve)-Werten wurde ein weniger als Dosis-proportionaler Anstieg von OT im Plasma bei männlichen Beagle-Hunden über den Bereich der applizierten Dosen von B-OT festgestellt.

Die Behandlung der Hunde mit B-OT wurde gut vertragen. Während der gesamten Studiendauer wurden weder relevante Auffälligkeiten am Verhalten noch relevante Veränderungen am körperlichen Zustand der Hunde festgestellt, insbesondere keine

signifikanten Variationen im Körpergewicht. Die Tiere waren dem aktiven Metabolit OT, aber nicht der Vorform (Prodrug) B-OT ausgesetzt.

## 5 **Beispiel 5: Verabreichung von B-OT an Patienten mit einer SARS-CoV-2-Infektion**

Im Rahmen von Heilversuchen wurden aus einem Gesamtkollektiv von über 700 Patienten mit stationär behandlungspflichtiger COVID-19-Erkrankung vier Patienten ausgewählt, bei denen eine stationär behandlungspflichtige Covid-19-Pneumonie diagnostiziert worden war. Aufgrund der Labordaten und des bisherigen Erkrankungsverlaufes war bei diesen Patienten von einem schweren Verlauf der COVID-19 Erkrankung auszugehen, weshalb sie am selben Therapiezentrum mit der aktuell gültigen Standardtherapie, nämlich Dexamethason, Antikoagulation und Sauerstofftherapie, behandelt wurden. Zusätzlich zu der Standardtherapie wurde diese vier Patienten mit B-OT-Gaben behandelt, das heißt sie erhielten über sieben Tage täglich 6 mg B-OT peroral.

Unter dieser zusätzlichen Therapie mit B-OT wurde keiner der vier Patienten intensivmedizinisch behandlungspflichtig. Keiner der Patienten zeigte Nebenwirkungen, die auf die Verabreichung von B-OT zurückgeführt werden konnten.

Zu Beginn der B-OT-Behandlung wiesen alle Patienten eine SARS-CoV-2-bedingte Lungenentzündung auf. Die schweren Schäden der Lunge wurden mittels Computertomographie (CT) dokumentiert. Diese CT-Bilder der Lunge weisen ausgeprägte Infiltrate aufgrund der Virus-Pneumonie auf (siehe Abb. 3A – Abb. 6A).

Eine erneute bildgebende Untersuchung der Lunge mittels Computertomographie am Ende der siebentägigen B-OT-Therapie dokumentiert den schnellen Heilungsverlauf und zeigt einen deutlichen Rückgang der zuvor ausgeprägten Infiltrate (siehe Abb. 3B – Abb. 6B).

Für einen Patienten (Patient 2) liegt eine im Rahmen der Nachsorge erstellte computertomographische Aufnahme der Lunge einen Monat nach Therapieende vor, und diese zeigt einen stabilen Befund (Abb. 7).

Im Gegensatz zum Gesamtkollektiv der über 700 Patienten war bei keinem der vier Patienten trotz des anfänglichen Schweregrads der Atemnot unter der zusätzlichen Therapie mit B-OT im Verlauf der Erkrankung eine Intensivbehandlung oder eine über Sauerstoffinsufflation per

Nasenbrille oder Maske hinausgehende Atemunterstützende Therapie wie nicht-invasive oder invasive Beatmung erforderlich geworden.

- Bei allen Patienten mit zusätzlicher B-OT Therapie konnte zudem eine deutliche Reduktion der Entzündungsparameter C-reaktives Protein (CRP) und Interleukin-6 (IL-6) festgestellt werden (siehe Tabelle 1). Die klinischen Werte dieser immunentzündlichen Marker stellen wichtige Parameter zur Beurteilung des Schweregrades der Erkrankung dar. Hohe Werte für das proinflammatorische Zytokin IL-6 und/oder das C-reaktive Protein (CRP) sprechen für eine schwere Erkrankung und einen stark risikobehafteten Krankheitsverlauf.
- 5 Das proinflammatorische Zytokin IL-6 mit pleiotropen Eigenschaften scheint zudem eine Schlüsselrolle bei dem auch für Patienten mit SARS-CoV-2 Infektionen beschriebenen "Zytokinsturm" ("cytokine storm") zu spielen. Dessen konstitutive Expression verursacht Organschäden und starke Schmerzen.
- 10 Bei allen Patienten mit zusätzlicher B-OT Therapie war der erforderliche stationäre Aufenthalt im Vergleich zum Gesamtkollektiv der über 700 Patienten deutlich kürzer, im Mittel um eine Woche.
- 15

20 Zitierte Nicht-Patent-Literatur:

Smeets EH, Muller H, de Wael J (July 1971): "A NADH-dependent transketolase assay in erythrocyte hemolysates". Clin. Chim. Acta. 33 (2): 379–86.

doi:10.1016/0009-8981(71)90496-7. hdl:1874/24761. PMID 4330339.

- Takeuchi T, Nishino K, Itokawa Y: Improved determination of transketolase activity in erythrocytes. Clinical Chemistry, Vol. 30, Issue 5, 1 May 1984, Pages 658–661.
- 25

<https://doi.org/10.1093/clinchem/30.5.658>

Michalak S, Michałowska-Wender G, Adamcewicz G, Wender MB: Erythrocyte transketolase activity in patients with diabetic and alcoholic neuropathies.

Folia Neuropathol 2013; 51(3):222–226. [https://doi: 10.5114/fn.2013.37706](https://doi.org/10.5114/fn.2013.37706).

### Ansprüche

1. Inhibitorisches Struktur analogon oder inhibitorisches Funktionsanalogon eines Co-Enzyms einer Enzymgruppe, deren Enzymmitglieder anabole und/oder katabole und/oder energiefreisetzende Stoffwechselreaktionen mit essentieller Bedeutung für die Funktionsfähigkeit des Gesamtstoffwechsels von Zellen, insbesondere Säugerzellen, katalysieren, zur Behandlung von Patienten zwecks genereller sukzessiver (insbesondere auch stufenloser) Verlangsamung der anabolen und/oder katabolen und/oder energiefreisetzenden Stoffwechselprozesse der Zellen im Körper des Patienten.
2. Inhibitorisches Struktur analogon oder Funktionsanalogon nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es ein inhibitorisches Thiamin analogon, insbesondere Oxythiamin, Benfo-Oxythiamin und/oder ein inhibitorisches Thiamin-Derivat und/oder ein inhibitorisches Oxythiamin-Derivat und/oder ein inhibitorisches Benfo-Oxythiamin-Derivat ist.
3. Inhibitorisches Thiamin analogon nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass es Benfo-Oxythiamin und/oder ein inhibitorisches Benfo-Oxythiamin-Analogon und/oder ein inhibitorisches Benfo-Oxythiamin-Derivat ist.
4. Inhibitorisches Struktur analogon oder Funktionsanalogon nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Anwendung bei der Behandlung eines Patienten mit bakterieller Erkrankung (Infektion), vorzugsweise als Monotherapie oder als Co-Therapie mit wenigstens einem weiteren Medikament, insbesondere einem Medikament mit antibakterieller Wirkung, und insbesondere zur Unterdrückung der Wirkung bakterieller Endotoxine auf den Patientenorganismus, insbesondere derjenigen Endotoxine, die infolge der bakterienabtötenden Wirkung des weiteren Medikaments freigesetzt werden.
5. Inhibitorisches Struktur analogon oder Funktionsanalogon nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Anwendung bei der Behandlung eines Patienten einer von Pilzen ausgehenden/hervorgerufenen Erkrankung, vorzugsweise als Monotherapie oder als Co-Therapie mit wenigstens einem weiteren Medikament.

6. Inhibitorisches Struktur analogon oder inhibitorisches Funktionsanalogon nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Anwendung bei der Behandlung eines Patienten mit einer Sepsis oder drohenden Sepsis.
7. Inhibitorisches Struktur analogon oder inhibitorisches Funktionsanalogon nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Anwendung bei der Behandlung eines Patienten mit viraler Erkrankung (Infektion).
8. Inhibitorisches Struktur analogon oder inhibitorisches Funktionsanalogon nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Anwendung bei der Behandlung eines Patienten mit einer immunologischen Erkrankung, insbesondere einer entzündlichen Erkrankung und/oder einer Autoimmunerkrankung wie Systemischer Lupus Erythematoses (SLE), einschließlich solcher Erkrankungsformen, die in Schüben auftreten, insbesondere rheumatoide Arthritis und/oder Multiple Sklerose und/oder entzündliche Darmerkrankungen wie Ulcerativer Colitis, Morbus Crohn und/oder entzündliche/degenerative Erkrankungen, insbesondere des Skelettsystems wie Morbus Bechterew.
9. Inhibitorisches Struktur analogon oder inhibitorisches Funktionsanalogon nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Anwendung bei der Tumorzellbehandlung eines Patienten, insbesondere bei der Behandlung von Krebs als Monotherapie oder als Vor- oder Co-Therapie einer Chemotherapie und/oder Strahlentherapie und/oder zielgerichteten Krebstherapie.
10. Inhibitorisches Struktur analogon oder inhibitorisches Funktionsanalogon nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Anwendung bei der Behandlung eines Patienten als Vorbehandlung vor chirurgischen Eingriffen und/oder medikamentösen Therapien.
11. Inhibitorisches Struktur analogon oder inhibitorisches Funktionsanalogon nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Anwendung bei der Behandlung eines Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma.
12. Inhibitorisches Struktur analogon oder inhibitorisches Funktionsanalogon nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Anwendung bei der Behandlung eines Patienten mit

Nervendurchtrennung(en), insbesondere mit Rückenmarksverletzungen und dem Risiko einer Querschnittslähmung mit Paraplegie oder Tetraplegie oder mit einer frisch eingetretenen Querschnittslähmung.

13. Inhibitorisches Strukturanalogon oder inhibitorisches Funktionsanalogon nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Anwendung bei der Behandlung eines Patienten mit Herz- oder Hirninfarkt.
14. Inhibitorisches Strukturanalogon oder inhibitorisches Funktionsanalogon nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Anwendung bei der Behandlung von schmerzhaften stumpfen Verletzungen eines Patienten insbesondere Zerrungen, Verstauchungen oder Prellungen.
15. Inhibitorisches Strukturanalogon oder inhibitorisches Funktionsanalogon nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass seine Verabreichung vorzugsweise oral und gemäß einem Dosierungsschema erfolgt, bei dem die Menge (Höhe) der Einzeldosen für einen Patienten mit 60 kg Körpergewicht einen Wert aus dem Bereich von etwa 0,1 mg bis etwa 80 mg, besonders bevorzugt einen Wert aus dem Bereich von etwa 1 mg bis etwa 50 mg aufweist.
16. Inhibitorisches Strukturanalogon oder inhibitorisches Funktionsanalogon nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff Benfooxythiamin (B-OT) ist, und dass die Verabreichung von B-OT vorzugsweise oral und gemäß einem Dosierungsschema erfolgt, das die folgenden Angaben zu Dosierung umfasst, jeweils bezogen auf einen Patienten mit 60 kg Körpergewicht:
  - (a) bei Anwendung in Kombination mit einer Strahlentherapie:
    - am Tag der Strahlentherapie vor der Strahlentherapie einmal etwa 1 – 150 mg, vorzugsweise etwa 10 - 75 mg, besonders bevorzugt etwa 30 - 50 mg,
    - am Tag nach der Strahlentherapie einmal etwa 1 – 70 mg, vorzugsweise etwa 3 - 40 mg, besonders bevorzugt etwa 4 – 20 mg,
    - am zweiten Tag nach der Strahlentherapie einmal etwa 1 - 40 mg, vorzugsweise etwa 3 - 25 mg, besonders bevorzugt etwa 4 – 18 mg;
  - (b) bei Anwendung in Kombination mit einer Chemotherapie insbesondere unter Einsatz zytotoxisch wirkender Medikamente:

am Tag vor der Chemotherapie einmal etwa 1 – 150 mg, vorzugsweise etwa 10 - 75 mg, besonders bevorzugt etwa 30 - 50 mg,

am Tag der Chemotherapie einmal etwa 1 – 150 mg, vorzugsweise etwa 10 - 75 mg, besonders bevorzugt etwa 5 - 50 mg,

am Tag nach der Chemotherapie einmal etwa 1 – 100 mg, bevorzugt etwa 10 -75 mg, besonders bevorzugt etwa 5 -50 mg;

- (c) bei Anwendung in Kombination mit einer, oder mehreren zielgerichteten Krebstherapie(n) insbesondere unter Einsatz von Imatinib und/oder Sorafenib und/oder Erbitux und/oder Avastin und/oder Gemcitabin:

am Tag vor der Chemotherapie einmal etwa 1 – 100 mg, bevorzugt etwa 10 -75 mg, besonders bevorzugt etwa 5 -50 mg,

am Tag der Chemotherapie einmal etwa 1 – 100 mg, bevorzugt etwa 10 -75 mg, besonders bevorzugt etwa 5 -50 mg,

am Tag nach der Chemotherapie einmal etwa 1 – 100 mg, bevorzugt etwa 10 -75 mg, besonders bevorzugt etwa 5 -50 mg;

- (d) bei Anwendung als Monotherapie oder in Kombination mit einer oder mehreren weiteren Therapie(n), bei der (denen) die Anwendung länger als eine Woche dauert, insbesondere länger als zwei Wochen oder länger als drei Wochen oder länger als vier Wochen dauert:

pro Tag etwa 1 - 30 mg, bevorzugt etwa 2 - 15 mg, ganz bevorzugt etwa 3 – 10 mg, und jeweils als Einmaldosis oder in Form mehrerer Teildosen.

17. Inhibitorisches Strukturanalogon oder inhibitorisches Funktionsanalogon eines Co-Enzyms einer Enzymgruppe zur Anwendung als Co-Enzym-Antagonist und Wirkstoff nach einem der Ansprüche 1 bis 16, insbesondere nach Anspruch 9 in einer Vor- oder Co-Therapie bei der Behandlung von Krebs und/oder in einer wochenlangen oder monatelangen Dauertherapie, dadurch gekennzeichnet, dass seine Verabreichung gemäß einem Dosierungsschema erfolgt, das mit einem Verfahren ermittelt wird, das die folgenden Schritte umfasst:

- (1) an Tag 1:

(1a) Auswahl des Co-Enzym-Antagonisten/Wirkstoffs und Messung der Enzymaktivität eines repräsentativen Enzyms E aus der Gruppe der von dem Co-Enzym abhängigen Enzyme in einer ersten bereitstehenden Körperflüssigkeitsprobe I des Patienten,

(1b) nachfolgende Verabreichung des Co-Enzym-Antagonisten/Wirkstoffs an den Patienten in einer Menge/Dosis T1, die dazu geeignet ist, bei den von dem Co-Enzym abhängigen Enzymen eine Hemmung ihrer ursprünglichen Enzymaktivität zu bewirken, wobei ein Zielwert für die andauernde Enzymaktivitätshemmung vorbestimmt und angestrebt ist;

(2) an Tag 2:

(2a) Messung der Enzymaktivität des Enzyms E in einer bereitstehenden Körperflüssigkeitsprobe II des Patienten, die an diesem Tag gewonnen wurde;

(2b) Vergleich der in Körperflüssigkeitsprobe I und Körperflüssigkeitsprobe II gemessenen Enzymaktivitäten und Berechnung des Ausmaß (Umfangs, Grads) der bewirkten Reduzierung (Hemmung) der Enzymaktivität;

(2c) Anschließende Verabreichung des Co-Enzym-Antagonisten/Wirkstoffs an den Patienten in einer Menge T2 (Dosis T2), die auf der Basis von Menge T1 (Dosis T1) und des angestrebten Zielwerts für die Enzymaktivitätshemmung und anhand der in Schritt (2b) berechneten Reduzierung der Enzymaktivität ermittelt (kalkuliert) wird, so dass die Menge T2 (Dosis T2) im Vergleich zur Menge T1 (Dosis T1) größer oder kleiner oder gleich ist;

(3) an Tag 3 und Folgetagen bis zur Erreichung des angestrebten Zielwertes für die Enzymaktivitätshemmung:

Wiederholung der Schritte (2a) und (2b) und Wiederholung von Schritt (2c) mit der Abwandlung, dass die Verabreichung des Co-Enzym-Antagonisten/Wirkstoffs an den Patienten in einer Menge/Dosis T(i) erfolgt, die auf der Basis der Menge/Dosis des Vortags T(i-1) und des angestrebten Zielwerts für die Enzymaktivitätshemmung und anhand der in Schritt (2b) berechneten Reduzierung der Enzymaktivität ermittelt (kalkuliert) wird, so dass die Menge/Dosis T(i) im Vergleich zur zuvor verabreichten Menge/Dosis T(i-1) größer oder kleiner oder gleich ist.

18. Inhibitorisches Strukturanalogon oder inhibitorisches Funktionsanalogon nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass das Verfahren zur Ermittlung des Dosierungsschemas einen Schritt (4) aufweist, umfassend die Maßnahmen: Überwachung von medizinischen Parametern der Erkrankung und von medizinischen Parametern der Grundfunktionen, beispielsweise und vorzugsweise die Anzahl der Herzschläge pro Minute (Pulsschlag) und/oder auftretende Appetitlosigkeit und/oder ein Gewichtsverlust im Körper des

Patienten und Justierung des Zielwert für die Enzymaktivitätshemmung derart, dass einerseits die medizinischen Parametern der Erkrankung gewünschte Werte erreichen, und dass andererseits noch eine ausreichende Enzymaktivität vorhanden ist, so dass die Grundfunktionen des Körpers des Patienten auf Dauer erhalten bleiben.

19. Inhibitorisches Struktur analogon oder inhibitorisches Funktionsanalogon nach einem der Ansprüche 17 oder 18, dadurch gekennzeichnet, dass der Zielwert der Enzymhemmung vorzugsweise mindestens 20%, besonders bevorzugt mindestens 50%, ganz besonders bevorzugt mindestens 70% beträgt, jeweils bezogen auf den in Schritt (1a) gemessenen Wert der ursprünglichen Enzymaktivität (als Ausgangswert).
20. Inhibitorisches Struktur analogon oder inhibitorisches Funktionsanalogon nach einem der Ansprüche 17 bis 19, dadurch gekennzeichnet, dass der Co-Enzym-Antagonist/Wirkstoff Benfooxythiamin ist, dass die Menge/Dosis T1 an B-OT etwa 1 mg bis etwa 30 mg, bevorzugt etwa 2 mg bis etwa 15 mg beträgt, und dass die Verabreichung von B-OT vorzugsweise oral erfolgt.

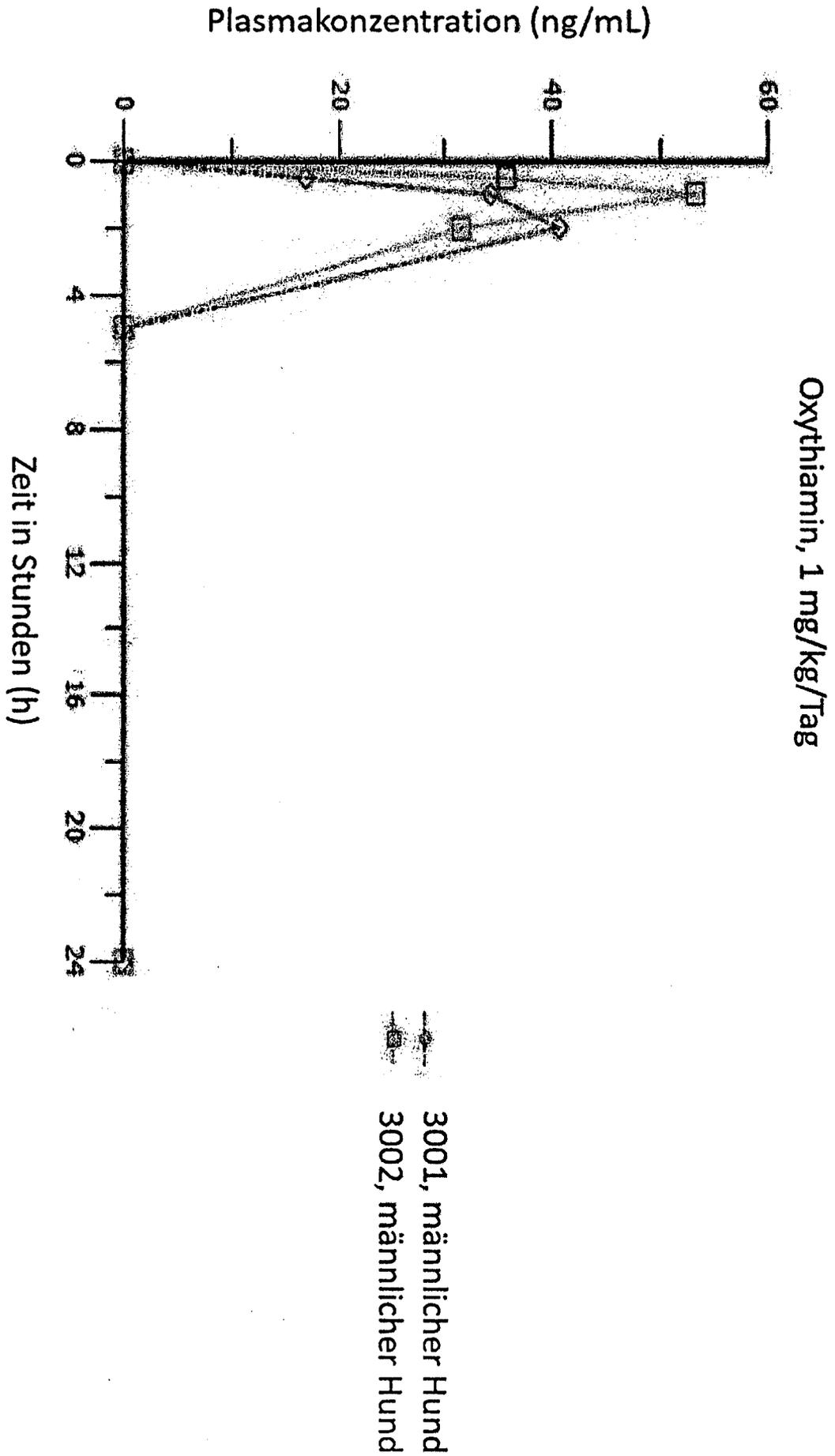


Fig. 1a

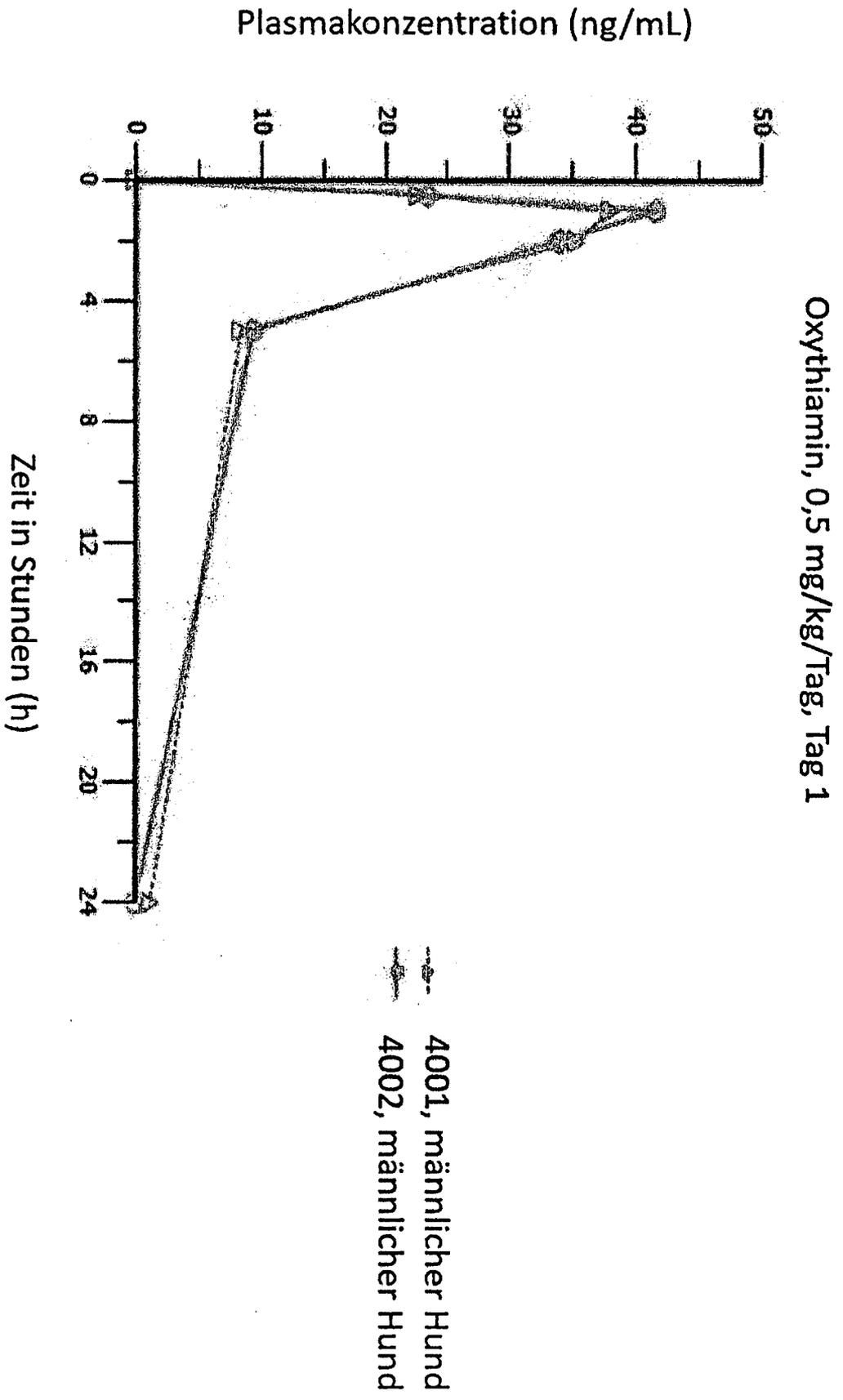


Fig. 1b

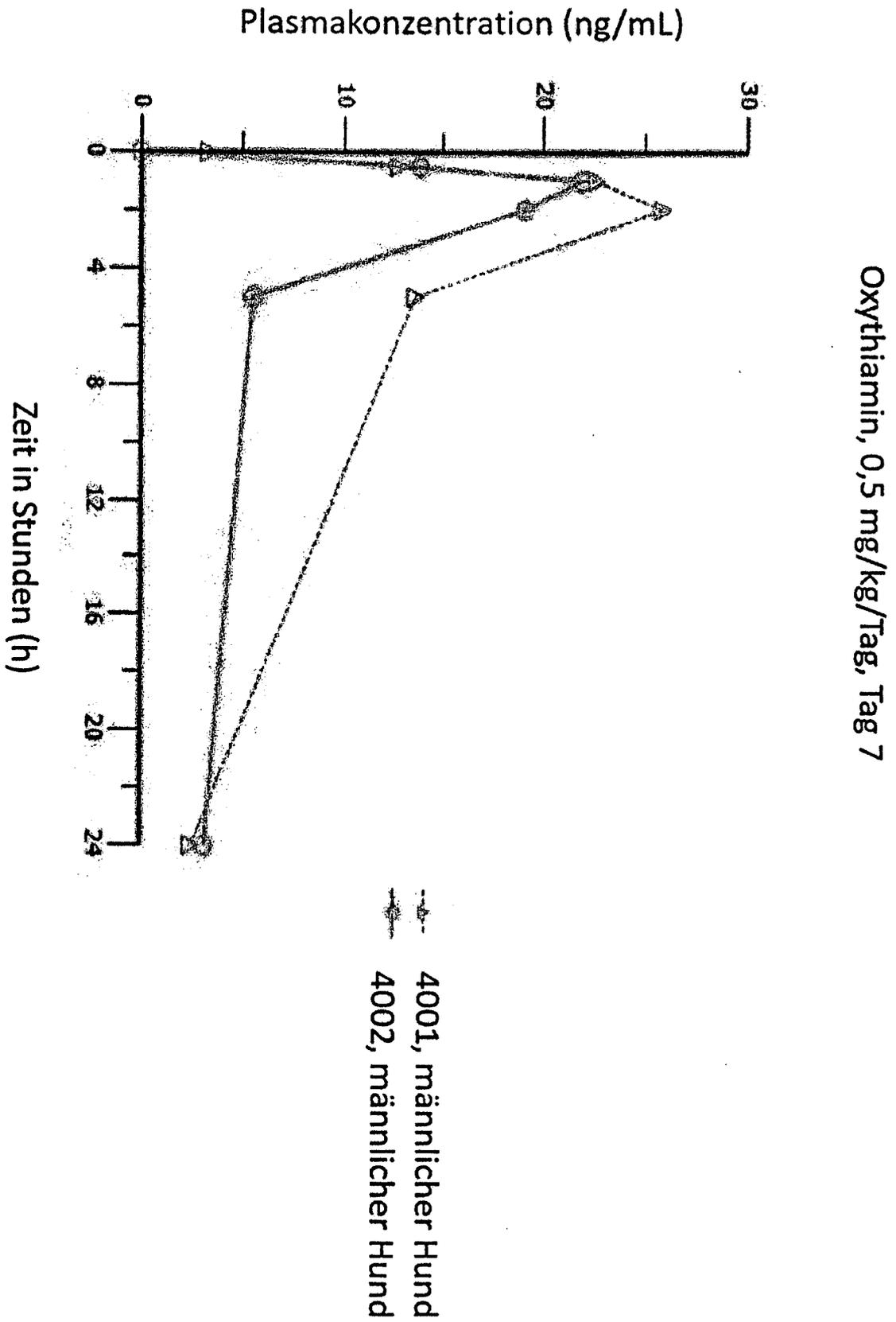


Fig. 1c

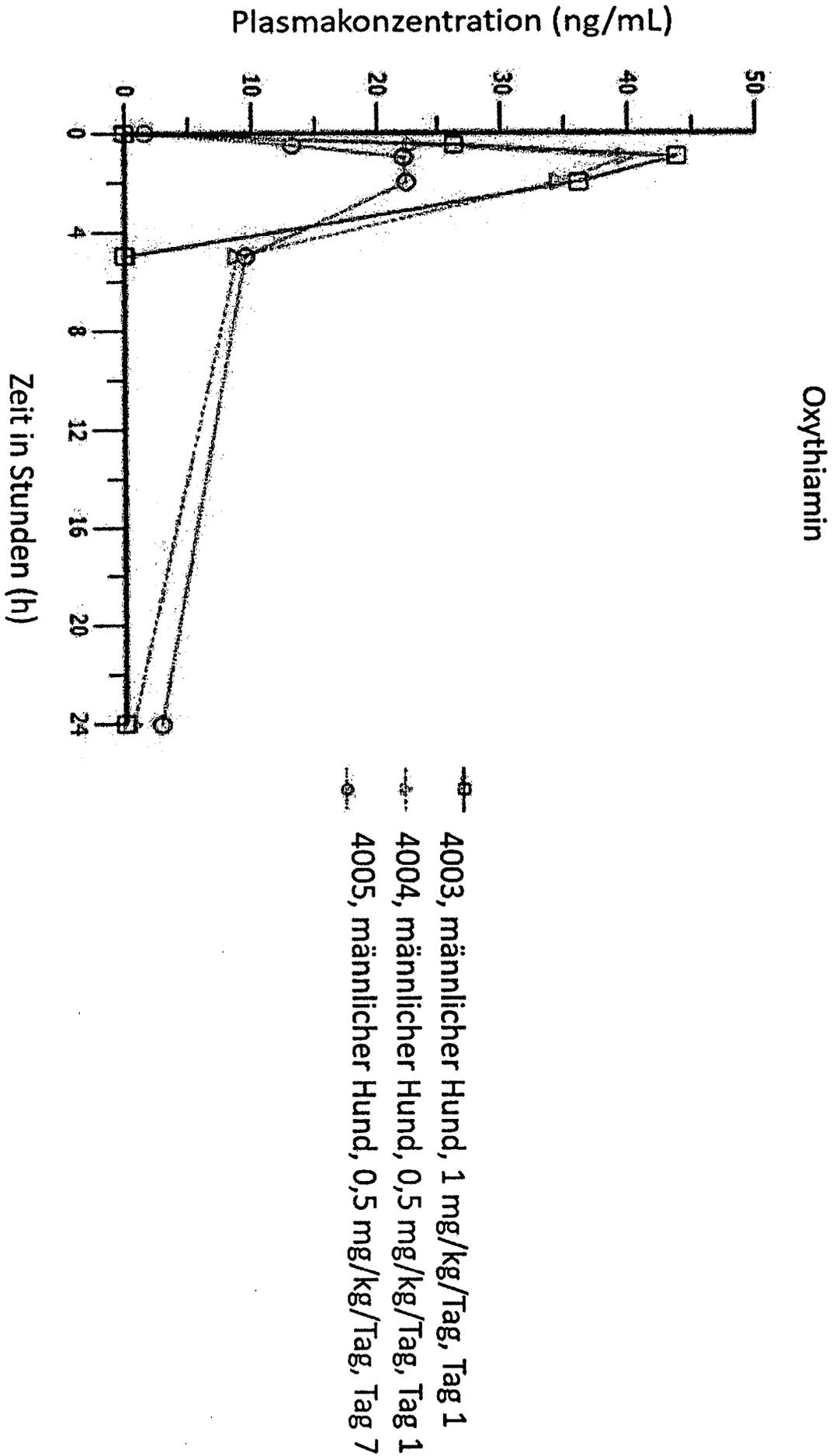
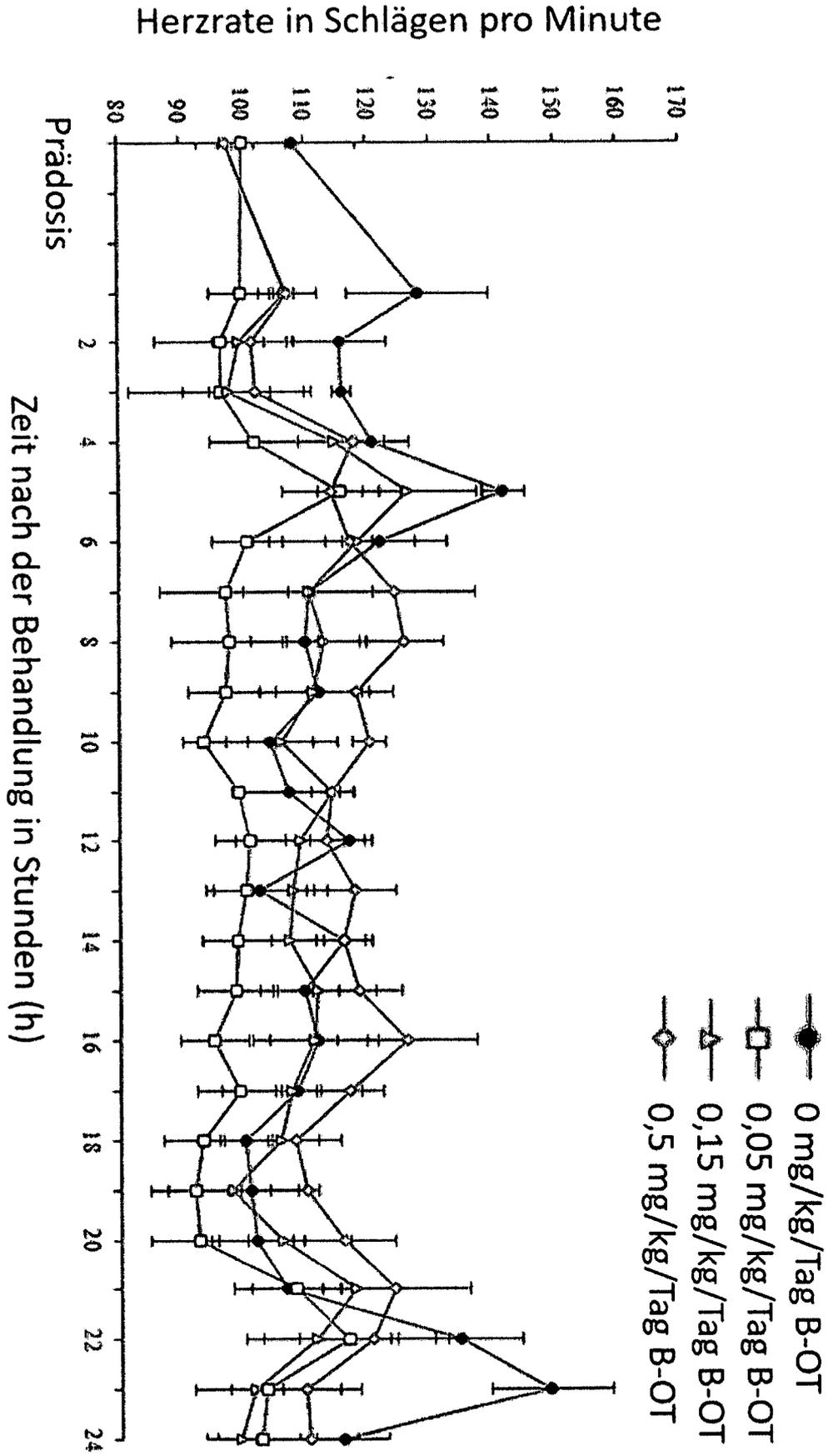


Fig. 1d



**Fig. 2**

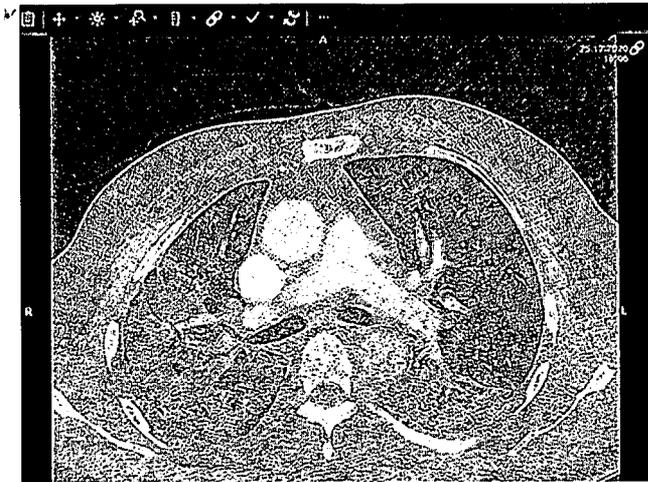


Fig. 3-A

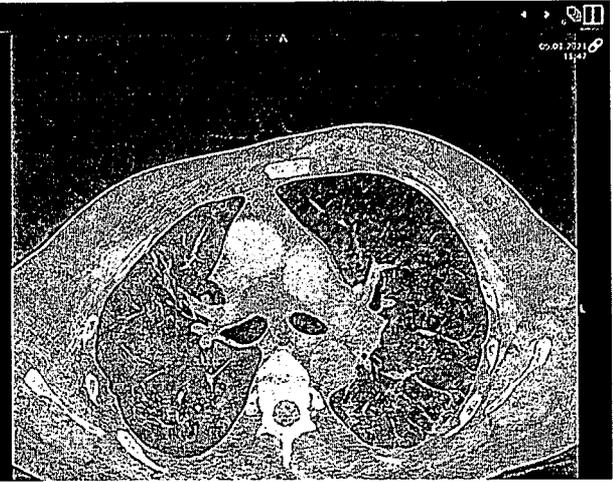


Fig. 3-B

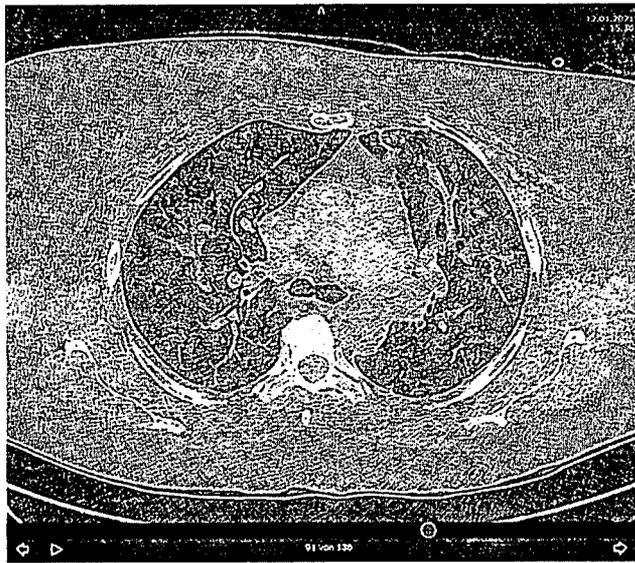


Fig. 4-A

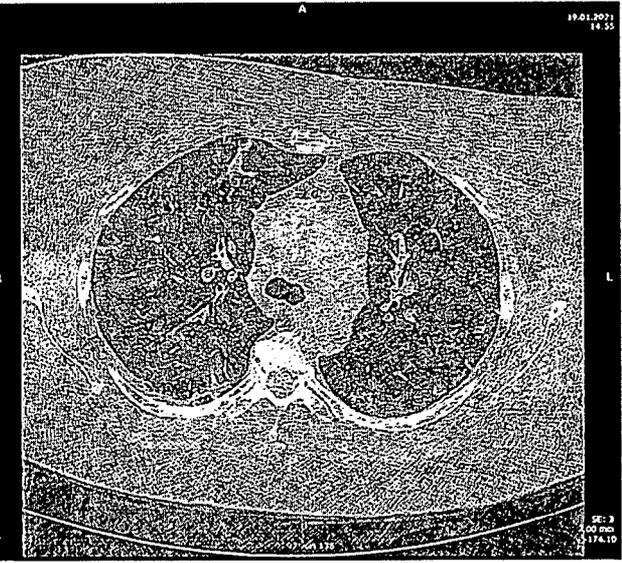


Fig. 4-B

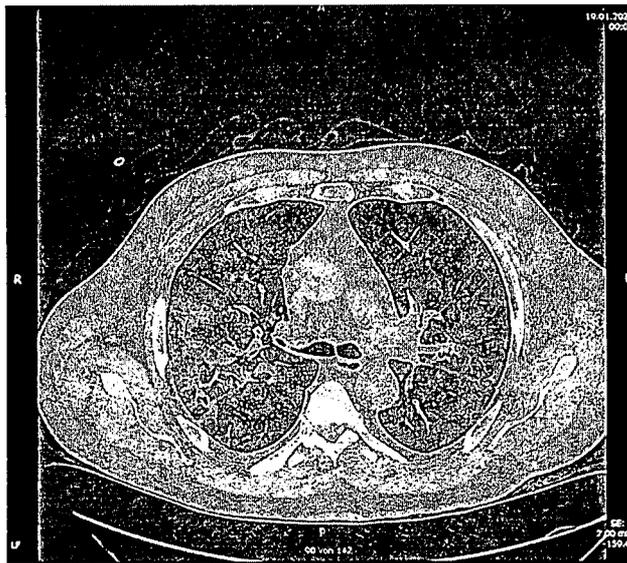


Fig. 5-A

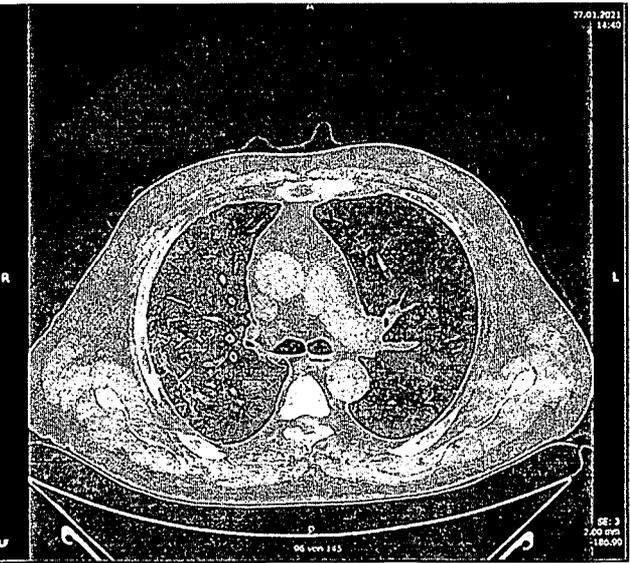
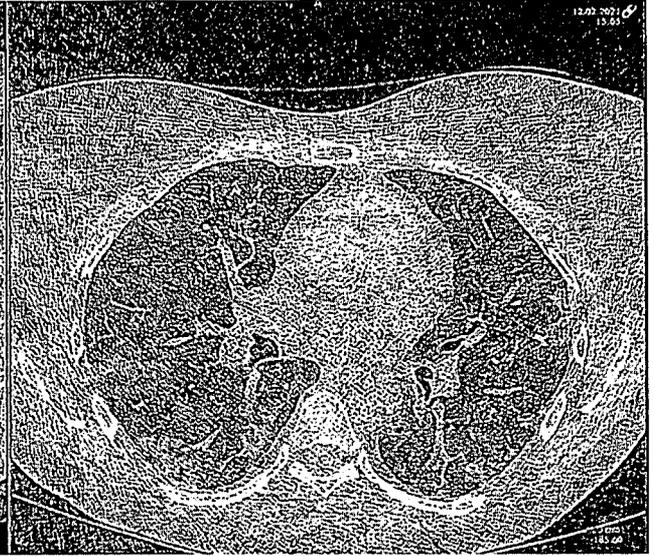


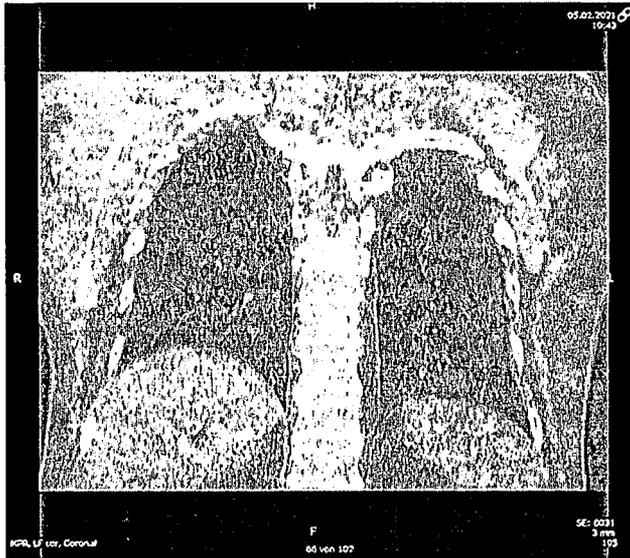
Fig. 5-B



**Fig.6-A**



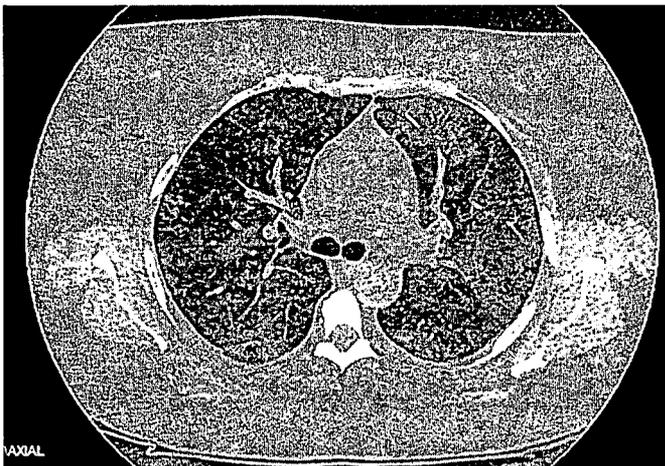
**Fig. 6-B**



**Fig. 6-C**



**Fig. 6-D**



**Fig. 7**

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/DE2021/100528

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
<p><b>A61K 31/51</b>(2006.01)i; <b>A61K 45/06</b>(2006.01)i; <b>A61P 1/00</b>(2006.01)i; <b>A61P 9/10</b>(2006.01)i; <b>A61P 19/02</b>(2006.01)i; <b>A61P 25/28</b>(2006.01)i; <b>A61P 29/00</b>(2006.01)i; <b>A61P 31/00</b>(2006.01)i; <b>A61P 31/04</b>(2006.01)i; <b>A61P 31/10</b>(2006.01)i; <b>A61P 31/12</b>(2006.01)i; <b>A61P 37/06</b>(2006.01)i; <b>A61P 41/00</b>(2006.01)i; <b>A61P 43/00</b>(2006.01)i; <b>A61K 41/00</b>(2020.01)i</p> <p>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</p>		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
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 practicable, search terms used)		
EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	COY JOHANNES. "EDIM-TKTL1/Apo10 Blood Test: An Innate Immune System Based Liquid Biopsy for the Early Detection, Characterization and Targeted Treatment of Cancer" <i>INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES</i> , Vol. 18, No. 4, 20 April 2017 (2017-04-20), page 878 DOI: 10.3390/ijms18040878 XP055840740 section 6	1-4,15-20
A	US 2006002922 A1 (XU ZHENGPING [US]) 05 January 2006 (2006-01-05) claims 14, 18, 191,2,12,13 examples 1-3	1-4,15-20
X,P	CHOI EUN JUNG ET AL. "Allithiamine Exerts Therapeutic Effects on Sepsis by Modulating Metabolic Flux during Dendritic Cell Activation" <i>MOLECULES AND CELLS</i> , Vol. 43, No. 11, 30 November 2020 (2020-11-30), pages 964-973 DOI: 10.14348/molcells.2020.0198 XP055840749 abstract	1-4,15-20
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
22 November 2021		01 December 2021
Name and mailing address of the ISA/EP		Authorized officer
<p>European Patent Office p.b. 5818, Patentlaan 2, 2280 HV Rijswijk Netherlands</p> <p>Telephone No. (+31-70)340-2040 Facsimile No. (+31-70)340-3016</p>		<p>Strack, Eberhard</p> <p>Telephone No.</p>

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/DE2021/100528

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	MOLINA PATRICIA E ET AL. "Thiamin deficiency impairs endotoxin-induced increases in hepatic glucose output" <i>AMERICAN JOURNAL OF CLINICAL NUTRITION</i> , Vol. 59, No. 5, 1994, pages 1045-1049 ISSN: 0002-9165, XP009529981 abstract	1-4,15-20
Y	ESTEBAN ELISABETH ET AL. "Immunomodulation in Sepsis: The Role of Endotoxin Removal by Polymyxin B-Immobilized Cartridge" <i>MEDIATORS OF INFLAMMATION.</i> , GB, Vol. 2013, 01 January 2013 (2013-01-01), pages 1-12, Retrieved from the Internet: <a href="http://downloads.hindawi.com/journals/mi/2013/507539.pdf">http://downloads.hindawi.com/journals/mi/2013/507539.pdf</a> DOI: 10.1155/2013/507539 ISSN: 0962-9351, XP055840784 abstract section 1 ("Introduction")	1-4,15-20
A	SASSOON CATHERINE S ET AL. "Inhibition of Intestinal Thiamin Transport in Rat Model of Sepsis" , Vol. 44, No. 9, 31 August 2016 (2016-08-31), pages e875-e881, <i>CRITICAL CARE MEDICINE</i> , LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, US, Retrieved from the Internet: <a href="http://journals.lww.com/00003246-201609000-00043">http://journals.lww.com/00003246-201609000-00043</a> DOI: 10.1097/CCM.0000000000001745 ISSN: 1530-0293, XP009531447 abstract	1-3,6,15-20
X	US 2002049157 A1 (WU JIANGPING [CA] ET AL) 25 April 2002 (2002-04-25) paragraph [0031]; claims 1,2	1-3,6,15-20
A	VON SETH M ET AL. "P349- Muscle mitochondrial function and N+/K+-Atpase activity are unaffected by sepsis in pigs" , Vol. 21, No. 1, Supplement 1, 01 March 2017 (2017-03-01), page 1, <i>CRITICAL CARE</i> , BIOMED CENTRAL, UK, Retrieved from the Internet: <a href="https://ccforum.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13054-017-1629-x.pdf">https://ccforum.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13054-017-1629-x.pdf</a> ISSN: 1466-609X, XP009531449 the whole document	1-3,6,15-20
X	JONES J H ET AL. "Effect of oxythiamine on infection of mice with the Lansing strain of poliomyelitis virus" , Vol. 69, No. 3, 01 January 1948 (1948-01-01), pages 454-458, <i>PROCEEDINGS OF THE SOCIETY FOR EXPERIMENTAL BIOLOGY AND MEDICINE</i> , SAGE PUBLICATIONS LTD, GB, Retrieved from the Internet: <a href="http://ebm.sagepub.com/lookup/doi/10.3181/00379727-69-16754">http://ebm.sagepub.com/lookup/doi/10.3181/00379727-69-16754</a> DOI: 10.3181/00379727-69-16754 ISSN: 0037-9727, XP009531455 abstract page 456, column 1, paragraph 2	1-3,7,15-20
X	WO 2020006199 A2 (UNIV CALIFORNIA [US]) 02 January 2020 (2020-01-02) paragraph [0054]; claim 44	1-3,11,15-20

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. claims: 4(in full); 1-3, 15-20(in part)

Inhibitory structural analog or inhibitory functional analog of a coenzyme of an enzyme group, the enzyme members of which catalyze anabolic and/or catabolic and/or energy-releasing metabolic reactions that are of essential significance for the functionality of the overall metabolism of cells, in particular mammalian cells, for treating patients in order to produce a general successive (in particular also continuous) slowing down of the anabolic and/or catabolic and/or energy-releasing metabolic processes of the cells in the body of the patient, for use during the treatment of a patient having a bacterial disease (infection).

2. claims: 5(in full); 1-3, 15-20(in part)

Inhibitory structural analog or inhibitory functional analog of a coenzyme of an enzyme group, the enzyme members of which catalyze anabolic and/or catabolic and/or energy-releasing metabolic reactions that are of essential significance for the functionality of the overall metabolism of cells, in particular mammalian cells, for treating patients in order to produce a general successive (in particular also continuous) slowing down of the anabolic and/or catabolic and/or energy-releasing metabolic processes of the cells in the body of the patient, for use during the treatment of a patient having a disease originating from/caused by fungi.

3. claims: 6(in full); 1-3, 15-20(in part)

Inhibitory structural analog or inhibitory functional analog of a coenzyme of an enzyme group, the enzyme members of which catalyze anabolic and/or catabolic and/or energy-releasing metabolic reactions that are of essential significance for the functionality of the overall metabolism of cells, in particular mammalian cells, for treating patients in order to produce a general successive (in particular also continuous) slowing down of the anabolic and/or catabolic and/or energy-releasing metabolic processes of the cells in the body of the patient, for use during the treatment of a patient having a sepsis or an impending sepsis.

4. claims: 7(in full); 1-3, 15-20(in part)

Inhibitory structural analog or inhibitory functional analog of a coenzyme of an enzyme group, the enzyme members of which catalyze anabolic and/or catabolic and/or energy-releasing metabolic reactions that are of essential significance for the functionality of the overall metabolism of cells, in particular mammalian cells, for treating patients in order to produce a general successive (in particular also continuous) slowing down of the anabolic and/or catabolic and/or energy-releasing metabolic processes of the cells in the body of the patient, for use during the treatment of a patient having a viral disease (infection).

5. claims: 8(in full); 1-3, 15-20(in part)

Inhibitory structural analog or inhibitory functional analog of a coenzyme of an enzyme group, the enzyme members of which catalyze anabolic and/or catabolic and/or energy-releasing metabolic reactions that are of essential significance for the functionality of the overall metabolism of cells, in particular mammalian cells, for treating patients in order to produce a general successive (in particular also continuous) slowing down of the anabolic and/or catabolic and/or energy-releasing metabolic processes of the cells in the body of the patient, for use during the treatment of a patient having an immunological disease.

6. claims: 9(in full); 1-3, 15-20(in part)

Inhibitory structural analog or inhibitory functional analog of a coenzyme of an enzyme group, the enzyme members of which catalyze anabolic and/or catabolic and/or energy-releasing metabolic reactions that are of essential significance for the functionality of the overall metabolism of cells, in particular mammalian cells, for treating patients in order to produce a general successive (in particular also continuous) slowing down of the anabolic and/or catabolic and/or energy-releasing metabolic processes of the cells in the body of the patient, for use during the tumor cell treatment of a patient.

7. claims: 10(in full); 1-3, 15-20(in part)

Inhibitory structural analog or inhibitory functional analog of a coenzyme of an enzyme group, the enzyme members of which catalyze anabolic and/or catabolic and/or energy-releasing metabolic reactions that are of essential significance for the functionality of the overall metabolism of cells, in particular mammalian cells, for treating patients in order to produce a general successive (in particular also continuous) slowing down of the anabolic and/or catabolic and/or energy-releasing metabolic processes of the cells in the body of the patient, for use during the treatment of a patient as a pretreatment before surgical interventions and/or medicamentous therapies.

8. claims: 11(in full); 1-3, 15-20(in part)

Inhibitory structural analog or inhibitory functional analog of a coenzyme of an enzyme group, the enzyme members of which catalyze anabolic and/or catabolic and/or energy-releasing metabolic reactions that are of essential

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

significance for the functionality of the overall metabolism of cells, in particular mammalian cells, for treating patients in order to produce a general successive (in particular also continuous) slowing down of the anabolic and/or catabolic and/or energy-releasing metabolic processes of the cells in the body of the patient, for use during the treatment of a patient having a craniocerebral trauma.

9. claims: 12(in full); 1-3, 15-20(in part)

Inhibitory structural analog or inhibitory functional analog of a coenzyme of an enzyme group, the enzyme members of which catalyze anabolic and/or catabolic and/or energy-releasing metabolic reactions that are of essential significance for the functionality of the overall metabolism of cells, in particular mammalian cells, for treating patients in order to produce a general successive (in particular also continuous) slowing down of the anabolic and/or catabolic and/or energy-releasing metabolic processes of the cells in the body of the patient, for use during the treatment of a patient having sectioning(s) of nerves.

10. claims: 13(in full); 1-3, 15-20(in part)

Inhibitory structural analog or inhibitory functional analog of a coenzyme of an enzyme group, the enzyme members of which catalyze anabolic and/or catabolic and/or energy-releasing metabolic reactions that are of essential significance for the functionality of the overall metabolism of cells, in particular mammalian cells, for treating patients in order to produce a general successive (in particular also continuous) slowing down of the anabolic and/or catabolic and/or energy-releasing metabolic processes of the cells in the body of the patient, for use during the treatment of a patient having a cardiac or cerebral infarction.

11. claims: 14(in full); 1-3, 15-20(in part)

Inhibitory structural analog or inhibitory functional analog of a coenzyme of an enzyme group, the enzyme members of which catalyze anabolic and/or catabolic and/or energy-releasing metabolic reactions that are of essential significance for the functionality of the overall metabolism of cells, in particular mammalian cells, for treating patients in order to produce a general successive (in particular also continuous) slowing down of the anabolic and/or catabolic and/or energy-releasing metabolic processes of the cells in the body of the patient, for use during the treatment of painful blunt injuries of a patient.

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.: **4, 6, 7, 11(in full); 1-3, 15-20(in part)**
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

- Remark on Protest**
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
  - The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
  - No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/DE2021/100528**

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
US	2006002922	A1	05 January 2006	NONE			
US	2002049157	A1	25 April 2002	NONE			
WO	2020006199	A2	02 January 2020	US	2021128599	A1	06 May 2021
				WO	2020006199	A2	02 January 2020

**Feld Nr. II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)**

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein internationaler Recherchenbericht erstellt:

1.  Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche diese Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
  
2.  Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, dass eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
  
3.  Ansprüche Nr.  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefasst sind.

**Feld Nr. III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)**

Diese Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, dass diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

1.  Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
  
2.  Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung solcher Gebühren aufgefordert.
  
3.  Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.  
4, 6, 7, 11(vollständig); 1-3, 15-20(teilweise)
  
4.  Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Dieser internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfasst:

**Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs**

- Der Anmelder hat die zusätzlichen Recherchegebühren unter Widerspruch entrichtet und die gegebenenfalls erforderliche Widerspruchsgebühr gezahlt.
- Die zusätzlichen Recherchegebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt, jedoch wurde die entsprechende Widerspruchsgebühr nicht innerhalb der in der Aufforderung angegebenen Frist entrichtet.
- Die Zahlung der zusätzlichen Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Internationales Aktenzeichen  
PCT/DE2021/100528

<b>A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES</b>					
INV.	A61K31/51	A61K45/06	A61P1/00	A61P9/10	A61P19/02
	A61P25/28	A61P29/00	A61P31/00	A61P31/04	A61P31/10
	A61P31/12	A61P37/06	A61P41/00	A61P43/00	A61K41/00

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

<b>B. RECHERCHIERTE GEBIETE</b>
Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole ) 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, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	COY JOHANNES: "EDIM-TKTL1/Apo10 Blood Test: An Innate Immune System Based Liquid Biopsy for the Early Detection, Characterization and Targeted Treatment of Cancer", INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES, Bd. 18, Nr. 4, 20. April 2017 (2017-04-20) , Seite 878, XP055840740, DOI: 10.3390/ijms18040878 Abschnitt 6	1-4, 15-20
A	US 2006/002922 A1 (XU ZHENGPING [US]) 5. Januar 2006 (2006-01-05) Ansprüche 14, 18, 191,2,12,13 Beispiele 1-3	1-4, 15-20
	----- -/--	

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

<p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"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)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p>	<p>"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</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"&amp;" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>
--	---

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
22. November 2021	01/12/2021

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

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X,P	<p>CHOI EUN JUNG ET AL: "Allithiamine Exerts Therapeutic Effects on Sepsis by Modulating Metabolic Flux during Dendritic Cell Activation", MOLECULES AND CELLS, Bd. 43, Nr. 11, 30. November 2020 (2020-11-30), Seiten 964-973, XP055840749, DOI: 10.14348/molcells.2020.0198 Zusammenfassung</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-4, 15-20
Y	<p>MOLINA PATRICIA E ET AL: "Thiamin deficiency impairs endotoxin-induced increases in hepatic glucose output", AMERICAN JOURNAL OF CLINICAL NUTRITION, Bd. 59, Nr. 5, 1994, Seiten 1045-1049, XP009529981, ISSN: 0002-9165 Zusammenfassung</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-4, 15-20
Y	<p>ESTEBAN ELISABETH ET AL: "Immunomodulation in Sepsis: The Role of Endotoxin Removal by Polymyxin B-Immobilized Cartridge", MEDIATORS OF INFLAMMATION., Bd. 2013, 1. Januar 2013 (2013-01-01), Seiten 1-12, XP055840784, GB ISSN: 0962-9351, DOI: 10.1155/2013/507539 Gefunden im Internet: URL:<a href="http://downloads.hindawi.com/journals/mi/2013/507539.pdf">http://downloads.hindawi.com/journals/mi/2013/507539.pdf</a> Zusammenfassung Abschnitt 1 ("Introduction")</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-4, 15-20
A	<p>SASSOON CATHERINE S ET AL: "Inhibition of Intestinal Thiamin Transport in Rat Model of Sepsis", CRITICAL CARE MEDICINE, LIPPINCOTT WILLIAMS &amp; WILKINS, US  Bd. 44, Nr. 9 31. August 2016 (2016-08-31), Seiten e875-e881, XP009531447, ISSN: 1530-0293, DOI: 10.1097/CCM.0000000000001745 Gefunden im Internet: URL:<a href="http://journals.lww.com/00003246-201609000-00043">http://journals.lww.com/00003246-201609000-00043</a> Zusammenfassung</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-3,6, 15-20
X	<p>US 2002/049157 A1 (WU JIANGPING [CA] ET AL) 25. April 2002 (2002-04-25) Absatz [0031]; Ansprüche 1,2</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-3,6, 15-20
	-/--	

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>VON SETH M ET AL: "P349- Muscle mitochondrial function and N+/K+-Atpase activity are unaffected by sepsis in pigs", CRITICAL CARE, BIOMED CENTRAL, UK</p> <p>Bd. 21, Nr. 1, Supplement 1 1. März 2017 (2017-03-01), Seite 1, XP009531449, ISSN: 1466-609X Gefunden im Internet: URL:<a href="https://ccforum.biomedcentral.com/tracks/pdf/10.1186/s13054-017-1629-x.pdf">https://ccforum.biomedcentral.com/tracks/pdf/10.1186/s13054-017-1629-x.pdf</a> das ganze Dokument</p> <p>-----</p>	1-3,6, 15-20
X	<p>JONES J H ET AL: "Effect of oxythiamine on infection of mice with the Lansing strain of poliomyelitis virus", PROCEEDINGS OF THE SOCIETY FOR EXPERIMENTAL BIOLOGY AND MEDICINE, SAGE PUBLICATIONS LTD, GB</p> <p>Bd. 69, Nr. 3 1. Januar 1948 (1948-01-01), Seiten 454-458, XP009531455, ISSN: 0037-9727, DOI: 10.3181/00379727-69-16754 Gefunden im Internet: URL:<a href="http://ebm.sagepub.com/lookup/doi/10.3181/00379727-69-16754">http://ebm.sagepub.com/lookup/doi/10.3181/00379727-69-16754</a> Zusammenfassung Seite 456, Spalte 1, Absatz 2</p> <p>-----</p>	1-3,7, 15-20
X	<p>WO 2020/006199 A2 (UNIV CALIFORNIA [US]) 2. Januar 2020 (2020-01-02) Absatz [0054]; Anspruch 44</p> <p>-----</p>	1-3,11, 15-20

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE2021/100528

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 2006002922	A1	05-01-2006	KEINE
-----			
US 2002049157	A1	25-04-2002	KEINE
-----			
WO 2020006199	A2	02-01-2020	US 2021128599 A1 06-05-2021
		WO 2020006199 A2	02-01-2020
-----			

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, dass diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

1. Ansprüche: 4(vollständig); 1-3, 15-20(teilweise)

Inhibitorisches Struktur analogon oder inhibitorisches Funktionsanalogon eines Co-Enzyms einer Enzymgruppe, deren Enzymmitglieder anabole und/oder katabole und/oder energiefreisetzende Stoffwechselreaktionen mit essentieller Bedeutung für die Funktionsfähigkeit des Gesamtstoffwechsels von Zellen, insbesondere Säugerzellen, katalysieren, zur Behandlung von Patienten zwecks genereller sukzessiver (insbesondere auch stufenloser) Verlangsamung der anabolen und/oder katabolen und/oder energiefreisetzenden Stoffwechselprozesse der Zellen im Körper des Patienten, zur Anwendung bei der Behandlung eines Patienten mit bakterieller Erkrankung (Infektion)

---

2. Ansprüche: 5(vollständig); 1-3, 15-20(teilweise)

Inhibitorisches Struktur analogon oder inhibitorisches Funktionsanalogon eines Co-Enzyms einer Enzymgruppe, deren Enzymmitglieder anabole und/oder katabole und/oder energiefreisetzende Stoffwechselreaktionen mit essentieller Bedeutung für die Funktionsfähigkeit des Gesamtstoffwechsels von Zellen, insbesondere Säugerzellen, katalysieren, zur Behandlung von Patienten zwecks genereller sukzessiver (insbesondere auch stufenloser) Verlangsamung der anabolen und/oder katabolen und/oder energiefreisetzenden Stoffwechselprozesse der Zellen im Körper des Patienten, zur Anwendung bei der Behandlung eines Patienten einer von Pilzen ausgehenden/ hervorgerufenen Erkrankung

---

3. Ansprüche: 6(vollständig); 1-3, 15-20(teilweise)

Inhibitorisches Struktur analogon oder inhibitorisches Funktionsanalogon eines Co-Enzyms einer Enzymgruppe, deren Enzymmitglieder anabole und/oder katabole und/oder energiefreisetzende Stoffwechselreaktionen mit essentieller Bedeutung für die Funktionsfähigkeit des Gesamtstoffwechsels von Zellen, insbesondere Säugerzellen, katalysieren, zur Behandlung von Patienten zwecks genereller sukzessiver (insbesondere auch stufenloser) Verlangsamung der anabolen und/oder katabolen und/oder energiefreisetzenden Stoffwechselprozesse der Zellen im Körper des Patienten, zur Anwendung bei der Behandlung eines Patienten mit einer Sepsis oder drohenden Sepsis

---

4. Ansprüche: 7(vollständig); 1-3, 15-20(teilweise)

Inhibitorisches Struktur analogon oder inhibitorisches

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Funktionsanalogon eines Co-Enzyms einer Enzymgruppe, deren Enzymmitglieder anabole und/oder katabole und/oder energiefreisetzende Stoffwechselreaktionen mit essentieller Bedeutung für die Funktionsfähigkeit des Gesamtstoffwechsels von Zellen, insbesondere Säugerzellen, katalysieren, zur Behandlung von Patienten zwecks genereller sukzessiver (insbesondere auch stufenloser) Verlangsamung der anabolen und/oder katabolen und/oder energiefreisetzenden Stoffwechselprozesse der Zellen im Körper des Patienten, zur Anwendung bei der Behandlung eines Patienten mit viraler Erkrankung (Infektion)

---

5. Ansprüche: 8(vollständig); 1-3, 15-20(teilweise)

Inhibitorisches Struktur analogon oder inhibitorisches Funktionsanalogon eines Co-Enzyms einer Enzymgruppe, deren Enzymmitglieder anabole und/oder katabole und/oder energiefreisetzende Stoffwechselreaktionen mit essentieller Bedeutung für die Funktionsfähigkeit des Gesamtstoffwechsels von Zellen, insbesondere Säugerzellen, katalysieren, zur Behandlung von Patienten zwecks genereller sukzessiver (insbesondere auch stufenloser) Verlangsamung der anabolen und/oder katabolen und/oder energiefreisetzenden Stoffwechselprozesse der Zellen im Körper des Patienten, zur Anwendung bei der Behandlung eines Patienten mit einer immunologischen Erkrankung

---

6. Ansprüche: 9(vollständig); 1-3, 15-20(teilweise)

Inhibitorisches Struktur analogon oder inhibitorisches Funktionsanalogon eines Co-Enzyms einer Enzymgruppe, deren Enzymmitglieder anabole und/oder katabole und/oder energiefreisetzende Stoffwechselreaktionen mit essentieller Bedeutung für die Funktionsfähigkeit des Gesamtstoffwechsels von Zellen, insbesondere Säugerzellen, katalysieren, zur Behandlung von Patienten zwecks genereller sukzessiver (insbesondere auch stufenloser) Verlangsamung der anabolen und/oder katabolen und/oder energiefreisetzenden Stoffwechselprozesse der Zellen im Körper des Patienten, zur Anwendung bei der Tumorzellbehandlung eines Patienten

---

7. Ansprüche: 10(vollständig); 1-3, 15-20(teilweise)

Inhibitorisches Struktur analogon oder inhibitorisches Funktionsanalogon eines Co-Enzyms einer Enzymgruppe, deren Enzymmitglieder anabole und/oder katabole und/oder energiefreisetzende Stoffwechselreaktionen mit essentieller Bedeutung für die Funktionsfähigkeit des Gesamtstoffwechsels von Zellen, insbesondere Säugerzellen, katalysieren, zur Behandlung von Patienten zwecks genereller sukzessiver (insbesondere auch stufenloser) Verlangsamung der anabolen und/oder katabolen und/oder energiefreisetzenden

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Stoffwechselprozesse der Zellen im Körper des Patienten, zur Anwendung bei der Behandlung eines Patienten als Vorbehandlung vor chirurgischen Eingriffen und/oder medikamentösen Therapien

---

8. Ansprüche: 11(vollständig); 1-3, 15-20(teilweise)

Inhibitorisches Struktur analogon oder inhibitorisches Funktionsanalogon eines Co-Enzyms einer Enzymgruppe, deren Enzymmitglieder anabole und/oder katabole und/oder energiefreisetzende Stoffwechselreaktionen mit essentieller Bedeutung für die Funktionsfähigkeit des Gesamtstoffwechsels von Zellen, insbesondere Säugerzellen, katalysieren, zur Behandlung von Patienten zwecks genereller sukzessiver (insbesondere auch stufenloser) Verlangsamung der anabolen und/oder katabolen und/oder energiefreisetzenden Stoffwechselprozesse der Zellen im Körper des Patienten, zur Anwendung bei der Behandlung eines Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma

---

9. Ansprüche: 12(vollständig); 1-3, 15-20(teilweise)

Inhibitorisches Struktur analogon oder inhibitorisches Funktionsanalogon eines Co-Enzyms einer Enzymgruppe, deren Enzymmitglieder anabole und/oder katabole und/oder energiefreisetzende Stoffwechselreaktionen mit essentieller Bedeutung für die Funktionsfähigkeit des Gesamtstoffwechsels von Zellen, insbesondere Säugerzellen, katalysieren, zur Behandlung von Patienten zwecks genereller sukzessiver (insbesondere auch stufenloser) Verlangsamung der anabolen und/oder katabolen und/oder energiefreisetzenden Stoffwechselprozesse der Zellen im Körper des Patienten, zur Anwendung bei der Behandlung eines Patienten mit Nervendurchtrennung(en)

---

10. Ansprüche: 13(vollständig); 1-3, 15-20(teilweise)

Inhibitorisches Struktur analogon oder inhibitorisches Funktionsanalogon eines Co-Enzyms einer Enzymgruppe, deren Enzymmitglieder anabole und/oder katabole und/oder energiefreisetzende Stoffwechselreaktionen mit essentieller Bedeutung für die Funktionsfähigkeit des Gesamtstoffwechsels von Zellen, insbesondere Säugerzellen, katalysieren, zur Behandlung von Patienten zwecks genereller sukzessiver (insbesondere auch stufenloser) Verlangsamung der anabolen und/oder katabolen und/oder energiefreisetzenden Stoffwechselprozesse der Zellen im Körper des Patienten, zur Anwendung bei der Behandlung eines Patienten mit Herz- oder Hirninfarkt

---

11. Ansprüche: 14(vollständig); 1-3, 15-20(teilweise)

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Inhibitorisches Struktur analogon oder inhibitorisches Funktionsanalogon eines Co-Enzyms einer Enzymgruppe, deren Enzymmitglieder anabole und/oder katabole und/oder energiefreisetzende Stoffwechselreaktionen mit essentieller Bedeutung für die Funktionsfähigkeit des Gesamtstoffwechsels von Zellen, insbesondere Säugerzellen, katalysieren, zur Behandlung von Patienten zwecks genereller sukzessiver (insbesondere auch stufenloser) Verlangsamung der anabolen und/oder katabolen und/oder energiefreisetzenden Stoffwechselprozesse der Zellen im Körper des Patienten, zur Anwendung bei der Behandlung von schmerzhaften stumpfen Verletzungen eines Patienten

---