



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 14 084 T2** 2004.10.28

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 098 643 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 14 084.6**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US99/15017**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 932 179.7**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 00/04894**

(86) PCT-Anmeldetag: **02.07.1999**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **03.02.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **16.05.2001**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **07.01.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **28.10.2004**

(51) Int Cl.7: **A61K 31/195**

A61K 31/19, A61P 35/00

(30) Unionspriorität:
121567 23.07.1998 US

(73) Patentinhaber:
Burzynski, Stanislaw R., Houston, Tex., US

(74) Vertreter:
BOEHMERT & BOEHMERT, 28209 Bremen

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:
BURZYNSKI, Stanislaw R., Houston, US

(54) Bezeichnung: **PHENYLACETYLGLUTAMIN, PHENYLACETYLISSOGLUTAMIN, UND/ODER PHENYLACETAT ZUR BEHANDLUNG VON NEOPLASTISCHEN ERKRANKUNGEN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

1. Gebiet der Erfindung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft allgemein das Gebiet der Behandlung neoplastischer Erkrankungen. Insbesondere betrifft sie pharmazeutische Zusammensetzungen, die für die intravenöse Verabreichung hochkonzentrierter Lösungen von Phenylacetylglutamin und Phenylacetylisoglutamin oder Phenylacetylglutamin und Phenylacetat oder Salzen oder Derivaten davon mit hohen Infusionsraten und hohen Dosierungsniveaus geeignet sind.

2. Beschreibung des Standes der Technik

[0002] Die Forschung zu Wachstumsfaktoren und Wachstumsinhibitoren während der letzten 30 Jahre zeigt die mögliche Existenz eines Abwehrsystems des menschlichen Körpers, das komplementär zum Immunsystem ist. Dieses Abwehrsystem von Differentiations-Inducern und -Regulatoren der Oncogen- und Tumorsuppressor-Gen-Expression kann als ein „biochemisches Abwehrsystem“ oder „BDS“ bezeichnet werden. Während der Hauptzweck des Immunsystems der Schutz des Körpers gegen Invasion von außen ist, ist der Hauptzweck des BDS Schutz des Körpers gegen defekte Zellen. Menschliche neoplastische Erkrankungen (Krebserkrankungen, bösartige und gutartige Tumore) sind Beispiele für Erkrankungen, die von dem BDS bekämpft werden können. Eine Klasse von Verbindungen, die Komponenten des BDS bereitstellen, sind natürlich vorkommende Aminosäureanaloge und Carbonsäuren.

[0003] bgleich wir nicht an eine Theorie gebunden sein möchten, kann der Mechanismus der Abwehr gegen Krebserkrankungen durch natürlich vorkommende Aminosäureanaloge eine Induktion der Differentiation, Konjugation von Glutamin, um das Wachstum von Krebszellen zu inhibieren, Herunterregulieren von Oncogenen, wie etwa ras, oder Heraufregulieren von Enttoxifizierungs-Genen, wie etwa GSTP1 und GSTM1, und Tumorsuppressorgenen, wie etwa p53, Retinoblastom-Gen und Neurofibromatose-Gen Typ 1, möglicherweise durch Vermindern der Methylierung von hypermethylierten Genen, sein. Ungeachtet des detaillierten Wirkungsmechanismus ist bekannt, daß natürlich vorkommende Aminosäureanaloge induzieren, daß abnorme Zellen eine terminale Differentiation durchlaufen und durch programmierten Zelltod absterben. Im Gegensatz zu Nekrose, die mit Chemotherapie oder Strahlentherapie verbunden ist, werden absterbende Zellen allmählich eliminiert und durch normale Zellen ersetzt, was zu Organheilung und Rekonstruktion der Funktion führt.

[0004] Das Studium von natürlich vorkommenden Aminosäureanalogen als potentiellen Antikrebsmitteln, im weiteren „Antineoplastone“, begann 1967 mit der Beobachtung signifikanter Defizite im Serumpeptid-Spiegel von Krebspatienten. Während der 1980er wurde die Isolation von Antineoplaston-Fractionen aus menschlichem Urin und die Verwendung dieser Fractionen bei der Behandlung von menschlichen Krebserkrankungen von Burzynski, U.S.-Patent 4,470,970, gelehrt. Unter den als Krebsbehandlungen angegebenen Zusammensetzungen waren (a) 3-Phenylacetyl-amino-2,6-piperidindion und (b) eine Mischung aus Natriumphenylacetat und Phenylacetylglutamin in einem 4 : 1-Massenverhältnis. Zusammensetzung (b) kann im weiteren als „Antineoplaston AS2-1“ oder einfach „AS2-1“ bezeichnet werden. Es wurde entdeckt, daß 3-Phenylacetyl-amino-2,6-piperidindion während der Behandlung mit Natriumhydroxid nach Auflösen und Neutralisation zu Phenylacetylglutamin und Phenylacetylisoglutamin in einem 4 : 1-Verhältnis hydrolysiert.

[0005] Formulierungen der obigen Zusammensetzungen wurden hergestellt und zeigten erfolgreiche vorklinische Aktivität. 3-Phenylacetyl-amino-2,6-piperidindion erzeugte einen cytostatischen Effekt auf der kultivierten menschlichen Brustkrebs-Zelllinie MDA-MB-231. Dosis-abhängige Inhibition der Wachstumskurven der Zelllinien KMCH-1, KYN-1 und KIM-1; von Ratten-Nb2-Lymphom; und von menschlichem Dickdarmadenokarzinom wurde ebenfalls bei Verabreichung von 3-Phenylacetyl-amino-2,6-piperidindion beobachtet.

[0006] In-vivo-Experimente wurden durchgeführt, bei denen 3-Phenylacetyl-amino-2,6-piperidindion, oder A10, Mäusen verabreicht wurde, denen S180-Zellen oder menschliche R-27-Brustkrebszellen implantiert worden waren. Im S180-Experiment waren die cAMP-Spiegel in den Lebern und Tumoren von behandelten Mäusen signifikant erhöht relativ zu Kontrollmäusen nach Verabreichung von 3-Phenylacetyl-amino-2,6-piperidindion. Im R-27-Experiment wurde eine ³H-TdR-Aufnahme-Inhibition und Wachstumskurveninhibition nach Injektion von A10 beobachtet.

[0007] AS2-1 oder Phenylelessigsäure erzeugte eine dosisabhängige Wachstumsinhibition in der Brustkarzi-

nom-Zelllinie HBL-100 und Ki-1 und förderte auch die terminale Differentiation oder phänotypische Reversion in Zelllinien von menschlicher promyelocytischer Leukämie HL-60, chronischer lymphocytischer Leukämie, Neuroblastom, murinem Fibrosarcom V7T, hormonell refraktorischem Prostataadenokarzinom PC3, Astrocytom, Medulloblastom, malignem Melanom und Eierstockkarzinom. AS2-1 oder Phenyllessigsäure bewirkte Adipocytenkonversion in kultivierten prämaligen mesenchymalen C3H-10T1/2-Zellen und erhöhte die Hämoglobinproduktion in K562-Erythroleukämiezellen. Weiter, und im Unterschied zu den damals üblichen chemotherapeutischen Standardmitteln, wie etwa 5-Aza-2-desoxycytidin, bewirkte Phenyllessigsäure keine Tumorrogression in prämaligen C3H-10T1/2-Zellen.

[0008] Vorklinische Toxikologiestudien stellten fest, daß die LD₅₀ für A10 in Mäusen 10,33 g/kg/Tag betrug. Eine Autopsie von Tieren, die starben, zeigte generalisierte Kongestion der Viscera, Lungenödem und hämorrhagische Veränderungen in den Alveoli. Bei der Autopsie waren überlebende Testtiere identisch zu Kontrolltieren. Chronische Toxizitätsstudien zeigten keine negativen Effekte nach 180 Tagen.

[0009] Die LD₅₀ für AS2-1 in Mäusen betrug 2,83 g/kg/Tag. Eine Autopsie von Tieren, die starben, zeigte generalisierte Kongestion der Viscera, Lungenödem und hämorrhagische Veränderungen in den Alveoli, sowie Tardieusche Flecken und Kongestion des Thymus. Chronische Toxizitätsstudien unter Verwendung von bis zu 1,11 g/kg/Tag zeigten keine negativen Effekte nach 365 Tagen.

[0010] Mit der Ames-Methode wurde beobachtet, daß A10 und AS2-1 nicht-mutagen waren, und in Rattenföten wurde beobachtet, daß A10 nicht-teratogen war.

[0011] Ein bemerkenswerter Punkt im Hinblick auf die Toxikologiestudien ist, daß Phenylacetylglutamin, eine Komponente von AS2-1 und auch ein Abbauprodukt von 3-Phenylacetyl-amino-2,6-piperidindion, normalerweise nicht in Mäusen anzutreffen ist, aber normalerweise in Menschen anzutreffen ist. Dies legt nahe, daß Menschen eine größere Toleranz von sowohl A10 als auch AS2-1 zeigen könnten, als dies Mäuse tun, und somit höhere Dosen von beiden Zusammensetzungen bei Menschen möglich sein könnten. Diese Vermutung ist zutreffend, wie unten gezeigt werden wird.

[0012] In Toxizitätsstudien an Menschen in klinischen Versuchen der Phase I wurde die intravenöse Verabreichung von A10 mit Dosierungen von bis zu 2,21 g/kg/Tag mit minimalen Nebenwirkungen assoziiert, einschließlich Fieberreaktion, Muskel- und Gelenkschmerz, Muskelkontraktion im Rachen, Bauchschmerzen kurzer Dauer und vereinzelt Auftreten von Übelkeit, Schwindel und Kopfschmerz (Drugs Exptl. Clin. Res. 1986, 12 Suppl. 1, 47–55).

[0013] Die orale Verabreichung von AS2-1 in Dosierungen von bis zu 238 mg/kg/Tag war verbunden mit einem vorübergehenden milden Anstieg der Zahl der weißen Blutkörperchen in einem Patienten. Die Injektion von AS2-1 bei Dosierungen von bis zu 160 mg/kg/Tag war verbunden mit minimalen Nebenwirkungen, einschließlich leichter Übelkeit und Erbrechen, allergischer Hautreaktion, mäßiger Erhöhung des Blutdrucks, Fieberreaktion, milder Abnahme der Zahl der weißen Blutkörperchen (jeweils ein Patient) und mildem Elektrolytenungleichgewicht bei drei Patienten.

[0014] Klinische Versuche zeigten, daß 3-Phenylacetyl-amino-2,6-piperidindion, A10 und AS2-1 wirksam bei der Behandlung von Krebs waren. Burzynski et al. (Drugs Exptl. Clin. Res. 12 Suppl. 1, 25–35 (1986)) berichteten, daß eine intravenöse Lösung von Antineoplaston AS2-1 (100 mg/ml aktive Inhaltsstoffe) in Patienten mit Dosierungen von nicht mehr als 0,16 g/kg/Tag injiziert wurde. Von 21 Fällen neoplastischer Erkrankung wurden sechs vollständige Remissionen, zwei teilweise Remissionen, sieben Stabilisierungen und sechs Fälle progressiver Erkrankung beobachtet.

[0015] Klinische Versuche der Phase II wurden durchgeführt, bei denen Patienten, die an Astrocytomen litten, mit A10 (100 mg/ml) bei Dosierungsniveaus von 0,5 bis 1,3 g/kg/Tag oder mit AS2-1 (100 mg/ml) bei Dosierungsniveaus von 0,2 bis 0,5 g/kg/Tag für 67 bis 706 Tage infundiert wurden (in: Recent Advances in Chemotherapy, Adam, D., Hrg. München: Futuramed, 1992). Von 20 Patienten erlebten vier vollständige Reaktionen, zwei erlebten teilweise Reaktionen, zehn erlebten Stabilisierungen und vier erlebten progressive Erkrankung.

[0016] In Samid, U.S.-Patent 5,606,930, wurde Natriumphenylacetat allein zur Behandlung von menschlichen Krebserkrankungen verwendet und wurde in Dosierungen von nicht mehr als 0,3 g/kg/Tag verabreicht. Eine Reihe von Nachteilen der niedrigen Konzentrationen, Durchflußraten und Dosierungen der intravenösen Lösungen wurden jedoch beobachtet.

[0017] Erstens berichteten Burzynski et al. (Drugs Exptl. Clin. Res. 12 Suppl. 1, 11–16 (1986)) vollständige Koloniereduktion von HLBL-100- und Ki-No.1-Tumorzelllinien mit 5,0 mg/ml von entweder Phenyllessigsäure oder Antineoplaston AS2-1. In ähnlicher Weise wurde Cytostase für die menschliche Brustkarzinom-Zelllinie MDA-MB-231 bei Verwendung von Konzentrationen von 3-Phenylacetyl-amino-2,6-piperidindion von 2,0 mg/ml und AS2-1 von 3,0 mg/ml beobachtet. 3-Phenylacetyl-amino-2,6-piperidindion ist jedoch schlecht löslich in Wasser, und der Peakplasmaspiegel, wenn oral an Ratten verabreicht, liegt bei ungefähr 0,2 mg/ml, grob 10-mal weniger als die cytostatische Konzentration, die in Gewebekulturrexperimenten beobachtet wird. Unter typischen Verabreichungsregimes von Antineoplastom AS2-1 liegen die Peakplasmaspiegel von Phenyllessigsäure bei ungefähr 0,43 mg/ml, grob 7-mal niedriger als die cytostatische Konzentration, die in Gewebekulturrexperimenten beobachtet wird. Auch werden sowohl 3-Phenylacetyl-amino-2,6-piperidindion, seine Hydrolyseprodukte als auch AS2-1 in vivo schnell ausgeschieden.

[0018] Auch bildet sich während der Aufnahme von Antineoplastonen durch Tumorgewebe ein Konzentrationsgradient zwischen der Außenseite des Tumorgewebes, wo die Konzentration an Antineoplaston der Plasmakonzentration entsprechen wird, und einem Punkt oder Punkten im Inneren des Tumorgewebes, wo die Konzentration an Antineoplaston bei einem Minimum liegen wird oder 0 sein kann. Relativ niedrige Plasmakonzentrationen von Antikrebsmitteln führen daher dazu, daß ein gewisser innerer Teil des Tumorgewebes signifikante Aufnahme des Antikrebsmittels vermeidet und in seinem Krebszustand verbleibt.

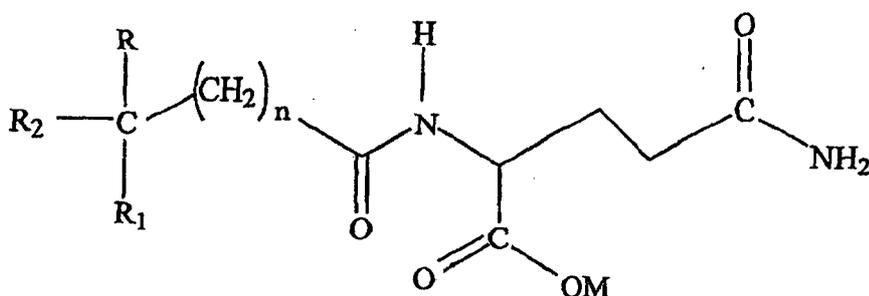
[0019] Zweitens führt die Verabreichung einer Lösung, die die Hydrolyseprodukte von 3-Phenylacetyl-amino-2,6-piperidindion umfaßt, mit niedrigen Infusionsraten von 2,5 ml/h bis 84 ml/h häufig zu einer Erhöhung der Gehalte an Abfallprodukten in Plasma. Ein so erhöhtes beispielhaftes Abfallprodukt ist Harnsäure. Diese Erhöhung interferiert mit der Behandlung, indem sie entweder eine Verringerung der Dosis erfordert oder eine Unterbrechung der Behandlung, um zusätzliche Arzneistoffe zu verabreichen, z. B. Allopurinol, um den Gehalt des Abfallproduktes, z. B. Harnsäure, zu senken.

[0020] Daher ist es wünschenswert, intravenöse Formulierungen von pharmazeutischen Zusammensetzungen von Aminosäureanalogen mit Antikrebsaktivität zu haben, wobei die intravenösen Formulierungen hohe Plasmakonzentrationen des Wirkstoffs oder der Wirkstoffe bereitstellen, um Tumore vollständig mit wirksamen Mengen des Wirkstoffes oder der Wirkstoffe zu durchdringen. Es ist auch wünschenswert, daß solche intravenösen Formulierungen nicht zu erhöhten Gehalten an Abfallprodukten in Plasma führen.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

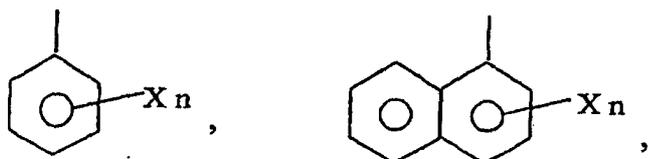
[0021] Die vorliegende Erfindung betrifft Zusammensetzungen zur Behandlung neoplastischer Erkrankungen, einschließlich Krebs, die das Verabreichen einer pharmazeutischen Zusammensetzung an einen Patienten umfaßt, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung eine Phenylacetylglutamin-Verbindung von Formel I und eine Phenylacetylisoglutamin-Verbindung von Formel III umfaßt. Die Verbindung von Formel I liegt in einem 4 : 1-Gewichtsverhältnis zu einer Phenylacetylisoglutamin-Verbindung von Formel III vor.

[0022] Formel I wird dargestellt durch die Struktur:



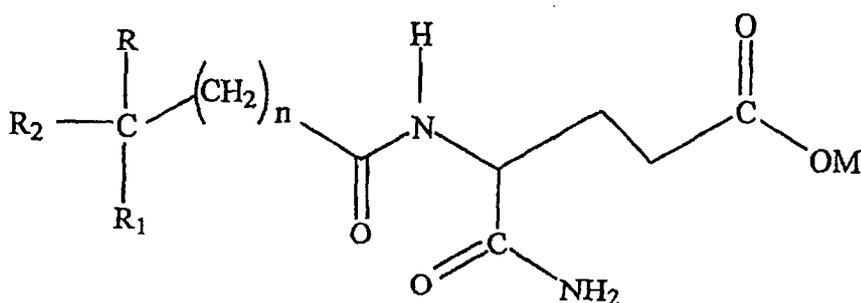
worin R und R₁ unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, die aus H, Niederalkoxy (C₁₋₆) oder Niederalkyl (C₁₋₆) besteht; R₂ ausgewählt ist aus der Gruppe, die aus Aryl (C₆₋₁₂) oder substituiertem Aryl besteht; M Wasserstoff, ein salzbildendes Kation, wie etwa Natrium, Kalium oder Ammonium, Diethanolamin, Cyclohexylamin, Niederalkyl (C₁₋₆), Cycloalkyl oder Aryl (C₆₋₁₂) ist; und n 0–5 ist. Vorzugsweise ist M Wasserstoff, ein salzbildendes Kation, ein Alkyl (C₁₋₆), ein Cycloalkyl oder ein Aryl (C₆₋₁₂). Bevorzugter ist M Wasserstoff oder Natrium; ist n 0; ist R ausgewählt aus der Gruppe, die aus H und C₃H₇ besteht; ist R₁ ausgewählt aus der Gruppe, die aus H, CH₃, CH₃-O-, C₂H₅ und C₃H₇ besteht; und ist R₂ ein Aryl, das ausgewählt ist aus der Gruppe, die aus Formel II besteht:

Formel II



worin X ein Halogen, Niederalkyl (C₁₋₆), Niederalkoxy (C₁₋₆), Cycloalkyl, Cycloalkoxy, Aryl (C₆₋₁₂), substituiertes Aryl oder Hydroxy ist und n 0, 1, 2, 3 oder 4 ist. Bevorzugter ist R₂ Phenyl oder ist ausgewählt aus der Gruppe von Formel II, worin X ausgewählt ist aus Cl, F oder OH. Am bevorzugtesten ist R₂ Phenyl oder Phenylchlorid. Weiter kann die Verbindung von Formel I eingesetzt werden als eine racemische Mischung oder als getrennte optische Isomere oder irgendeine Kombination davon.

[0023] Formel III wird dargestellt durch die Struktur:

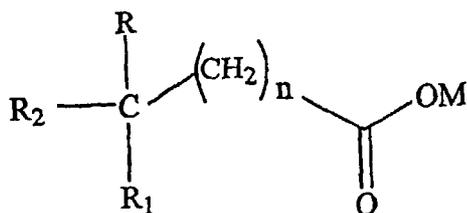


worin R und R₁ unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, die aus H, Niederalkoxy (C₁₋₆) oder Niederalkyl (C₁₋₆) besteht; R₂ ausgewählt ist aus der Gruppe, die aus Aryl (C₆₋₁₂) und substituiertem Aryl besteht; M Wasserstoff, ein salzbildendes Kation, wie etwa Natrium, Kalium oder Ammonium, Diethanolamin, Cyclohexylamin, eine natürlich vorkommende Aminosäure mit einem MG von weniger als 500 kD, Niederalkyl (C₁₋₆), Cycloalkyl oder Aryl (C₆₋₁₂) ist; und n 0–5 ist. Vorzugsweise ist M Wasserstoff oder Natrium; ist n 0; ist R ausgewählt aus der Gruppe, die aus H und C₃H₇ besteht; ist R₁ ausgewählt aus der Gruppe, die aus H, CH₃, CH₃-O-, C₂H₅ und C₃H₇ besteht; und ist R₂ ein Aryl (C₆₋₁₂) oder ein substituiertes Aryl, ausgewählt aus der Gruppe, die aus Formel II besteht, worin X ein Halogen, Niederalkyl (C₁₋₆), Niederalkoxy (C₁₋₆), Cycloalkyl, Cycloalkoxy, Aryl (C₆₋₁₂), substituiertes Aryl oder Hydroxy ist und n 0, 1, 2, 3 oder 4 ist. Bevorzugter ist R₂ Phenyl oder ein substituiertes Aryl von Formel II, worin X ausgewählt ist aus Cl, F oder OH. Am bevorzugtesten ist R₂ Phenyl oder Phenylchlorid. In ähnlicher Weise kann die Verbindung von Formel III als eine racemische Mischung oder als getrennte optische Isomere oder irgendeine Kombination davon verwendet werden.

[0024] In der Zusammensetzung beträgt die kombinierte Konzentration der Phenylacetylglutamin-Verbindung von Formel I und der Phenylacetylisoglutamin-Verbindung von Formel III in einer wässrigen Lösung von etwa 200 mg/ml bis etwa 350 mg/ml und die Zusammensetzung wird mit einer Infusionsrate von 2,5 ml/h bis 400 ml/h, vorzugsweise von 100 ml/h bis 400 ml/h verabreicht.

[0025] In einer weiteren Ausführungsform ist eine Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung neoplastischer Erkrankungen, einschließlich Krebs, die das Verabreichen einer pharmazeutischen Zusammensetzung umfaßt, offenbart, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung eine Phenyllessigsäure-Verbindung von Formel IV umfaßt:

Formel IV



worin R und R₁ unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, die aus H, Niederalkoxy (C₁₋₆) oder Niederalkyl

(C₁₋₆) besteht; R₂ ausgewählt ist aus der Gruppe, die aus Aryl (C₆₋₁₂) und substituiertem Aryl besteht; M Wasserstoff, ein salzbildendes Kation, wie etwa Natrium, Kalium oder Ammonium, Diethanolamin, Cyclohexylamin, eine natürlich vorkommende Aminosäure mit einem MG von weniger als 500 kD, Niederalkyl (C₁₋₆), Cycloalkyl oder Aryl (C₆₋₁₂) ist; und n 0–5 ist. Vorzugsweise ist M Wasserstoff oder Natrium; ist n 0; ist R ausgewählt aus der Gruppe, die aus H und C₃H₇ besteht; ist R₁ ausgewählt aus der Gruppe, die aus H, CH₃, CH₃-O-, C₂H₅ und C₃H₇ besteht; und ist R₂ ein Aryl, ausgewählt aus der Gruppe, die aus Formel II besteht, worin X ein Halogen, Niederalkyl (C₁₋₆), Niederalkoxy (C₁₋₆), Cycloalkyl, Cycloalkoxy, Aryl (C₆₋₁₂), substituiertes Aryl oder Hydroxy ist und n 0, 1, 2, 3 oder 4 ist. Bevorzugter ist R₂ Phenyl oder ein substituiertes Aryl, ausgewählt aus der Gruppe von Formel II, worin X ausgewählt ist aus Cl, F oder OH. Am bevorzugtesten ist R₂ Phenyl oder Phenylchlorid.

[0026] In einer weiteren Ausführungsform liegt die Verbindung von Formel IV in einem 4 : 1-Gewichtsverhältnis zu einer Verbindung von Formel I vor, typischerweise in einer wäßrigen Lösung. In der Zusammensetzung beträgt die kombinierte Konzentration der Verbindung von Formel I und der Verbindung von Formel IV von 70 mg/ml bis 150 mg/ml und die Zusammensetzung wird mit einer Infusionsrate von 2,5 ml/h bis 400 ml/h, vorzugsweise 100 ml/h bis 400 ml/h verabreicht.

[0027] In noch einer weiteren Ausführungsform bezieht sich die vorliegende Erfindung auf eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung von Formel IV in einem 4 : 1-Verhältnis zu einer Verbindung von Formel III umfaßt, wobei die kombinierte Konzentration der Verbindung von Formel IV und der Verbindung von Formel III von 200 mg/ml bis 350 mg/ml beträgt und die Zusammensetzung mit einer Infusionsrate von 2,5 ml/h bis 400 ml/h, vorzugsweise 100 ml/h bis 400 ml/h verabreicht wird.

[0028] Diese Durchflußraten sind weit höher als alle bekannten, über die bisher für Antikrebsmittel berichtet worden ist. Hohe Durchflußraten sind bei der Behandlung von Krebs günstig, weil sie das Erreichen von Blutkonzentrationen der Wirkstoffe von Antineoplaston A10 erlauben, die grob zweimal so hoch sind wie mit herkömmlichen niedrigeren Infusionsraten. Hohe Durchflußraten erlauben das Erreichen von Konzentrationen im Blut, die vergleichbar sind zu denjenigen, von denen gezeigt worden ist, daß sie in Gewebekultur Antikrebsaktivität besitzen, und erlauben auch überlegene Durchdringung des Tumorgewebes. Hohe Durchflußraten sind daher bei der Behandlung von Krebs wirkungsvoller als niedrigere Infusionsraten.

BESCHREIBUNG VON VERANSCHAULICHENDEN AUSFÜHRUNGSFORMEN

[0029] Wie im weiteren verwendet, wird der Begriff „Antineoplaston A10“ definiert als eine Mischung der Natriumsalze von Phenylacetylglutamin und Phenylacetylisoglutamin in einem 4 : 1-Verhältnis.

[0030] Wie hierin verwendet, werden die Begriffe „Antineoplaston AS2-1“ und „AS2-1“ definiert als eine Mischung der Natriumsalze von Phenyllessigsäure und Phenylacetylglutamin in einem 4 : 1-Verhältnis.

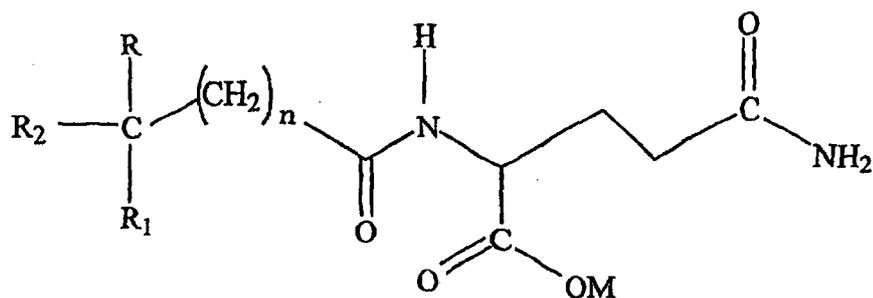
[0031] Wie hierin verwendet, schließt der Begriff „Patient“ menschliche und tierische Patienten ein.

[0032] Die Erfindung wird anhand bevorzugter Ausführungsformen beschrieben werden, die zum Zeitpunkt der Einreichung dieser Anmeldung bekannt sind, die die beste Art und Weise repräsentieren, die gegenwärtig für die Herstellung und Verwendung der pharmazeutischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung in den Verfahren der vorliegenden Erfindung in Betracht gezogen wird.

A. Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen

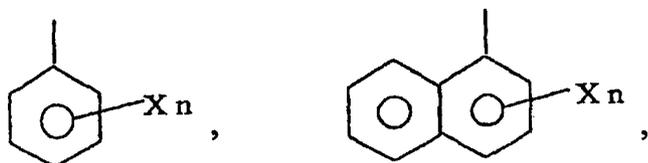
[0033] Pharmazeutische Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung umfassen in einer Ausführungsform eine Verbindung von Formel I:

Formel I



worin R und R₁ unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, die aus H, Niederalkoxy (C₁₋₆) oder Niederalkyl (C₁₋₆) besteht; R₂ ausgewählt ist aus der Gruppe, die aus Aryl (C₆₋₁₂) und substituiertem Aryl besteht; M Wasserstoff, ein salzbildendes Kation, wie etwa Natrium, Kalium oder Ammonium, Diethanolamin, Cyclohexylamin oder eine natürlich vorkommende Aminosäure mit einem MG von weniger als 500 kD, Niederalkyl (C₁₋₆), Cycloalkyl oder Aryl (C₆₋₁₂) ist; und n 0–5 ist. Vorzugsweise ist M Wasserstoff oder Natrium; ist n 0; ist R ausgewählt aus der Gruppe, die aus H und C₃H₇ besteht; ist R₁ ausgewählt aus der Gruppe, die aus H, CH₃, CH₃-O-, C₂H₅ und C₃H₇ besteht; und ist R₂ ein Aryl (C₆₋₁₂), das ausgewählt ist der Gruppe, die aus Formel II besteht:

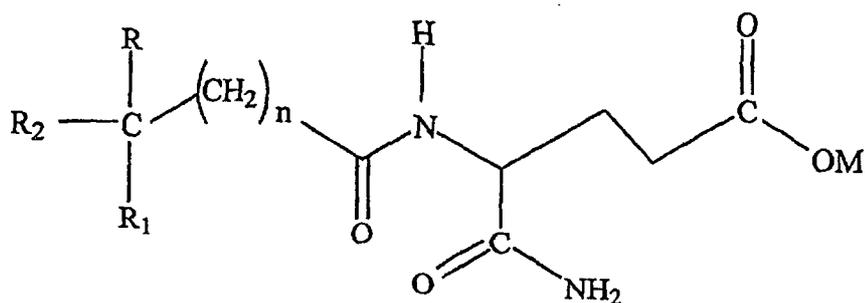
Formel II



worin X ein Halogen, Niederalkyl (C₁₋₆), Niederalkoxy (C₁₋₆), Cycloalkyl, Cycloalkoxy, Aryl (C₆₋₁₂), substituiertes Aryl oder Hydroxy ist und n 0, 1, 2, 3 oder 4 ist. Bevorzugter ist R₂ Phenyl oder ein substituiertes Aryl, das ausgewählt ist aus der Gruppe von Formel II, worin X ausgewählt ist aus Cl, F oder OH. Am bevorzugtesten ist R₂ Phenyl oder Phenylchlorid.

[0034] Die Verbindung von Formel I liegt in einem 4 : 1-Massenverhältnis zu einer Verbindung von Formel III vor:

Formel III



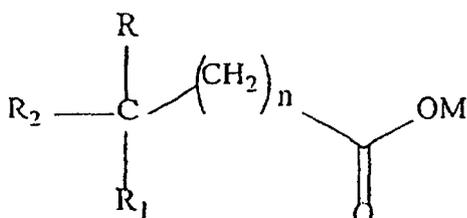
worin R und R₁ unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, die aus H, Niederalkoxy (C₁₋₆) oder Niederalkyl (C₁₋₆) besteht; R₂ ausgewählt ist aus der Gruppe, die aus Aryl (C₆₋₁₂) und substituiertem Aryl besteht; M Wasserstoff, ein salzbildendes Kation, wie etwa Natrium, Kalium oder Ammonium, Diethanolamin, Cyclohexylamin oder eine natürlich vorkommende Aminosäure mit einem MG von weniger als 500 kD, Alkyl (C₁₋₆), Cycloalkyl oder Aryl (C₆₋₁₂) ist; und n 0–5 ist. Vorzugsweise ist M Wasserstoff oder Natrium; ist n 0; ist R ausgewählt aus der Gruppe, die aus H und C₃H₇ besteht; ist R₁ ausgewählt aus der Gruppe, die aus H, CH₃, CH₃-O-, C₂H₅ und C₃H₇ besteht; und ist R₂ ein Aryl, ausgewählt aus der Gruppe, die aus Formel II besteht, worin X ein Halogen, Niederalkyl (C₁₋₆), Niederalkoxy (C₁₋₆), Cycloalkyl, Cycloalkoxy, Aryl (C₆₋₁₂), substituiertes Aryl oder Hydroxy ist und n 0, 1, 2, 3 oder 4 ist. Bevorzugter ist R₂ Phenyl oder ein substituiertes Aryl, ausgewählt aus der Gruppe von Formel II, worin X ausgewählt ist aus Cl, F oder OH. Am bevorzugtesten ist R₂ Phenyl oder Phenylchlorid.

[0035] In der Zusammensetzung beträgt die kombinierte Konzentration der Verbindung von Formel I und der

Verbindung von Formel III von 200 mg/ml bis 350 mg/ml. In einem bevorzugten Aspekt dieser Ausführungsform der Erfindung ist die Verbindung von Formel I Phenylacetylglutamin oder pharmazeutisch annehmbare Salze davon und ist die Verbindung von Formel III Phenylacetylisoglutamin oder pharmazeutisch annehmbare Salze davon, und die kombinierte Konzentration der Verbindung von Formel I und der Verbindung von Formel III beträgt 300 mg/ml. Typischerweise wird eine racemische Mischung jeder Verbindung verwendet werden; die getrennten optischen Isomere können jedoch ebenfalls verwendet werden.

[0036] In einer zweiten Ausführungsform umfassen pharmazeutische Zusammensetzungen eine wässrige Lösung einer Verbindung von Formel IV:

Formel IV



worin R und R₁ unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, die aus H, Niederalkoxy (C₁₋₆) oder Niederalkyl (C₁₋₆) besteht; R₂ ausgewählt ist aus der Gruppe, die aus Aryl (C₆₋₁₂) und substituiertem Aryl besteht; M Wasserstoff, ein salzbildendes Kation, wie etwa Natrium, Kalium, Ammonium, Diethanolamin, Cyclohexylamin oder eine natürlich vorkommende Aminosäure mit einem MG von weniger als 500 kD, Alkyl (C₁₋₆), Cycloalkyl oder Aryl (C₆₋₁₂) ist; und n 0–5 ist. Vorzugsweise ist M Wasserstoff oder Natrium; ist n 0; ist R ausgewählt aus der Gruppe, die aus H und C₃H₇ besteht; ist R₁ ausgewählt aus der Gruppe, die aus H, CH₃, CH₃-O-, C₂H₅ und C₃H₇ besteht; und ist R₂ ein Aryl, ausgewählt aus der Gruppe, die aus Formel II besteht, worin X ein Halogen, Niederalkyl (C₁₋₆), Niederalkoxy (C₁₋₆), Cycloalkyl, Cycloalkoxy, Aryl (C₆₋₁₂), substituiertes Aryl oder Hydroxy ist und n 0, 1, 2, 3 oder 4 ist. Bevorzugter ist R₂ Phenyl oder ein substituiertes Aryl, ausgewählt aus der Gruppe von Formel II, worin X ausgewählt ist aus Cl, F oder OH. Am bevorzugtesten ist R₂ Phenyl oder Phenylchlorid.

[0037] Die Verbindung von Formel IV liegt in einem 4 : 1-Massenverhältnis zu einer Verbindung von Formel I vor und in der Zusammensetzung beträgt die kombinierte Konzentration der Verbindung von Formel I und der Verbindung von Formel IV von etwa 70 mg/ml bis etwa 150 mg/ml.

[0038] Eine Ausführungsform hiervon erlaubt das Verabreichen, in wässriger Lösung, von pharmazeutischen Zusammensetzungen, die Verbindungen von Formel IV und Formel I umfassen, mit einer Infusionsrate von 100 ml/h bis 400 ml/h. In einem bevorzugten Aspekt dieser Ausführungsform der Erfindung sollen die pharmazeutischen Zusammensetzungen mit einer Infusionsrate von 250 ml/h bis 300 ml/h ausreichend oft verabreicht werden, um ein Dosierungsniveau von 0,1 g/kg/Tag bis 2,6 g/kg/Tag zu erreichen. In einer noch bevorzugteren Ausführungsform soll die pharmazeutische Zusammensetzung mit einer Rate von 250 ml/h bis 300 ml/h ausreichend oft verabreicht werden, um ein Dosierungsniveau von 0,2 g/kg/Tag bis 0,9 g/kg/Tag zu erreichen.

[0039] In einem bevorzugten Aspekt dieser Ausführungsform der Erfindung ist die Verbindung von Formel IV Phenylelessigsäure oder pharmazeutisch annehmbare Salze davon und die Verbindung von Formel I ist Phenylacetylglutamin oder pharmazeutisch annehmbare Salze davon und die kombinierte Konzentration der Verbindung von Formel IV und der Verbindung von Formel I beträgt 80 mg/ml.

[0040] In noch einer weiteren Ausführungsform der Erfindung liegt die Verbindung von Formel IV in einem 4 : 1-Massenverhältnis zu einer Verbindung von Formel III vor, und in der Zusammensetzung beträgt die kombinierte Konzentration der Verbindung von Formel IV und der Verbindung von Formel III von etwa 70 mg/ml bis etwa 150 mg/ml.

[0041] In einem bevorzugten Aspekt dieser Ausführungsform der Erfindung ist die Verbindung von Formel IV Phenylelessigsäure oder pharmazeutisch annehmbare Salze davon, und die Verbindung von Formel III ist Phenylacetylisoglutamin oder pharmazeutisch annehmbare Salze davon, und die kombinierte Konzentration der Verbindung von Formel IV und der Verbindung von Formel III beträgt 80 mg/ml.

[0042] In weiteren Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung umfaßt die pharmazeutische Zusammensetzung in Lösung entweder die Verbindung von Formel I oder die Verbindung von Formel III. In einem Aspekt dieser Ausführungsform der Erfindung umfaßt die pharmazeutische Zusammensetzung Phenylacetylglutamin

oder pharmazeutisch annehmbare Salze davon, das in wäßriger Lösung in einer Konzentration von 200 mg/ml bis 350 mg/ml vorliegt. In einem weiteren Aspekt dieser Ausführungsform der Erfindung umfaßt die pharmazeutische Zusammensetzung Phenylacetylglutamin oder pharmazeutisch annehmbare Salze davon, das in wäßriger Lösung in einer Konzentration von 200 mg/ml bis 350 mg/ml vorliegt.

[0043] In weiteren Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung umfaßt die pharmazeutische Zusammensetzung wäßrige Lösungen einer Verbindung von Formel IV, wobei die Verbindung von Formel IV in einer Konzentration von 70 mg/ml bis 150 mg/ml vorliegt. In einem Aspekt dieser Ausführungsform der Erfindung ist die Verbindung von Formel IV Phenylelessigsäure oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon. In einem weiteren Aspekt dieser Ausführungsform ist die Verbindung von Formel IV ein Vorläufer von Phenylelessigsäure, wie etwa Phenylbuttersäure oder pharmazeutisch annehmbare Salze davon.

[0044] Bevorzugte Verbindungen von Formel I sind Phenylacetylglutamin und Natriumphenylacetylglutamin und die optischen L-Isomere davon; von Formel III Phenylacetylisoglutamin und Natriumphenylacetylisoglutamin; und von Formel IV Phenylelessigsäure und Natriumphenylacetat.

[0045] Phenylacetylglutamin kann aus menschlichen Körperflüssigkeiten, z. B. Urin, isoliert werden, oder es kann mit im Stand der Technik bekannten Techniken synthetisiert werden, z. B. Behandlung von Phenylelessigsäure mit N,N'-Disuccinimidylcarbonat in Acetonitril, gefolgt von Reaktion mit L-Glutamin in Gegenwart von NaHCO₃ in einer 1 : 1-Acetonitril/Wasser-Mischung. Phenylacetylglutamin kann auch durch die Reaktion von Phenylacetylchlorid mit L-Glutamin in Gegenwart von NaHCO₃ in einer wäßrigen Lösung synthetisiert werden. Noch eine weitere Synthesemethode, die verwendet werden kann, ist die Behandlung von 3-Phenylacetylamin-2,6-piperidindion mit Natriumhydroxid.

[0046] Phenylacetylisoglutamin kann durch die Reaktion von Phenylacetylchlorid mit L-Glutamin, um Phenylacetylglutamin zu liefern, mit anschließendem Erhitzen unter Vakuum bei 160°C, um 3-Phenylacetylamin-2,6-piperidindion zu liefern, das dann mit Natriumhydroxid behandelt werden kann, synthetisiert werden. Auch kann Phenylacetylisoglutamin hergestellt werden durch Behandlung von Phenylelessigsäure mit N,N'-Disuccinimidylcarbonat in Acetonitril, gefolgt von Reaktion mit L-Isoglutamin in Gegenwart von NaHCO₃ in einer 1 : 1-Acetonitril/Wasser-Mischung. Die zweite Synthese erfordert jedoch L-Isoglutamin, das teuer ist, so daß die erste Syntheseroute aus wirtschaftlichen Gründen bevorzugt ist.

[0047] Phenylelessigsäure kann aus menschlichen Körperflüssigkeiten, z. B. Urin, isoliert werden, oder es kann mit im Stand der Technik bekannten Techniken synthetisiert werden, wie etwa Kochen von Benzylcyanid mit verdünnter Schwefel- oder Salzsäure unter Rückfluß.

[0048] Weitere Verbindungen der Formeln I, III und IV können mit im Stand der Technik bekannten Techniken synthetisiert werden. Zum Beispiel können die Säureadditionssalze aus den freien Basenformen der Verbindungen durch Reaktion der letzteren mit einem Äquivalent einer geeigneten ungiftigen, pharmazeutisch annehmbaren Säure, gefolgt von Verdampfen des Lösungsmittels, das für die Reaktion eingesetzt worden ist, und, falls erforderlich, Umkristallisation des Salzes, erzeugt werden. Die freie Base kann aus dem Säureadditionssalz durch eine Reaktion des Salzes mit einer Wasserlösung des Salzes in einer geeigneten Base, wie etwa Natriumcarbonat, Natriumhydroxid und dergleichen, zurückgewonnen werden.

[0049] „Pharmazeutisch annehmbare Salze“ bedeutet Salze mit der biologischen Aktivität der Stammverbindung und ohne toxische Aktivität beim ausgewählten Verabreichungsniveau. Wieder kann die Bestimmung, ob ein Salz pharmazeutisch annehmbar ist, durchgeführt werden mit Methoden, die den Fachleuten bekannt sind. Pharmazeutisch annehmbare Salze von Phenylacetylglutamin, Phenylacetylisoglutamin und Phenylelessigsäure schließen anorganische Natrium-, Kalium- und Ammoniumsalze und organische Diethanolamin-, Cyclohexylamin- und Aminosäuresalze ein, sind aber nicht hierauf beschränkt. Vorzugsweise ist das Salz ein Natrium-salz.

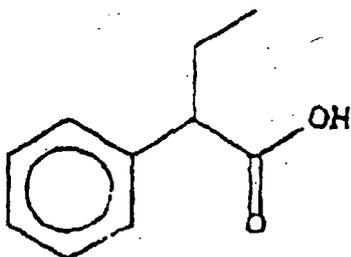
[0050] Geeignete Säuren zur Bildung von Säureadditionssalzen der Verbindungen der vorliegenden Erfindung schließen Essigsäure, Benzoesäure, Benzolsulfonsäure, Weinsäure, Bromwasserstoffsäure, Salzsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Gluconsäure, Glucuronsäure, Glutaminsäure, Milchsäure, Äpfelsäure, Maleinsäure, Methansulfonsäure, Pamoasäure, Salicylsäure, Stearinsäure, Bernsteinsäure, Schwefelsäure und Weinsäure ein, sind aber nicht hierauf beschränkt. Die Klasse von für die Bildung von ungiftigen, pharmazeutisch annehmbaren Salzen geeigneten Säuren ist den Praktikern der pharmazeutischen Formulierungskunst gut bekannt. (Siehe z. B. Stephen N. Berge et al., J. Pharm. Sciences, 66: 1–19 (1977)).

[0051] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können aufgrund des Vorhandenseins von einem oder mehreren asymmetrischen Zentren in der Verbindung auch in unterschiedlichen stereoisomeren Formen existieren. Die vorliegende Erfindung zieht alle stereoisomeren Formen der Verbindung sowie Mischungen davon, einschließlich razemischer Mischungen, in Betracht. Einzelne Stereoisomere können, falls gewünscht, mit im Stand der Technik bekannten Methoden erhalten werden, z. B. mit der Trennung von Stereoisomeren in chiralen Chromatographiesäulen.

[0052] Weiter können die Verbindungen der vorliegenden Erfindung in nicht-solvatisierten ebenso wie in solvatisierten Formen mit pharmazeutisch annehmbaren Lösungsmitteln, wie etwa Wasser, Ethanol und dergleichen existieren. Im allgemeinen werden die solvatisierten Formen für die Zwecke der vorliegenden Erfindung als äquivalent zu den nicht-solvatisierten Formen angesehen werden.

[0053] Vorläufer von Phenylacetylglutamin, Phenylacetylisoglutamin und Phenylelessigsäure können in den vorliegenden Zusammensetzungen verwendet werden. Vorläufer von Phenylacetylglutamin, Phenylacetylisoglutamin und Phenylelessigsäure werden hierdurch definiert als Verbindungen, die metabolisiert werden können, um Phenylacetylglutamin, Phenylacetylisoglutamin und Phenylelessigsäure in Menschen zu liefern. Pharmazeutisch annehmbare Vorläufer von Phenylacetylglutamin, Phenylacetylisoglutamin und Phenylelessigsäure sind Vorläufer, denen toxische Aktivität beim ausgewählten Verabreichungsniveau fehlt, entweder per se oder als irgendeine metabolische Zwischenstufe zwischen dem Vorläufer und der Endverbindung. Die Bestimmung, ob Vorläufer von Phenylacetylglutamin, Phenylacetylisoglutamin und Phenylelessigsäure pharmazeutisch annehmbar sind, kann erreicht werden durch Anwendung von Methoden, die den Fachleuten bekannt sind. Ein bevorzugter Vorläufer von Phenylacetylglutamin und Phenylacetylisoglutamin ist 3-Phenylacetylamino-2,6-piperidindion. Ein bevorzugter Vorläufer von Phenylelessigsäure zur Verwendung in der vorliegenden Erfindung ist Phenylbutyrat, dessen Struktur wie folgt ist:

Phenylbutyrat



[0054] Für Verbindungen der Formeln I, III und IV kann eine Reinigung nach der Synthese erforderlich sein. Alle bekannten Techniken können verwendet werden, um die gewünschte Verbindung von anderen Verbindungen und Verunreinigungen zu reinigen, unter anderem z. B. HPLC und Kristallisation aus Wasser. Die Verbindungen können mit jeder bekannten Methode quantifiziert werden.

[0055] Um eine pharmazeutische Zusammensetzung von Antineoplaston A10 herzustellen, wird eine wäßrige Lösung von Natriumphenylacetylglutamin und Natriumphenylacetylisoglutamin in einem 4 : 1-Verhältnis hergestellt, so daß die Konzentration von Phenylacetylglutamin in Lösung zwischen 160 mg/ml und 280 mg/ml und vorzugsweise zwischen 230 mg/ml und 250 mg/ml liegt und die Konzentration von Phenylacetylisoglutamin in Lösung zwischen 40 mg/ml und 70 mg/ml und vorzugsweise zwischen 55 mg/ml und 65 mg/ml liegt. Die Herstellung der Lösung kann unter Verwendung jeder den Fachleuten bekannten Technik durchgeführt werden. Es soll angemerkt werden, daß die Lösung steril hergestellt und der pH auf einen Wert bei oder nahe dem Plasma-pH von 7,4, z. B. pH 7,0, eingestellt werden soll. Die Wirkstoffe können vor Herstellung der Lösung, falls gewünscht, wie alle Verbindungen der Formel I und III hergestellt werden.

[0056] Um eine pharmazeutische Zusammensetzung von Antineoplaston AS2-1 gemäß der vorliegenden Erfindung herzustellen, wird eine wäßrige Lösung von Natriumphenylacetat und Natriumphenylacetylglutamin in einem 4 : 1-Massenverhältnis hergestellt, so daß die Konzentration von Phenylacetat zwischen 56 mg/ml und 120 mg/ml und vorzugsweise zwischen 62 mg/ml und 66 mg/ml liegt und die Konzentration von Phenylacetylglutamin zwischen 14 mg/ml und 30 mg/ml und vorzugsweise zwischen 15 mg/ml und 17 mg/ml liegt. Die Herstellung der Lösung kann unter Verwendung jeder den Fachleuten bekannten Technik durchgeführt werden. Es soll angemerkt werden, daß die Lösung steril hergestellt und der pH auf einen Wert bei oder nahe dem physiologischen pH von 7,4, z. B. pH 7,0, eingestellt werden soll. Die Wirkstoffe können vor der Herstellung der Lösung, wenn eine solche Verwendung gewünscht ist, wie alle Verbindungen der Formeln IV und I hergestellt

werden.

[0057] Sowohl für Antineoplaston A10 als auch für Antineoplaston AS2-1 sind die verwendeten Konzentrationen von Wirkstoffen größer als diejenigen, die von allen bekannten, zuvor berichteten wäßrigen Lösungszusammensetzungen von Antikrebsmitteln verwendet wurden.

[0058] Fakultativ können alle Zusammensetzungen gemäß der vorliegenden Erfindung andere Agentien einschließen, wie etwa Pufferungsverbindungen, Glucose, andere Zucker, Konservierungsstoffe, etc., die zur Verwendung in pharmazeutischen Zusammensetzungen, die für intravenöse Verabreichung hergestellt sind, geeignet sind, wie sie aus dem Stand der Technik bekannt ist.

B. Verabreichung von pharmazeutischen Zusammensetzungen

[0059] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung sollen intravenös verabreicht werden. Verfahren zur intravenösen Verabreichung sind in breitem Umfang aus dem Stand der Technik bekannt.

[0060] Eine Ausführungsform erlaubt das Verabreichen, in wäßriger Lösung, von pharmazeutischen Zusammensetzungen, die Verbindungen von Formel I und Formel III in einem 4 : 1-Verhältnis umfassen, mit einer Infusionsrate von 100 ml/h bis 400 ml/h. In dieser Ausführungsform der Erfindung beträgt die kombinierte Konzentration der Verbindung von Formel I und der Verbindung von Formel III von 200 mg/ml bis 350 mg/ml.

[0061] Die intravenöse Infusionsdurchflußrate von Antineoplaston A10 kann zwischen 2,5 ml/h und 400 ml/h zur Verabreichung an Erwachsene und Minderjährige liegen. Vorzugsweise beträgt die intravenöse Durchflußrate von 100 ml/h bis 400 ml/h. Typische Durchflußraten sind 250 ml/h für Erwachsene und 100 bis 250 ml/h für Minderjährige, wobei die Durchflußraten im allgemeinen für ältere Kinder höher sind.

[0062] Diese Durchflußraten sind weit höher als alle bekannten, über die bisher für Antikrebsmittel berichtet worden ist. Hohe Durchflußraten sind günstig bei der Behandlung von Krebs, weil sie das Erreichen von Blutkonzentrationen der Wirkstoffe von Antineoplaston A10 erlauben, die grob zweimal so hoch sind wie mit herkömmlichen niedrigeren Infusionsraten. Hohe Durchflußraten erlauben das Erreichen von Konzentrationen im Blut, die vergleichbar sind mit denjenigen, von denen gezeigt worden ist, daß sie in Gewebekultur Antikrebsaktivität besitzen, und erlauben auch überlegene Durchdringung von Tumorgewebe. Hohe Durchflußraten sind daher bei der Behandlung von Krebs wirkungsvoller als niedrigere Infusionsraten.

[0063] Die hohe Durchflußrate bei Antineoplaston-A10-Infusion und die hohe Konzentration von Antineoplaston A10 erzeugen einen diuretischen Effekt. Der diuretische Effekt ist günstig für den Patienten zur Verhinderung von Flüssigkeitsüberbelastung aus großen Infusionsvolumina. Der diuretische Effekt ist auch günstig für den Patienten zur Bereitstellung eines Mechanismus zum Eliminieren von Abfallprodukten, die sich ansonsten im Körper akkumulieren können.

[0064] Die Antineoplaston-A10-Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung kann mit der hohen Durchflußrate der vorliegenden Erfindung einmal oder mehr als einmal pro Tag, z. B. von 4- bis 12-mal pro Tag, für einen Zeitraum zwischen 15 min und 24 h verabreicht werden. Ein typisches Verabreichungsregime ist 6 bis 8 Infusionen/Tag, jede Infusion mit ungefähr 90 min bis 120 min Dauer.

[0065] Im Falle einer Überempfindlichkeitsreaktion (die sich üblicherweise als ein Hautausschlag manifestiert) von Patienten gegen Antineoplaston A10 kann ein Desensibilisierungsprotokoll befolgt werden. Die tägliche Gesamtdosierung wird in 96 Injektionen (d. h. alle 15 min) mit einer Durchflußrate von 1 ml/min bis 4 ml/min (240 ml/h) verabreicht.

[0066] Das tägliche Dosierungsniveau von Antineoplaston A10 kann zwischen 0,6 g/kg/Tag und 25 g/kg/Tag liegen. Vorzugsweise liegt das tägliche Dosierungsniveau von Antineoplaston A10 zwischen 5,0 g/kg/Tag und 12,0 g/kg/Tag. Typischerweise liegt das tägliche Dosierungsniveau von Antineoplaston A10 bei etwa 1,0 g/kg/Tag.

[0067] Eine Ausführungsform ermöglicht das Verabreichen, in wäßriger Lösung, von pharmazeutischen Zusammensetzungen, die Verbindungen von Formel IV und Formel III in einem 4 : 1-Verhältnis umfassen, mit einer Infusionsrate von 100 ml/h bis 400 ml/h. In dieser Ausführungsform der Erfindung beträgt die kombinierte Konzentration der Verbindung von Formel IV und der Verbindung von Formel III von 70 mg/ml bis 150 mg/ml.

In einem bevorzugten Aspekt dieser Ausführungsform der Erfindung sollen die pharmazeutischen Zusammensetzungen mit einer Infusionsrate von 250 ml/h bis 300 ml/h ausreichend oft verabreicht werden, um ein Dosierungsniveau von 0,1 g/kg/Tag bis 2,6 g/kg/Tag zu erreichen. In einer noch bevorzugteren Ausführungsform soll die pharmazeutische Zusammensetzung mit einer Rate von 250 ml/h bis 300 ml/h ausreichend oft verabreicht werden, um ein Dosierungsniveau von 0,2 g/kg/Tag bis 0,9 g/kg/Tag zu erreichen.

[0068] Die vorliegende Offenbarung betrifft auch die intravenöse Infusion von Antineoplaston AS2-1. Die Durchflußrate der intravenösen Infusion von Antineoplaston AS2-1 kann zwischen 2,5 ml/h und 400 ml/h für die Verabreichung an Erwachsene liegen und kann zwischen 25 ml/h und 400 ml/h für die Verabreichung an Minderjährige liegen. Vorzugsweise beträgt die intravenöse Durchflußrate von 100 ml/h bis 400 ml/h für Erwachsene und Minderjährige. Typische Durchflußraten sind 250 ml/h für Erwachsene und 100 bis 150 ml/h für Minderjährige, wobei die Durchflußraten im allgemeinen für älter Kinder höher sind.

[0069] Diese Durchflußraten sind weit höher als alle bekannten, über die bisher für Antikrebsmittel berichtet worden ist. Hohe Durchflußraten sind günstig bei der Behandlung von Krebs, weil sie das Erreichen von Blutkonzentrationen der Wirkstoffe von Antineoplaston AS2-1 erlauben, die grob zweimal so hoch sind wie mit herkömmlichen niedrigeren Infusionsraten. Wie oben beschrieben, erlauben hohe Durchflußraten das Erreichen von Konzentrationen im Blut, die vergleichbar sind zu denjenigen, von denen gezeigt worden ist, daß sie in Gewebekultur Antikrebsaktivität besitzen, und erlauben auch überlegenes Durchdringen von Tumorgewebe.

[0070] Die hohe Durchflußrate der Antineoplaston-AS2-1-Infusion und die hohe Konzentration von Antineoplaston AS2-1 erzeugen einen diuretischen Effekt. Die diuretische Effekt ist günstig für den Patienten zur Verhinderung von Flüssigkeitsüberbelastung aus großen Infusionsvolumina und zur Bereitstellung eines Mechanismus zur Eliminierung von Abfallprodukten, die sich ansonsten im Körper akkumulieren können, wie oben beschrieben.

[0071] Die Antineoplaston-AS2-1-Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung kann mit der hohen Durchflußrate der vorliegenden Erfindung einmal oder mehr als einmal pro Tag, zum Beispiel von 4- bis 12-mal pro Tag, für einen Zeitraum von zwischen 5 min und 24 h verabreicht werden. Ein typisches Verabreichungsregime ist 6 bis 8 Infusionen/Tag, jede Infusion mit ungefähr 10 min bis 120 min Dauer.

[0072] Im Falle einer Überempfindlichkeitsreaktion (die sich üblicherweise als ein Hautausschlag manifestiert) von Patienten gegen AS2-1 kann ein Desensibilisierungsprotokoll befolgt werden. Die tägliche Gesamtdosierung wird in 96 Injektionen (d. h. alle 15 min) mit einer Durchflußrate von 1 ml/min bis 4 ml/min (240 ml/h) verabreicht.

[0073] Das tägliche Dosierungsniveau von Antineoplaston ASZ-1 kann zwischen 0,1 g/kg/Tag und 2,6 g/kg/Tag liegen. Vorzugsweise liegt das tägliche Dosierungsniveau von Antineoplaston AS2-1 zwischen 0,2 g/kg/Tag und 0,9 g/kg/Tag. Typischerweise liegt das tägliche Dosierungsniveau von Antineoplaston A10 bei etwa 0,4 g/kg/Tag.

[0074] Eine weitere Ausführungsform ermöglicht die Behandlung neoplastischer Erkrankungen durch Verabreichung von zwei pharmazeutischen Zusammensetzungen. Gemäß dieser Ausführungsform umfaßt die erste pharmazeutische Zusammensetzung eine wäßrige Lösung einer Verbindung von Formel I und einer Verbindung von Formel III, die in einem 4 : 1-Gewichtsverhältnis vorliegen. Die kombinierte Konzentration der Verbindung von Formel I und der Verbindung von Formel III, die in der ersten pharmazeutischen Zusammensetzung vorliegen, beträgt von 200 mg/ml bis 350 mg/ml und die erste pharmazeutische Zusammensetzung soll mit einer Infusionsrate von 100 ml/h bis 400 ml/h verabreicht werden. Die zweite pharmazeutische Zusammensetzung umfaßt eine wäßrige Lösung einer Verbindung von Formel IV und einer Verbindung von Formel I, die in einem 4 : 1-Gewichtsverhältnis vorliegen. Alternativ umfaßt die zweite pharmazeutische Zusammensetzung eine wäßrige Lösung einer Verbindung von Formel IV und einer Verbindung von Formel III. Die kombinierte Konzentration der Verbindung von Formel IV und der Verbindung von Formel I (oder Formel III), die in der zweiten pharmazeutischen Zusammensetzung vorliegt, beträgt von 70 mg/ml bis 150 mg/ml und die zweite pharmazeutische Zusammensetzung soll mit einer Infusionsrate von 100 ml/h bis 400 ml/h verabreicht werden.

[0075] In einem bevorzugten Aspekt dieser Ausführungsform sollen die ersten und zweiten pharmazeutischen Zusammensetzungen mit einer Infusionsrate von 250 ml/h bis 300 ml/h ausreichend oft verabreicht werden, um ein Dosierungsniveau von 0,6 g/kg/Tag bis 25 g/kg/Tag für die erste pharmazeutische Zusammensetzung und 0,1 g/kg/Tag bis 2,6 g/kg/Tag der zweiten pharmazeutischen Zusammensetzung zu erreichen. In einem weiteren bevorzugten Aspekt dieser Ausführungsform sollen die ersten und zweiten pharmazeutischen

Zusammensetzungen mit einer Infusionsrate von 250 ml/h ausreichend oft zugeführt werden, um ein Dosierungsniveau von 5,0 g/kg/Tag bis 12,0 g/kg/Tag für die erste pharmazeutische Zusammensetzung und 0,2 g/kg/Tag bis 0,9 g/kg/Tag der zweiten pharmazeutischen Zusammensetzung zu erreichen.

[0076] Eine weitere Ausführungsform erlaubt Verfahren zur Behandlung von neoplastischen Erkrankungen. Dieses Verfahren umfaßt das Verabreichen an einen Patienten mit einer Infusionsrate von 100 ml/h bis 400 ml/h einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die eine wäßrige Lösung einer Verbindung von Formel IV umfaßt, wobei die Verbindung von Formel IV in einer Konzentration von 70 mg/ml bis 150 mg/ml vorliegt.

[0077] In einem Aspekt dieser Ausführungsform soll die pharmazeutische Zusammensetzung mit einer Rate von 250 ml/h bis 300 ml/h ausreichend oft infundiert werden, um eine Dosierung von 0,1 g/kg/Tag bis 2,6 g/kg/Tag zu erreichen. In einem weiteren Aspekt dieser Ausführungsform der Erfindung soll die pharmazeutische Zusammensetzung mit einer Rate von 250 ml/h bis 300 ml/h ausreichend oft infundiert werden, um eine Dosierung von 0,2 g/kg/Tag bis zu 0,9 g/kg/Tag zu erreichen. In noch einem weiteren Aspekt ist die Verbindung von Formel IV Phenylelessigsäure oder pharmazeutisch annehmbare Salze derselben. Die Verbindung von Formel IV kann auch eine Vorläuferverbindung von Phenylelessigsäure sein, wie etwa Phenylbuttersäure oder pharmazeutisch annehmbare Salze derselben.

[0078] Das oben beschriebene Behandlungsregime ist nützlich bei der Behandlung von Patienten, die an allen Arten von neoplastischer Erkrankung leiden, einschließlich Krebserkrankungen, sowohl vom Hartgewebe als auch Weichgewebetyp, und bösartigen und gutartigen Tumoren. Insbesondere schließen neoplastische Erkrankungen, die mit Vorteil empfänglich für eine Behandlung unter Verwendung des offenbarten Behandlungsregimes dieser Erfindung sind, Nebennierenkarzinom, Blasenkarzinom, Brustkarzinom, schnellwachsendes Gliom, Glioblastom-Multiform, Astrocytom, einschließlich anaplastischem und langsam wachsenden Astrocytom, Hirnstammgliom, primitive neuroektodermale Tumore einschließlich Medulloblastom und Pinealoblastom, Rhabdoidtumor des zentralen Nervensystems, Oligodendrogliom, gemischtes Gliom, Neurofibrom, Schwannom, Gliom der Sehbahn, Ependymom, Keimzelltumore, Meningiom, Kolon- und Rektumkarzinom, Speiseröhrenkarzinom, primären und metastatischen Leberkrebs, Kopf- und Nackenkarzinom, Adenokarzinom der Lunge, großzelliges undifferenziertes Lungenkarzinom, Bronchialkarzinom der Lunge, Plattenepithelkarzinom der Lunge, nicht-kleinzelliges Karzinom der Lunge, Nicht-Hodgkin-Lymphome, chronische Leukämien, Mesotheliom, malignes Melanom, malignes fibröses Histiocytom, multiples Myelom, Neuroblastom, neuroendokrine Tumore, Eierstockkarzinom, Bauchspeicheldrüsenkarzinom primitive neuroektodermale Tumore außerhalb des zentralen Nervensystems, Adenokarzinom der Prostata, Nierenkarzinom, Sarkome, Dünndarmkarzinom, Magenkarzinom, Gebärmutterkarzinom, Scheidenkarzinom und Karzinome unbekannter Herkunft ein.

[0079] Die folgenden Beispiele sind einbezogen, um bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung zu zeigen. Es sollte von den Fachleuten anerkannt werden, daß die in den folgenden Beispielen offenbarten Techniken Techniken darstellen, von denen vom Erfinder entdeckt worden ist, daß sie in der Praxis der Erfindung gut funktionieren, und somit so angesehen werden können, daß sie bevorzugte Arten für ihre Praxis darstellen. Diese Fachleute sollten jedoch im Lichte der vorliegenden Offenbarung anerkennen, daß viele Veränderungen in den spezifischen Ausführungsformen, die offenbart sind, vorgenommen werden können, und immer noch ein ziemlich gleiches Ergebnis erhalten, ohne von der Erfindung abzuweichen.

Beispiel 1

[0080] 43 Patienten, bei denen primäre bösartige Hirntumore diagnostiziert worden waren, wurden mit täglicher intravenöser Verabreichung von Antineoplaston A10 mit einer durchschnittlichen Dosierung von 7,9 g/kg/Tag und Antineoplaston AS2-1 mit einer durchschnittlichen Dosierung von 0,39 g/kg/Tag behandelt. Von den 43 Patienten waren 36 evaluierbar und 16 erreichten vollständige oder teilweise Reaktionen bis zum Abschluß der Therapie ohne schwerwiegende Nebenwirkungen.

[0081] Von den 43 Patienten wurden alle bis auf einen mit histologisch bestätigten primären Hirntumoren diagnostiziert. Der übrige Patient litt an einem primären Hirntumor im Hirnstamm, wo eine Biopsie nicht mit angemessener Sicherheit durchgeführt werden konnte. 14 Patienten wurden mit Glioblastom-Multiform diagnostiziert und 6 Patienten wurden mit anaplastischem Astrocytom diagnostiziert.

[0082] Das Alter der Patienten reichte von 2 bis 71. Die Patienten wurden ausgewählt auf Grund eines Karnofsky Performance Status von 40 bis 100, einer Lebenserwartung über 2 Monate und eines Alters über 1 Jahr. Patienten mit Leberversagen, nicht angemessen kontrolliertem Bluthochdruck, oder die schwanger oder stillend waren, wurden ausgeschlossen. Alle Patienten hatten zuvor einen chirurgischen Eingriff oder Chemothe-

rapie und/oder Strahlentherapie mit negativem Ergebnis durchlaufen.

[0083] Die Formulierung von Antineoplaston A10 wurde hergestellt, wie oben beschrieben, mit zwischen 230 mg/ml und 250 mg/ml Phenylacetylglutamin und zwischen 55 mg/ml und 65 mg/ml Phenylacetylisoglutamin und eingestellt auf pH 7,0. Die Formulierung von Antineoplaston AS2-1 wurde hergestellt, wie oben beschrieben, mit zwischen 62 mg/ml und 66 mg/ml Natriumphenylacetat und zwischen 15 mg/ml und 17 mg/ml Phenylacetylglutamin und eingestellt auf pH 7,0.

[0084] Patienten erhielten intravenöse Injektionen der Antineoplastone durch einen subklavikulären Katheter mit einem einzigen Lumen (Broviac, Groshong oder äquivalent). Patienten erhielten allmählich ansteigende Dosen mit mehreren intermittierenden Injektionen unter Verwendung einer tragbaren programmierbaren Doppelkanal-Pumpe Abbott Provider 6000 sechsmal pro Tag. Die Infusionsraten für Erwachsene betragen 250 ml/h und für Personen unter 18 betragen die Infusionsraten 50 bis 100 ml/h, in Abhängigkeit von der Toleranz. Infusionen wurden über Zeiträume verabreicht, die von 91 Tagen bis 3509 Tagen reichten, mit einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 661 Tagen. Die durchschnittliche Dosierung von Antineoplaston A10 betrug 7,91 g/kg/Tag und die durchschnittliche Dosierung von AS2-1 betrug 0,39 g/kg/Tag. Die maximale Gesamtdosis Antineoplaston A10 betrug 551,865 kg und die maximale Gesamtdosis von AS2-1 betrug 59,348 kg.

[0085] Bevor man mit der Behandlung begann, hatten sich evaluierbare Patienten vollständig vom chirurgischen Eingriff, falls durchgeführt, erholt oder hatten die Chemotherapie seit wenigstens 4 Wochen unterbrochen (6 Wochen, falls die Chemotherapie aus Nitrosoharnstoffen bestand) und/oder hatten die Strahlentherapie seit wenigstens 6 Wochen unterbrochen.

[0086] Eine vollständige Reaktion wurde als ein vollständiges Verschwinden aller kontrastverstärkenden Tumore in Abbildungsstudien (MRI, etc.) für vier Wochen oder länger bewertet. Eine teilweise Reaktion wurde als eine mehr als 50%-ige Verringerung der Summe der Produkte der größten senkrechten Durchmesser von kontrastverstärkenden Tumoren für wenigstens 4 Wochen ohne das Auftreten neuer Läsionen bewertet.

[0087] Ein Zustand stabiler Erkrankung wurde als eine weniger als 50%-ige Veränderung (entweder Anstieg oder Abnahme) in der Summe der Produkte der größten senkrechten Durchmesser von kontrastverstärkenden Tumoren für eine Minimum von 12 Wochen bewertet. Ein Zustand progressiver Erkrankung wurde als ein höherer als 50%-iger Anstieg in der Summe der Produkte der größten senkrechten Durchmesser von kontrastverstärkenden Tumoren oder das Auftreten neuer Läsionen bewertet.

[0088] Von den 36 evaluierbaren Patienten erreichten 7 (19,5%) vollständige Reaktionen, 9 Patienten (25%) erreichten teilweise Reaktion. Stabile Erkrankung wurde beobachtet für 12 Patienten (33,3%). Progressive Erkrankung entwickelte sich für 8 Patienten (22,2%).

[0089] Eine Reihe von Arzneimittelnebenwirkungen wurden während des Versuchs bemerkt, einschließlich Hypernatriämie, Hypochlorämie, Hyperchlorämie, Hypokaliämie, Hautausschlag, Schläfrigkeit, Schwäche, Übelkeit und Erbrechen, Kopfschmerzen, verschwommene Aussprache, Konfusion, Halluzination, Fieber und Flüssigkeitsretention. Der Großteil der Arzneimittelnebenwirkungen war mild und unterbrach das Behandlungsprogramm nicht signifikant. Zum Beispiel gab es 23 Fälle von Hypernatriämie von nicht mehr als 150 mval/l, zwölf Fälle von nicht mehr als 160 mval/l und zwei Fälle von nicht mehr als 170 mval/l. Hypochlorämie wurde identifiziert in sechs Fällen und Hyperchlorämie in zwei Fällen. Es gab sieben Fälle von Hypokaliämie von nicht weniger als 2,8 mval/l. Der dosisbeschränkende Faktor für Antineoplaston A10 schien das Volumen der intravenösen Flüssigkeit zu sein und für AS2-1 ist der dosisbeschränkende Faktor erhöhte Schläfrigkeit und Schwäche.

[0090] Von den 16 Patienten, die so einklassifiziert wurden, daß sie vollständige oder teilweise Reaktionen erlebten, blieben 13 am Leben, ebenso wie acht Patienten, die einklassifiziert worden als stabile Erkrankung, progressive Erkrankung und nicht-evaluierbar. Der Großteil der überlebenden Patienten ist nunmehr seit über vier Jahren seit Pathologiediagnose am Leben und zwei Patienten, von denen einer an Oligodendrogliom und einer an langsam wachsendem Astrocytom litt, haben ungefähr 12 Jahre seit Pathologiediagnose überlebt.

[0091] Daher führte die Behandlung von Krebs durch intravenöse Verabreichung hochkonzentrierter wässriger Lösungen von Antineoplaston A10 und Antineoplaston AS2-1 mit hohen Durchflußraten und hohen täglichen Dosierungen gemäß der vorliegenden Erfindung zu teilweiser oder vollständiger Reaktion bei fast 50% der evaluierbaren Patienten mit minimalen Arzneimittelnebenwirkungen.

Beispiel 2

[0092] Eine klinische Studie der Phase II von Antineoplaston A10 und AS2-1 wurde bei zwölf Patienten mit schnellwachsendem Gliom durchgeführt. Sieben Patienten wurden Glioblastom-Multiform diagnostiziert, vier Patienten wurden mit anaplastischem Astrocytom diagnostiziert und ein Patient wurde mit Hirnstammgliom mit multiplen Metastasen diagnostiziert.

[0093] Die Patienten erhielten kontinuierliche Infusionen von Antineoplaston A10 und AS2-1 für von 41 Tagen bis 713 Tagen. Die Dosierungsniveaus von Antineoplaston A10 betragen von 0,9 g/kg/Tag bis 1,7 g/kg/Tag und die Dosierungsniveaus von AS2-1 betragen von 0,2 g/kg/Tag bis 0,8 g/kg/Tag.

[0094] Arzneimittelnebenwirkungen mit von milder Natur und sporadischem Auftreten wurden bei fünf Patienten im Versuch bemerkt. Zwei Patienten zeigten eine milde, zeitweise Abnahme der Zahl der weißen Blutkörperchen und ein Patient zeigte eine vorübergehende Abnahme der Zahl der roten Blutkörperchen und des Hämoglobins. Zwei Patienten hatten Hypokaliämie und Hypoglycämie, ein Patient hatte erhöhte Flüssigkeitsretention und ein Patient hatte während der Behandlung Magenkrämpfe und Übelkeit.

[0095] Vollständige Reaktion wurde bei zwei Patienten beobachtet und teilweise Reaktion wurde bei zwei Patienten bemerkt. Vier Patienten erlebten Stabilisierung und vier Patienten erlebten progressive Erkrankung.

Beispiel 3

[0096] Eine Phase-II-Studie von Antineoplaston A10 und AS2-1 wurde an 11 Patienten mit Hirntumoren durchgeführt. Die Dosierungsniveaus von Antineoplaston A10 betragen von 3,9 g/kg/Tag bis 12 g/kg/Tag und die Dosierungsniveaus von AS2-1 betragen von 0,20 g/kg/Tag bis 0,40 g/kg/Tag. Acht Patienten waren evaluierbar. Teilweise Reaktion wurde für fünf Patienten nach Abschluß der Behandlung beobachtet.

[0097] Die Patienten litten an Hirntumoren. Injektionen von Antineoplaston A10 und AS2-1 wurden 6-mal täglich mit 250 ml/h unter Verwendung eines subklavikulären Katheters und einer Doppelkanal-Infusionspumpe, wie beschrieben in Beispiel 1, verabreicht. Die Behandlungsdauer reichte von 44 Tagen bis 480 Tagen, mit einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 195 Tagen. Die Dosierungsniveaus von Antineoplaston A10 betragen von 3,9 g/kg/Tag bis 12,9 g/kg/Tag mit einer durchschnittlichen Dosierung von 7,2 g/kg/Tag. Die Dosierungsniveaus von AS2-1 betragen von 0,20 g/kg/Tag bis 0,40 g/kg/Tag, mit einer durchschnittlichen Dosierung von 0,29 g/kg/Tag. Die Dosierungsniveaus von AS2-1 betragen von 0,20 g/kg/Tag bis 0,40 g/kg/Tag, mit einer durchschnittlichen Dosierung von 0,29 g/kg/Tag. Die maximale Gesamtdosis von Antineoplaston A10 betrug 381,738 kg und die maximale Gesamtdosis von AS2-1 betrug 9,702 kg.

[0098] Von den acht evaluierbaren Patienten in der Studie wurde teilweise Reaktion für fünf Patienten beobachtet, stabile Erkrankung wurde bei zwei Patienten beobachtet und ein Patient entwickelte progressive Erkrankung.

[0099] Mehrere mögliche Arzneimittelnebenwirkungen wurden identifiziert, bestehend aus Hypernatriämie, Hypochlorämie, erhöhtem Kreatinin, Allergie, Schläfrigkeit, Schwäche, Fieber und Arthralgie. Die Arzneimittelnebenwirkungen waren mild und hatten keinen signifikanten Einfluß auf die Fortsetzung der Behandlung; spezifisch gab es zwei Fälle von Hypernatriämie von nicht mehr als 150 mval/l und vier Fälle von nicht mehr als 160 mval/l. Ein Fall von Hyperchlorämie wurde mit 82 mval/l identifiziert, ebenso wie drei Fälle von Hypokaliämie von nicht weniger als 2,5 mval/l.

[0100] Daher führte die Behandlung von Krebs durch intravenöse Verabreichung von hochkonzentrierten wäßrigen Lösungen von Antineoplaston A10 und Antineoplaston AS2-1 bei hohen Durchflußraten und hohen durchschnittlichen Dosierungen gemäß der vorliegenden Erfindung zu teilweiser oder vollständiger Reaktion bei 62,5% der evaluierbaren Patienten mit minimalen Arzneimittelnebenwirkungen.

Beispiel 4

[0101] Eine Phase-II-Studie von Antineoplaston A10 und AS2-1 wurde an 15 Patienten mit Hirnstammgliom durchgeführt. Die Dosierungsniveaus von Antineoplaston A10 reichten von 5,27 g/kg/Tag bis 16,06 g/kg/Tag und die Dosierungsniveaus von AS2-1 reichten von 0,20 g/kg/Tag bis 0,57 g/kg/Tag. Vollständige Reaktion wurde bei zwei Patienten beobachtet und zwei Patienten erreichten teilweise Reaktion.

[0102] Fünfzehn Patienten, die an Hirnstammgliomen litten, nahmen an der Studie teil, von denen 14 evaluierbar waren. Die Patienten erhielten Injektionen von Antineoplaston A10 und AS2-1 6-mal täglich, wie beschrieben in Beispiel 1. Die Dosierungsniveaus von Antineoplaston A10 reichten von 5,27 g/kg/Tag bis 16,06 g/kg/Tag, mit einer durchschnittlichen Dosierung von 9,47 g/kg/Tag. Die Dosierungsniveaus von AS2-1 reichten von 0,20 g/kg/Tag bis 0,57 g/kg/Tag, mit einer durchschnittlichen Dosierung von 0,37 g/kg/Tag. Die maximale Gesamtdosis von Antineoplaston A10 betrug 311,985 kg und von AS2-1 9,912 kg.

[0103] Von den 14 evaluierbaren Patienten wurde vollständige Reaktion bei zwei Patienten beobachtet und zwei Patienten erreichten teilweise Reaktion, gemäß den in Beispiel 1 angegebenen Definitionen. Stabile Erkrankung wurde bei fünf Patienten beobachtet und fünf Patienten entwickelten progressive Erkrankung.

[0104] Mehrere Arzneimittelnebenwirkungen, die möglicherweise mit der Behandlung mit Antineoplaston A10 und AS2-1 in Zusammenhang standen, wurden identifiziert. Diese bestanden aus Hypernatriämie, Hypokaliämie, allergischem Hautausschlag, erhöhten Transaminasen, Schläfrigkeit, Schwäche, Atemnot, Übelkeit und Erbrechen, Durchfall, Fieber und Arthralgie. Es gab acht Fälle von Hypernatriämie von nicht mehr als 150 mval/l, drei Fälle von nicht mehr als 165 mval/l und ein Fall von 189 mval/l. Hypokaliämie von nicht weniger als 2,5 mval/l wurde in zwei Fällen identifiziert. Die Arzneimittelnebenwirkungen waren mild und hatten keinen signifikanten Einfluß auf die Fortsetzung der Behandlung.

[0105] Daher führte die Behandlung von Krebs durch intravenöse Verabreichung von hochkonzentrierten wäßrigen Lösungen von Antineoplaston A10 und Antineoplaston AS2-1 mit hohen Durchflußraten und hohen täglichen Dosierungen gemäß der vorliegenden Erfindung zu teilweiser oder vollständiger Reaktion bei fast 30% der evaluierbaren Patienten mit minimalen Arzneimittelnebenwirkungen.

Beispiel 5

[0106] Eine Phase-II-Studie von Antineoplaston A10 und AS2-1 wurde an 12 erwachsenen Patienten mit gemischtem Gliom durchgeführt. Neun Patienten waren evaluierbar. Die Dosierungsniveaus von Antineoplaston A10 betragen von 3,5 g/kg/Tag bis 12,1 g/kg/Tag und die Dosierungsniveaus von AS2-1 reichten von 0,24 g/kg/Tag bis 0,40 g/kg/Tag. Von neun evaluierbaren Patienten wurden vollständige Reaktionen bei drei Patienten festgestellt und ein Patient erreichte eine teilweise Reaktion.

[0107] Die Patienten erhielten Injektionen von Antineoplaston A10 und AS2-1, wie beschrieben in Beispiel 1. Die Behandlungsdauer reichte von 32 Tagen bis 615 Tagen, mit einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 191 Tagen. Die Dosierungsniveaus von Antineoplaston betragen von 3,5 g/kg/Tag bis 12,1 g/kg/Tag, mit einem durchschnittlichen Dosierungsniveau von 7,6 g/kg/Tag. Die Dosierungsniveaus von AS2-1 betragen von 0,24 g/kg/Tag bis 0,40 g/kg/Tag, mit einem durchschnittlichen Dosierungsniveau von 0,33 g/kg/Tag. Die maximale Gesamtdosis von Antineoplaston A 10 betrug 192,907 kg und für AS2-1 betrug sie 11,189 kg.

[0108] Von den 12 Patienten waren neun evaluierbar. Von diesen neun wurden vollständige Reaktionen bei drei Patienten festgestellt und ein Patient erreichte eine teilweise Reaktion, gemäß den in Beispiel 1 angegebenen Definitionen. Stabile Erkrankung wurde für zwei Patienten beobachtet und drei Patienten entwickelten progressive Erkrankung.

[0109] Mehrere Arzneimittelnebenwirkungen waren festzustellen, die möglicherweise mit der Behandlung mit Antineoplaston A10 und AS2-1 in Zusammenhang standen. Diese bestanden aus Hypernatriämie, Hyperchlorämie, Hypokaliämie, Durchfall und Übelkeit. Es gab acht Fälle von Hypernatriämie von nicht mehr als 150 mval/l und zwei Fälle von nicht mehr als 160 mval/l. Hyperchlorämie von 111 mval/l und Hypokaliämie von 3,1 mval/l wurden jeweils in einem Fall beobachtet. Die Arzneimittelnebenwirkungen waren mild und hatten keinen signifikanten Einfluß auf die Fortsetzung der Behandlung mit Antineoplastonen.

Zusammenfassung der Toxizitätsbeobachtungen in klinischen Versuchen

[0110] Das Auftreten von Arzneimittelnebenwirkungen wurde aus Daten analysiert, die von 1.003 Patienten mit verschiedenen Arten von Malignitäten gesammelt wurden, die beteiligt waren in 67 Phase-II-Studienprotokollen, zugelassen von der FDA. Einige, aber nicht alle, der Phase-II-Protokolle sind im Detail in den Beispielen oben beschrieben. Weil in vielen Fällen die Patienten, die an den klinischen Studien teilnahmen, an fortgeschrittenen Krebserkrankungen mit kurzen Lebenserwartungen litten, war es oft schwierig, zu identifizieren, ob die Nebenwirkungen auf dem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankungen oder auf dem Antineoplaston-Behandlungsregime beruhten. Auf jeden Fall zeigten nur 1,7% der Patienten schwerwiegende Toxizität (Stufe 3

oder 4).

[0111] In den klinischen Versuchen der Phase II von Antineoplaston von A10 und AS2-1, und auch spezielle Ausnahmen, zeigten 0,3% der Patienten Toxizität der Stufe 4, insbesondere Einzelfälle von Hypernatriämie, Thrombocytopenie und Hyperbilirubinämie. 1,4% der Patienten zeigten Toxizität der Stufe 3, insbesondere Hypernatriämie, Hypocalciämie, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, Erhöhung von SGOT und Erhöhung von SGPT.

[0112] Toxizität der Stufe 2 wurde beobachtet bei 18,6% der Patienten und schloß Fieber in Abwesenheit von Infektion (3,3%), Hypokaliämie (3,0%), Hypernatriämie (2,0%), Hypochlorämie (1,9%) und neurokorticale Symptome wie etwa Konfusion und Schläfrigkeit (1,5%) ein. Zwischen 0,5% und 0,9% der Patienten zeigten Allergie, Hypomagnesiämie, Neurohørsymptome, Erbrechen, neurozerebrale Symptome wie etwa Schwindel und verschwommene Aussprache, Übelkeit oder Hyperchlorämie. Weniger als 0,5% der Patienten zeigten verringertes Hämoglobin, Hypocalciämie, Anstieg von SGPT, Flüssigkeitsretention, neuromotorische Schwäche oder Neurovisionssymptome; Einzelfälle von Schüttelfrost, Durchfall, Granulocytopenie, Leucopenie, Lymphocytopenie, Kopfschmerz, Polyneuropathie und Erhöhung von SGOT wurden ebenfalls beobachtet.

[0113] Toxizität der Stufe 1 in Form von Laborabnormitäten und geringfügigeren Symptomen wurde von der Mehrzahl der Patienten gezeigt, einschließlich Hypernatriämie (54,3%), Hypokaliämie (18,0%), Allergie (14,2%), neurokorticale Symptome (9,1%), neuromotorische Schwäche (7,8%), Erbrechen (7,6%), Hypochlorämie (7,1%), Übelkeit ohne Erbrechen (6,8%) und Fieber in Abwesenheit von Infektion (6,0%). Lokale Toxizität wurde bei 7,5% der Patienten beobachtet, am häufigsten als Arthralgie, wobei auch Myalgien, Arthritis und Erythema nodosum beobachtet wurden.

[0114] Zusätzliche Toxizität der Stufe 1 wurde für zwischen 1,0% und 5,0% der Patienten beobachtet, mit Hyperchlorämie, Kopfschmerz, neurozerebralen Symptomen, Durchfall, Flüssigkeitsretention, Hypomagnesiämie, Neurohørsymptomen, Hyponatriämie und Lungenatemnot. Seltene (weniger als 1,0%) Arzneimittelnebenwirkungen schlossen Hypocalciämie, Schüttelfrost, Verstopfung, Neurovisionssymptome, SGOT- und SGPT-Erhöhung, Bluthochdruck, erhöhte Epidermisierung, Thrombocytopenie und Einzelfälle von erhöhter alkalischer Phosphatase, Bilirubin, Kreatinin oder Granulocytopenie, verringertes Hämoglobin und Hypercalciämie ein.

[0115] Fast alle Patienten zeigten erhöhte Diurese (98,3%) und leichten Durst, was am wahrscheinlichsten zu erklären ist durch die Verabreichung großer Volumina intravenöser Flüssigkeiten. Das hohe Auftreten von Hypernatriämie kann am wahrscheinlichsten erklärt werden durch die Einnahme der antineoplastischen Verbindungen als Natriumsalze, Dehydratisierung und bösartige Tumore, insbesondere Hirn- und Lebertumore.

[0116] Die maximalen verabreichten Dosierungen betragen 25 g/kg/Tag von Antineoplaston A10 und 2,59 g/kg/Tag von AS2-1.

[0117] Alle Zusammensetzungen und Verfahren, die hierin offenbart und beansprucht sind, können ohne unangemessene Experimente im Lichte der vorliegenden Offenbarung hergestellt und ausgeführt werden.

LITERATURSTELLEN

[0118] Die folgenden Literaturstellen liefern beispielhafte verfahrensmäßige oder andere Details, die diejenigen, die hierin angegeben sind, ergänzen.

Burzynski, U.S.-Patent 4,470,970

Burzynski et al., Drugs Exptl. Clin. Res. 12 Suppl. 1, 25-35 (1986)

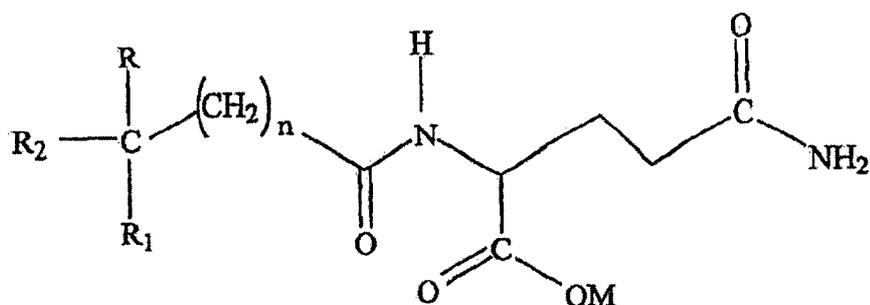
Burzynski et al., Drugs Exptl. Clin. Res. 12 Suppl. 1, 11-16 (1986)

Samid, U.S.-Patent 5,605,930

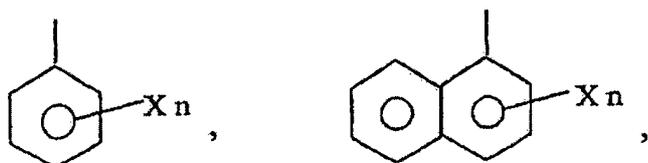
Patentansprüche

1. Pharmazeutische Zusammensetzung, die in wässriger Lösung:

a) eine Verbindung von Formel I:

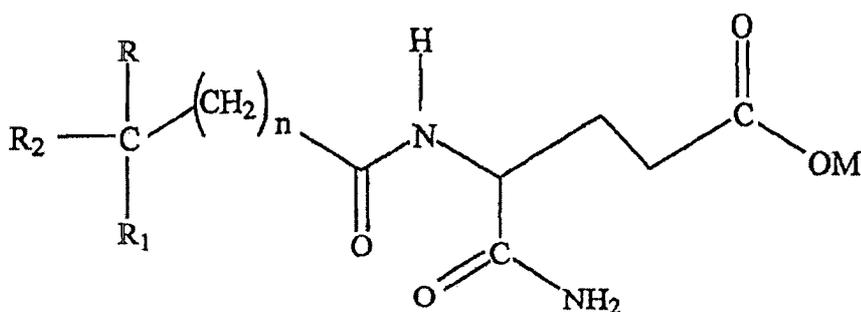


worin n 0–5 ist; M Wasserstoff, ein salzbildendes Kation, ein Alkyl (C_{1-6}), ein Cycloalkyl oder ein Aryl (C_{6-12}) ist; R und R_1 unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, die aus H , Niederalkoxy (C_{1-6}) und Niederalkyl (C_{1-6}) besteht; R_2 ausgewählt ist aus Formel II:



worin X Halogen, Niederalkyl (C_{1-6}), Niederalkoxy (C_{1-6}), Cycloalkyl, Cycloalkoxy, Aryl (C_{6-12}), substituiertes Aryl oder Hydroxy ist und n ist 0, 1, 2, 3 oder 4 ist; und

b) eine Verbindung von Formel III:



worin n 0–5 ist; M Wasserstoff, ein salzbildendes Kation, ein Alkyl (C_{1-6}), ein Cycloalkyl oder ein Aryl (C_{6-12}) ist; R und R_1 unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, die aus H , Niederalkoxy (C_{1-6}) und Niederalkyl (C_{1-6}) besteht; R_2 ausgewählt ist aus Formel II;

umfaßt, und

wobei die Verbindung von Formel I in einem 4 : 1-Gewichtsverhältnis zur Verbindung von Formel III vorliegt und die kombinierte Konzentration der Verbindung von Formel I und der Verbindung von Formel III von 200 mg/ml bis 350 mg/ml beträgt.

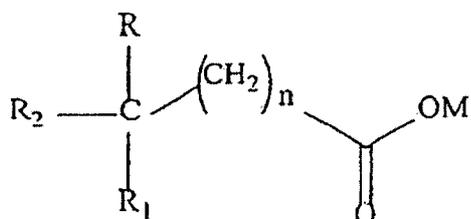
2. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß in der Verbindung von Formel I M Wasserstoff oder Natrium ist; n 0 ist; R H oder C_3H_7 ist; R_1 ausgewählt ist aus der Gruppe, die aus H , CH_3 , CH_3-O- , C_2H_5 und C_3H_7 besteht; R_2 ausgewählt ist aus Formel II, worin X Cl , F oder OH ist; und daß in der Verbindung von Formel III M Wasserstoff oder Natrium ist; n 0 ist; R ausgewählt ist aus der Gruppe, die aus H und C_3H_7 besteht; R_1 ausgewählt ist aus der Gruppe, die aus H , CH_3 , CH_3-O- , C_2H_5 und C_3H_7 besteht; R_2 ausgewählt ist aus Formel II, worin X Cl , F oder OH ist.

3. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung von Formel I Phenylacetylglutamin oder pharmazeutisch annehmbare Salze desselben ist und die Verbindung von Formel III Phenylacetylisoglutamin oder pharmazeutisch annehmbare Salze desselben ist.

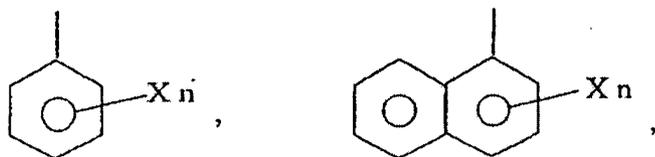
4. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die kombinierte Konzentration 300 mg/ml beträgt.

5. Verwendung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die:

a) eine Verbindung von Formel IV:

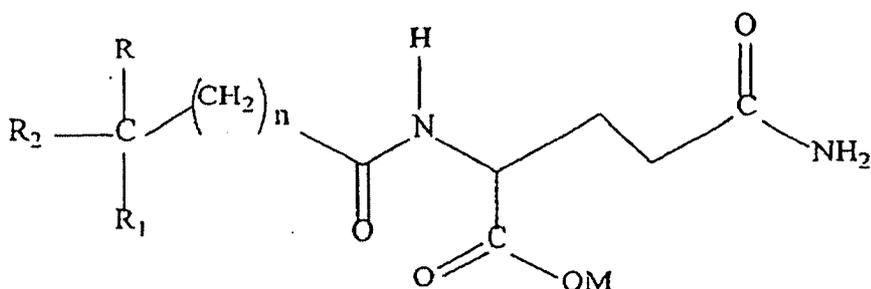


worin n 0–5 ist; M Wasserstoff, ein salzbildendes Kation, Alkyl (C_{1-6}), Cycloalkyl oder Aryl (C_{6-12}) ist; R und R_1 unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, die aus H , Niederalkoxy (C_{1-6}) und Niederalkyl (C_{1-6}) besteht; R_2 ausgewählt ist aus Formel II:



worin X Halogen, Niederalkyl (C_{1-6}), Niederalkoxy (C_{1-6}), Cycloalkyl, Cycloalkoxy, Aryl (C_{6-12}), substituiertes Aryl oder Hydroxy ist und n 0, 1, 2, 3 oder 4 ist; und

b) eine Verbindung von Formel I:



worin n 0–5 ist; M Wasserstoff, ein salzbildendes Kation, Alkyl (C_{1-6}), Cycloalkyl oder Aryl (C_{6-12}) ist; R und R_1 unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, die aus H , Niederalkoxy (C_{1-6}) und Niederalkyl (C_{1-6}) besteht; R_2 ausgewählt ist aus Formel II;

wobei die Verbindung von Formel IV und die Verbindung von Formel I in einem 4 : 1-Gewichtsverhältnis vorliegen; und

c) ausreichend Wasser umfaßt, um eine wässrige Lösung der Verbindung von Formel IV und der Verbindung von Formel I zu bilden, wobei die kombinierte Konzentration der Verbindung von Formel IV und der Verbindung von Formel I von 70 mg/ml bis 150 mg/ml beträgt,

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung neoplastischer Erkrankung,

wobei besagte Zusammensetzung geeignet ist zur Verabreichung:

a. an einen Patienten mit einer Infusionsrate von 100 ml/h bis 400 ml/h, vorzugsweise ist die Infusionsrate von 250 ml/h bis 300 ml/h, und

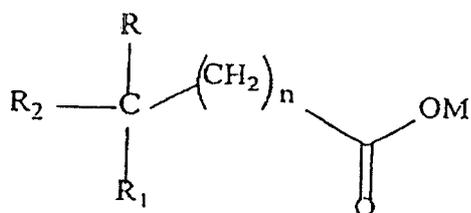
b. ausreichend oft, um ein Dosierungsniveau von 0,1 g/kg/Tag bis 2,6 g/kg/Tag zu erreichen, wobei vorzugsweise das Dosierungsniveau von 0,2 g/kg/Tag bis 0,9 g/kg/Tag beträgt.

6. Verwendung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß in der Verbindung von Formel IV M Wasserstoff oder Natrium ist; n 0 ist; R H oder C_3H_7 ist; R_1 ausgewählt ist aus der Gruppe, die aus H , CH_3 , CH_3-O- , C_2H_5 und C_3H_7 besteht; R_2 ausgewählt ist aus Formel II, worin X Cl , F oder OH ist; und daß in der Verbindung von Formel I M Wasserstoff oder Natrium ist; n 0 ist; R H oder C_3H_7 ist; R_1 ausgewählt ist aus der Gruppe, die aus H , CH_3 , CH_3-O- , C_2H_5 und C_3H_7 besteht; R_2 ausgewählt ist aus Formel II, worin X Cl , F oder OH ist.

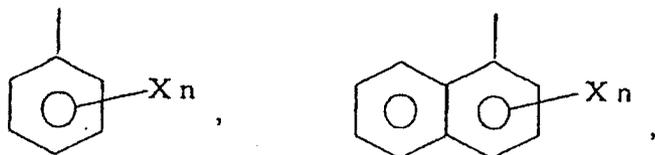
7. Verwendung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung von Formel IV Phenylsigsäure oder pharmazeutisch annehmbare Salze derselben ist und die Verbindung von Formel I Phenylacetylglutamin oder pharmazeutisch annehmbare Salze desselben ist.

8. Pharmazeutische Zusammensetzung, die in wässriger Lösung:

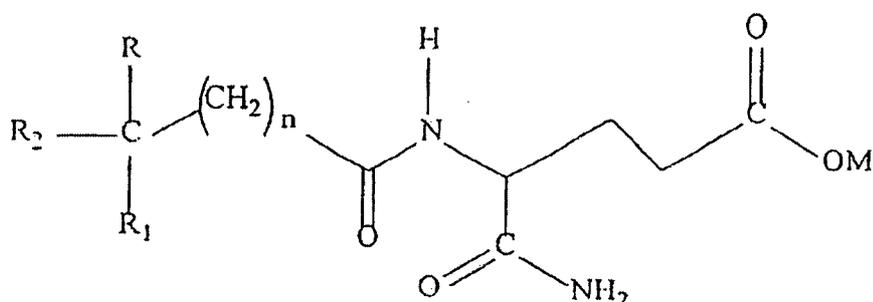
a) eine Verbindung von Formel IV:



worin n 0–5 ist; M Wasserstoff, ein salzbildendes Kation, Alkyl (C_{1-6}), Cycloalkyl oder Aryl (C_{6-12}) ist; R und R_1 unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, die aus H , Niederalkoxy (C_{1-6}) und Niederalkyl (C_{1-6}) besteht; R_2 ausgewählt ist aus Formel II:



worin X Halogen, Niederalkyl (C_{1-6}), Niederalkoxy (C_{1-6}), Cycloalkyl, Cycloalkoxy, Aryl (C_{6-12}), substituiertes Aryl oder Hydroxy ist und n 0, 1, 2, 3 oder 4 ist;
b) eine Verbindung von Formel III:



worin n 0–5 ist; M Wasserstoff, ein salzbildendes Kation, Alkyl (C_{1-6}), Cycloalkyl oder Aryl (C_{6-12}) ist; R und R_1 unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, die aus H , Niederalkoxy (C_{1-6}) und Niederalkyl (C_{1-6}) besteht; R_2 ausgewählt ist aus Formel II;

umfaßt, und

wobei die Verbindung von Formel IV und die Verbindung von Formel III in einem 4 : 1-Gewichtsverhältnis vorliegen und die kombinierte Konzentration der Verbindung von Formel IV und der Verbindung von Formel III von 70 mg/ml bis 150 mg/ml beträgt.

9. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß in der Verbindung von Formel IV M Wasserstoff oder Natrium ist; n 0 ist; R H oder C_3H_7 ; R_1 ausgewählt ist aus der Gruppe, die aus H , CH_3 , CH_3-O- , C_2H_5 und C_3H_7 besteht; R_2 ausgewählt aus Formel II, worin X Cl , F oder OH ist; und daß in der Verbindung von Formel III M Wasserstoff oder Natrium ist; n 0 ist; R H oder C_3H_7 ist; R_1 ausgewählt ist aus der Gruppe, die aus H , CH_3 , CH_3-O- , C_2H_5 und C_3H_7 besteht; R_2 ausgewählt ist aus Formel II, worin X Cl , F oder OH ist.

10. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung von Formel IV Phenyllessigsäure oder pharmazeutisch annehmbare Salze derselben ist und die Verbindung von Formel III Phenylacetylisoglutamin oder pharmazeutisch annehmbare Salze desselben ist.

11. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß die kombinierte Konzentration 80 mg/ml beträgt.

12. Pharmazeutische Zusammensetzung, die Phenylacetylglutamin oder Phenylacetylisoglutamin und ausreichend Wasser umfaßt, um eine wässrige Lösung mit einer Konzentration im Bereich von 200 mg/ml bis 350 mg/ml zu bilden.

13. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Verwendung bei der Behandlung von neoplastischer Erkrankung, wobei besagte Zusammensetzung geeignet ist zur Verabreichung:
a. an einen Patienten mit einer Infusionsrate von 100 ml/h bis 400 ml/h, vorzugsweise ist die Infusionsrate von 250 ml/h bis 300 ml/h, und

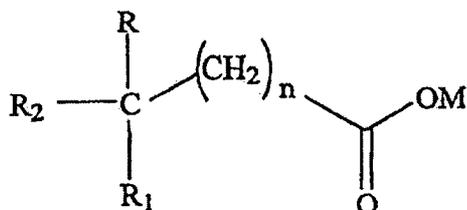
b. ausreichend oft, um ein Dosierungsniveau von 0,6 g/kg/Tag bis 25 g/kg/Tag zu erreichen, wobei vorzugsweise das Dosierungsniveau von 5,0 g/kg/Tag bis 12,0 g/kg/Tag beträgt.

14. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 8 bis 11 oder 15 bis 17 zur Verwendung bei der Behandlung von neoplastischer Erkrankung, wobei besagte Zusammensetzung geeignet ist zur Verabreichung:

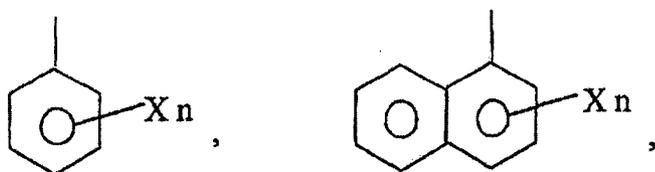
a. an einen Patienten mit einer Infusionsrate von 100 ml/h bis 400 ml/h, vorzugsweise ist die Infusionsrate von 250 ml/h bis 300 ml/h, und

b. ausreichend oft, um ein Dosierungsniveau von 0,1 g/kg/Tag bis 2,6 g/kg/Tag zu erreichen, wobei vorzugsweise das Dosierungsniveau von 0,2 g/kg/Tag bis 0,9 g/kg/Tag beträgt.

15. Pharmazeutische Zusammensetzung, die eine wässrige Lösung einer Verbindung von Formel IV:



worin n 0–5 ist; M Wasserstoff, ein salzbildendes Kation, Alkyl (C₁₋₆), Cycloalkyl oder Aryl (C₆₋₁₂) ist; R und R₁ unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, die aus H, Niederalkoxy (C₁₋₆) und Niederalkyl (C₁₋₆) besteht; R₂ ausgewählt ist aus Formel II:



worin X ein Halogen, Niederalkyl (C₁₋₆), Niederalkoxy (C₁₋₆), Cycloalkyl, Cycloalkoxy, Aryl (C₆₋₁₂), substituiertes Aryl oder Hydroxy ist und n 0, 1, 2, 3 oder 4 ist;

umfaßt, und

wobei die Konzentration der Verbindung von Formel IV von 70 mg/ml bis 150 mg/ml beträgt.

16. Zusammensetzung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung von Formel IV Phenyllessigsäure oder pharmazeutisch annehmbare Salze derselben ist.

17. Zusammensetzung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung von Formel IV ein Vorläufer von Phenyllessigsäure ist, vorzugsweise die Verbindung von Formel IV Phenylbuttersäure oder pharmazeutisch annehmbare Salze derselben ist.

18. Verwendung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die kombinierte Konzentration 80 mg/ml beträgt.

19. Verwendung nach einem der Ansprüche 5–7, dadurch gekennzeichnet, daß die Zusammensetzung geeignet ist zum:

a. Verabreichen der Zusammensetzung an einen Patienten mit einer Infusionsrate von 100 ml/h bis 400 ml/h, vorzugsweise von 250 ml/h bis 300 ml/h, und

b. Verabreichen der Zusammensetzung ausreichend oft, um ein Dosierungsniveau von 0,1 g/kg/Tag bis 2,6 g/kg/Tag, vorzugsweise 0,2 g/kg/Tag bis 0,9 g/kg/Tag, zu erreichen.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen