



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 268 452**

51 Int. Cl.:

A61K 31/194 (2006.01)

A61K 31/341 (2006.01)

A61K 31/351 (2006.01)

A61K 31/05 (2006.01)

A61K 31/198 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03778338 .8**

86 Fecha de presentación : **13.10.2003**

87 Número de publicación de la solicitud: **1565176**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **24.08.2005**

54

Título: **Agente con efecto destructivo en tumores malignos así como procedimiento para su producción.**

30

Prioridad: **27.11.2002 AT A 1778/2002**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2007

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2007

73

Titular/es: **C.Y.L. Pharmazeutika GmbH**
Einödstrasse 19
8501 Lieboch, AT

72

Inventor/es: **Groke, Karl;**
Herwig, Ralf y
Ferdinand, Peter

74

Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 268 452 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Agente con efecto destructivo en tumores malignos así como procedimiento para su producción.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un agente con efecto destructivo en tumores malignos, que comprende como principio activo ácido alfa-cetoglutarico o sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos un compuesto cualificado para la formación de azometino en reacción independiente de enzima del grupo 5-hidroximetilfurfural, ácido dehidroascorbico, maltol y vanilina, siendo preferiblemente la razón de masa del ácido cetoglutarico con respecto a al menos un compuesto cualificado para la producción de azometino mayor de 1:1, especialmente de desde 2:1 hasta 12:1.

15 **Estado de la técnica**

Un agente de este tipo se describe en el documento EP 326826 B1.

Se conoce, que es comprobable en una serie de pacientes con tumores malignos una proliferación altamente significativa de ácido alfa-cetoglutarico en sangre. Este nivel en sangre elevado estriba en un trastorno del ciclo del ácido cítrico en las células del tumor, que conducen a una acumulación de ácido alfa-cetoglutarico en el tumor. Dado que el ácido alfa-cetoglutarico es perjudicial para el tumor por su valor de pH ácido fuerte, se elimina este ácido en la masa proliferada del tumor, sirviendo a la eliminación la presencia de amoníaco o aminas.

El efecto del agente descrito en el documento EP 326826 B1 estriba en que el ácido alfa-cetoglutarico en alta concentración destruye las células tumorales. Pero no es suficiente, suministrar ácido alfa-cetoglutarico al tumor, también se debe impedir preferiblemente la eliminación del ácido alfa-cetoglutarico a partir del tumor. Por tanto este agente contiene como principio activo, no sólo ácido alfa-cetoglutarico, aumentando aún más el nivel en sangre alto por su administración, sino que también un principio activo adicional, que en la reacción enzimáticamente independiente puede absorber amoníaco y aminas formando azometino, que faltan entonces para la eliminación de ácido alfa-cetoglutarico, de modo que se inhibe con ello la eliminación del ácido alfa-cetoglutarico del tumor. Como tales se mencionan en el documento EP 326826 B1 5-hidroximetilfurfural, ácido dehidroascorbico, maltol y vanilina, prefiriéndose especialmente el 5-hidroximetilfurfural. El enriquecimiento del ácido alfa-cetoglutarico en el tumor tiene como consecuencia la eliminación completa del deterioro al que el tumor conduce y del mismo. Es requisito respecto a esto, que la enfermedad maligna acompañe a un aumento del nivel del ácido alfa-cetoglutarico en la sangre del paciente. El efecto de la preparación según el documento AT 393.221 B1 se confirmó mediante los estudios clínicos.

También se conoce, que los compuestos de selenio en pacientes, que padecen enfermedades malignas determinadas, poseen un efecto ventajoso. Se describen en la publicación de A. Pakdaman en Biol.-Trace-Elem-Res. 1998 Abril-mayo; 62 (1-2) 1-6, de tal modo que la administración del compuesto de selenio, concretamente selenita de sodio, en pacientes, que padecen un tumor cerebral maligno, conduce a una mejora del estado de salud general del paciente, que van adquiriendo entre otros en todos los pacientes tratados también una mejora de la cantidad de eritrocitos, una mejora del valor de la hemoglobina y de la cantidad de trombocitos. El 76% de estos pacientes registraron además una disminución de los efectos secundarios desagradables. Como especialmente ventajoso se describe la aplicación de selenita a cada paciente con tumor cerebral, que recibieron la terapia con oxígeno. Si mediante esta medicación también se mejora la enfermedad del cáncer, no se menciona. Se dice para los compuestos de selenio según la bibliografía, que se consideran en primera línea para la prevención de cánceres. No se consideran como agentes terapéuticos para el tratamiento del cáncer, si no como agente para la prevención del cáncer. Se consideran a este respecto la mayoría de las veces como suplemento dietético y se combinan con clases de verduras. Se mencionan de este modo en la bibliografía por ejemplo combinaciones con ajo, cebolla o brócoli.

También se ocupan de la profilaxis de cáncer Jian C., Jiang W., Ip C1., Ganther H. y Lu J. en su trabajo "Selenium-induced inhibition of Angiogenesis in Mammary Cancer at chemopreventive levels of intake". Molecular carcinogenesis 26, 213-225, (1999).

En este trabajo se investigó, si la prevención del cáncer se debe a que el efecto de la prevención del cáncer de selenio al menos en parte pudiera estar conectada a la eliminación de la angiogénesis asociada con la patología cancerígena. Para estas investigaciones se utilizaron ratas que habían desarrollado un carcinoma mamario mediante la administración de I-metil-I-nitrosourea. Se investigó la densidad microvascular en ratas al que se le administraron selenio en forma de ajo, que fue enriquecido con selenio, como selenitos de sodio o como seleno-metilselenocisteína. A este respecto se pudo comprobar, que se redujo de manera significativa la densidad microvascular intratumoral en el carcinoma mamario. No se mencionó ningún dato sobre la sustancia selenio-metilselenocisteína para una posible producción, sino que se comprobó que esta sustancia sólo era un componente de selenio enriquecido en el ajo. Se observó en estos ensayos que se realizaron *in vitro* e *in vivo*, una posibilidad de que la actividad antiangiogénica pudiera ser el mecanismo de la acción de la profilaxis del cáncer.

En su esfuerzo para optimizar el preparado según el documento EP 326826 B1, los inventores de la presente invención encuentra en la publicación de Jiang C. *et al.*, que se citó anteriormente, y se comprobó en este aspecto un cierto paralelismo con el agente según la descripción de patente citada anteriormente, como la acción antiangiogénica

del compuesto de selenio, que en el caso de las enfermedades cancerígenas reduce la densidad microvascular del tumor, para conducir a una restricción en el suministro del tumor.

Divulgación de la invención

5 Debido a que los inventores de la presente solicitud supusieron, que la actividad antiangiogénica del compuesto de selenio podía presentar igualmente un camino para la destrucción del tumor, se realizaron experimentos, que debieron mostrar, que tanto la acción del compuesto de selenio como también otras formas de cáncer conllevarían a una alteración de la angiogénesis del tumor o no. Además debió investigarse en que forma pudo añadirse selenio al preparado según el documento EP 326826 B1.

15 Así se investigó en primera instancia, añadir el selenio en forma de selenita. Sin embargo esta sustancia se demostró como no apta, porque enseguida se inició una reacción del ácido alfa-cetoglutarico con los selenitos, que tuvo la consecuencia de que se precipitara el selenio amorfo. Sin embargo se esperaba que el selenio podría evitar la reacción redox, si se utilizara en enlace orgánico. Como un compuesto de este tipo se utilizaron finalmente selenometionina. Un ensayo dio como resultado, que no reaccionó este compuesto de selenio con el ácido alfa-cetoglutarico. Sin embargo se mostró que en base al grupo amino libre de la selenometionina ésta llevó a cabo la reacción de Maillard con el ácido alfa-cetoglutarico, que preferiblemente se favorece a alta temperatura, tal como se requiere en la esterilización por calor.

20 Se encontró pues bien sorprendentemente, que la sustancia N-acetil-seleno-L-metionina cumplía todos los requisitos presentados respecto a una compatibilidad con el ácido alfa-cetoglutarico. Sin embargo se mostró que en la utilización de este compuesto como complemento para la formulación según el documento EP326826 B1 permanecía el riesgo de una incorporación de esta sustancia en las proteínas corporales, por medio del cual la acción esperada de la N-acetil-seleno-L-metionina fuera limitada o se perdiera completamente. Sorprendentemente sin embargo se mostró, que la adición de la sustancia N-acetil-L-metionina en una cantidad, que asciende a aproximadamente a cien veces la cantidad de N-acetil-seleno-L-metionina impedía la incorporación de N-acetil-seleno-L-metionina en las proteínas. En los experimentos en base a la formulación que resultaron en trabajos previos se mostró de manera inesperada, que la N-acetil-seleno-L-metionina junto con el principio activo de la composición según el documento EP 326826 B1 causó un aumento de la acción, que va más allá de una acción aditiva y que sorprendentemente se clasifica como sinérgico.

30 Es por consiguiente objeto de la siguiente invención un agente de la técnica mencionada anteriormente, que como principios activos adicionales contiene N-acetil-seleno-L-metionina y N-acetil-L-metionina, encontrándose el último en exceso con respecto al primero.

35 Por consiguiente el agente según la invención contiene (al menos) cuatro principios activos, concretamente ácido alfa-cetoglutarico, uno o más compuestos, que pueden formar azometino con amoníaco o aminas, que están presentes en el tumor y que sirven entre otros para la eliminación del ácido alfa-cetoglutarico del tumor, esta capacidad la poseen la N-acetil-seleno-L-metionina y la N-acetil-L-metionina. Estos agentes están en la situación de impedir la eliminación del ácido alfa-cetoglutarico del tejido fundamental de cáncer y para generar de esta manera un nivel alto de este ácido en el tejido fundamental del cáncer, que finalmente conllevará a la destrucción del tumor. Como compuesto que puede formar azometino se hace resaltar preferiblemente 5-hidroximetilfurfural.

45 Es ventajoso, cuando la razón de masa del ácido alfa-cetoglutarico con respecto a N-acetil-seleno-L-metionina se encuentra entre 100:1 hasta 20000:1, preferiblemente entre 500:1 hasta 10000:1 y la razón de masa del N-acetil-L-metionina con respecto a N-acetil-seleno-L-metionina se encuentra entre 20:1 hasta 300:1, preferiblemente entre 50:1 hasta 100:1.

50 La N-acetil-seleno-L-metionina se describe en la bibliografía como sustancia y puede producirse con buen rendimiento por ejemplo según W. Karnbrock *et al.* J. Am. Chem. Soc. (1996), 118 (4), 913-14. Un uso de esta sustancia como principio activo en la terapia de cáncer no se describió hasta ahora. No se encontró tampoco otra indicación.

55 El agente según la invención se desarrolla para todos preferiblemente una buena acción, cuando la razón de masa del ácido alfa-cetoglutarico con respecto a la sustancia que puede formar azometino se encuentra entre 2:1 hasta 12:1.

Además se ha demostrado como favorable, añadir al agente según la invención un monosacárido, especialmente glucosa, fructosa o una mezcla de las mismas, debido a que la acción metabolitos ácidos de los mismos estimulan el efecto del ácido alfa-cetoglutarico sobre el tumor maligno y aparte de eso también se ejerce una acción estabilizadora en el agente. En el caso de los agentes que no sirven para la administración por vía intravenosa, pueden añadirse en lugar de monosacáridos también disacáridos. También estos disacáridos tienen un efecto estabilizador y también son agentes que mejoran el sabor para la administración por vía oral.

Entre los compuestos susceptibles de formar azometino el más adecuado es el 5-hidroximetilfurfural.

65 Cuando el agente se encuentra en solución acuosa, debe encontrarse la N-acetil-seleno-L-metionina en una cantidad de 1,4 - 2,3 mg/l y el N-acetil-L-metionina en una cantidad de 70 - 230 mg/l. No conduce al objetivo a una cantidad alta de ácido alfa-cetoglutarico de por ejemplo de 16 g/l de aumentar adicionalmente la cantidad de N-acetil-seleno-L-metionina superior a 2,3 mg/l. Desde luego sin embargo se adecua este compuesto de selenio dentro del intervalo

ES 2 268 452 T3

de 1,4 - 2,3 mg/l de la cantidad de ácido alfa-cetoglutarico en la preparacion. Esta asciende de manera habitual a aproximadamente el 0,1% con respecto a la masa. La cantidad util de N-acetil-L-metionina se selecciona dentro de los limites dados segun la cantidad presente del compuesto de selenio.

5 La presencia de altas dosis de ácido alfa-cetoglutarico, que reacciona fuertemente de manera acida, mantiene el riesgo de que los tres principios activos adicionales de la preparacion segun la invencion se descompongan total o parcialmente y de esta manera se reduzca el grado de accion y la estabilidad. Por eso se aconseja ajustar el valor del pH del agente segun la invencion en un intervalo fisiologico. Se prefiere de manera ventajosa un intervalo de pH de 4-6. A este respecto tiene que tenerse en cuenta, que debe descartarse un ajuste del valor del pH mediante amoniac o aminas, debido a que estas sustancias podrian reaccionar con el grupo oxo del compuesto que puede formar azometino y por tanto de impedir la accion de este compuesto.

10 Para el ajuste del valor del pH se aconseja mucho por otra parte la adiccion de electrolitos del grupo de iones de sodio o iones de potasio, pudiendo añadirse en el caso de una preparacion solida los electrolitos en forma total o parcial de monosales del ácido cetoglutarico.

El agente segun la presente invencion se formula como la especialidad de administracion por via intravenosa, especialmente en forma de una infusion.

20 Con esta presentacion farmaceutica puede obtenerse un nivel en sangre alto uniforme lo mas fiable, suprimiendo la accion destructiva en el tumor por completo. Esto se aplica para todas las enfermedades malignas de este tipo, en la que los principios activos del agente segun la invencion se introducen solamente en la circulacion sanguinea o se infiltran en el tumor. Pero es posible formular el agente para una administracion por via oral o rectal. Es entonces ventajosa esta forma, cuando el agente puede acceder directamente al tumor en la via digestiva.

25 Se trata de una enfermedad en una cavidad visceral abierta externa, puede administrarse el agente segun la invencion como medio de irrigacion.

30 Pero normalmente no se utilizan en la fase inicial de la terapia en formas de administracion por via oral, tal como capsulas, comprimidos, pero tampoco suspensiones o disoluciones asi como tales agentes, que se administran por via rectal. Estas formas de terapia se extienden para el tratamiento posterior de todos los todos los pacientes ya tratados con exito con el agente segun la invencion, que se les dieron el alta para ser cuidados en casa. Ademas pueden administrarse estas presentaciones farmaceuticas durante una terapia de infusion en los dias de los cuidados en casa, a menudo en fin de semana, sobre todo por via oral, para hacer de puente de ese modo un periodo sin medicacion, que influiria negativamente en los indices sanguineos.

35 Para la formulacion del agente de la presente invencion como disolucion de infusion se demostró como eficaz la siguiente composicion:

40	Ácido alfa-cetoglutarico	3-20 g/l
	5-hidroximetilfurfural	1-3 g/l
	N-acetil-selenio-L-metionina	1,4-2,3 mg/l
	N-acetil-L-metionina	70-230 mg/l
45	Glucosa	20-100 g/l
	Iones de sodio	60-160 mmol/l
	Iones de potasio	15-40 mmol/l

50 obteniéndose muy buenos resultados con una composicion para infusiones

	Ácido alfa-cetoglutarico	6,0-16,0 g/l
	5-hidroximetilfurfural	1,0-2,5 g/l
55	N-acetil-selenio-L-metionina	1,4-2,3 mg/l
	N-acetil-L-metionina	70-230 mg/l
	Glucosa	20-50 g/l
	Iones de sodio	70-160 mmol/l
60	Iones de potasio	20-40 mg/l

Esto se aplica especialmente en el caso de uso en la fase inicial de la medicacion. Las dosis diarias que se utilizan realmente en la fase de tratamiento son por regla general de 3-30 g de ácido alfa cetoglutarico, de 1-5 g de 5-hidroximetilfurfural, 1,4-2,3 mg de N-acetil-selenio-L-metionina y aproximadamente 100 veces de N-acetil-L-metionina.

65 En el caso de las preparaciones, que se formulan en forma liquida o solida y se administran por via oral o por via rectal por ejemplo en caso de enfermedad gastrointestinal, es ventajoso en referencia al valor del pH, que el ácido cetoglutarico contenga al menos en forma parcial su sal de mono-sodio o de mono-potasio. En el caso de preparaciones

ES 2 268 452 T3

de este tipo se encuentra la dosis diaria normalmente algo inferior que como en el caso de la administración de una infusión. Ésta es de al menos 3-9 g de ácido alfa-cetoglutarico y contiene 0,5-1,5 g de 5-hidroximetilfurfural, 1,4-2,3 mg de N-acetil-selenio-L-metionina y 70-230 mg de N-acetil-L-metionina. El valor de pH se encuentra por debajo de 4 en el caso de administración por vía oral.

5

Además es ventajoso en el caso de la forma de administración de la preparación, una adición de glucosa y fructosa, sin embargo es preferiblemente favorable la incorporación de un disacárido, preferiblemente de azúcar sin refinar, debido a que se consigue por tanto una mejora en el sabor.

10

El agente puede también contener diluyentes y/o agente extendedor.

Para un tratamiento posterior se selecciona una dosis inferior, dándose prioridad a una dosis diaria de 2,25 g de ácido cetoglutarico y de 0,375 g de 5-hidroximetilfurfural, de 1,5-2,0 mg de N-acetil-selenio-L-metionina y de 150-200 mg de N-acetil-L-metionina.

15

Para la producción del agente según la invención en una forma adecuada para la administración intravenosa se disuelve el ácido alfa-cetoglutarico a temperatura elevada en agua destilada, empobrecida en oxígeno mediante gasificación, de tal modo que se ajusta la solución así obtenida tras la adición posible de glucosa o fructosa mediante la adición de alcalinos, pero no de amoníaco o aminas, a un valor de pH de aproximadamente en 4, y entonces se añaden a la mezcla la N-acetil-selenio-L-metionina, la N-acetil-L-metionina y el compuesto que puede formar azometino. Está previsto de una adición de glucosa y/o fructosa, de tal modo que tiene lugar la adición de estos compuestos en la producción de una disolución de infusión antes o junto con el ajuste del valor del pH.

20

25

Se utiliza en el caso de la producción del agente para la administración por vía oral o rectal el ácido cetoglutarico tanto en forma parcial como total sus monosales con sodio y/o potasio para el ajuste de un valor de pH de 3-6 y se mezcla con agente extendedor y en el caso más deseado también con disacáridos, añadiéndose a la mezcla la sustancia que puede formar azometino, la N-acetil-selenio-L-metionina y la N-acetil-L-metionina, transformándose la mezcla en la presentación farmacéutica deseada, especialmente en gránulos para beber, en comprimidos o en un medio de irrigación. En caso del principio activo que puede formar el azometino, debe tenerse en cuenta en caso de la elección de las sustancias mencionadas, que el compuesto seleccionado no posea ningún sabor intenso o hasta desagradable. También en este sentido es la mejor elección el 5-hidroximetilfurfural.

30

Las mejores formas de realización de la invención

35

En los siguientes ejemplos se presentan las formulaciones detalladas para las formas correctas de tratamiento del agente según invención:

Ejemplo 1

40

Ácido alfa cetoglutarico	6,000 g/l
5-Hidroximetilfurfural	2,000 g/l
N-Acetil-selenio-L-metionina	1,5 mg/l
N-Acetil-L-metionina	150 mg/l
Glucosa	50,000 g/l
KOH al 85%	1,320 g/l
NaOH	1,200 g/l

50

Se preparó a partir de estas sustancias un litro de una solución, de tal manera que se disolvió primero el ácido cetoglutarico en agua destilada a una temperatura de 50°C, la cual fue previamente gaseada para empobrecerla en oxígeno. Se colocaron sucesivamente en la disolución resultante NaOH y KOH como electrolitos así como glucosa, ajustándose al mismo tiempo el pH algo superior a 4. Finalmente se añaden con agitación a la solución clara resultante el hidroximetilfurfural y los dos derivados de la metionina. Se obtuvo de esta manera una solución amarilla clara que contiene como principios activos 6 g de ácido alfa cetoglutarico, 2 g de 5-hidroximetilfurfural, 1,5 mg de N-acetil-selenio-L-metionina y 150 mg de N-acetil-L-metionina por litro y además 50 g de glucosa así como electrolitos en la concentración molar siguiente:

55

Na ⁺	30,00 mmol/l
K ⁺	20,00 mmol/l

60

El pH de la disolución asciende a 4,90. La disolución posee una osmolaridad calculada de 385 mosmol/l de disolución. Esta se envasa en botellas de 1/2 litro de contenido para el uso como disolución de infusión.

65

ES 2 268 452 T3

Ejemplo 2

5	Ácido alfa cetoglutárico	16,000 g/l
	5-Hidroximetilfurfural	2,000 g/l
	N-Acetil-seleno-L-metionina	2,3 mg/l
	N-Acetil-L-metionina	200 mg/l
	Glucosa	20,000 g/l
10	KOH al 85%	1,650 g/l
	NaOH	4,000 g/l

15 Se prepara un litro de una disolución tal como se describe en el ejemplo 1 a partir de las sustancias anteriormente mencionadas un litro de solución, que además contiene 16 g de ácido alfa cetoglutárico, 2,3 mg de N-acetil-seleno-L-metionina, 200 mg de N-acetil-L-metionina y 2 g de 5-hidroximetilfurfural, así como 20 g de glucosa y electrolitos en la concentración molar siguiente:

20	Na ⁺	160,00 mmol/l
	K ⁺	25,00 mmol/l

El pH de la solución asciende a 4,1. La osmolaridad calculada de 362 mosmol/l de disolución. La disolución se envasa en botellas de infusión de 1/2 litro de contenido.

25 Ejemplo 3

30	Ácido alfa cetoglutárico	12,000 g/l
	5-Hidroximetilfurfural	2,000 g/l
	N-Acetil-seleno-L-metionina	2,0 mg/l
	N-Acetil-L-metionina	150 mg/l
	Glucosa	20,000 g/l
35	KOH al 85%	1,320 g/l
	NaOH	4,000 g/l

40 Se prepara un l de una disolución tal como se describe en el ejemplo 1 a partir de estas sustancias, que contiene los principios activos del ácido cetoglutárico y del 5-hidroximetilfurfural en la razón de 6:1. Además se añadieron los electrolitos en la concentración molar siguiente:

45	Na ⁺	100,00 mmol/l
	K ⁺	20,00 mmol/l

El pH de la solución asciende a 4,68. Esta se envasa en botellas de infusión de 1/2 litro de contenido.

Ejemplo 4

50 Se mezclan en seco en un mezclador planetario 345,12 g de sal monosódica del ácido alfa-cetoglutárico, 150 mg de N-acetil-seleno-L-metionina, 7,5 g de N-acetil-L-metionina y 1,190 g de azúcar en polvo y se pasan por un tamiz con una maya de 0,7 mm. Se vuelve a depositar el material obtenido de esta manera en la mezcladora y durante el procedimiento de mezcla se le añaden 100 g de agua destilada y se mezcla hasta la formación de aglomerados. Después de secar a 50°C se granula el producto mediante el tamiz con una maya de 1,25 mm y se mezcla en el mezclador planetario con 50,0 g de 5-hidroximetilfurfural. El valor del pH asciende a aproximadamente 3. Se obtiene 55 1.600 g de una masa, que puede utilizarse como gránulos para beber. Estas se envasan en sobrecitos de porciones de 4 g cada una. El sobrecito de porciones contiene 0,75 g de ácido cetoglutárico, 0,125 g de hidroximetilfurfural así como 0,375 mg de N-acetil-seleno-L-metionina y 18,75 mg de N-acetil-L-metionina.

60 Ejemplo 5

65 Se utilizaron los mismos materiales que en el ejemplo 4., sin embargo con la diferencia de que se utilizan los lubricantes y adyuvantes de disolución habituales en vez de la sacarosa, para preparar comprimidos y a continuación se dotaron con un recubrimiento resistente frente a los jugos gástricos. Pueden utilizarse para tratamientos del intestino delgado.

ES 2 268 452 T3

Ejemplo 6

Se mezclaron 15 g de celulosa metilada, que se encuentra en forma de un fluido viscoso, con,

5	ácido alfa cetoglutárico	6,000 g/l
	N-acetil-seleno-L-metionina	1,5 mg/l
	N-acetil-L-metionina	75 mg/l
	KOH al 85%	0,726 g/l
10	NaOH	1,200 g/l
	Na ₂ PO ₄ ·2 H ₂ O	16,00 g/l
	Na ₂ HPO ₄ ·12 H ₂ O	6,00 g/l
	5-Hidroximetilfurfural	1,00 g/l

15

Se rellenó la disolución resultante de una viscosidad de 20-50 mPa.s y un pH de aproximadamente 6 hasta un litro. Puede administrarse como enema de 1/4 de litro y sirve preferiblemente para el tratamiento de carcinoma de colon, ascendiendo la dosis diaria a 2 enemas.

20

Con el agente para el tratamiento del cáncer según la invención, pueden tratarse en un principio todas las patologías de cáncer maligno, que estén relacionadas con un aumento en el suero del ácido alfa-cetoglutárico.

25

La aplicación del agente según invención en la terapia de pacientes con tumores malignos de órganos como pulmón, bronquios, mamas, vejiga, estómago y similares, que habían cumplido con el requisito anteriormente mencionado de un nivel en sangre elevado de ácido cetoglutárico, conllevó en un tratamiento de unas semanas a resultados positivos en la mayoría de los casos. De esta manera se pudo alcanzar tras un periodo de tratamiento de 1-2 meses en varios casos un estadio, en el que el tumor que era claramente evidente en las radiografías anteriores no fue más detectable y también se trataron con éxito las metástasis ocasionales presentes.

30

Hay que poner en claro, que la medicación debe seguirse cueste lo que cueste, para evitar una recaída que sería entonces de difícil tratamiento. Sin embargo se aconseja en el marco de un tratamiento posterior de la dosis diaria para reducir las que al principio ascendieron a 3-30 g de ácido cetoglutárico y 1.5 g de 5-hidroximetilfurfural a 3-9 g de ácido cetoglutárico y 0, 5-1,5 g de 5-hidroximetilfurfural.

35

El tratamiento con éxito que se va adquiriendo con los agentes según la invención se evidencia también a través de una mejora del estado general.

40

El periodo del tratamiento es diferente, dependiendo de hasta que punto ha avanzado la patología cancerígena. Los éxitos del tratamiento espectaculares se registraron sobre todo allí en donde la patología cancerígena se encontraba en un estadio prematuro. No pudieron observarse efectos perjudiciales ni tan solo secundarios desagradables del agente según la invención.

45

I.) Ejemplos de casos con un tratamiento con composición de la disolución de infusión utilizada según la invención:

	Ácido alfa cetoglutárico	9,000 g/l
	5-Hidroximetilfurfural	3,000 g/l
	N-Acetil-seleno-L-metionina	2,0 mg/l
50	N-Acetil-L-metionina	100 mg/l
	Glucosa	30,000 g/l

55

Na⁺ y K⁺ para el ajuste del pH

Se envasó la disolución de la infusión en unidades de 0,5 l.

Se trataron todos los pacientes de la siguiente manera:

60

Al comienzo del tratamiento con infusión, los pacientes reciben los tres primeros días una infusión de 0,5 l cada día. Se administran a partir del 4º día dos infusiones de 0,5 l, durando en todos los casos cada infusión 3 horas. Se mantiene esta técnica de administración hasta el final de la terapia con infusiones.

65

Se realizó cada vez una tomografía por ordenador en el dictamen inicial, a la hora de la recepción y tras la terapia en el dictamen final, si estaban disponibles, se determinaron los marcadores de tumor. En casos especiales (carcinoma de esófago) se realizó un control posterior por medio de la endoscopia.

Caso 1: *M. G., mujer*

La paciente tuvo que someterse a una operación en 1975 debido a un cáncer de mama y sufrió a partir de 2001 señales de una recaída, que se dieron a conocer en el marco de una biopsia de pleura (recaída de carcinoma de mama) y poco después con el descubrimiento de múltiples metástasis óseas en el esqueleto de procedencia y metástasis en el hígado de 2,1-1,1 cm. Los síntomas se trataron con una terapia de hormonas, sin embargo la enfermedad siguió desarrollándose y en junio de 2002 se diagnosticaron una linfangitis carcinomatosa así como una embolia pulmonar, que desde junio hasta octubre de 2002 se trataron mediante una poliquimioterapia con epirubicina y taxotere. Este tratamiento no condujo a ningún retroceso de la enfermedad.

En Noviembre de 2002 pasó la paciente a manos del señor OA Dr. Ralph Herwig, que examinó a la paciente con exactitud. A este respecto se confirmaron las metástasis del hígado en la cúpula hepática y las metástasis en las costillas en la costilla 7 y 9 derecha. También fue la linfangitis carcinomatosa todavía detectable. La enfermedad se encontraba en progreso respecto a dictámenes anteriores (partes médicos Dr. E. Patl, Hospital Kitzbühel, Labor Dr. Schmoigl, Telfs). Un indicio a este respecto entre otros fue que el marcador de tumores CA 15-355,4 U/ml había aumentado a 102,2 U/ml desde el 20.11.2002 hasta el 19.12.2002.

Se comenzó la terapia con infusiones el 09.01.2003. Se administró el tratamiento diario hasta el 07.02.2003 incluido.

Con la toma de una tomografía computadorizada (CAT) realizada seguidamente, no se pusieron en evidencia ningunos indicios relativos a metástasis hepáticas, ningunos indicios de metástasis pulmonares, ningunos indicios de metástasis de costillas, ningunos indicios seguros de linfangitis carcinomatosa activa. El marcador tumoral CA 15-3 que el 19.12.2002 se elevó a 102,1, se redujo a 35 U/ml el 04.02.2003. No había efectos secundarios, no fue necesaria una medicación contra los dolores, fue plena la movilidad de la paciente.

Juicio: Patología tumoral regresiva, ningún indicio con respecto al tumor residual en las regiones examinadas. En el periodo que sucedió se constató una metástasis cerebral, que se trató fuera de aquí por medio de radioterapia.

Caso 2: *H. I., 50, mujer*

Útero-Ca de diferenciación baja. G III, N_x primer diagnóstico en Febrero de 2000, posteriormente en junio del 2000 anexectomía e hysterectomía abdominal. A partir de enero del 2002 comenzó la radioterapia, además se irradió y se trataron una serie de diversas regiones. A partir de Enero de 2002 tratamiento de las vértebras sacras, a partir de Junio de 2002 irradiación del cuerpo de vértebra torácica 12 (30 Gy), a partir de Octubre de 2002 irradiación del hombro derecho y a partir de Febrero irradiación del cuerpo de vértebra torácica 10. En Mayo de 2000 se detectaron metástasis pulmonares múltiples. La irradiación se interrumpió debido al mal estado general, y el 9.06.2003 se inició el tratamiento con la infusión según invención. En el momento del ingreso se detectaron numerosas metástasis pulmonares entre 5 y 13,5 mm, una metástasis en el hígado de 14,5 cm de tamaño, una metástasis ósea en el cuerpo de vértebra torácica 12 (2,4 cm) en el cuerpo de vértebras lumbares 5 derecha (2,7 cm) así como nódulos linfáticos cervicales. Además la paciente precisaba en el momento del ingreso de 90 mg de Mundidol 3 x 1, 25 mg de Viox 2 x 1 y 8 ml de zumo de Vendal en caso de necesidad como medicación analgésica. En el momento del ingreso sólo fue posible el transporte en camilla, pudiendo sentarse la paciente sólo durante 10 min sin sentir dolor.

El comienzo de la terapia fue el 09.06.2003. Tras la terapia: de acuerdo con la inspección por palpación claro retroceso del nódulo cervical derecho, retroceso de las metástasis del hígado de acuerdo con la inspección de ultrasonido (disminución en 7,9 x 5,1 cm de la lesión del marcador). La movilidad estaba restablecida totalmente en el momento del alta, fueron realizadas por ella misma todas las tareas diarias, la paciente pudo salir diariamente por si sola durante 3 horas, sobre todo ir de compras, también fue posible ir a la peluquería.

Medicación analgésica en el momento del alta: 60 mg de mundidol 3 x 1 y 2 ml de zumo de Vendal en caso de necesidad. No aparecieron efectos secundarios.

Caso 3: *F. J., 66, hombre*

El paciente padecía de un carcinoma de esófago (eT3, cN1, Mx, GIII), además el paciente tenía una diabetes tipo II de difícil tratamiento y una hipertensión arterial. En el dictamen inicial se detectó un carcinoma de esófago estenótico de entre 30 y 35 cm a partir de la línea dental. Se trata de un cáncer en un esófago Barrett, había pérdida 10 Kg de peso, el paciente tenía una sensación de malestar subjetiva. En el momento del ingreso la movilidad era plena. Sin terapia analgésica en el momento del ingreso. Se comenzó con la terapia el 13.02.2003. El final del primer ciclo de la terapia fue el 13.03.2003. Durante la examinación del paciente tras la terapia se constató de manera gastroscópica un aplanamiento del carcinoma que anteriormente se encontraba en proceso ulcerante. Había un aumento evidente de peso, el paciente se sentía muy bien subjetivamente. La movilidad en el momento del alta era plena, no fue necesaria una medicación analgésica en el momento del alta.

ES 2 268 452 T3

Juicio: retroceso de la enfermedad, mejora de la sensación de bienestar general, una mejora subjetiva evidente de la sensación de bienestar general. A partir del 13.03.2003 en adelante el paciente fue tratado con una disolución para beber de ácido alfa-cetoglutárico/5-hidroximetilfurfural.

5 Se llevó a cabo un ciclo de tratamiento adicional desde el 12.05.2003 hasta el 17.05.2003. Además se le administraron 12000 mg de 5-fluorouracilo.

10 Juicio: Durante un control reiterado mediante endoscopia, el dictamen seguía mostrando retroceso desde el punto de vista intraluminal. El dictamen no seguía siendo estenótico, el paciente no padecía más de molestias al tragar. El peso corporal se encontraba en el valor inicial que tenía antes de perder peso. Entre tanto, un control histológico mostraba un estadiaje hacia abajo en GII-II, el dictamen endoecográfico se encontraba en retroceso en eT2-3, la metástasis del nódulo linfático que anteriormente se observó en el CAT no fue más detectable. De manera interesante no se produjo en ningún momento una deprivación de la médula ósea por la quimioterapia adicional.

15

Caso 4: B. E., 76, mujer

La paciente padecía de un carcinoma de vejiga (pT4, N2 = ataque propagado de los nódulos linfáticos, M1 = metástasis remotas, GIII) con nefredema en la derecha. La paciente deseó expresamente la terapia anteriormente mencionada. Una biopsia de la vejiga para la obtención histológica del 19.02.2003 en la universidad de Innsbruck constató un carcinoma de vejiga invasivo muscular al menos pT2 con carcinoma *in situ*, N2 Mx, GIII. A consecuencia de la hidronefrosis en la derecha (nefredema condicionado por el tumor) tuvo que instalársele el 17.03.2003 (Universidad de Innsbruck) una desviación renal (tablilla). El 19.03.2003 se llevó a cabo un tratamiento con infusión. Dictamen en el momento del ingreso: Se constató citoscópicamente masas tumorales evidentes, las cuales crecían hacia delante en el interior de la vejiga, la tablilla se encuentra *in situ* en la derecha. La boca ("Ostium") de la derecha (apertura de los uréteres en la pared de la vejiga) no se puede verificar unívocamente. Se observó adicionalmente por ecografía que el tamaño del tumor en la región del Ostium se cifraba en 3,5 cm. También existe una infiltración en el útero y una infiltración frágil en el recto. Adicionalmente se encuentra una exigencia de volumen a la izquierda de la línea blanca de 5,3 cm de tamaño. Sin terapia analgésica en el momento del ingreso, movilidad plena en el momento del ingreso. El 19.03.2003 se comenzó con la terapia con infusión. Se administró la infusión según la invención desde el 19.03.2003 hasta el 06.04.2003 y del 08.04.2003 hasta el 20.04.2003. Tras la terapia mostró un examen citoscópico del tumor un retroceso la apertura del uréter, que era evidentemente visible, el resto de la pared de la vejiga no es digna de mención. Se detectó mediante ecografía un retroceso de la exigencia de volumen en la región de la boca. Una biopsia del nódulo linfático de la ingle constató tejido conjuntivo esclerótico con infiltración en forma focal mediante complejos celulares polimorfos anteriormente descritos infiltrantes sólidos o unicelulares del carcinoma de vejiga de escasa diferenciación. La esclerotización del tejido en los nódulos linfáticos tan sólo se encuentra en otros sitios tras la quimioterapia como una señal de reducción tumoral. En un ensayo CAT del 02.05.2003 (Universidad de Innsbruck) se pudo probar con seguridad un retroceso de una manifestación tumoral de los nódulos (nódulos linfáticos) de 5,5 a 4,9 cm. La pared de la vejiga fue tan sólo algo más prominente, en el marco de la exactitud de la medición. La aparición reciente del aumento de un nódulo linfático paraaortico e interaortocaval (medición de un máximo de 1,7 cm) sólo se juzgará sobre la marcha. También aquí se puede probar el retroceso de la manifestación tumoral en la región de la boca. Los exámenes adicionales no dieron lugar a evidencias de procesos de metástasis óseas. En total también se encuentra un retroceso de la enfermedad en el CAT. En el momento del alta la movilidad era plena. Sin medicación analgésica en el momento del alta, sin efectos secundarios.

45

Juicio: dictamen de regresión, evidencia histológica de esclerosis de los nódulos linfáticos (cicatrización).

Caso 5: O. H., 65, mujer

50

En el caso de la enfermedad de esta paciente se trata de un carcinoma de mama en proceso de metástasis con metástasis de hígado, metástasis de pulmón, derrame maligno en la pleura, ascitis, leucitopenia, trombopenia y trastornos de la coagulación en un fallo hepático incipiente.

55

Tras varias poliquimioterapias apareció, poco antes del inicio de la terapia con las disoluciones de infusión según la invención, una aplasia resistente a la terapia y trastornos de la coagulación. Tras el último ciclo quimioterapéutico por insuficiencia respiratoria fue necesaria una sustitución de oxígeno (4 l/min). Debido a la aplasia no fue posible una punción de la ascitis y del derrame en la pleura. La paciente se encontraba inmóvil y postrada en la cama.

60

Del 07.02.2003 hasta el 06.2003 se llevó a cabo el tratamiento con la disolución de infusión según la invención. A continuación se trató en adelante a la paciente con una disolución para beber por vía oral de ácido alfa-cetoglutárico/5-hidroximetilfurfural. Después no se probaron más las metástasis hepáticas descritas anteriormente (ecografía del hospital Kitbühel). El derrame en la pleura y las ascitis se encontraban evidentemente en retroceso y no eran dignos de punción. La sustitución de oxígeno tampoco fue más necesaria. Por radiografía se mostró una mejora evidente de la situación pulmonar (Dictámenes del Dr. E. Partl Hospital de Kitbühel). Se pudo probar un ascenso rápido de los parámetros hematológicos inclusive el aumento rápido de los trombocitos. La paciente posee movilidad plena a partir de que el hospital le diera el alta.

65

ES 2 268 452 T3

Caso 6: P. P., 62, hombre

Carcinoma bronquial en proceso de metástasis, múltiples metástasis pulmonares y linfáticas.

5 Insuficiencia respiratoria evidente en el momento del ingreso, ninguna terapia analgésica, movilidad plena. Terapia desde el 13.05.2003 hasta el 13.06.2003 con la disolución de infusión según la invención. A partir de ahí retroceso de las exigencias de volumen (de las metástasis de los nódulos linfáticos) de la axila derecha, las restantes masas cancerígenas son estables. Clara mejora del estado general, mejora de la capacidad para desenvolverse (son posibles largos paseos y nadar). Movilidad plena en el momento del alta, ninguna medicación analgésica, ningún efecto secundario.
10 Las masas tumorales muestran en suma un retroceso del 50% (CAT del Dr. E. Partl, Hospital Kitzbühel).

Juicio: dictamen de retroceso, mejora del estado general, clara mejora en la sensación subjetiva de bienestar general.

15 II. Ejemplos de casos con un tratamiento con composiciones según el documento EP 326.826 B1 de los agentes utilizados:

a) Disolución de infusión de un volumen de 0,5 l, que contiene

20	ácido alfa-cetoglutárico	3,0 g
	5-Hidroximetilfurfural	1,0 g
	glucosa	25,0 g
	iones de sodio	35,0 mmol
25	iones de potasio	10,0 mmol
	iones de calcio	4,0 mmol
	iones de magnesio	2,0 mmol
	iones de zinc	0,0365 mmol
30	iones de fosfato	20,0 mmol
	iones de cloruro	8,0 mmol

b) Disolución de infusión de un volumen de 1 l, que contiene

35	ácido alfa-cetoglutárico	6,0 g
	5-Hidroximetilfurfural	2,0 g
	glucosa	50,0 g
	iones de sodio	70,0 mmol
40	iones de potasio	20,0 mmol
	iones de calcio	8,0 mmol
	iones de magnesio	4,0 mmol
	iones de zinc	0,073 mmol
45	iones de fosfato	20,0 mmol
	iones de cloruro	16,1 mmol

c) Preparación para la administración por vía oral de gránulos para beber, un sobre de porción, que contiene:

50	ácido alfa-cetoglutárico	0,75 g
	5-Hidroximetilfurfural	0,125 g
	ZnO	5,0 mg
55	azúcar en polvo	3,007 g

Los pacientes recibieron una vez al día una infusión de 1 l o de 0,5 l. Se realizó la administración diariamente, los fines de semana en los que no se administraron infusiones se sustituyó por la preparación por vía oral.

60 Caso 7: H. C., mujer, 1908

Diagnóstico: carcinoma de la mama derecha, en 1986 mastectomía paliativa con extracción inclusive de músculos de la pared torácica. En el reconocimiento de 16.01.1987 se detectó en la axila un nódulo linfático hinchado.

65 Tras el diagnóstico acudió la paciente a aquel médico que examinaba en el marco de la serie experimental las disoluciones de infusión según el documento EP326.826 B1 en pacientes ya tratados. Debido a que la paciente obviamente iba debilitándose cada vez más, daba muestras de pérdida de peso y ya no podía moverse de la cama, se la trató a partir

ES 2 268 452 T3

del 18.05.1987 por día con 0,5 l de infusión experimental a). Tras 6 infusiones pudo volver a levantarse y se redujo el tamaño de los nódulos linfáticos. Tras 14 infusiones el tratamiento se cambió por la preparación por vía oral c). La preparación se le prescribió durante 6 meses, 3 veces diariamente.

5 Se examinó a la paciente por radiografía el 04.12.1987. Tanto en la región pulmonar como en la zona de las axilas no se detectó ningún nódulo linfático agrandado. Se podía contar a partir de este momento con un pronóstico positivo.

Sin embargo, en el año 1988 aparecieron 2 focos pequeños en la cicatriz de la operación. Estos dos focos se extrajeron el mismo año por medio de una operación. En 12.05.1989 se detectó un tumor en la mama aún presente.
10 Este se extrajo el 20.05.1989 y se verificó que era benigno. No existían más indicios adicionales de síntomas malignos.

Caso 8: B. L., mujer, 1912

15 A esta paciente se le diagnosticó igualmente un cáncer de mama con linfoma. No obstante se detectaron adicionalmente metástasis en el hígado.

El 31.03.1989 se comenzó con el tratamiento de infusiones con la infusión experimental b). Este tratamiento conllevó a un alivio de los dolores, al mismo tiempo se iba desarrollando una hepatitis cada vez con más intensidad, de manera que se interrumpió el tratamiento el 14.04.1989. La paciente falleció el 29.04.1989.
20

Caso 9: H. F., hombre, 1926

25 El paciente había padecido de un carcinoma invasivo dúctil en la mama derecha (pT 4 BG? MO, NO) y se sometió el 13.02.1987 a una mastectomía radical en la derecha así como a una linfadectomía en las axilas. Un examen de ultrasonido complementario y una cintigrafía de cuerpo de esqueleto entero no revelaron ningún indicio de procesos de metástasis.

30 Debido al avance total de la patología se sometió al paciente a una irradiación de la pared torácica, que no volvió a aparecer tras la 5ª irradiación del paciente. Para el nódulo linfático existía un pronóstico favorable (04.04.1987). En el examen radiográfico del 18.08.1987 fue visible un derrame dilatado en el espacio pleural derecho que producía dolores. El 29.09.1987 se puso de manifiesto por primera vez la sospecha de una metástasis de esqueleto, el cual conduciría a dolores en la zona torácica derecha, dolores en el cuerpo de vértebras del lumbago y en la cadera izquierda.
35

El 03.10.1987 se comenzó con la terapia de infusión con la infusión a), primero en casa y después a partir del 05.10.1987 diariamente en la consulta. El 07.10.1987 se confirmó el ataque metastático en el cuerpo de vértebras del lumbago. Focos adicionales múltiples de máculas pequeñas de destrucción osteolítica en la región de la cabeza del fémur así como en el cuello del muslo. A pesar de esto se siguieron administrando las infusiones. Estas le proporcionaron lo que en general le faltaba para reanimar el metabolismo y para cambiar el estado de bienestar general. Hasta el 19.10 recibió 11 infusiones. Entonces se puso fin a la terapia debido al estado de trastornos mentales y el peligro de fracturas espontáneas. El 26.10 se confirmó la presencia de metástasis cerebrales. El 30.10.1987 falleció el paciente.
40

45 Caso 10: K. R., hombre, 1925

El paciente padece de un carcinoma bronquial inoperable en el lóbulo derecho, probatoria, ataque masivo de los nódulos linfáticos en todo el mediastino (pleura mediastínica) e infiltración en el pericardio (saco cardíaco) y en la garganta (esófago). El paciente procedía del departamento de torax.
50

Comienzo de la infusión: el 11.08.1987 con la disolución de infusión b), BSG 75/115, 3,0 millones de eritrocitos y 10,5 Hb. En el paciente persisten los dolores plurioculares, el recibió Temgesic. También le ocasionaron convulsiones musculares.
55

El 24.08 después de la infusión 8 se encontraba el paciente según su declaración formidablemente. No se examinó si las diversas metástasis empezaron a retroceder, ya que hasta el momento de la efímera terapia no se hubiera podido esperar un retroceso. Se siguió continuando con las infusiones, hasta el 07.09.1987, eso hacen 19 infusiones. Según el deseo de los familiares se interrumpió la terapia de infusión y el paciente se trasladó al hospital de los hermanos misericordiosos, en donde expiró el 23.09.1987. Esto indica, que mediante la terapia de infusión la sensación de bienestar general se había mejorado, pero apenas o nada había dado respuesta al ataque masivo entorno al foco de la enfermedad, concretamente los nódulos linfáticos y el mediastino, cuando se interrumpió la terapia de infusión.
60

65 *Discusión de los ejemplos de los casos*

Los 6 ejemplos de los casos de la parte I dieron en todos los casos un resultado de éxito sorprendente, ya que se trataba exclusivamente de pacientes tratados y presentaban un proceso avanzado con abundantes y diversas metástasis.

ES 2 268 452 T3

Se observa por ejemplo el caso 1 de una paciente, que en 1975 ya se había operado de cáncer de mama y a partir de 2002 daba señales de una recaída en forma de pleuritis carcinomatosa, que llevó consigo la aparición rápida de metástasis de hígado y metástasis óseas, que no pudieron ser combatidas con ninguna quimioterapia, el caso de esta paciente se consideraba como muy serio. Todas estas características de gran envergadura de la enfermedad en avance sin embargo se combatieron intensivamente mediante un tratamiento con infusión permanente a lo largo de un mes según la presente invención, de tal modo que durante la toma de un gramo de tumor en el marco de un examen tras la terapia no sólo no se detectó el ataque de los nódulos linfáticos sino que también las metástasis del hígado así como las múltiples metástasis óseas en el esqueleto de origen. De manera respectiva fueron muy buenas la movilidad y la sensación de bienestar general. Sin embargo esta paciente no se hubiera podido salvar con la terapia según el documento EP 326.826 B1, ya que la solución no ataca ni a las metástasis de hígado ni a las de hueso (véase a este respecto el caso 8).

La misma situación se presenta en los casos de metástasis óseas que no fueron atacadas por la infusión según el documento EP 326.826 B1. Esto se observa claramente en el caso 9, donde la opinión fue durante mucho tiempo, que no tenían lugar metástasis óseas. Por eso no se comenzó un tratamiento con infusión, como se sospechaba, hasta que se hubieron formado metástasis óseas. El tratamiento con infusión se comenzó 4 días antes del diagnóstico, en la que se detectaron metástasis óseas en el cuerpo vertebral del lumbago. A pesar de la terapia llevada a cabo en adelante las metástasis óseas seguían propagándose con mucha rapidez. No se suspendió la terapia con infusión hasta 7 días antes de la muerte del paciente. El médico que la trataba sólo prolongó el tratamiento, para que la sensación de bienestar general se mejorara. Que las metástasis óseas no podían ser combatidas era evidente para él.

El hecho, de que mediante la disolución según la invención pueda combatirse las metástasis de hígado y hueso en incluso hacerse desaparecer, lo que no corresponde a la disolución conocida, no se restringe sólo al carcinoma de mama tal como se mostró en el caso 6 en el cáncer de bronquios. En comparación a este respecto se pudo mostrar en el caso del paciente 10 que también tenía un carcinoma de bronquios, que también en este caso la terapia con infusión según el documento EP 326.826 B1 sólo mejoraba la sensación de bienestar general, pero el ataque masivo entorno al foco de la enfermedad no se pudo detener ni eliminar.

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

- 5 1. Agente con efecto destructivo sobre tumores malignos, que comprende como principio activo ácido alfa-ceto-
glutárico o sus sales farmacéuticamente compatibles y al menos un compuesto que puede formar azometino en una
reacción independiente de enzimas del grupo 5-hidroxiacetilfurfural, ácido dehidroascorbico, maltol y vanilina, siendo
preferiblemente la razón de masa del ácido cetoglutárico con respecto al menos un compuesto que puede producir azo-
metino superior a 1:1, especialmente de desde 2:1 hasta 12:1, **caracterizado** porque el agente contiene como principio
activo adicional N-acetil-seleno-L-metionina y N-acetil-L-metionina, encontrándose el último en exceso con respecto
10 al primero.
2. Agente según la reivindicación 1, **caracterizado** porque la razón de masa del ácido alfa-cetoglutárico con
respecto a N-acetil-seleno-L-metionina asciende a desde 100:1 hasta 20000:1, preferiblemente desde 500:1 hasta
10000:1.
- 15 3. Agente según la reivindicación 1 o 2, **caracterizado** porque la razón de masa del N-acetil-L-metionina con
respecto a N-acetil-seleno-L-metionina asciende a desde 20:1 hasta 300:1, preferiblemente desde 50:1 hasta 100:1.
4. Agente según una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado** porque además contiene glucosa, fructosa o una
mezcla de las mismas.
- 20 5. Agente según una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado** porque el compuesto que puede formar azometino
es 5-hidroxiacetilfurfural.
- 25 6. Agente según una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado** porque se encuentra en solución acuosa y porque
la N-acetil-seleno-L-metionina se encuentra en una cantidad de 1,4-2,3 mg/l y la N-acetil-L-metionina se encuentra
en una cantidad de 70-230 mg/l.
7. Agente según una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado** porque contiene electrolitos del grupo de sodio o
potasio.
- 30 8. Agente según una de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado** porque puede administrarse por vía intravenosa
y porque el valor del pH asciende a 4-6.
- 35 9. Agente según las reivindicaciones 4, 5, 6, 7 y 8, **caracterizado** porque se encuentra el ácido alfa-cetoglutárico
en una concentración de 3-20 g/l, el 5-hidroxiacetilfurfural en una concentración de 1-3 g/l, la glucosa en una con-
centración de 20-100 g/l, los iones de sodio en una concentración de 60-160 mmol/l y los iones de potasio en una
concentración de 15-40 mmol/l.
- 40 10. Agente según la reivindicación 9, **caracterizado** porque se encuentra el ácido alfa-cetoglutárico en una con-
centración de 6-16 g/l, el 5-hidroxiacetilfurfural en una concentración de 1-,25 g/l, la glucosa en una concentración de
20-50 g/l, los iones de sodio en una concentración de 70-160 mmol/l y los iones de potasio en una concentración de
20-40 mmol/l.
- 45 11. Agente según una de las reivindicaciones 1 a 5 o 7, **caracterizado** porque se encuentra en presentación far-
macéutica sólida o líquida, para la administración por vía oral o rectal, que contiene el ácido cetoglutárico al menos
parcialmente en forma de sus sales de mono-sodio o mono-potasio.
12. Agente según la reivindicación 11, **caracterizado** porque contiene diluyentes y/o extendedor y/o disacáridos
para la mejora del sabor, especialmente azúcar en polvo.
- 50 13. Agente según la reivindicación 11 o 12, **caracterizado** porque las unidades de dosificación contienen 3-9 g de
ácido alfa-cetoglutárico, 0,5-1,5 g de 5-hidroxiacetilfurfural, 1,4-2,3 mg de N-acetil-seleno-L-metionina y 70-230 mg
de N-acetil-L-metionina.
- 55 14. Procedimiento para la producción de un agente en una forma adecuada para la administración intravenosa
según una de las reivindicaciones 8 a 10, **caracterizado** porque se disuelve el ácido alfa-cetoglutárico a temperatura
elevada en agua destilada, empobrecida en oxígeno mediante gasificación, de tal modo que se ajusta la solución así
obtenida tras la adición posible de glucosa o fructosa mediante la adición de alcalinos, pero no de amoníaco o aminas,
60 a un valor de pH de aproximadamente en 4, y entonces se añaden a la mezcla la N-acetil-seleno-L-metionina, la N-
acetil-L-metionina y el compuesto que puede formar azometino.
15. Procedimiento para la producción de preparaciones adecuadas para la administración por vía oral o rectal
según una de las reivindicaciones 11 a 13, **caracterizado** porque se utiliza el ácido cetoglutárico tanto en forma
parcial como total de sus monosales con sodio y/o potasio para el ajuste de un valor de pH de 3-6 y se mezcla con
65 agente extendedor y en el caso más deseado también con disacáridos, tras lo cual se añaden la sustancia que puede
formar azometino de la mezcla, la N-acetil-seleno-L-metionina y la N-acetil-L-metionina, tras lo cual se transforma

ES 2 268 452 T3

la mezcla en la presentación farmacéutica deseada, especialmente en gránulos para beber, en comprimidos o en un medio de irrigación.

16. Agente según una de las reivindicaciones 1 a 13 como medicamento.

5

17. Uso de las sustancias mencionadas en las reivindicaciones 1-11 para la producción de un medicamento frente a tumores malignos.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65