

(19)



REPUBLIK
ÖSTERREICH
Patentamt

(10) Nummer: **AT 408 610 B**

(12)

PATENTCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 1879/98
(22) Anmeldetag: 11.11.1998
(42) Beginn der Patentdauer: 15.06.2001
(45) Ausgabetag: 25.01.2002

(51) Int. Cl.⁷: **A61K 35/78**

(56) Entgegenhaltungen:
US 5744187A CN 1110571A CN 1104451A
JP 8-131120A CN 1093594A

(73) Patentinhaber:
TCHIN LIOU DR.
A-1060 WIEN (AT).

(54) ZUSAMMENSETZUNG AUS PFLANZENEXTRAKTEN, INSBESONDERE ZUR VERWENDUNG BEI DER KREBSTHERAPIE

(57) Beschrieben wird eine Zusammensetzung, welche einen alkoholischen Ganoderma-Extrakt und wässrige Astragalus- und Coix-Extrakte umfasst, sowie Verfahren zu deren Herstellung.

AT 408 610 B

Die Erfindung betrifft eine Zusammensetzung aus Pflanzenextrakten, insbesondere zur Verwendung bei der Krebstherapie.

Krebs ist heute in der entwickelten Welt nach Erkrankungen des Kreislaufsystems die zweithäufigste Todesursache. Dabei ist Krebs ein allgemeiner Ausdruck für eine bösartige Neubildung (Tumor) und umfaßt sowohl maligne epitheliale Tumore (Karzinome) als auch maligne mesenchymale Tumore (Sarkome).

Bei der Krebstherapie werden seit langem etablierte Methoden verwendet, wie Operation, Strahlentherapie und Chemotherapie bzw. Kombinationen dieser Methoden, die allerdings mit schwerwiegenden Nebenwirkungen behaftet sind und die Patienten sehr beeinträchtigen können. Diese Methoden beruhen alle im wesentlichen auf dem Prinzip, dass der Tumor (der Krebsherd) möglichst vollständig aus dem Körper entfernt wird. Hierbei wird allerdings der Körper selbst, insbesondere die immunologischen Kapazitäten sowie die Durchblutungseigenschaften, stark beeinträchtigt, wodurch auf der Gegenseite die Neubildung oder das Wiederauftreten von Tumoren wiederum begünstigt wird.

In der traditionellen chinesischen Medizin wird demgegenüber getrachtet, möglichst das Selbstheilungspotential des menschlichen Körpers so zu unterstützen, dass Beeinträchtigungen, wie Tumorbildung bzw. Metastasierungen durch körpereigene Mechanismen unterbunden werden. Jedoch sind auch die traditionellen chinesischen Methoden vor allem bei fortgeschrittenem Tumorstadium oft unwirksam.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist daher, ein neues Präparat, das von den Grundprinzipien der traditionellen chinesischen Heilmethoden abgeleitet ist, zur Verfügung zu stellen, welches insbesondere bei der Behandlung von Tumoren eingesetzt werden kann.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß durch eine Zusammensetzung, die einen alkoholischen Ganoderma-Extrakt, einen wässrigen Astragalus-Extrakt und einen wässrigen Coix-Extrakt umfaßt, gelöst.

Es hat sich überraschenderweise gezeigt, dass durch die Kombination dieser drei Extrakte ein Tumorbekämpfungsmittel zur Verfügung gestellt werden kann, das selbst bei terminalen Krebspatienten noch eine erstaunliche Spontanreversion ermöglicht. Weiters kann das erfindungsgemäße Mittel im Rahmen von modernen Krebstherapien erfolgreich in Kombination mit etablierten Methoden kombiniert werden, so dass ein synergistischer Heilungseffekt auftritt.

Ganoderma, Astragalus und Coix sind fest in der traditionellen chinesischen Medizin verankert und werden seit Jahrtausenden für sich allein zu medizinischen Zwecken verwendet.

Ganoderma-Pilze (chinesisch: "Reishi"), wie z.B. Ganoderma lucidum, Ganoderma applanatum, Ganoderma tsugae, Ganoderma sinense, Ganoderma oregonense, Ganoderma brownii, gelten vor allem wegen ihrer langkettigen Polysaccharide und ihrer Triterpene als hervorragende Immunmodulatoren, indem sie die Interferonproduktion und die Produktion anderer Cytokine, wie TNF- α , IL-1 β und GM-CSF, stimulieren. So konnte gezeigt werden dass eine Polysaccharid-Präparation aus Ganoderma bei Makrophagen, die TNF- α -Ausscheidungen um das 3- bis 4-fache, und die IL-1 β - und GM-CSF-Ausscheidungen um zumindest das 2-fache erhöhen konnte. Extrakte aus Ganoderma weisen ACE- (Angiotensin Converting Enzyme) inhibierende Eigenschaften auf, verleihen Allergie mildernde Eigenschaften und sind in der Lage, Lebererkrankungen zu kurieren. Auf Grund ihrer immunstimulierenden Eigenschaften wurden Ganoderma-Extrakte zuletzt auch zur Behandlung von HIV-Infektionen und bereits im Rahmen von Krebstherapien eingesetzt.

Es wird angenommen, dass die Kombination aus Hemizellulose, Polysacchariden, Polysaccharid-Peptide, Nucleoside, Triterpenoide, Komplexe, Stärken und anderen Metaboliten aus Ganoderma für die besondere Wirkung auf das menschliche Immunsystem, wie auch für den Transport von Nährstoffen und Sauerstoff, sowie eine ausgeglichene Hormonbilanz verantwortlich sind.

Auch Astragalus (chinesisch: "Huang Chi") ist in der traditionellen chinesischen Kräutermedizin verankert und als Immunstimulans bekannt. Es wurden von Wissenschaftlern bereits eine Reihe von aktiven Wirkstoffen aus Astragalus gewonnen, wie z.B. Bioflavanoide, Choline und spezielle Polysaccharide, wie z.B. Astragalan B, welches zumindest im Tierversuch sich als wirksam bei der Kontrolle bakterieller Infektionen und beim Schutz des menschlichen Körpers gegen eine Reihe von Toxinen herausgestellt hat. Astragalan B scheint durch Bindung an Cholesterin an der äußeren Membran von Viren, deren Abwehr zu destabilisieren und zu dem körpereigenen Immunsystem bei der Bekämpfung der geschwächten Viren zu helfen. Auch Astragalus-Extrakte

erhöhen die Interferon-Produktion sowie die NK- und T-Zellfunktion, wobei die vorteilhafte Wirkung von Astragalus-Extrakten bei Hepatitis, AIDS und Krebserkrankungen schon gezeigt worden ist, sowie die unterstützende Wirkung für periphere, vaskuläre Erkrankungen und periphere Zirkulation.

Auch eine Beschleunigung der Wundheilung wurde für Astragalus gefunden.

5 Coix, insbesondere Coix Lachryma-jobi (auch Hiobsträne oder Tränengras genannt), gehört zu den Gräsern (Familie der Poaceae). Auch von Coix, insbesondere von Coix-Samen, ist eine heilende immunstimulierende Wirkung bekannt. Eine besondere Rolle kommt Coix in der traditionellen chinesischen Medizin bei Entgiftungsbehandlungen (Milz), Feuchtigkeitsreduktion, Durchfallsbekämpfung und Eiterentfernung (z.B. Wundbehandlung) zu. Es zeigte sich, dass mit Coix-Extrakten
10 im Tierversuch (an Mäusen) Krebszellen (Leukämie) stasiert und abgetötet werden können, wobei auch toxologische Unbedenklichkeit festgestellt wurde (Körpergewicht, Blutbild, Knochenmarkbild, Leber- und Nierenfunktion sowie EKG blieben unverändert).

Obwohl, wie erwähnt, sämtliche Komponenten der erfindungsgemäßen Zusammensetzung an sich bekannt sind, ist deren Kombination und die durch diese Kombination erzielte synergistische
15 Wirkung, vor allem bei der Antitumorthherapie, völlig neu und überraschend. Während die einzelnen Extrakte für sich zwar grundsätzlich ihre positiven, immunstimulierenden Wirkungen auch bei der Tumorthherapie zeigten, war mit den Einzelextrakten bislang keine wirkliche Heilung von Patienten möglich. Es zeigte sich im Rahmen der vorliegenden Erfindung, dass diese prinzipiell anerkannten positiven Wirkungen auf das menschliche Immunsystem durch die vorliegende Kombination in
20 synergistischer Weise bei der Tumorbehandlung auch bei Patienten im terminalen Stadium sehr effektiv ist, so dass vielversprechende Ergebnisse erzielt werden können.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Zusammensetzung umfasst das Extraktgemisch weiters einen wässrigen Moschusextrakt. Auch Moschus ist für sich
25 alleine in der traditionellen chinesischen Medizin sehr verbreitet. Es ist aber als überraschend anzusehen, dass im erfindungsgemäßen Präparat durch die Anwesenheit von drei bzw. vier Extrakten aus verschiedenen Heilpflanzen (mit unterschiedlichen Wirkstoffen und Wirkstoffgemischen) die Wirkungen dieser Extrakte nicht interferieren oder sich gegenseitig aufheben.

Vorzugsweise enthält das erfindungsgemäße Präparat weiters Ethanol, wobei bevorzugt für
medizinische Zwecke geeignetes Ethanol eingesetzt werden kann.

30 Vorzugsweise liegt die erfindungsgemäße Zusammensetzung in flüssiger Form vor und ist frei von unlöslichen Bestandteilen. Die unlöslichen Bestandteile, die nach der Extraktion noch vorhanden sind, können beispielsweise mit Filtration, Dekantierung und ähnlichen an sich bekannten Maßnahmen abgetrennt werden. Die Zusammensetzung kann auch in getrockneter Form zur
Verfügung gestellt werden, beispielsweise als Lyophilisat.

35 Da die erfindungsgemäße Zusammensetzung vorwiegend im medizinischen Bereich zum Einsatz kommt, umfasst sie bevorzugterweise weiters ein oder mehrere pharmazeutische Hilfskomponenten, wie Stabilisatoren und Konservierungsmittel.

Bevorzugterweise wird die erfindungsgemäße Zusammensetzung intravenös oder intramuskulär
40 verabreicht, weshalb sie gemäß einer besonderen Ausführungsform speziell für die intravenöse oder intramuskuläre Verabreichung geeignete Form hergerichtet wird.

Bevorzugterweise werden bei der erfindungsgemäßen Zusammensetzung der Ganoderma-Extrakt, der Astragalus-Extrakt und der Coix-Extrakt in einem Volumenverhältnis von 1-10 Volumseinheiten
45 Ganoderma-Extrakt, 1-20 Volumseinheiten Astragalus-Extrakt und 1-30 Volumseinheiten Coix-Extrakt, bezogen auf den unmittelbar erhaltenen Extrakt, vorgesehen. Unter "unmittelbar erhaltenem Extrakt" wird der Primär-Extrakt, der von Ganoderma, Astragalus und Coix unmittelbar abgetrennt wird, verstanden.

Besonders bevorzugt ist ein Volumsverhältnis von 1-1,5 Volumseinheiten Ganoderma-Extrakt, 2-3
Volumseinheiten Astragalus-Extrakt und 5,5-7 Volumseinheiten Coix-Extrakt, wiederum bezogen jeweils auf den unmittelbar erhaltenen Extrakt.

50 Die erfindungsgemäße Zusammensetzung wird vorwiegend als Arzneimittel verwendet. Sie erfüllt alle Voraussetzungen des "Wörterbuches für traditionelle chinesische Medizin" (1985) und genügt daher den dort verlangten Qualitätskriterien. Gemäß einem besonderen Aspekt der vorliegenden Erfindung wird die erfindungsgemäße Zusammensetzung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krebs, insbesondere von Lungenkrebs, Brustkrebs, Krebs der Verdauungsorgane und Leukämie, verwendet. Hierbei kann sie sowohl alleine oder gemäß einer bevor-
55

zugten Ausführungsform zur Unterstützung einer Strahlen- oder Chemotherapie bzw. in Kombination mit operativen Maßnahmen verwendet werden.

Gemäß einem weiteren Aspekt betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Zusammensetzung, bei welchem Ganoderma, Astragalus und Coix, getrennt und in gegebenenfalls getrockneter und zerkleinerter Form, mit 1 bis 5 Volumen, vorzugsweise 1,5 bis 3 Volumen an Extraktionsmittel behandelt werden, wobei Ganoderma mit einer ethanolischen und Astragalus und Coix mit einer wässrigen Lösung extrahiert werden, die unmittelbar erhaltenen Extrakte konzentriert werden und die konzentrierten Extrakte, gegebenenfalls unter Zugabe einer ethanolischen Lösung, zusammengemischt werden.

Bevorzugterweise wird die erhaltene Extrakt-Mischung für eine Zeitdauer von mindestens 16 Stunden bei einer Temperatur von unter 15°C, insbesondere bei 3 bis 10°C, inkubiert und gegebenenfalls konzentriert, abdekantiert und sterilisiert.

Die Extraktion der einzelnen Extrakte kann mit den traditionellen Verfahren der chinesischen Medizin durchgeführt werden. Erfindungsgemäß bevorzugt wird die Behandlung mit dem Extraktionsmittel bei einer Temperatur von über 50°C, vorzugsweise bei 60 bis 95°C, und während einer Zeitdauer von mehr als 5 min, vorzugsweise zwischen 15 und 90 min, durchgeführt.

Die wässrige Extraktionslösung kann bevorzugterweise destilliertes Wasser, ein isotonischer Puffer oder eine pharmazeutisch geeignete Pufferlösung sein, wobei allerdings Variationen im Puffersystem oder im Salzgehalt möglich sind. Die ethanolische Extraktionslösung weist vorzugsweise mehr als 40 % Ethanol (in z.B. destilliertem Wasser) auf, wobei Ethanol-Konzentrationen zwischen 60 und 80 % besonders geeignet sind.

Obwohl mit einer einmaligen Extraktion bereits die wesentlichen, für die erfindungsgemäßen Wirkungen verantwortlichen Komponenten aus Ganoderma, Astragalus und Coix herausgelöst werden können, wird die Extraktion bevorzugterweise mehr als einmal, vorzugsweise zwei- bis viermal, durchgeführt und die bei der wiederholten Extraktion erhaltenen Extrakte vereinigt.

Die Erfindung wird an Hand der nachfolgenden Beispiele, auf die sie jedoch nicht beschränkt ist, näher erläutert.

Beispiel 1: Herstellung des erfindungsgemäßen Mittels

Ganoderma wird durch Extraktion mit 60 bis 80 %igem Ethanol in einem Gewichts/Volumenverhältnis von 1 : 1,6 - 2,4 und bei einer Temperatur von 60 bis 95°C während 15 bis 90 min extrahiert. Die flüssige Phase wird abgeschieden und auf das 10- bis 25-fache konzentriert.

Astragalus wird mit destilliertem Wasser im Gewichts/Volumenverhältnis von 1 : 2,8 - 3,6 während einer Zeitdauer von 15 bis 90 min bei 60 bis 95°C extrahiert. Anschließend wird die flüssige Phase separiert und auf das 20- bis 35-fache konzentriert.

Der Coix-Extrakt wird durch Extraktion mit destilliertem Wasser im Gewichts/Volumsverhältnis von 1 : 2,8 - 3,4 während einer Zeitdauer von 10 bis 90 min bei 60 bis 95°C und anschließendem Abtrennen der flüssigen Phase gewonnen. Der primäre Extrakt wird auf das 14- bis 20-fache konzentriert.

Die konzentrierten Extrakte werden dann gemischt (Ganoderma-Extrakt: etwa 10 bis 15 %; Astragalus-Extrakt: etwa 20 bis 30 %; Coix-Extrakt: etwa 55 bis 70 %) und mit 94 bis 96 % Ethanol im Gewichts/Volumenverhältnis von 1 : 4,5 - 5,5 gemischt.

Falls auch ein Moschus-Extrakt vorgesehen werden soll, wird Moschus-Material mindestens 10 min im Gewichts/Volumsverhältnis von 1 : 3,5 - 5,5 mit destilliertem Wasser bei Raumtemperatur extrahiert und dann bei 60 bis 95°C zu einem farblosen Konzentrat destilliert.

Im Anschluß wird das Gemisch über Nacht stehengelassen (mindestens 16 h) und zwar gekühlt, d.h. bei einer Temperatur von etwa 3 bis 10°C.

Anschließend werden noch vorhandene Feststoffe durch Dekantieren oder Filtrieren entfernt und die Rückstands-freie Flüssigkeit um das 15- bis 20-fache konzentriert. Dann wird ein Moschus-Extrakt, der durch 10-minütige Extraktion von Moschus mit destilliertem Wasser im Gewichts/Volumsverhältnis von 1 : 3,5 - 5,5 bei Raumtemperatur und nachfolgendem Destillieren bei 60 bis 95°C als farbloses Konzentrat erhalten werden kann, sowie destilliertes Wasser im Verhältnis von 0,6 - 1,2 : 2 zum Volumen der gemischten Extrakte zugefügt.

Im Anschluß daran wird die erhaltene Lösung sterilisiert und 48 h gekühlt (zwischen 1 und

11°C) stehengelassen.

Es zeigte sich, dass der Schwermetallgehalt im gesamten Präparat sehr niedrig ist. So liegt der Gehalt an Blei bei weniger als 5,0 ppm, von Cadmium bei weniger als 0,2 ppm und von Quecksilber bei weniger als 0,1 ppm.

5

Beispiel 2: Verabreichung der erfindungsgemäßen Zusammensetzung

Das in Beispiel 1 erhaltene Gemisch wird zu einer intramuskulär oder intravenös verabreichbaren Zusammensetzung entkonfektioniert und dem Patienten 1- bis 2-mal innerhalb von 24 h in einer Dosis von 1 bis 2 ml intramuskulär eingeführt. Die intravenöse Verabreichung erfolgt in Form einer 5 bis 10 %igen Lösung (enthaltend 5 bis 10 % Glukose).

10

Beispiel 3: Versuchsreihe:

In einer klinischen Versuchsreihe wurden Krebspatienten mit Tumoren an Lunge, Brust, Verdauungsorganen sowie Leukämiepatienten mit der erfindungsgemäßen Zusammensetzung in Kombination mit den klassischen Behandlungsmethoden Operation sowie Strahlen- und Chemotherapie behandelt.

15

Es zeigte sich, dass bei der Mehrzahl der Patienten die Krebszellen bei der Behandlung kein weiteres Wachstum mehr erfuhren und keine Metastasen bildeten. Es zeigte sich auch, dass die Heilwirkung der Strahlen- und Chemotherapie verstärkt wurde und deren Nebenwirkungen verringert werden.

20

Es zeigte sich auch, dass die Heilwirkung gegenüber der Vergleichsgruppe (nur Strahlen- und Chemotherapie) deutlich verbessert ist. So betrug die gesamte Wirkungsrate 95,6 % (die Wirkungsrate errechnet sich aufgrund der Anzahl der Patienten, die auf die Behandlung anspricht und z.B. eine verlangsamende Wirkung auf das Tumorstadium oder die Metastasenbildung aufweist), und die klinische Heilungsrate 65,6 % (die klinische Heilungsrate definiert den prozentuellen Anteil der Patienten, die ein vollständiges Verschwinden der Tumorzellen zeigen und demzufolge auch länger als 6 Monate überleben), wohingegen in der Vergleichsgruppe 8 von 10 Patienten innerhalb von 6 Monaten verstarben.

30

TABELLE

Patienten mit Lungenkrebs (LK), Brustkrebs (BK), Krebs an Verdauungsorganen (VK), Leukämie (LE) und durch virale Infektion bedingte Krebserkrankungen (IK)

35

	LK	BK	VK	LE	IK
Gesamtzahl an Patienten:	358	165	247	50	180*
Vergleichsgruppe Strahlen- und Chemotherapie:	10	-	-	-	-
Klinische Heilungsrate Vergleichsgruppe:	0 (0%)	-	-	-	-
- Erfindungsgemäße Behandlung	256 (91,2%)	107 (64,8%)	111 (44,8%)	26 (52%)	156 (87,8%)
Wirkungsrate Vergleichsgruppe:	2 (20%)	-	-	-	-
- Erfindungsgemäße Behandlung	358 (100%)	149 (90,3%)	222 (89,9%)	47 (94%)	180 (100%)

40

45

50

* davon 78 Patienten mit Genmutation

55

PATENTANSPRÜCHE:

1. Zusammensetzung, dadurch gekennzeichnet, dass sie
 - einen alkoholischen Ganoderma-Extrakt,
 - einen wässerigen Astragalus-Extrakt und
 - einen wässerigen Coix-Extrakt umfasst.
2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie weiters einen wässerigen Moschus-Extrakt umfasst.
3. Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass sie weiters Ethanol enthält.
4. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass sie in flüssiger Form vorliegt und frei von unlöslichen Bestandteilen ist.
5. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass sie weiters ein oder mehrere pharmazeutische Hilfskomponenten wie Stabilisatoren und Konservierungsmittel, umfaßt.
6. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass sie in intravenös oder intramuskulär verabreichbarer Form vorliegt.
7. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass der Ganoderma-Extrakt, der Astragalus-Extrakt und der Coix-Extrakt in einem Volumsverhältnis von 1-10 Volumseinheiten Ganoderma-Extrakt, 1-20 Volumseinheiten Astragalus-Extrakt und 1-30 Volumseinheiten Coix-Extrakt, bezogen jeweils auf den unmittelbar erhaltenen Extrakt, vorliegen.
8. Zusammensetzung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass der Ganoderma-Extrakt, der Astragalus-Extrakt und der Coix-Extrakt in einem Volumsverhältnis von 1-1,5 : 2-3 : 5,5-7, vorliegen.
9. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 8 als Arzneimittel.
10. Verwendung einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krebs, insbesondere von Lungenkrebs, Brustkrebs, Krebs der Verdauungsorgane und Leukämie.
11. Verwendung einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Unterstützung einer Strahlen- oder Chemotherapie.
12. Verfahren zur Herstellung einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass Ganoderma, Astragalus und Coix, getrennt und in gegebenenfalls getrockneter und zerkleinerter Form, mit 1 bis 5-fachen Volumen, vorzugsweise 1,5 bis 3-fachen Volumen, an Extraktionsmittel behandelt werden, wobei Ganoderma mit einer ethanolischen und Astragalus und Coix mit einer wässerigen Lösung extrahiert werden, die unmittelbar erhaltenen Extrakte konzentriert werden und die konzentrierten Extrakte, gegebenenfalls unter Zugabe einer ethanolischen Lösung, zusammengemischt werden.
13. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass die erhaltene Extrakt-Mischung für eine Zeitdauer von mindestens 16 Stunden bei einer Temperatur von unter 15°C, insbesondere bei 3 bis 10°C, inkubiert und gegebenenfalls konzentriert, abdekantiert und sterilisiert wird.
14. Verfahren nach Anspruch 12 oder 13, dadurch gekennzeichnet, dass die Behandlung mit dem Extraktionsmittel bei einer Temperatur von über 50°C, vorzugsweise bei 60 bis 95°C, und während einer Zeitdauer von mehr als 5 min, vorzugsweise zwischen 15 und 90 min, erfolgt.
15. Verfahren nach einem der Ansprüche 12 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass die Behandlung mit dem Extraktionsmittel mehr als einmal, vorzugsweise 2- bis 4-mal, durchgeführt wird und die bei der wiederholten Extraktion erhaltenen Extrakte vereinigt werden.

KEINE ZEICHNUNG