(19) **Bundesrepublik Deutschland**
**Deutsches Patent- und Markenamt**

(10) **DE 698 15 872 T2** 2004.07.08

(12) # Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 019 036 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **698 15 872.5**
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US98/06960**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **98 915 362.2**
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 99/017765**
(86) PCT-Anmeldetag: **08.04.1998**
(87) Veröffentlichungstag der PCT-Anmeldung: **15.04.1999**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **19.07.2000**
(97) Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: **25.06.2003**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **08.07.2004**

(51) Int Cl.[7]: **A61K 31/195**
**A61K 31/10, A01N 59/20**

(30) Unionspriorität:
**942845** **02.10.1997** **US**

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

(73) Patentinhaber:
**Southern Illinois University, Springfield, Ill., US**

(72) Erfinder:
**CAMPBELL, C., Kathleen, Springfield, US**

(74) Vertreter:
**Schwabe, Sandmair, Marx, 81677 München**

(54) Bezeichnung: **VERWENDUNG VON D-METHIONIN ZUR VERMINDERUNG DER TOXIZITÄT VON OTOTOXISCHEN ARZNEIMITTELN UND GERÄUSCH**

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

### Gebiet der Erfindung

[0001] Die Erfindung betrifft die Verwendung von D-Methionin und strukturell verwandter Verbindungen als Schutzmittel mit ohrenschützender Wirkung gegen durch Lärm, ein Schleifendiuretikum, ein Aminoglycosid-Antibiotikum, einen Eisenchelator, Chinin oder Chinidin ausgelösten Verlust des Gehörs.

### D-Methionin

[0002] D-Methionin (D-Met) ist ein schwefelhaltiges nucleophiles Material, das bei Tieren einen hocheffektiven Nierenschutz zur Verfügung stellt, ohne die Antitumorwirkung zu senken (Jones und Basinger, 1989). Obwohl D-Met in dieser Einzelstudie nur in der Menge einer Einzeldosis getestet wurde, war es unter nahezu 40 schwefelhaltigen Mitteln, die von Jones und Kollegen getestet wurden (Jones und Basinger, 1989; Jones et al., 1986; 1991a, b, c; 1992), der wirksamste CDDP-Nierenschutz, der die tumorenabtötende Wirkung von CDDP nicht beeinträchtigte. Soweit der Erfinderin bekannt ist, wurde D-Met bisher weder als CDDP-Otoschutzmittel untersucht noch klinisch getestet (Treskes und van der Vijgh, 1993).

### Schwefelhaltige Schutzmittel und die Verringerung durch Cisplatin induzierter Toxizität

[0003] Studien zeigen, dass einzelne schwefelhaltige Schutzmittel nur für die Verringerung spezifischer Toxizitätstypen wie Nephrotoxizität wirksam sind, aber andere, mit Platin zusammenhängende Komplikationen wie die periphere Neuropathie und Ototoxizität nicht blockieren können (Schweitzer, 1993). Außerdem kann ein Mittel, das nach stellenspezifischer (intraperitonealer) Verwendung platinhaltiger Verbindungen wie CDDP als regionales Chemoschutzmittel effektiv sein kann, dabei versagen, angemessenen systemischen Schutz zu bieten, oder die Antitumorwirkung hemmen (Schweitzer, 1993).

[0004] Nicht alle schwefelhaltigen Verbindungen bieten Schutz gegen alle CDDP-Toxizitäten, und man kann nicht vorhersagen, welche Schutzmittel für diesen Zweck effektiv oder ineffektiv sind. Beispielsweise schützt Cefoxitin (Jones et al., 1992) die Nieren nicht. Ethyl-L-cysteinat und N-(2-mercaptopropionyl)glycin (Jones und Basinger, 1989) verschlimmern die Nephrotoxizität von CDDP. 2-(Methylthio)nicotinsäure bietet keinen Nierenschutz bei Ratten (Jones et al., 1991b). Das Natriumsalz von Penicillin G bietet keinen Schutz gegen CDDP-Nephrotoxitität oder Gewichtsverlust (Jones et al., 1992). Ähnlich schützt Thiamin-HCl nicht gegen die Cisplatin-Nephrotoxizität oder Gewichtsverlust (Jones et al., 1992).

[0005] Darüber hinaus bieten schwefelhaltige Verbindungen, die gegen einen Typ der CDDP-Toxizität schützen, häufig keinen Schutz gegen andere CDDP-Toxizitäten, und es ist nicht möglich, die spezifische antitoxische Wirkung solcher Verbindungen vorherzusagen. Cephalexin (Jones et al., 1992) schützt gegen durch CDDP induzierte Nierenfehlfunktionen und Gewichtsverlust, verhindert eigenartigerweise jedoch die Nierenpathologie nicht. Cefoxitin (Jones et al., 1992) bietet einen gewissen Schutz gegen CDDP-induzierten Gewichtsverlust, schützt jedoch nicht vor CDDP-Nephrotoxizität. Das Natriumsalz von Penicillin G schützt weder vor CDDP-induzierter Nephrotoxizität noch vor Gewichtsverlust (Jones et al., 1992). Sulfathiazon bietet Schutz gegen CDDP-Nephrotoxizität, aber nicht gegen Gewichtsverlust (Jones et al., 1992).

[0006] WR2721 schützt die Nieren ausgezeichnet gegen CDDP (Mollman et al., 1988), hilft jedoch nicht gegen Übelkeit und Erbrechen (Glover et al., 1987). Auch scheint WR2721 keinen Schutz der Ohren gegen CDDP zu bieten: Glover et al. (1987) stellten bei 20 von 36 Patienten, die WR2721 vor CDDP erhielten, einen leichten bis schweren Verlust des Gehörs fest, obwohl ein Schutz der Nieren erreicht wurde. Rubin et al. (1995) berichteten, dass bei 45% der Patienten, die vor der Verabreichung von CDDP mit WR2721 behandelt wurden, eine signifikante Verschiebung der Hörschwelle auftrat. Leider gab es weder in der Studie von Glover et al. (1987) noch in der von Rubin et al. (1995) eine Kontrollgruppe, und beide berichteten über hohe Fallzahlen von Ototoxizität bei Patienten, die WR2721 erhielten. Bei Hamstern berichteten Church et al. (1995), dass WR2721 nicht vor Ototoxizität oder Mortalität schützte.

[0007] Selbst wenn sich bei einem schwefelhaltigen Mittel eine schützende Wirkung zeigt, können die Nebenwirkungen so gravierend sein, dass die klinische Anwendung ausgeschlossen ist. Außerdem kann selbst bei Mitteln, die das Ohr gegen CDDP schützen, dieser Schutz so ungleichmäßig und/oder die Nebenwirkungen können so stark sein, dass man sie niemals klinisch einsetzen würde. Beispielsweise betet DDTC Schutz gegen eine durch CDDP ausgelöste Nephrotoxizität (Qazi et al., 1988, Berry et al., 1989; Gandara et al., 1989a, 1989b und 1991) und Ototoxizität (Church et al., 1995), aber der Schutz gegen Ototoxizität ist möglicherweise nicht vollständig (Gandara et al., 1989a; Ravi et al., 1992) und es treten schwere Nebenwirkungen auf (Rothenberg et al., 1988; Berry et al., 1990). Wenn die DDTC-Dosis verringert wird, um die Nebenwirkungen zu senken, reicht der Schutz gegen CDDP-Nebenwirkungen möglicherweise nicht aus (Paredes et al., 1988). Ähnlich kann Disulfiram (Antabuse), das als Vorläufer für seinen Metaboliten DDTC verwendet werden kann, sensorisch-motorische Neuropathie (Argov und Mastiglia, 1979) sowie eine reversible Verwirrung verursachen, die dosiseinschränkend sein können (Stewart et al., 1987). Folglich ist unwahrscheinlich, dass DDTC klinisch verbreitet als CDDP-Chemoschutz-

mittel eingesetzt wird. Im Gegensatz dazu bietet D-Met wie unten beschrieben dem Ohr vollständigen Schutz, und zwar ohne sichtbare nachteilige Nebenwirkungen.

[0008] Schließlich hemmen viele schwefelhaltige Mittel die Antitumorwirkung von CDDP, und es ist nicht möglich vorherzusagen, welche Mittel auf diese Weise wirken oder nicht. So können viele Mittel, die Schutz gegen CDDP bieten, klinisch unbrauchbar sein. Beispielsweise schützt Captopril (Jones et al., 1992) gegen CDDP-Nephrotoxizität, reagiert bei gemeinsamer Verabreichung jedoch sofort mit CDDP und bildet einen Niederschlag, was jede Antitumorwirkung ausschließt. L-Methioninamid (Jones et al., 1991b) bietet einen ausgezeichneten Schutz der Nieren gegen CDDP, beeinträchtigt jedoch die Antitumorwirkung von CDDP. Metallthionein, eine schwefelhaltige Verbindung, deren Synthese durch Verabreichung eines Wismutsubnitrats ausgelöst wird, schützt die Nieren vor CDDP, hemmt jedoch auch dessen Antitumorwirkung (Naganuma et al., 1987; Boogaard et al., 1991; Satoh et al., 1993; Imura et al., 1992; Endresen et al., 1994). STS reduziert die CDDP-Nephrotoxizität (Pfeifle et al., 1985; Howell et al., 1982) und Ototoxizität (Otto et al., 1998, Church et al., 1995), obwohl auch einige Autoren über unzureichenden Ohrschutz berichten (Markman et al., 1895). Allerdings ist STS wahrscheinlich klinisch nicht brauchbar, da bei gemeinsamer Verabreichung mit CDDP dessen tumortötende Wirkung verringert wird (Pfeifle et al., 1985; Aamdal et al., 1987; Jones et al., 1991b), und die Verabreichung über zwei verschiedene Wege die Nieren nicht schützt (Jones et al., 1991b). Selbst ohne andere Mittel kann STS die Mortalität steigern und zu Gewichtsverlust führen (Otto et al., 1988). Biotin, eine weitere schwefelhaltige Verbindung, die die Nieren gut vor CDDP schützt, hemmt die Antitumorwirkung (Jones et al., 1992).

[0009] So können viele verschiedene schwefelhaltige Verbindungen schützend gegen spezielle Toxizitäten wirken. Ein Vergleich von C-SH- und C-S-C-haltigen Verbindungen zeigte, dass die C-S-C-Gruppe bei der Verhinderung der Nephrotoxizität bei Ratten effektiver war (Jones et al., 1989), Jedoch zeigten sich nicht alle Verbindungen, die die C-S-C-Gruppe aufweisen, als effektive Cisplatinantagonisten.

[0010] Die vorstehende Erörterung zeigt, dass es nicht möglich ist, verlässlich vorherzusagen, welche spezielle schwefelhaltige nucleophile Substanz in einem bestimmten Zelltyp, Gewebe oder Organ eine Schutzwirkung gegen eine platinhaltige Verbindung zeigt. Tatsächlich scheinen einzelne Verbindungen ihre Schutzwirkung nur in bestimmten Geweben zu entfalten. So kann die Fähigkeit einer bestimmten nucleophilen Schwefelverbindung, in einem bestimmten Gewebe schützend zu wirken, nur durch direkte Experimente festgestellt werden. Natürlich ist eine solche Verbindung nur dann wertvoll, wenn sie die Antitumorwirkung von Cisplatin oder verwandter platinhaltiger Antitumorverbindungen nicht wesentlich verringert.

[0011] Deegan et al. (1994) zeigten, dass männliche Wistar-Ratten, die eine einzelne intraperitoneale Dosis von Cisplatin-Methionin in einem Gewichtsverhältnis von 1 : 5 erhielten, keine durch Cisplatin ausgelöste Nephrotoxizität entwickelten. Ihre Ergebnisse deuteten darauf hin, dass Cisplatin-Methionin signifikant cytotoxisch ist, aber die mit Cisplatin in Verbindung gebrachte Nierentoxizität nicht aufweist. Diese Forscher haben vorgeschlagen, Krebs bei Menschen entweder gleichzeitig mit Methionin oder mit Cisplatin-Methionin-Verbindungen zu behandeln. Jedoch haben sie die von der Erfinderin überraschend gefundene schützende Wirkung auf die Ohren, den Magendarmtrakt und die Nerven, gegen Gewichtsverlust und Haarausfall, sowie die lebensverlängernde Wirkung von D-Methionin weder offenbart noch erwähnt. Sie lieferten auch keinen Anstoß, D-Methionin als Mittel, das die Ohren schützt, gegen Gewichtsverlust wirkt und das Leben verlängert, genauer zu untersuchen, und gaben keinen Anlass zu der Erwartung, dass Methionin während der Cisplatinverabreichung auf diese Weise wirken könnte. Schließlich lieferten Deegan et al., keine Anleitung bzw, keinen Hinweis, wie Methionin als schützendes Mittel gegen verschiedene, vorstehend beschriebene Toxizitäten beim Menschen verwendet werden könnte. Wie Schweitzer feststellte (1993; S. 12), haben sich zwar verschiedene nucleophile, schwefelhaltige Schutzmittel als effektiv bei der Hemmung oder Umkehr der toxischen Wirkung von CDDP auf die Nieren bei Erhaltung der chemotherapeutischen Wirkung des Medikaments erwiesen, doch jedes Mittel muss einzeln betrachtet werden. Die Wirkungen auf die antineoplastische Aktivität, die einzelnen CDDP-Toxizitäten und die geeigneten Dosierungspläne müssen für jede Verbindung einzeln bestimmt werden.

[0012] Angesichts der vorstehenden Ausführungen war die Brauchbarkeit von D-Met als hocheffektives ohrenschützendes Mittel, das offenbar keine schweren Nebenwirkungen hat, nicht vorhersehbar. Tatsächlich ist angesichts der vielen vorstehend erörterten signifikanten Probleme, die bei den beschriebenen schwefelhaltigen nucleophilen Substanzen auftraten und ihre klinische Verwendung ausschließen, die Entdeckung der positiven Wirkungen von D-Met überraschend.

## Zusammenfassung der Erfindung

[0013] Die Erfindung widmete sich dem schon lange bestehenden Bedarf in der Technik nach Schutzmitteln, die verschiedene toxische Wirkungen von Aminoglycosid-Antibiotika, Schleifendiuretika, Eisenchelatoren, Chinin, Chinidin und Lärm effektiv verhindern oder lindern.

[0014] Folglich stellt die Erfindung in einem Aspekt die Verwendung von Methionin, eines Methioninanalogons oder -derivats oder einer Kombination derselben zur Herstellung einer pharmazeutischen Zube-

reitung zur Prävention oder Behandlung der Ototoxizität zur Verfügung, die verursacht wird durch:

(a) die Verabreichung eines Aminoglycosid-Antibiotikums, von Erythromycin oder Vancomycin an einen Menschen oder ein Tier als Patienten;
(b) die Verabreichung eines Schleifendiuretikums an einen Menschen oder ein Tier als Patienten;
(c) die Verabreichung eines Eisenchelators an einen Menschen oder ein Tier als Patienten;
(d) die Verabreichung von Chinin oder Chinidin an einen Menschen oder ein Tier als Patienten; oder
(e) die Exposition eines menschlichen oder tierischen Patienten an Lärm in einem Maß und für eine ausreichende Zeit, um diese Ototoxizität zu verursachen.

[0015] Solche Schutzmittel können vor, gleichzeitig mit oder nach der Verabreichung des Aminoglycosid-Antibiotikums, des Schleifendiuretikums, des Eisenchelators, Chinin, Chinidin oder der Einwirkung eines schädlichen Lärms verabreicht werden.

[0016] Auch Kombinationen dieser Zeiträume sind möglich.

[0017] Der weitere Geltungsbereich der Erfindung geht aus der detaillierten Beschreibung und den folgenden Zeichnungen hervor. (AdÜ: Der vom EPA geänderten Fassung lagen keine Zeichnungen bei.) Jedoch wird darauf hingewiesen, dass die folgende detaillierte Beschreibung und Beispiele zwar bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung veranschaulichen, jedoch nur beispielhaft angeführt werden, da für Fachleute aus dieser detaillierten Beschreibung verschiedene Veränderungen und Modifikationen im Rahmen der Erfindung offenkundig sein werden.

## Detaillierte Beschreibung der Erfindung

[0018] Die folgende detaillierte Beschreibung soll Fachleute auf dem Gebiet dieser Erfindung unterstützen. Trotzdem sollte diese detaillierte Beschreibung nicht so ausgelegt werden, dass sie die Erfindung unangemessen einschränkt, da durch Fachleute verschiedene Abwandlungen und Veränderungen an den hier erörterten Ausführungsformen vorgenommen werden können, ohne den Rahmen der Erfindung zu verlassen.

## Therapeutische Anwendungen

[0019] D-Met, dessen Analoge und Derivate, die hier offenbart sind, sind wirksam bei der Behandlung von Ototoxizität, die durch Lärm, Schleifendiuretika, Aminoglycosid-Antibiotika, Eisenchelatoren, Chinin und Chinidin ausgelöst wird.

[0020] Der hier verwendete Begriff "Ototoxizität" beinhaltet sämtliche schädlichen oder patholor Struktur oder Funktion des gischen Veränderungen in deOhres, darunter auch Veränderungen beim Gehör und beim Gleichgewicht, ist aber nicht darauf beschränkt. Funktionelle Veränderungen beim Gehör können unter anderem einen Hörverlust oder andere Veränderungen in der Hörschwelle für beliebige Reize, die Wahrnehmung von Geräuschen einschließlich einer abnormen Steigerung in der Wahrnehmung von Lautstärke, der Fähigkeit, Geräusche zu identifizieren, zu lokalisieren, zu erkennen, zwischen ihnen zu unterscheiden, sie zu verarbeiten und/oder der Verzerrung von Geräuschen sowie jede in herkömmlichen Hörtests gemessene Anomalität umfassen. Tinnitus (ein Klingeln oder Geräusch im Dieser Begriff schließt auch Ohr) ein, der jede Wahrnehmung eines Geräuschs umfasst, das nicht aufgrund eines externen Signals entsteht. Darüber hinaus umfasst Ototoxizität jede wahrnehmbare oder gemessene funktionelle Veränderung im Gleichgewichts- oder Vestibulärsystem, darunter entweder induzierter oder spontaner Vertikalschwindel, Gleichgewichtsprobleme, erhöhte Anfälligkeit für Reisekrankheit, Übelkeit, Erbrechen, Augenzittern, Ohnmachtanfälle, Benommenheit, Schwindel, die Schwierigkeit, wegen einer Vestibulär- oder Gleichgewichtsstörung Objekte mit den Augen zu verfolgen, sowie sämtliche Anomalitäten, die in einem beliebigen Test der Vestibulär- oder Gleichgewichtsfunktion gemessen werden. Strukturelle Veränderungen können beliebige intra- oder extrazelluläre, multizelluläre oder organische Veränderungen in den Hör- oder Vestibulärgängen vom äußeren Ohr bis zur Hirnrinde und allen Gängen dazwischen umfassen.

[0021] Der Begriff "ohrenschützendes Mittel" bezeichnet ein Mittel, das die Ototoxizität verhindert, lindert oder auf andere Weise dagegen schützt.

[0022] Ein Arzt oder Tierarzt, der das Mittel für die nachstehend beschriebenen Zwecke einsetzt, wird alle vorstehenden Parameter bei einem Säuger, insbesondere bei einem Menschen auf einer Höhe von etwa 70 bis etwa 80% des Spiegels vor der Behandlung oder Exposition, stärker bevorzugt etwa 80 bis etwa 90% des Spiegels vor der Behandlung oder Exposition, am meisten bevorzugt etwa 90 bis etwa 100% des Spiegels vor der Behandlung oder Exposition halten können, die durch in der Technik eingesetzte Routinetests gemessen werden können. Die Anwendungen sind auch für die Behandlung von Haustieren wie Hunden und Katzen geeignet.

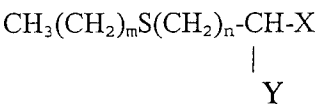
[0023] Die erfindungsgemäße Lehre ermöglicht auch die Entwicklung von Therapieschemen, die für die Prophylaxe oder Linderung unerwünschter ototoxischer Nebenwirkungen von Lärm, Schleifendiuretika, Aminoglycosid-Antibiotika, Eisenchelatoren, Chinin und Chinidin nützlich sind.

[0024] D-Met und strukturell verwandte Verbindungen können wie nachstehend beschrieben zusammen mit Schleifendiuretika, Aminoglycosid-Antibiotika, Eisenchelatoren, Chinin und Chinidin zum Einsatz kommen. Diese Mittel können auch dazu verwendet werden, die ototoxischen Wirkungen von Lärm zu verhindern oder zu lindern. Dies ist ebenfalls nachstehend beschrieben.

Methionin und seine Derivate

[0025] D-Met ist Menschen für verschiedene Zwecke verabreicht worden. Zum Beispiel hat man C-markiertes D-Met zur radiographischen Bildgebung verwendet (Meyer et al., 1985), und DL-Methionin wurde für die parenterale Ernährung verabreicht (Printen et al., 1979). D-Met wurde für Ernährungsstudien außerdem Menschen oral und sicher verabreicht (Kaji et al., 1987; Kies et al., 1975, Stegink et al., 1986). Orales Methionin wird als rezeptfreies Präparat verkauft, um den pH-Wert des Urins einzustellen (Drug Facts and Comparisons, 1991). Gegenanzeigen bestehen für Patienten mit Lebererkrankungen. Außerdem kann Methionin das Wachstum bei Kindern hemmen, die es über längere Zeit in hohen Dosen erhalten.

[0026] Analoge und Derivate von Methionin, die sich für die Erfindung eignen, sind Verbindungen mit einer Methioninkomponente oder einer Methionin ähnlichen Komponente, darunter eine Thioethergruppe, die eine ohrenschützende Wirkung haben, wenn sie zusammen mit einem Schleifendiuretikum, einem Aminoglycosid-Antibiotikum, einem Eisenchelator, Chinin und Chinidin verwendet werden. Solche Mittel sind auch bei Lärm geeignet. Zu den strukturell mit D-Met verwandten Verbindungen, die in der Erfindung verwendet werden können, gehören solche, die die C-S-C-Komponente (Thioetherkomponente) enthalten. Diese umfassen unter anderem Verbindungen



in der m eine ganze Zahl von 0 bis 3 ist, n eine ganze Zahl von 1 bis 3 ist, X = -$OR^1$, -$OCOR^1$, -$COOR^1$, -CHO, -$CH(OR^1)_2$ oder -$CH_2OH$ ist, Y -$NR^2R^3$ oder -OH ist, $R^1$ H oder eine substituierte oder unsubstituierte, gerade, verzweigtkettige oder cyclische Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist, $R^2$ H oder eine substituierte oder unsubstituierte, gerade oder verzweigtkettige Acylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist, und $R^3$ H oder eine substituierte oder unsubstituierte, gerade oder verzweigtkettige Acylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

[0027] Die hier beschriebenen niederen Alkyl- und Acylgruppen – entweder allein oder mit den hier definierten Substituenten – können 1 bis 6 Kohlenstoffatome in der Hauptkette und insgesamt bis zu etwa 15 Kohlenstoffatome enthalten. Die niederen Alkylgruppen umfassen beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Hexyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und dergleichen. Substituenten der hier beschriebenen substituierten Alkyl- und Acylgruppen können beispielsweise Gruppen umfassen, die aus Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, Heteroaryl, O-, S-, N-, P- oder Halogenatomen (Cl-, F-, Br- oder I-Atomen) ausgewählt werden. Bei Bedarf können diese Substituentengruppen Alkyl, Cycloalkyl usw. mit O-, S-, N-, P- oder Halogenatomen (Cl, F, Br oder I) substituiert sein. Diese Alkyl-, Cycloalkyl- und sonstigen Substituentengruppen umfassen beispielsweise niedere Alkoxygruppen wie Methoxy, Ethoxy und Butoxy sowie Gruppen wie Halo, Nitro, Amino und Keto.

[0028] Die hier beschriebenen Alkenylgruppen – entweder allein oder mit den verschiedenen hier definierten Substituenten – sind vorzugsweise niederes Alkenyl, das 2 bis 6 Kohlenstoffatome in der Hauptkette und insgesamt bis zu etwa 15 Kohlenstoffatome enthält. Sie können substituiert, gerad- oder verzweigtkettig sein und umfassen Ethenyl, Propenyl, Isopropenyl, Butenyl, Isobutenyl, Hexenyl usw.

[0029] Die hier beschriebenen Alkynylgruppen – entweder allein oder mit den verschiedenen hier definierten Substituenten – sind vorzugsweise niederes Alkynyl, das 2 bis 6 Kohlenstoffatome in der Hauptkette und insgesamt bis zu etwa 15 Kohlenstoffatome enthält. Sie können substituiert, gerad- oder verzweigtkettig sein und umfassen Ethynyl, Propynyl, Butynyl, Isobutynyl, Hexynyl usw.

[0030] Die hier beschriebenen Arylkomponenten – entweder allein oder mit den verschiedenen hier definierten Substituenten – können etwa 6 bis etwa 15 Kohlenstoffatome aufweisen und schließen Phenyl ein. Substituenten umfassen Alkanoxy, geschütztes Hydroxy, Halogen, Alkyl, Aryl, Alkenyl, Acyl, Acyloxy, Nitro, Amino, Amido usw. Phenyl ist ein bevorzugtes Aryl.

[0031] Die hier beschriebenen Heteroarylkomponenten – entweder allein oder mit den verschiedenen hier definierten Substituenten – können etwa 5 bis etwa 15 Atome aufweisen und schließen Furyl, Thienyl, Pyridyl und dergleichen ein. Substituenten umfassen Alkanoxy, geschütztes Hydroxy, Halogen, Alkyl, Aryl, Alkenyl, Acyl, Acyloxy, Nitro, Amino und Amido.

[0032] Die hier beschriebenen Acyloxygruppen können Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Aryl- oder Heteroarylgruppen enthalten.

[0033] Die Kohlenstoffatome, d. h. die Methyl- und Methylengruppen, die die Hauptkette des Methionins bzw. von dessen Analogen oder Derivaten bilden, können ebenfalls substituiert sein, wie vorstehend mehrfach beschrieben.

[0034] Nicht einschränkende Beispiele für solche Mittel umfassen D-Methionin (D-Met), L-Methionin, ein Gemisch aus D-Methionin und L-Methionin, Normethionin, Homomethionin, Methioninol, Hydroxymethionin, Ethionin oder deren pharmazeutisch annehmbare Salze. S-Adenosyl-L-methionin oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon kann ebenfalls verwendet werden. Methionin, dessen Analoge oder Derivate können in der D-, L-, oder DL-Form vorliegen und umfassen pharmazeutisch

annehmbare N-(Mono- und Dicarbonsäure)acylderivate und deren Alkylester. Beispielhafte Acylderivate umfassen die Formyl-, Acetyl-, Propionyl- und Succinylderivate. Beispielhafte Esterderivate umfassen die Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl- und Butylester. D-Met ist eine bevorzugte Verbindung.

[0035] Methionin kann zusammen mit seinen Analogen und Derivaten in den hier beschriebenen Verfahren entweder allein oder in verschiedenen Kombinationen verwendet werden.

[0036] Diese Verbindungen können allein oder in Kombination mit den anderen hier erörterten Medikamentenverbindungen in Form der wasserlöslichen Säure, freien Base oder als physiologisch verträgliche Salze verwendet werden, darunter als Säureadditionssalze, die mit organischen und anorganischen Säuren gebildet werden, z. B. Hydrochloride, Hydrobromide, Sulfate, Phosphate, Citrate, Fumarate und Maleate sowie Kationen wie Natrium, Kalium usw. Diese Verbindungen können mit pharmazeutisch verträglichen Trägern, Hilfsmitteln und Verdünnern wie sterilisiertes destilliertes Wasser, die Ringer'sche Lösung, normale Salzlösung, 5%ige Glucose, Dextrose, Fructose, Saccharose usw. sowie deren Mischungen wie in der Technik bekannt für die Verabreichung an Menschen und Tiere formuliert werden. Auch antimikrobielle Mittel, Konservierungsstoffe usw. können verwendet werden. Zusammensetzungen für die orale Verabreichung können Farb- und Aromastoffe einschließen. Zusätzliche Verfahren zur Formulierung von erfindungsgemäßen Verbindungen zur Verabreichung in den hier beschriebenen Behandlungsschemata sind beispielsweise in "Remington's Pharmaceutical Sciences", 15. Auflage, Mack Publishing Company, Easton Pennsylvania, 1975, beschrieben.

## Schleifendiuretika

[0037] Schleifendiuretika sind eine Gruppe von Verbindungen unterschiedlicher chemischer Struktur, die jedoch einen ähnlichen Mechanismus und eine ähnliche Wirkungsstelle innerhalb der Niere haben.. Diese Verbindungen hemmen die Resorption von Natriumchlorid an der Hochkapazitätsstelle im dicken aufsteigen Ast der Henle-Schleife und bewirken eine stark erhöhte Ausscheidung an Natriumchlorid und, in geringerem Ausmaß, Kalium mit dem Urin. Schleifendiuretika gehören zu den Verbindungen mit der stärksten diuretischen Wirkung und werden verbreitet zur Behandlung von Ödemen mit Ursprung im Herzen, in der Leber oder den Nieren verwendet. Der Einsatz dieser Verbindungen kann eine Ototoxizität verursachen, weil sich die Elektrolytzusammensetzung des Innenohrs verändert. Bei Erwachsenen ist die Ototoxizität im Allgemeinen reversibel und verschwindet bei Absetzen des Medikaments wieder; allerdings ist über dauerhaften Gehörverlust mit Ethacrynsäure berichtet worden. Bei Neugeborenen ist die Reversibilität des Gehörverlustes seltener zu beobachten. Häufig eingesetzte Schleifendiuretika umfassen unter anderem Furosemid (Lasix und andere Verbindungen), Ethacrynsäure (Edecrin), Bumetanid (Bumex und andere Verbindungen), Piretanid, Muzolimin, Indapamid (Lozol) und Xipamid.

[0038] Schleifendiuretika verschlimmern die Ototoxizität platinhaltiger Antitumormittel und Aminoglycosid-Antibiotika erheblich. Die Wechselwirkung zwischen diesen ototoxischen Verbindungen ist synergetisch; D-Met und die anderen hier offenbarten Methioninschutzmittel können ihre Ototoxizität oder die ototoxische synergetische Wechselwirkung verhindern.

## Aminoglycosid-Antibiotika/Erythromycin/Vancomycin

[0039] Die Aminoglycosid-Antibiotika haben verschiedene strukturelle Merkmale gemeinsam: Sie enthalten jeweils eine oder mehrere Zuckerkomponenten und einen Streptidinring, und sie haben jeweils eine oder mehrere Amino- oder Guanidingruppen. Die derzeit erhältlichen Aminoglycosid-Antibiotika umfassen Streptomycin, Kanamycin, Gentamicin, Amikacin, Neomycin, Netilmicin, Paromycin, Hygromycin und Tobramycin. Eine der größten Gefahren bei der Verwendung von Aminoglycosid-Antibiotika sowie Erythromycin oder Vancomycin ist ihre Ototoxizität, die entweder zu Hörverlust (Schneckenschaden), Vertikalschwindel (Vestibulärschaden) oder beidem führt. Ein frühes Anzeichen dafür ist Tinnitus, der vom Verlust des Hochfrequenzhörens begleitet ist. Bei früher Entdeckung kann der Verlust der Hörfähigkeit umkehrbar sein; eine längere Behandlung führt zu dauerhaftem Verlust des Gehörs. Die gleichzeitige Verabreichung anderer Medikamente, die ähnliche Nebenwirkungen verursachen, potenziert die schädlichen Wirkungen der Aminoglycoside. Solche anderen Medikamente umfassen die vorstehend erörterten Schleifendiuretika.

## Eisenchelatoren

[0040] Eisenchelatoren wie Deferoxaminmesylat (Desferrioxaminmesylat, z. B. Desferal) werden zur Behandlung von Patienten mit erhöhtem Eisenspiegel im Blut verwendet. Solche Patienten leiden an Sichelzellenanämie, vererbten Störungen, die zu einem erhöhten Eisenspiegel im Blut führen. Ebenfalls in diese Gruppe fallen Patienten, die häufige Blumansfusionen erhalten, und solche, die größere Mengen Eisen(II)-salze zu sich genommen haben (Eisenvergiftung) usw. Die Verwendung von Eisenchelatoren wie Deferoxamin kann zu Ototoxizität führen.

## Chinin und Chinidin

[0041] Chinin (Quinamm) wird schon lange als fiebersenkendes Mittel, schmerzstillendes Mittel sowie als Mittel gegen Malaria verwendet. In jüngerer Zeit

wurde es zur Stabilisierung von Muskelmembranen gegen repetitive Aktivität eingesetzt. Genauer wird es zur Behandlung von Myotonia congenita (Thomson'sche Krankheit = angeborene Muskelspannung) und nächtlichen Muskelkrämpfen verwendet. Chinidin ist ein Antiarrhythmikum der Klasse IA, das sich zur Behandlung atrialer und ventrikulärer Arrhythmien eignet.

[0042] Die schädlichen Nebenwirkungen von Chinin und Chinidin sind ähnlich und werden Chinchonavergiftung genannt, was darauf zurückzuführen ist, dass Chinin aus der Rinde des Chinchonabaums gewonnen wird. Zu diesen Nebenwirkungen gehören Hörstörungen, darunter Tinnitus, Taubheit und Vertikalschwindel.

## Lärm

[0043] Lärm, und zwar sowohl impulsartiger als auch chronischer Lärm, kann das Gehör schädigen. Bei Impulslärm, darunter auch Explosionen, kann der Patient signifikante Schäden im Mittelohr und am Trommelfell davontragen. Bei chronischem Lärm, der allgemein weniger intensiv ist, sind Schäden am Mittelohr und am Trommelfell unwahrscheinlich. Bei dieser Art Lärm treten die Schäden hauptsächlich und zuerst an der Cochlea (Schnecke) auf, wobei es mit der Zeit zu einer sekundären neuralen Degeneration des Hörsystems kommt. Durch Lärm verursachter Hörverlust ist von der Erfinderin in ihrem Buch mit dem Titel "Essential Audiology For Physicians" (1998), Singular Publishing Group, Inc., San Diego, untersucht worden.

[0044] Durch Lärm verursachter Hörverlust kann als sekundäre Folge eines einzigen, extrem lauten Geräuschs oder nach relativ starker Lärmeinwirkung über längere Zeit auftreten. Das Risiko eines durch Lärm verursachten Hörverlusts hängt sowohl mit der Intensität als auch der Dauer des Geräuschs zusammen. Das amerikanische Gegenstück zum Gewerbeaufsichtsamt, die "Occupational Health and Safety Administration" (OSHA) und die "Environmental Protection Agency" (EPA = Umweltschutzamt) haben Grenzwerte für Lärmeinwirkung in der Industrie festgelegt. Der von der OSHA festgelegte zulässige Höchstwert für Lärm reicht von 80 dBA über 32 Stunden bis zu 115 dBA über eine Viertelstunde. Für jede Zunahme des Lärms um 5 dB halbiert sich die zulässige Expositionszeit. Hörschädigender nichtindustrieller Lärm, d. h. Freizeitlärm, kann schwanken, z. B. zwischen etwa 90 dBA (Rasenmäher) und etwa 140 dBA (Knall einer Schrotflinte).

## Verabreichung von Methionin, dessen Analogen und Derivaten

[0045] Die erfindungsgemäßen Mittel können oral oder parenteral, z. B. intraperitoneal, durch intravenöse Injektion, intravenöse Infusion usw. verabreicht werden, wie in "Remington's Pharmaceutical Sciences", 15. Auflage, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 1975, beschrieben. Diese Schutzmittel können auch lokal verabreicht werden. Die lokalisierte Verabreichung von Methionin, dessen Analogen und Derivaten kann durch topische Anwendung unter Einsatz pharmazeutischer Formulierungen, die wie in der Technik bekannt, für diesen Zweck entwickelt wurden, durch lokale Injektion usw. erfolgen.

[0046] Die Verabreichung der erfindungsgemäßen Schutzmittel gleichzeitig mit der Verabreichung eines Schleifendiuretikums, Aminoglycosid-Antibiotikums, Eisenchelators bzw. Chinin oder Chinidin kann auf verschiedene Art und Weise durchgeführt werden. Beispielsweise kann jedes Mittel einzeln formuliert und gleichzeitig, aber getrennt über einen der hier beschriebenen Wege oder auf in der Technik übliche Weise verabreicht werden. Alternativ können beide zusammen in einer Einzeldosisformulierung enthalten sein, die auf einem einzigen Weg verabreicht wird. Wie bei Schleifendiuretika usw. kann die Schutzmitteldosis an einem einzigen Tag verabreicht werden.

## Dosierungen

[0047] Die vorstehend erörterten Schutzmittel können für die Behandlung menschlicher und tierischer Patienten, die mit diuretisch wirksamen Mengen von Schleifendiuretika, antibiotisch wirksamen Mengen von Aminoglycosid-Antibiotika, Eisenchelat bildenden Mengen von Eisenchelatoren, wirksamen Mengen an Chinin oder Chinidin behandelt werden, oder von Menschen und Tieren, die Lärm in ohrschädigendem Ausmaß ausgesetzt sind, verwendet werden.

[0048] Dabei erhält der Patient eine geeignete effektive Menge an Methionin, dessen Analogen oder Derivaten vor, gleichzeitig mit oder nach der Verabreichung eines Schleifendiuretikums, Aminoglycosid-Antibiotikums, Eisenchelators, von Chinin oder Chinidin oder bei Einwirkung von Lärm. Auch Kombinationen dieser Zeiträume sind möglich.

[0049] Wenn Methionin, dessen Analoge oder Derivate parenteral verabreicht werden, können die effektiven Mengen im Bereich von etwa 0.1 mg/kg Körpergewicht bis zu etwa 500 mg/kg Körpergewicht, bevorzugt etwa 1 mg/kg Körpergewicht bis zu etwa 400 mg/kg Körpergewicht, stärker bevorzugt etwa 10 mg/kg Körpergewicht bis etwa 300 mg mg/kg Körpergewicht und am meisten bevorzugt etwa 1 mg/kg Körpergewicht bis etwa 100 mg/kg Körpergewicht liegen. Eine bevorzugte Menge ist etwa 10 mg/kg Körpergewicht bis etwa 75 mg/kg Körpergewicht.

[0050] Wenn nötig können die vorstehenden Mengen und Verhältnisse für verschiedene Schleifendiuretika, Aminoglycosid-Antibiotika, Eisenchelatoren, Chinin oder Chinidin sowie Lärmmengen durch Routineexperimente optimal eingestellt werden, darunter die Überwachung der Effektivität und die Titrierung auf den gewünschten Effekt durch die hier beschrie-

benen Methoden.

[0051] Wenn Methionin, dessen Analoge und Derivate oral verabreicht werden, sollten sie in einer Menge gegeben werden, die zu einem Spiegel im Blutserum führt, welcher dem durch die vorstehende durch parenterale Verabreichung erreichten Spiegel äquivalent ist. Solche effektiven oralen Dosen können vom Durchschnittsfachmann mit herkömmlichen Verfahren in vitro oder in vivo bestimmt werden, darunter diejenigen, die in "Remington's Pharmaceutical Sciences, 15. Auflage, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 1975, beschrieben sind.

## Behandlungsschema

[0052] In den verschiedenen Anwendungen der Erfindung kann die effektive Menge an Methionin, dessen Analogen und Derivaten vor, gleichzeitig mit oder nach der Verabreichung eines Schleifendiuretikums, Aminoglycosid-Antibiotikums, Eisenchelators, Chinin oder Chinidin, bzw. der Einwirkung von schädlichen Lärm auf den Patienten verabreicht werden. Auch Kombinationen dieser Zeiträume sind möglich. Die vorherige Verabreichung der effektiven Menge des Methionins, dessen Analogen oder Derivaten kann etwa 36 Stunden vor der Verabreichung eines Schleifendiuretikums, Aminoglycosid-Antibiotikums, Eisenchelators, Chinin oder Chinidin, bzw. der Einwirkung von schädlichem Lärm liegen. Bevorzugt kann die vorherige Verabreichung etwa 25 Stunden vor und die nachherige Verabreichung etwa 25 Stunden nach der Verabreichung eines Schleifendiuretikums, Aminoglycosid-Antibiotikums, Eisenchelators, von Chinin oder Chinidin, bzw. der Einwirkung von schädlichem Lärm liegen. Stärker bevorzugt kann die vorherige Verabreichung etwa 6 Stunden vor und die nachherige Verabreichung etwa 1 Stunde nach der Verabreichung eines Schleifendiuretikums etc. oder der Einwirkung von Lärm liegen. Noch stärker bevorzugt kann die vorherige Verabreichung von Methionin, dessen Analogen oder Derivaten innerhalb etwa einer Stunde vor und die nachherige Verabreichung innerhalb etwa einer Stunde nach der Verabreichung des Schleifendiuretikums etc. bzw. der Einwirkung von Lärm liegen. Am meisten bevorzugt kann die vorherige Verabreichung der effektiven Menge von Methionin, dessen Analogen oder Derivaten etwa eine halbe Stunde vor und die nachherige Verabreichung innerhalb etwa einer halben Stunde nach der Verabreichung des Schleifendiuretikums usw. oder der Einwirkung von Lärm liegen.

[0053] Schleifendiuretika können oral oder parenteral verabreicht werden, z. B. durch eine in der Technik bekannte langsame intravenöse Infusion oder durch lokale Injektion. Aminoglycosid-Antibiotika, Eisenchelatoren, Chinin und Chinidin können ebenfalls auf in der Technik übliche Weise und in den üblichen Dosen verabreicht werden. Methionin, dessen Analoge und Derivate können oral, parenteral durch intravenöse Injektion oder langsame Infusion bzw. intraperitoneal verabreicht werden.

[0054] Die schützende Wirkung der erfindungsgemäßen Schutzmittel kann gesteigert werden, indem man sie als Ergänzung während und/oder nach der Behandlung des Patienten mit Schleifendiuretika, Aminoglycosid-Antibiotika, Eisenchelatbildnern, Chinin oder Chinidin bzw. der Einwirkung von Lärm gibt. Somit können die hier beschriebenen Anwendungen außerdem die tägliche oder wöchentliche parenterale Verabreichung einer ergänzenden Menge des Schutzmittels im Bereich von etwa 0,1 mg/kg Körpergewicht bis zu etwa 500 mg/kg Körpergewicht, bevorzugt etwa 1 mg/kg Körpergewicht bis zu etwa 400 mg/kg Körpergewicht, stärker bevorzugt etwa 10 mg/kg Körpergewicht bis etwa 300 mg mg/kg Körpergewicht und am meisten bevorzugt etwa 1 mg/kg Körpergewicht bis etwa 100 mg/kg Körpergewicht umfassen. Eine bevorzugte Menge ist etwa 10 mg/kg Körpergewicht bis etwa 75 mg/kg Körpergewicht.

[0055] Täglich verabreichte orale oder parenterale Dosen können in den unteren der vorstehend aufgeführten Bereiche liegen. Wenn Tages- oder Wochendosen oral verabreicht werden, sollten Serumspiegel erreicht werden, die den durch Verabreichung der verschiedenen vorstehend beschriebenen parenteralen Dosen erreichten äquivalent sind.

[0056] Das ergänzende Methionin, dessen Analoge und Derivate können parenteral durch intravenöse Injektion oder langsame Infusion oder intraperitoneal verabreicht werden.

## Optimierung des Behandlungsschemas

[0057] Bei der erfindungsgemäßen Anwendung zur Prophylaxe oder Verringerung von Ototoxizität können verschieden Parameter für das Gehör und das Vestibulärsystem des Patienten durch in der Technik bekannte Verfahren getestet werden, um die Basiswerte vor der Behandlung festzulegen. Nach der Verabreichung des Schutzmittels können ototoxische Effekte durch herkömmliche Tests überwacht und die Ergebnisse mit denen vor der Behandlung verglichen werden, um festzüstellen, ob sich Veränderungen ergeben haben. Wenn eine Verschlechterung zu beobachten ist, können Menge und/oder Zeitpunkt der Verabreichung des Schutzmittels, das zusammen mit späteren Dosen des Schleifendiuretikums, Aminoglycosid-Antibiotikums, Eisenchelators, von Chinin oder Chinidin bzw. der Einwirkung von Lärm gegeben wird, so eingestellt werden, dass weitere ototoxische Veränderungen verringert oder verhindert werden, ohne die diuretische Wirkung des Schleifendiuretikums usw. zu beeinträchtigen.

[0058] Nach der vorstehenden Beschreibung der Erfindung liegt auf der Hand, dass sie auf verschiedene Weise abgewandelt werden kann. Solche Abwandlungen liegen jedoch ebenfalls im Rahmen der Erfindung, und alle Modifikationen und Äquivalente dieser Art, die für einen Fachmann offenkundig sind, fallen ebenfalls unter die folgenden Ansprüche.

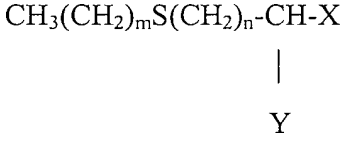
Bibliographie

[0059] Ugihara, K., Nakano, S., Koda, M., Tanaka, K., Fukuishi, N., und Gemba, M. (1987b) Stimulatory Effect of Cisplatin on Production of Lipid Peroxidation in Renal Tissues. Jpn. J. Pharmacol. 43, 247–252.
[0060] Verma, S., Stewart, D. J., Maroun, J. A., and Nair, R. C. (1990) A Randomized Phase II Study of Cisplatin Alone Versus Cisplatin Plus Disulfiram. Am. J. Clin. Oncol. 13 : 119.
[0061] Vermorken, J. B., Kapteijn, T. S., Hart, A. A. M. und Pinedo, H. M. (1983) Ototoxicity of Cis Diamminedichloroplatinum(II}: Influence of Dose, Schedule and Mode of Admnistration. Eur. J. Cancer Clin Oncol. 19(1), 53–58.
[0062] In der vorstehenden Beschreibung sollte jede Bezugnahme auf eine Behandlungsmethode als reine Veranschaulichung einer möglichen Verwendung oder möglicher Verwendungen der in den Ansprüchen aufgeführten Medikamente ausgelegt werden.

**Patentansprüche**

1. Verwendung von Methionin, eines Methioninanalogons oder -derivats oder einer Kombination derselben zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung zur Prävention oder Behandlung der Ototoxizität, die verursacht wird von:
(a) der Verabreichung eines Aminoglycosid-Antibiotikums, von Erythromycin oder Vancomycin an einen Menschen oder ein Tier als Patient;
(b) der Verabreichung eines Schleifendiuretikums an einen Menschen oder ein Tier als Patienten;
(c) die Verabreichung eines Eisenchelators an einen Menschen oder ein Tier als Patienten;
(d) die Verabreichung von Chinin oder Chinidin an einen Menschen oder ein Tier als Patienten; oder
(e) die Exposition eines menschlichen oder tierischen Patienten an Lärm in einem Maß und für eine ausreichende Zeit, um diese Ototoxizität zu verursachen.

2. Verwendung gemäß Anspruch 1, worin eine Verbindung mit der Strukturformel:



worin m eine ganze Zahl von 0 bis 3 ist, n eine ganze Zahl von 1 bis 3 ist, X = $-OR^1$, $-OCOR^1$, $-COOR^1$, -CHO, $CH(OR^1)_2$ oder $-CH_2OH$ ist, Y = $-NR^2R^3$ oder -OH ist; $R^1$ = H oder eine substituierte oder unsubstituierte, geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen ist; $R^2$ = H oder eine substituierte oder unsubstituierte, geradkettige oder verzweigte Acylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen ist; und $R^3$ = H oder eine substituierte oder unsubstituierte, geradkettige oder verzweigte Acylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen darstellt; oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz derselben zur Herstellung der pharmazeutischen Zubereitung verwendet wird.

3. Verwendung gemäß Anspruch 2, worin Methionin oder das Methioninanalogon oder -derivat in der D-, L-, oder DL-Form vorliegt.

4. Verwendung gemäß Anspruch 2, worin eine Verbindung, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus D-Methionin, L-Metionin, einer Mischung aus D-Methionin und L-Methionin, Methioninol, Hydroxymethionin, Ethionin, S-Adenosyl-L-methionin, einem pharmazeutisch annehmbaren Salz derselben und einer Kombination derselben, zur Herstellung der pharmazeutischen Zubereitung verwendet wird.

5. Verwendung gemäß Anspruch 2, worin D-Methionin zur Herstellung der pharmazeutischen Zubereitung verwendet wird.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen