(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
5. Dezember 2002 (05.12.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/096218 A2

(51) Internationale Patentklassifikation[7]: A23L

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/05864

(22) Internationales Anmeldedatum:
28. Mai 2002 (28.05.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 25 901.8 28. Mai 2001 (28.05.2001) DE

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US)*: **BASF AKTIENGESELLSCHAFT** [DE/DE]; 67056 Ludwigshafen (DE).

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: **KRÄMER, Klaus** [DE/DE]; Daniel-Knobloch-Str. 4, 76829 Landau (DE). **GRUNE, Tilman** [DE/DE]; Heinersdorfer Str. 10, 12209 Berlin (DE). **SIEMS, Werner, G.** [DE/DE]; Crusiusstr. 5, 38690 Vienenburg (DE).

(74) Anwälte: **REITSTÖTTER, Kinzebach** usw.; Sternwartstrasse 4, 81679 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten *(national)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten *(regional)*: ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:
— *ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts*

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) **Title:** COMBINATION OF LIPOIC ACIDS, CARNITINES, AND CREATINES IN FOOD AND PHARMACEUTICALS

(54) **Bezeichnung:** KOMBINATION VON LIPONSÄUREN, CARNITINEN UND KREATINEN IN LEBENS- UND ARZNEIMITTELN

(57) **Abstract:** The invention relates to the use of at least one lipoic acid, a physiologically acceptable derivative or salt thereof, at least one carnitine, a physiologically acceptable derivative or salt thereof, and at least one creatine, and a physiologically acceptable derivative or salt thereof, for supplementing food, in functional foods and for therapeutic purposes, i.e. especially for treating certain disorders associated with oxidative processes. The invention also relates to agents having a corresponding combination of active ingredients, and agents in the form of commercial packages having corresponding combination preparations or monopreparations for combined use.

(57) **Zusammenfassung:** Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung wenigstens einer Liponsäure, eines physiologisch akzeptablen Derivates oder Salzes davon; wenigstens eines Carnitins, eines physiologisch akzeptablen Derivates oder Salzes davon; und wenigstens eines Kreatins, eines physiologisch akzeptablen Derivates oder Salzes davon, zur Nahrungsergänzung, in funktionalen Lebensmitteln (functional foods) und zu therapeutischen Zwecken, nämlich insbesondere zur Behandlung bestimmter, mit oxidativen Prozessen einhergehender Störungen. Beschrieben werden auch Mittel mit einer entsprechenden Wirkstoffkombination sowie Mittel in Form von Handelspackungen mit entsprechenden Kombinationspräparaten oder Monopräparaten zur kombinierten Anwendung.

WO 02/096218 A2

Kombination von Liponsäuren, Carnitinen und Kreatinen in Lebens- und Arzneimitteln.

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Liponsäuren, Carnitinen und Kreatinen zur Nahrungsergänzung, in funktionalen Lebensmitteln (functional foods) und zu therapeutischen Zwecken, Mittel mit einer entsprechenden Wirkstoffkombination sowie Mittel in Form von Handelspackungen mit entsprechenden Kombinationspräparaten oder Monopräparaten zur kombinierten Anwendung.

Insbesondere aerobe Organismen sind zeitlebens oxidativem Stress ausgesetzt. Sowohl endogene als auch exogene Faktoren führen zur permanenten Entstehung freier Radikale, vor allem in Form reaktiver Sauerstoffspezies. Ohne einen entsprechenden antioxidativen Schutz hätten die mit der Reaktion der freien Radikale einhergehenden Schäden an Zellbestandteilen und zellulären Strukturen alsbald den Tod der Zelle zur Folge.

Wenngleich der Organismus in der Lage ist, den größten Teil an oxidativen Schäden zu vermeiden, scheint der sehr komplexe und in jeder einzelnen Zelle aus mehreren hundert Komponenten bestehende antioxidative Schutz nicht lückenlos zu sein. Stattdessen ist davon auszugehen, dass mit zunehmendem Lebensalter oxidative Schäden akkumulieren, was Anlaß zu der Annahme gab, dass dies ein wesentlicher, wenn nicht der entscheidende Faktor des Alterungsprozesses sei. Diese sogenannte "free radical theory of ageing" wird heutzutage von vielen Wissenschaftlern vertreten und ist Gegenstand intensivster Untersuchungen (vgl. Harman D., J. Gerontol. 2 (1956) 298-300; Beckmann K. B. und Ames B. N., Physiol. Rev. 78 (1998) 547-581).

Eine besondere Rolle spielen in diesem Zusammenhang die Mitochondrien. So scheinen mehrere mitochondriale Funktionen mit zunehmendem Alter abzunehmen. Experimentell konnte ein Absinken des mitochondrialen Membranpotentials, eine Größenzunahme der Mitochondrien und vor allem eine verstärkte Erzeugung reaktiver Sauerstoffspezies wie Superoxid-Radikale oder Wasserstoffperoxid und die wiederum daraus entstehenden Hydroxyl-Radikale, festgestellt werden (Ames B.N. et al., Biochimica Biophysica Acta 1271 (1995) 165-170; Hagen T. M., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94 (1997) 3064-3069; Sastre J., et al., Hepatology 24 (1996)

1199-1205).

Zahlreiche Studien haben sich daher mit den Auswirkungen einer supplementierenden Gabe von Antioxidantien zur Unterstützung des antioxidativen Schutzes von Organismen beschäftigt. In der überwiegenden Anzahl aller Fälle waren die Ergebnisse allerdings enttäuschend. In großangelegten klinischen Studien zur Verminderung des Krebsrisikos erwiesen sich α-Tocopherol, β-Caroten und Retinol als unwirksam (vgl. Beckmann K. B. ibid).

Zu mitochondrial aktiven Antioxidantien gehören beispielsweise Vitamine, insbesondere C und E, Glutathion und auch Liponsäure.

Als Coenzym bei der oxidativen Decarboxylierung von α-Ketosäuren findet man Liponsäure in nahezu jeder Zelle eines Organismus. Antiphlogistische, analgetische und cytoprotektive Eigenschaften wie auch ihre antioxidative Wirkung machen die Liponsäure zu einem interessanten Wirkstoff für Pharmazie, Kosmetik, Ernährungswissenschaft und angrenzende Gebiete (Biothiols in Health and Disease, Herausgeber Packer L. und Cadenas E., Marcel Dekker Inc., New York, Basel, Hongkong). So wird über verschiedene Studien an diabetischen Patienten berichtet, bei denen die Verabreichung von Liponsäure Wirkung zeigte (z.B. Jacob et al., in Free Radical Biology & Medicine, Vol. 27, Nos. 3/4 (1999) 309-314, und BioFactors 10 (1999) 169-174). Auch berichteten Stoll et al. in Pharmacology Biochemistry and Behavior, Vol. 46, S. 799-805 (1993) und in Ann. NY Acad. Sci., Vol. 717, S. 122-128 (1994), daß Liponsäure das Langzeitgedächtnis alter Mäuse bzw. kognitive Fähigkeiten von Nagern verbessern kann. Han D. et al. in American Journal of Physiology 273: R 1771-1778 (1997) postulieren einen Liponsäure-vermittelten Schutz gegen die Glutamat-induzierte Depletion von intrazellulärem Glutathion und versuchen damit eine mechanistische Erklärung für die in Ischämie-Modellen an Ratten beobachtete neuroprotektive Wirkungen von Liponsäure zu geben. Hagen T. M. et al., in FASEB J. 13, 411-418 (1999) beobachteten an Ratten eine Verbesserung der mitochondrialen Funktion nach oraler Gabe von (R)-α-Liponsäure.

In Deutschland sind Liponsäure-haltige Präparate derzeit zur Behandlung von Mißempfindungen bei diabetischer Polyneurapathie gelistet. Formulierungen fester Salze von Liponsäure werden in der US-A-5,990,152 vorgeschlagen. Die US-A-5,994,393 betrifft eine weitere Modifikation von Liponsäure. Brauchbare Liponsäure-Analoga werden in der WO 99/45922 vorgeschlagen. Kombinationen von

Liponsäure und Vitaminen zur Herstellung von Arzneimitteln werden in der EP 0 572 922 A1 beschrieben.

In US 6,080,788 wird eine Kombination aus L-Carnitin, Coenzym Q10 (Ubichinon) und Taurin zur Nahrungsergänzung vorgeschlagen. Es handelt sich hierbei durchweg um Metabolite, die Schlüsselfunktionen im Stoffwechsel der Mitochondrien besitzen.

Carnitin spielt eine wesentliche Rolle beim Transport von C12-C18-Fettsäuren über die äußere und innere mitochondriale Membran. Ein Carnitin-Mangel führt zu vielfältigen Funktionsstörungen, die in der Regel durch exogen zugeführtes Carnitin behoben werden können. Ebenso werden verminderte Carnitin-Spiegel bei einer Reihe von Erkrankungen beobachtet, beispielsweise Enzephalopathien, Kardiomyopathien und Muskelschwächen.

In WO 98/57627 wird vorgeschlagen, die Stoffwechselrate gealteter Zellen dadurch zu erhöhen, daß man einem Säuger täglich etwa wenigstens 10 mg/kg eines Carnitins und wenigstens etwa 10 mg/kg eines mitochondrial aktiven Antioxidans verabreicht. Auch die in WO 00/11968 angegebenen Acetyl-L-Carnitin und α-Liponsäure enthaltenden Zusammensetzungen sollen zur vorbeugenden und therapeutischen Behandlung einer Reihe durch freie Radikale induzierter Veränderungen und pathologischer Zustände brauchbar sein.

Ebenfalls am Energiestoffwechsel beteiligt ist das Kreatin, das in Form von Kreatinphosphat ein Reservoir sehr energiereicher Phosphatgruppen im Wirbeltiermuskel bildet.

Aufbauend auf der Erkenntnis, dass das Kreatinkinase-System direkt mit der Kontrolle des Blutglukosespiegels in Tieren in Zusammenhang steht, schlägt die US 6,075,031 vor, Kreatin, Kreatinphosphat oder Verbindungen, die eine oder mehrere der strukturellen oder funktionellen Komponenten des Kreatinkinase/Kreatinphosphat-Systems modulieren, zu verwenden, um Erkrankungen des diabetischen Formenkreises zu behandeln.

γ-Butyrobetain, auch Actinin genannt, wird im Säugerorganismus zu Carnitin umgesetzt und soll gemäß US 5,859,056 zur Behandlung cardiovaskulärer Erkrankungen brauchbar sein.

Als Nahrungsergänzung werden Liponsäure und Kreatin bzw. Kreatinderivate enthaltende Zusammensetzungen insbesondere zur Steigerung der Leistungsfähigkeit und des Muskelaufbaus von Athleten angegeben (US 6,136,339). Auch das in US 5,994,581 beschriebene

Salz zwischen Carnitin und Kreatin wird zur Erhöhung von Energiereserven und Stoffwechselraten vorgeschlagen.

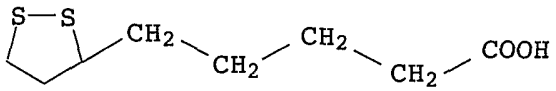
Es wurde nun gefunden, daß bestimmte kombinierte Anwendungen von Liponsäuren, Carnitinen und Kreatinen eine überraschend effektive Behandlungsmöglichkeit einer Vielzahl von Störungen eröffnen, die mit oxidativem Stress und damit einhergehenden metabolischen Ausfallerscheinungen in Zusammenhang stehen, und damit eine ideale Nahrungsergänzung darstellen, Lebensmitteln einen positiven Einfluss auf die Gesundheit verleihen und einen hohen therapeutischen Wert besitzen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher die Verwendung wenigstens einer Liponsäure, physiologisch akzeptabler Derivate oder Salze davon; wenigstens eines Carnitins, physiologisch akzeptabler Derivate oder Salze davon; und wenigstens eines Kreatins, physiologisch akzeptabler Derivate oder Salze davon, zur Nahrungsergänzung, in funktionalen Lebensmitteln (functional foods) und zu therapeutischen Zwecken.

Die erfindungsgemäße Verwendung stellt eine Kombinationsanwendung dar, d.h. die Verwendung wenigstens einer Liponsäure, physiologisch akzeptabler Derivate oder Salze davon - im folgenden zwecks Vereinfachung auch als "Liponsäurekomponente" bezeichnet -, die Verwendung wenigstens eines Carnitins, physiologisch akzeptabler Derivate oder Salze davon - im folgenden zwecks Vereinfachung auch als "Carnitin-Komponente" bezeichnet - und die Verwendung wenigstens eines Kreatins, physiologisch akzeptabler Derivate oder Salze davon - im folgenden zwecks Vereinfachung auch als "Kreatin-Komponente" bezeichnet - erfolgt in einem dem Zweck angemessenen Zusammenhang, insbesondere mit Blick auf optimale Wirksamkeit. So können die Liponsäure-Komponente, die Carnitin-Komponente und die Kreatin-Komponente prinzipiell gemeinsam in einer Formulierung oder getrennt in wenigstens zwei oder drei verschiedenen Formulierungen verabreicht werden. Die Verabreichung getrennter Formulierungen beinhaltet sowohl die gleichzeitige, d.h. zu im Wesentlichen gleichen Zeitpunkten erfolgende oder unmittelbar aufeinanderfolgende, Verabreichung, als auch die zeitlich beabstandete, d.h. zu unterschiedlichen Zeitpunkten erfolgende, Verabreichung. Eine besondere Ausführungsform der zeitlich beabstandeten Verabreichung wird durch die abwechselnde Verabreichung der Komponenten, beispielsweise mit einem Früh/Spät-Tagesrhythmus, realisiert. Bevorzugt ist die gleichzeitige Applikation.

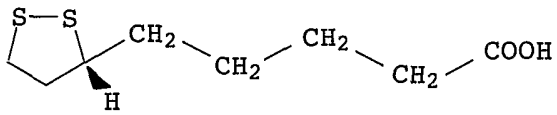
Somit betrifft die vorliegende Erfindung sowohl die Verwendung wenigstens einer Liponsäure, physiologisch akzeptabler Derivate oder Salze davon, die Verwendung wenigstens eines Carnitins, physiologisch akzeptabler Derivate oder Salze davon als auch die Verwendung wenigstens eines Kreatins, physiologisch akzeptabler Derivate oder Salze davon, zur Carnitin- und Kreatin- bzw. Liponsäure- und Kreatin- bzw. Liponsäure- und Carnitin-unterstützten Anwendung. In diesem Sinne sind Gegenstand der Erfindung Mittel, die auf einer Kombination i) wenigstens einer Liponsäure, physiologisch akzeptabler Derivate oder Salze davon; ii) wenigstens eines Carnitins, physiologisch akzeptabler Derivate oder Salze davon; und iii) wenigstens eines Kreatins, physiologisch akzeptabler Derivate oder Salze davon, sowie gegebenenfalls weiteren Wirkstoffen basieren, wobei die Wirkstoffkomponenten, insbesondere die Komponenten i), ii) und iii), gemeinsam oder getrennt formuliert sein können.

Der Begriff "Liponsäure" bezeichnet erfindungsgemäß 5-(1,2-Dithiolan-3-yl)valeriansäure, auch Thioctsäure, Thioctansäure oder Thioctinsäure genannt, der Formel I



I

die unter diese Formel fallenden optischen Isomere sowohl als Gemische, z.B. Racemate, als auch in Reinform, z.B. R- oder S-Enantiomere, eingeschlossen. Das bevorzugte Isomer ist die (R)-5-(1,2-Dithiolan-3-yl)valeriansäure der Formel II



II

Bevorzugt sind Liponsäure-Gemische mit einem (R)-Enantiomeren-Überschuß (ee) von mindestens 40%. Vorzugsweise liegt der (R)-Enantiomeren-Überschuß bei mindestens 80%, insbesondere mindestens bei 98%.

Der Enantiomeren-Überschuß (enantiomeric excess, ee) ergibt sich dabei nach folgender Formel: ee[%] = (R-S)/(R+S) x 100. R und S sind die Deskriptoren des CIP-Systems für die beiden Enantiomeren und geben die absolute Konfiguration am asymmetrischen C(5)-Atom wieder. Die enantiomerenreine Verbindung (ee = 100%) wird auch als homochirale Verbindung bezeichnet.

Zu Liponsäurederivaten gehören insbesondere Synthesevorstufen und Metabolite der Liponsäure, also vor allem Dihydroliponsäure. Als weitere Metabolite sind Liponamid, Lipoyllysin, Di-6,8-bis-norli-

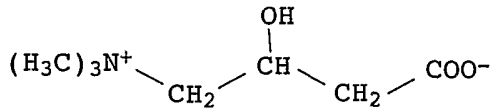
ponsäure und Tetranorliponsäure zu nennen. Weitere geeignete Liponsäurederivate sind beispielsweise die in der WO 99/45922 als Liponsäure-Analoga der Formel (I) beschriebenen Ester, Thioester und Amide von Liponsäure mit Aminoalkoholen, Aminothiolen bzw. Diaminen, welche durch Bezugnahme Teil der vorliegenden Anmeldung sind. Den Ausführungen zur Liponsäure entsprechend gehören auch die jeweiligen optischen Isomere der Derivate dazu.

Die physiologisch akzeptablen Salze von Liponsäuren bzw. Liponsäurederivaten sind im vorliegenden Fall bevorzugt Basenadditionssalze.

Zu den Basenadditionssalzen zählen Salze mit anorganischen Basen, beispielsweise Metallhydroxiden bzw. -carbonaten von Alkali-, Erdalkali- oder Übergangsmetallen, oder mit organischen Basen, beispielsweise Ammoniak, basischen Aminosäuren, wie Arginin und Lysin, Aminen, z.B. Methylamin, Dimethylamin, Trimethylamin, Triethylamin, Ethylamin, Diethylamin, Ethylendiamin, Ethanolamin, Diethanol-amin, 1-Amino-2-propanol, 3-Amino-1-propanol oder Hexamethylentetraamin, gesättigten cyclischen Aminen mit 4 bis 6 Ringkohlenstoffatomen, wie Piperidin, Piperazin, Pyrrolidin und Morpholin, sowie weiteren organischen Basen, beispielsweise N-Methylglucamin, Kreatin und Tromethamin, sowie quaternären Ammoniumverbindungen, wie Tetramethylammonium und dergleichen.

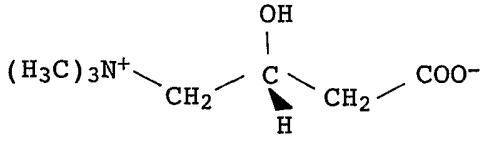
Bevorzugt werden Salze mit anorganischen Basen, z.B. Na-, K-, Mg-, Ca-, Zn-, Cr- und Fe-Salze.

Der Begriff "Carnitin" bezeichnet erfindungsgemäß 3-Hydroxy-4-(trimethylammonio)-buttersäurebetain der Formel III



III

die unter diese Formel fallenden optischen Isomere sowohl als Gemische, z.B. Racemate, als auch in Reinform, z.B. R- oder S-Enantiomere, eingeschlossen. Das bevorzugte Isomer ist das (R)-3-Hydroxy-4-(trimethylammonio)-buttersäurebetain, auch als L-Carnitin bezeichnet, der Formel IV

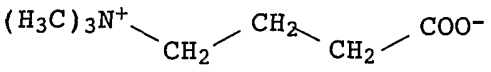


IV

Bevorzugt sind Carnitin-Gemische mit einem (R)-Enantiomeren-Überschuß (ee) von mindestens 95 %. Vorzugsweise wird das im wesentlichen reine (R)-Enantiomer verwendet.

Zu Carnitinderivaten gehören insbesondere Synthesevorstufen und Metabolite des Carnitins, also vor allem γ-Butyrobetain bzw. Alkanoyl-Carnitine, insbesondere mit 2 bis 8 und vorzugsweise 2 bis 6 Kohlenstoffatomen im Alkanoylteil, wie Acetyl-, Propionyl-, Valeroyl- und Isovaleroyl-Carnitin, vgl. z.B WO 98/57627. Weitere geeignete Carnitinderivate sind beispielsweise in US-Patent 4,766,222, nämlich Acylderivate von Carnitin; US-Patent 4,743,621, nämlich Ester des Acetyl-Carnitins; US-Patent 4,593,043, nämlich Mercaptoacyl-Carnitine; US-Patent 4,590,209, nämlich Alkoxyacyl-Carnitine; US-Patent 4,567,200, nämlich Ester von Mercaptoacyl-Carnitinen; US-Patent 4,032,641, nämlich Nicotinoyl-Carnitin-Derivate; US-Patent 4,551,477, nämlich Ester von Alkoxyacyl-Derivaten von Carnitin; US-Patent 4,401,827, nämlich bestimmte Acylderivate von Carnitin; US-Patent 5,260,464, nämlich bestimmte Carnitin-Derivate; US-Patent 4,859,698, nämlich bestimmte Acylderivate von Carnitin; US-Patent 4,692,543, nämlich optisch aktives Di-[3-chlor-2-oxy-propyltrimethylammonium]-tartrat; US-Patent 5,258,552, nämlich N-Alkylamide von Carnitin, genannt, welche durch Bezugnahme Teil der vorliegenden Anmeldung sind. Den Ausführungen zum Carnitin entsprechend gehören auch die jeweiligen optischen Isomere der Derivate dazu.

Der Begriff "γ-Butyrobetain" bezeichnet erfindungsgemäß 4-(Trimethylammonio)-buttersäurebetain, auch Actinin genannt, der Formel V



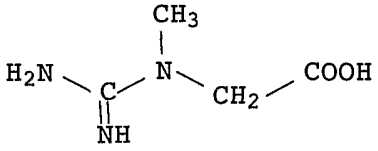
V

Die physiologisch akzeptablen Salze von Carnitinen bzw. Carnitinderivaten sind im vorliegenden Fall bevorzugt Säureadditionssalze.

Zu den Säureadditionssalzen zählen Salze von Carnitinen bzw. Carnitin-Derivaten mit anorganischen Säuren, wie Salzsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure oder Phosphorsäure, oder organischen Säuren, insbesondere Carbonsäuren, z.B. Essigsäure, Weinsäure, Milchsäure, Citronensäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Ascorbinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Gluconsäure oder Sulfonsäuren, z. B. Methansulfonsäure, Benzolsulfonsäure und Toluolsulfonsäure, und dergleichen. Ein besonderes Salz ist das in US-Patent 5,994,581 beschriebene Salz des Carnitins mit Kreatin. Insbeson-

dere sind die in dem US-Patent 4,673,534 beschriebenen, oral verabreichbaren Salze zu nennen. Bevorzugt sind Tartrate.

Der Begriff "Kreatin" bezeichnet erfindungsgemäß N-Carbaminimodoyl-N-methylglycin, auch N-Amidinosarkosin, Methylglycosamin oder N-Methyl-guanidinoessigsäure genannt, der Formel VI



VI

Zu Kreatinderivaten gehören insbesondere Synthesevorstufen und Metabolite des Carnitins. Geeignete Kreatinderivate sind beispielsweise in dem US-Patent 6,075,031 in den Tabellen 1 und 2 genannt, welche durch Bezugnahme Teil der vorliegenden Anmeldung sind.

Die physiologisch akzeptablen Salze von Kreatinen bzw. Kreatinderivaten sind im vorliegenden Fall bevorzugt Säureadditionssalze, insbesondere mit den vorstehend in Zusammenhang mit Carnitinen genannten Säure und vor allem organischen Carbonsäuren, wie Weinsäure, Citronensäure, Ascorbinsäure, Milchsäure.

Neben den Liponsäure-, Carnitin- und Kreatin-Komponenten kann die erfindungsgemäße Verwendung weitere Wirkstoffe miteinbeziehen. Bei diesen Wirkstoffen kann es sich insbesondere um solche handeln, deren Wirkung der Liponsäure-, Carnitn- bzw. Kreatin-vermittelten Wirkung ähnlich ist oder diese ergänzt. So kann es von Vorteil sein, zusätzlich zur erfindungsgemäßen Kombination, Antioxidantien, Isoflavone, Carotinoide, Cholin, S-Adenosylmethionin, konjugierte Linolsäure, Taurin, Resveratrol, Isothiocyanate, Glutathion und/oder N-Acetylcystein zu verabreichen. Auch Vitamine, Cofaktoren, Spurenelemente, insbesondere Cr, SE, Mn, Zn, Mineralstoffe, Aminosäuren und andere esssentielle Nährstoffe können zweckmäßig sein. Aus praktischen Gründen werden vielfach auch Fettsäuren, gegebenenfalls in Form von Glyceriden, miteinbezogen. Mehrfach ungesättigte Fettsäuren, vor allem ϖ-3- und ϖ-6-PUFA, z.B. Arachidonsäure und insbesondere Docosahexaensäure und/oder Eicosapentaensäure; Phospholipide, vor allem Phosphatidylcholin, Phosphatidylserin und Phosphatidylethanolamin; Antioxidantien, vor allem Vitamin E, insbesondere als Tocopherol, Tocopherolacetat oder Tocopherylsäuresuccinat, und Vitamin C, insbesondere als Ascorbinsäure, Na-, Ca- oder K-Ascorbat, oder Ascorbyl-6-palmitat, Flavonoide, Tocotrienole, etc. werden bevorzugt zusammen mit den Liponsäure-, Carnitin- und Kreatin-Komponenten verabreicht.

Eine besondere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung basiert auf der Kombination von Liponsäure, vor allem dem R-Enautiomer, mit L-Carnitin, vor allem dem Tartrat, und Kreatin oder physiologisch akzeptablen Derivaten oder Salzen davon.

Die Erfindung beinhaltet im Rahmen therapeutischer Anwendungen, einer Nahrungsergänzung, einer diätetischen Ernährungsstrategie oder im Bereich angereicherter Lebensmittel (functional foods) eine Behandlung von Individuen.

Im Rahmen der Nahrungsergänzung wird die mit der normalen Ernährung gewährleistete Zufuhr an erfindungsgemäßer Wirkstoffkombination ergänzt. In diesem Sinne ist die erfindungsgemäße Wirkstoffkombination auch als Nährstoffkombination zu betrachten. Zweck dieser Nahrungsergänzung kann es sein, entsprechende Ernährungsmängel auszugleichen oder eine über der mit üblicher Ernährung gewährleisteten Menge liegende Zufuhr dieser Wirkstoffe sicherzustellen. So dient die erfindungsgemäße Verwendung zur Nahrungsergänzung auch ernährungsphysiologischen Zwecken, insbesondere der Behandlung entsprechender Mangelerscheinungen bzw. der Veränderung bestimmter Zustände eines Individuums, die mit einer nahrungsergänzenden Zufuhr der erfindungsgemäßen Wirkstoffkombination ausgeglichen bzw. bewirkt werden können. Zu den Ausfallerscheinungen und veränderbaren Zuständen gehören die nachfolgend aufgeführten, erfindungsgemäß behandelbaren Störungen bzw. erzielbaren Effekte.

Die erfindungsgemäße Verwendung zu therapeutischen Zwecken betrifft insbesondere die Behandlung von Störungen, die mit einer Destabilisierung des Zellstoffwechsels in Zusammenhang stehen. Demnach richtet sich ein Aspekt der erfindungsgemäßen Verwendung auf die Stabilisierung des Zellstoffwechsels. Unter Stabilisierung des Zellstoffwechsels versteht man erfindungsgemäß eine zeitliche Verzögerung oder eine zumindest partielle Reversion einer Stoffwechselstörungen verursachenden Veränderung eines oder mehrerer Stoffwechselparameter.

Ein besonderer Aspekt betrifft den zellulären Energiestoffwechsel. Als Stoffwechselparameter sind unter diesem Aspekt insbesondere intrazelluläre Konzentrationen an energiereichen Molekülen, d.h. in der Regel Moleküle mit einem erhöhten Gruppenübertragungspotential, insbesondere für Phosphorylgruppen, wie Phosphoenolpyrovat, Carbamoylphosphat, Acetylphosphat, Kreatinphosphat, Pyrophosphat, Adenosintriphosphat (ATP), Adenosindiphosphat (ADP), Adenosinmonophosphat (AMP), Glukose-1-Phosphat, Glukose-6-Phosphat und Glycerin-3-Phosphat, zu nennen.

Gemäß einer besonderen Ausführungsform der vorliegenden Erfindung bezieht sich die Stabilisierung des zellulären Energiestoffwechsels auf eine Erhöhung intrazellulärer Konzentrationen von Adenosinnukleotiden, bestimmbar beispielsweise als Gesamtkonzentration an ATP, ADP und AMP.

Ein weiterer besonderer Aspekt betrifft den zellulären Stoffwechsel antioxidativer Metabolite. Als Stoffwechselparameter sind unter diesem Aspekt insbesondere intrazelluläre Konzentrationen hydrophiler Radikalfänger, wie Ascorbat, Urat und Glutathion, sowie lipophiler Radikalfänger, wie Tocopherole, Flavonoide, Carotenoide und Ubiquinol, zu nennen.

Gemäß einer besonderen Ausführungsform der vorliegenden Erfindung bezieht sich die Stabilisierung des zellulären antioxidativen Stoffwechsels auf eine Erhöhung intrazellulärer Konzentrationen an reduziertem Glutathion bzw. eine Verringerung intrazellulärer Konzentrationen an oxidiertem Glutathion. In diesem Zusammenhang beträgt das Verhältnis von reduziertem Glutathion (GSH) zu oxidiertem Glutathion (GSSG) vorteilhafterweise wenigstens etwa 500. Gemäß einer weiteren Ausführungsform betrifft die Stabilisierung des antioxidativen Zellstoffwechsels eine Erhöhung intrazellulärer Ascorbatkonzentrationen (Vitamin C).

Ein weiterer Aspekt der erfindungsgemäßen Verwendung betrifft die Stärkung des antioxidativen Schutzes von Zellen. Oxidativer Schutz im erfindungsgemäßen Sinne umfasst die Fähigkeit von Zellen, sowohl oxidative Schäden zu verhindern, als auch entstandene oxidative Schäden zu reparieren. Dies führt im Ergebnis zu einem geringeren Ausmaß oxidativer Schäden als ohne entsprechenden antioxidativen Schutz bzw. zu einer zeitlichen Verzögerung bei der Akkumulation oxidativer Schäden.

Damit ist die erfindungsgemäße Wirkstoffkombination brauchbar zur Behandlung von oxidativem Stress.

Erfindungsgemäß behandelbarer oxidativer Stress kann sowohl exogenen als auch endogenen Ursprungs sein. Zu den exogenen Ursachen gehören vor allem Umwelteinflüsse, wie Ozon, freie Radikale, Singulettsauerstoff, reaktive Sauerstoff- oder Stickstoffverbindungen, Zigarettenrauch oder weitere oxidativ wirksame Toxine.

Gemäß einer besonderen Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung die Behandlung oxidativen Stresses, der endogenen Ursprungs ist. Zu Zuständen, die oxidativen Stress endogenen Ursprungs verursachen können, gehören insbesondere operative, cerebrale oder myocardiale Ischämien bei anschließender Reperfusion,

Glukoseverwertungsstörungen, beispielsweise im Rahmen von Diabetes mellitus, vor allem bei gesteigerter Bildung von AGEs, sowie bestimmte Effektormechanismen im Rahmen von Immunantworten, z.B. bei entzündlichen Vorgängen oder Transplantationen.

Ein weiterer Aspekt der erfindungsgemäßen Behandlung betrifft die Stabilisierung mitochondrialer Aktivität. Hierzu gehört vor allem eine zeitliche Verzögerung eines insbesondere altersbedingten Funktionsverlustes von Mitochondrien sowie eine Stimulierung der mitochondrialen Aktivität und in besonders vorteilhaften Fällen eine damit einhergehende Reversion altersbedingter Veränderungen von Mitochondrien.

Eine besondere erfindungsgemäße Verwendung betrifft die Verzögerung von Alterungserscheinungen. Dies bezieht sich auf Alterungserscheinungen auf zellulärer Basis, vor allem in Form einer Stabilisierung des Zellstoffwechsels, und auch Alterungserscheinungen symptomatischer Art des zu behandelnden Individuums, d.h. das allgemeine Befinden und dessen alterungsbedingte Veränderungen sowie einzelne Aspekte des Gesundheitszustandes und alterungsbedingter Störungen.

Zu alterungsbedingten Störungen gehören vor allem Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Krebs, neurodegenerative Störungen, verminderte kognitive Funktionen, Immundefizienzen, abnehmende Leistungsfähigkeit.

Bevorzugte Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung richten sich auf die Behandlung einer Abnahme von Leistungsfähigkeit, kognitiven Funktionen und/oder Immunsystemfunktionen.

Weitere bevorzugte Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung richten sich auf die Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Krebs.

Die erfindungsgemäße Behandlung gewinnt bei Erwachsenen mit zunehmendem Lebensalter an Bedeutung. In der Gruppe der über 40-jährigen und vor allem der über 50-jährigen bringt die Behandlung besondere Vorteile mit sich. Bei Vegetariern, Sportlern sowie Gruppen mit hoher körperlicher und/oder psychischer Belastung werden erfindungsgemäß besonders gute Behandlungserfolge erzielt.

Erfindungsgemäß zu behandelnde Störungen bzw. Erkrankungen sind in der Regel gekennzeichnet durch eine progressive Entwicklung, d.h. die vorstehend beschriebenen Zustände verändern sich im Laufe der Zeit, in der Regel nimmt der Schweregrad zu und gegebenenfalls können Zustände ineinander übergehen oder weitere Zu-

stände zu bereits bestehenden Zuständen hinzutreten. Insbesondere nehmen Störungen oxidativer Ursache mit der Lebensdauer zu. So stellt die präventive Behandlung einen besonders wertvollen Aspekt der erfindungsgemäßen Behandlung dar.

Durch die erfindungsgemäße Behandlung lassen sich eine Vielzahl von Anzeichen, Symptomen und/oder Fehlfunktionen behandeln, die mit den vorstehend genannten Störungen und Zuständen zusammenhängen. Hierzu gehören beispielsweise mangelnder Antriebswille, Müdigkeit, Infektanfälligkeit, Gereiztheit.

Ein Aspekt einer Behandlung im erfindungsgemäßen Sinne betrifft die Behandlung akuter oder chronischer Störungen, Zustände, Anzeichen, Symptome und/oder Fehlfunktionen; ein Zweck dieser Behandlung ist eine Behebung der Störungen, Regulation der Zustände, bzw. Linderung der Anzeichen, Symptome und/oder Fehlfunktionen. Ein weiterer Aspekt betrifft eine vorbeugende Behandlung (Prophylaxe), insbesondere im Hinblick auf die zuvor genannten Störungen oxidativer Ursache; ein Zweck dieser Behandlung ist es, das Auftreten der Störungen, Zustände, Anzeichen, Symptome und/oder Fehlfunktionen zu vermeiden, wozu auch eine zeitliche Verzögerung des Auftretens zählt. Die Behandlung kann symptomatisch, beispielsweise als Symptomsuppression ausgerichtet sein. Sie kann kurzzeitig erfolgen, mittelfristig ausgerichtet sein, oder es kann sich auch um eine Langzeitbehandlung, beispielsweise im Rahmen einer Erhaltungstherapie, handeln. Die Behandlung kann auch kurweise erfolgen, beispielsweise in Form mehrtägiger oder mehrwöchiger, kontinuierlicher Behandlungen, die sich mit Einahmepausen abwechseln.

Die erfindungsgemäße Verwendung der beschriebenen Wirkstoffe beinhaltet im Rahmen der Behandlung ein Verfahren. Dabei wird dem zu behandelnden Individuum, vorzugsweise einem Säuger, insbesondere einem Menschen, und auch einem Nutz- oder Haustier, eine wirksame Menge an Liponsäure-Komponente, eine wirksame Menge an Carnitin-Komponente und eine wirksame Menge an Kreatin-Komponente, in der Regel der pharmazeutischen, tierarzneilichen oder lebensmitteltechnologischen Praxis entsprechend formuliert, verabreicht. Ob eine solche Behandlung angezeigt ist und in welcher Form sie zu erfolgen hat, hängt vom Einzelfall ab und kann sowohl einer fachmännischen medizinischen (in der Regel Fremddiagnose) als auch einer nichtfachmännischen Beurteilung (in der Regel Selbstdiagnose) unterliegen, die vorhandene Anzeichen, Symptome und/oder Fehlfunktionen, Risiken, bestimmte Anzeichen, Symptome und/oder Fehlfunktionen zu entwickeln, und weitere Faktoren miteinbeziehen kann.

Die Behandlung erfolgt in der Regel durch einmalige oder mehrmalige tägliche Verabreichung, gegebenenfalls zusammen oder im Wechsel mit anderen Wirkstoffen oder wirkstoffhaltigen Präparaten, so dass einem zu behandelnden Individuum eine Tagesdosis von etwa 1 mg bis 5 g, vorzugsweise von etwa 10 mg bis 1 g Liponsäure; von etwa 10 mg bis 3 g, vorzugsweise von etwa 100 mg bis 1,5 g Carnitin; sowie von etwa 100 mg bis 30 g, vorzugsweise von etwa 500 mg bis 10 g Kreatin bei oraler Gabe, bzw. von etwa 5 mg bis 1 g Liponsäure, von etwa 50 mg bis 5 g Carnitin sowie von etwa 10 mg bis 10 g Kreatin bei parenteraler Gabe verabreicht wird.

Wirkstoffmengen und -anteile beziehen sich auf den aktiven Wirkstoff, d.h. Liponsäure, Carnitin und Kreatin, so dass für Salze und Derivate eine entsprechende Umrechnung zu erfolgen hat.

Die Erfindung betrifft auch die Herstellung von Mitteln zur Behandlung eines Individuums, vorzugsweise eines Säugers, insbesondere eines Menschen, und auch eines Nutz- oder Haustieres.

Ein Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher auch Mittel, enthaltend

i) wenigstens eine Liponsäure, physiologisch akzeptable Derivate oder Salze davon;
ii) wenigstens ein Carnitin, physiologisch akzeptable Derivate oder Salze davon; und
iii) wenigstens ein Kreatin, physiologisch akzeptable Derivate oder Salze davon,

sowie gegebenenfalls wenigstens einen weiteren Wirkstoff und eine Formulierungsgrundlage.

Erfindungsgemäße Mittel basieren daher auf einer Wirkstoffkombination und gegebenenfalls einer Formulierungsgrundlage.

Zu den Mitteln gehören insbesondere pharmazeutische Mittel, Nahrungsergänzungsmittel und Lebensmittel, insbesondere funktionale oder diätetische Lebensmittel. Die erfindungsgemäßen Lebensmittel besitzen neben einer vorwiegend nährwertbezogenen Funktion zusätzlich eine wirkstoffbezogene Funktion, welche insbesondere die erfindungsgemäße Wirkstoffkombination betrifft. Sie werden daher als funktionale oder diätetische Lebens- oder Nahrungsmittel bezeichnet. Nahrungsergänzungsmittel dienen zur Ergänzung der täglichen Ernährung mit der erfindungsgemäßen Wirkstoffkombination, wobei die nährwertbezogene Funktion des Nahrungsergänzungsmittels für sich genommen in den Hintergrund tritt.

Die Wirkstoffkombination im Sinne der Erfindung umfaßt als Wirkstoffkomponente i) wenigstens eine Liponsäure, physiologisch akzeptable Derivate oder Salze davon. Gemische dieser Formen sind möglich, jedoch nur in bestimmten Fällen in Betracht zu ziehen. Gemäß einer besonderen Ausführungsform besteht die Wirkstoffkomponente i) aus Liponsäure, vorzugsweise zu mindestens 90 Gew.-% und insbesondere zu mindestens 99 Gew.-% aus dem (R)-Enantiomer, wobei die gewichtsprozentualen Angaben auf das Gesamtgewicht der Wirkstoffkomponente i) bezogen sind.

Weiterhin umfaßt die Wirkstoffkombination im Sinne der Erfindung als Wirkstoffkomponente ii) wenigstens ein Carnitin, physiologisch akzeptable Derivate oder Salze davon. Bevorzugt sind die oben als besondere Carnitine aufgeführten Wirkstoffe, vor allem Salze organischer Carbonsäuren des Carnitins.

Weiterhin umfaßt die Wirkstoffkombination im Sinne der Erfindung als Wirkstoffkomponente iii) wenigstens ein Kreatin, physiologisch akzeptable Derivate oder Salze davon. Bevorzugt sind die oben als besondere Kreatine aufgeführten Wirkstoffe, vor allem Kreatin selbst.

Weiterhin kann die Wirkstoffkombination im Sinne der Erfindung als Wirkstoffkomponente iv) weitere Wirkstoffe umfassen, beispielsweise die oben in diesem Zusammenhang genannten Wirkstoffe.

Der Anteil der Wirkstoffkombination an der Formulierung ist größer als ein gegebenenfalls in natürlichen Quellen, insbesondere Lebensmitteln, vorhandener Anteil. In diesem Sinne sind die erfindungsgemäßen Mittel im Hinblick auf die Wirkstoffkombination, insbesondere im Vergleich zu Lebensmitteln angereichert. Der Anteil der Wirkstoffkombination aus i), ii) und iii) an der Formulierung ist vorzugsweise größer als etwa 0,5 Gew.-%, vorteilhafterweise größer als etwa 1 Gew.-% und insbesondere größer als etwa 2 Gew.-%. Insbesondere beträgt der Anteil an i) mehr als 0,01 Gew.-%, vorzugsweise mehr als 0,05 Gew.-% und insbesondere mehr als 1 Gew.-%; der Anteil an ii) mehr als 0,05 Gew.-%, vorzugsweise mehr als 0,1 Gew.-% und insbesondere mehr als 0,5 Gew.-%; der Anteil an iii) mehr als 0,5 Gew.-%, vorzugsweise mehr als 1 Gew.-% und insbesondere mehr als 2 Gew.-%. Im Falle eines pharmazeutischen Mittels liegt der Anteil aus i), ii) und iii) in der Regel bei etwa 1 bis 60 Gew.-%, vorzugsweise bei etwa 5 bis 35 Gew.-% und insbesondere bei etwa 10 bis 30 Gew.-%, im Falle eines Nahrungsergänzungsmittels und vor allem bei Lebensmitteln gegebenenfalls entsprechend niedriger, wenn die Formulierung in größeren Mengen zugeführt wird.

Angaben in Gew.-% beziehen sich, sofern nicht anderes angegeben ist, auf das Gesamtgewicht der Formulierung.

Die Formulierungsgrundlage erfindungsgemäßer Formulierungen enthält physiologisch akzeptable Hilfsstoffe. Physiologisch akzeptabel sind die im Bereich der Pharmazie, der Lebensmitteltechnologie und angrenzenden Gebieten bekanntermaßen verwendbaren Hilfstoffe, insbesondere die in einschlägigen Arzneibüchern (z.B. DAB, Ph. Eur., BP, NF) gelisteten, und auch andere Hilfstoffe, deren Eigenschaften einer physiologischen Anwendung nicht entgegenstehen. Hilfsstoffe im erfindungsgemäßen Sinne können auch einen Nährwert besitzen und deshalb allgemein als Nahrungskomponente verwendet werden. Auch Nährstoffe, insbesondere essentielle Nährstoffe, können dazu gehören.

Geeignete Hilfsstoffe können sein: Netzmittel; emulgierende und suspendierende Mittel; konservierende Mittel; Antioxidantien; Antireizstoffe; Chelatbildner; Dragierhilfsmittel; Emulsionsstabilisatoren; Filmbildner; Gelbildner; Geruchsmaskierungsmittel; Geschmackskorrigentien; Harze; Hydrokolloide; Lösemittel; Lösungsvermittler; Neutralisierungsmittel; Permeationsbeschleuniger; Pigmente; quaternäre Ammoniumverbindungen; Rückfettungs- und Überfettungsmittel; Salben-, Creme- oder Öl-Grundstoffe; Silikon-Derivate; Spreithilfsmittel; Stabilisatoren; Sterilanzien; Suppositoriengrundlagen; Tabletten-Hilfsstoffe, wie Bindemittel, Füllstoffe, Gleitmittel, Sprengmittel oder Überzüge; Treibmittel; Trocknungsmittel; Trübungsmittel; Verdickungsmittel; Wachse; Weichmacher; Weißöle. Eine diesbezügliche Ausgestaltung beruht auf fachmännischem Wissen, wie beispielsweise in Fiedler, H.P., Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, 4. Auflage, Aulendorf: ECV-Editio-Cantor-Verlag, 1996, dargestellt ist.

Nahrungskomponenten enthalten in der Regel eine oder mehrere Aminosäuren, Kohlenhydrate oder Fette und sind für die menschliche und/oder tierische Ernährung geeignet. Sie umfassen Einzelkomponenten, häufig pflanzliche aber auch tierische Produkte, insbesondere Zucker gegebenenfalls in Form von Sirups, Fruchtzubereitungen, wie Fruchtsäfte, Nektar, Fruchtpulpen, Pürees oder getrocknete Früchte, beispielsweise Apfelsaft, Grapefruitsaft, Orangensaft, Apfelmus, Tomatensauce, Tomatensaft, Tomatenpüree; Getreideprodukte, wie Weizenmehl, Roggenmehl, Hafermehl, Maismehl, Gerstenmehl, Dinkelmehl, Maissirup, sowie Stärken der genannten Getreide; Milchprodukte, wie Milcheiweiß, Molke, Joghurt, Lecithin und Milchzucker.

Zu den essentiellen Nährstoffen zählen insbesondere Vitamine, Provitamine, Mineralstoffe, Spurenelemente, Aminosäuren und Fettsäuren. Als essentielle Aminosäuren seien genannt Isoleucin, Leucin, Lysin, Methionin, Phenylalanin, Threonin, Tryptophan und Valin. Dazu gehören auch semi-essentielle Aminosäuren, die beispielsweise in Wachstumsphasen oder Mangelzuständen zugeführt werden müssen, wie Glutamin, Arginin, Histidin, Cystein und Tyrosin. Als Spurenelemente seien genannt: essentielle Spurenelemente und Mineralstoffe, deren Notwendigkeit für den Menschen erwiesen ist und deren Mangel zur Manifestation klinischer Symptome führt: Eisen, Kupfer, Zink, Chrom, Selen, Calcium, Magnesium, Natrium, Kalium, Mangan, Cobalt, Molybdän, Iod, Silicium, Fluor, Chlor, Phosphor. Ebenso Elemente, deren Funktion für den Menschen noch nicht genügend gesichert ist: Zinn, Nickel, Vanadium, Arsen, Lithium, Blei, Bor. Als für den Menschen essentielle Fettsäuren seien genannt: Linolsäure und Linolensäure, ARA (Arachidonsäure) und DHA (Docosahexaensäure) für Säuglinge und möglicherweise EPA (Eicosapentaensäure) und DHA auch für Erwachsene. Eine umfassende Aufzählung von Vitaminen findet sich in "Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr", 1. Auflage, Umschau Braus Verlag, Frankfurt am Main, 2000, herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Ernährung.

Die Summe aus Wirkstoffkomponente und Formulierungsgrundlage beträgt in der Regel 100 Gew.-%.

Beispiele geeigneter Formulierungen zur Nahrungsergänzung sind Kapseln, Tabletten, Pillen, Pulverbeutel, Flüssigampullen und Fläschchen mit Tropfeinsätzen, im übrigen die nachfolgend genannten Arzneiformen.

Beispiele geeigneter pharmazeutischer Formulierungen sind feste Arzneiformen, wie Pulver, Puder, Granulate, Tabletten, insbesondere Filmtabletten, Pastillen, Sachets, Cachets, Dragees, Kapseln wie Hart- und Weichgelatinekapseln, Suppositorien oder vaginale Arzneiformen, halbfeste Arzneiformen, wie Salben, Cremes, Hydrogele, Pasten oder Pflaster, sowie flüssige Arzneiformen, wie Lösungen, Emulsionen, insbesondere Öl-in-Wasser-Emulsionen, Suspensionen, beispielsweise Lotionen, Injektions- und Infusionszubereitungen, Augen- und Ohrentropfen. Auch implantierte Abgabevorrichtungen können zur Verabreichung erfindungsgemäßer Wirkstoffe verwendet werden. Ferner können auch Liposomen oder Mikrosphären zur Anwendung kommen.

Lebensmitteltechnische Formulierungen haben in der Regel die übliche Form und werden bevorzugt in Form von Kleinkindnahrung, Frühstückszubereitungen, vor allem in Form von Müslis oder Rie-

geln, Sportlerdrinks, Komplettmahlzeiten, insbesondere im Rahmen von total bilanzierten Diäten, diätetische Zubereitungen, wie Diätdrinks, Diätmahlzeiten und Diätriegel, angeboten.

Die Formulierungen werden vorzugsweise auf oralem, sie können aber auch insbesondere im Bereich der Arzneimittel auf rektalem, transdermalem, subkutanem, intravenösem, intramuskulärem oder intranasalem Weg verabreicht werden.

Bei der Herstellung der Formulierungen werden die Wirkstoffe gewöhnlich mit einem geeigneten Hilfsstoff, in manchen Fällen auch als Exzipient zu bezeichnen, vermischt oder verdünnt. Hilfsstoffe (Exzipienten) können feste, halbfeste oder flüssige Materialien sein, die als Vehikel, Träger oder Medium für den Wirkstoff dienen. Die Zumischung weiterer Hilfsstoffe erfolgt erforderlichenfalls in an sich bekannter Weise. Es können Formgebungsschritte, gegebenenfalls in Verbindung mit Mischvörgangen, durchgeführt werden, z.B. eine Granulierung, Komprimierung und ähnliches.

Insbesondere können die Wirkstoffkomponenten gemeinsam formuliert werden. Sie können aber auch zunächst getrennt verarbeitet und anschließend in einer kompartimentierten, z.B. mehrschichtigen Arzneiform zusammengeführt werden. Dadurch kann möglichen Wirkstoffinkompatibilitäten und unterschiedlichen Wirkstoffeigenschaften, wie Bioverfügbarkeit, Stabilität, Löslichkeit und ähnlichem, Rechnung getragen werden.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Mittel in Form einer Handelspackung mit wenigstens einem Mittel auf Basis

i) wenigstens einer Liponsäure, physiologisch akzeptabler Derivate oder Salze davon,
ii) wenigstens eines Carnitins, physiologisch akzeptabler Derivate oder Salze davon, und/oder
iii) wenigstens wenigstens eines Kreatins, physiologisch akzeptabler Derivate oder Salze davon,

sowie gegebenenfalls mit Instruktionen für die kombinierte Verwendung von Liponsäuren, physiologisch akzeptablen Derivaten oder Salzen davon, Carnitinen, physiologisch akzeptablen Derivaten oder Salzen davon und Kreatinen, physiologisch akzeptablen Derivaten oder Salzen davon.

Eine Ausführungsform dieses erfindungsgemäßen Gegenstandes betrifft Handelspackungen mit wenigstens einem, insbesondere pharmazeutischen, Mittel der oben beschriebenen Art mit einer erfindungsgemäßen Wirkstoffkombination. Unter diese Ausführungsform fallen auch Handelspackungen mit mehreren Kombinationspräparaten in unterschiedlichen Dosierungen oder Formulierungen. Handelspak-

kungen dieser Ausführungsform beinhalten demnach die Wirkstoffkomponenten i), ii) und iii) in gemeinsamer Formulierung.

Eine weitere Ausführungsform betrifft Handelspackungen mit zwei, drei oder mehreren, räumlich voneinander getrennten, insbesondere pharmazeutischen, Mitteln, von denen wenigstens zwei Mittel verschiedene Wirkstoffe umfassen. Bei diesen Mitteln kann es sich insbesondere um Monopräparate handeln, also vor allem solche mit Wirkstoffkomponente i), ii) oder iii). In diesen Fällen beinhaltet die Handelspackung Instruktionen im Sinne der Erfindung für die kombinierte Verwendung der i), ii) bzw. iii) umfassenden Mittel. Handelspackungen dieser Ausführungsform beinhalten demnach die Wirkstoffkomponenten i), ii) und/oder iii) in getrennter Formulierung, d.h. in Form von wenigstens zwei, in der Regel drei, räumlich voneinander getrennten Mitteln.

Eine weitere Ausführungsform betrifft Handelspackungen mit wenigstens einem, insbesondere pharmazeutischen, Mittel auf Basis

i) wenigstens einer Liponsäure, physiologisch akzeptabler Derivate oder Salze davon, oder
ii) wenigstens eines Carnitins, physiologisch akzeptabler Derivate oder Salze davon, oder
iii) wenigstens wenigstens eines Kreatins, physiologisch akzeptabler Derivate oder Salze davon.

Hierbei handelt es sich um Monopräparate. In diesen Fällen beinhaltet die Handelspackung Instruktionen im Sinne der Erfindung für die therapeutische Verwendung dieses Mittels in Kombination mit den übrigen, die erfindungsgemäße Wirkstoffkombination bildenden Wirkstoffen, die nicht Teil der Handelspackung sind, in Form wenigstens eines weiteren Mittels. Handelspackungen dieser Ausführungsform beinhalten demnach einen Teil der erfindungsgemäßen Wirkstoffkombination. Der nicht enthaltene Teil wird als Teil beiliegender Instuktionen bestimmungsgemäß einbezogen.

Es versteht sich, dass erfindungsgemäße Handelspackungen auch weitere Präparate, insbesondere wirkstoffhaltige Formulierungen, sowie umfassende auch über den vorstehend genannten Inhalt hinausgehende Instruktionen enthalten können.

Die vorliegende Erfindung wird anhand der nachfolgenden Beispiele näher erläutert, ohne darauf beschränkt zu sein.

In den Zeichnungen zeigt

für eine Reihe von Testansätzen, denen Kreatin (R), L-Carnitin (C), Acetyl-Carnitin (A), R-Liponsäure (L), γ-Butyrobetain (T) oder Kombinationen davon zugesetzt worden waren, sowie für einen Kontrollansatz (K), dem keine dieser Substanzen zugesetzt wurde:

Fig. 1 die in Form eines Balkendiagramms aufgetragene und auf den Kontrollansatz (K) bezogene Vitalität humaner MRC-5/SV40-Fibroblasten im Anschluss an eine Wasserstoffperoxid-Behandlung;

Figur 2 das Figur 1 entsprechende Balkendiagramm für humane HepG2-Zellen (Hepatozyten);

Figur 3 die in HepG2-Zellen bestimmten Spiegel an reduziertem Glutathion (GSH in nmol/mg);

Figur 4 die in MRC-5/SV40-Fibroblasten bestimmten Spiegel an oxidiertem Glutathion (GSSG in nmol/mg);

Figur 5 die in HepG2-Zellen bestimmten Spiegel an Malondialdehyd (MDA in pmol/mg);

Figur 6 die in HepG2-Zellen bestimmten Spiegel an Adeninnukleotiden (AdN in nmol/mg Protein; Summe aus AMP, ADP und ATP);

Figur 7 das Figur 6 entsprechende Balkendiagramm für MRC-5/SV40-Fibroblasten.

Beispiel 1
Pharmazeutische Mittel
a) Weichgelatine-Kapsel mit Liponsäure, Carnitin und Kreatin.
(Liponsäure 100 mg + Carnitin 200 mg + Kreatin 500 mg)

Liponsäure	100	mg
L-Carnitin	200	mg
Kreatin	500	mg
MCT-Öl	140	mg
D/L-alpha-Tocopherol	60	mg

Beispiel 2

Funktionelles Nahrungsmittel

a) Riegel mit Liponsäure, Carnitin und Kreatin.

(200 mg Liponsäure + 500 mg Carnitin + 2 g Kreatin / Riegel (60 g))

Liponsäure	200	mg
L-Carnitin	500	mg
Kreatin	2	g
D/L-alpha-Tocopherol	150	mg
Sirup aus Fructose	3,35	g
Glucose	12	g
Gebräuntem Zucker	3	g
Glycerin	3	g
Lecithin	125	mg
Gehärtetes Pflanzenöl	1,2	g
Geröstete Haferflocken	17,975	g
Puffreis	7	g
Geröstete und gehackte Mandeln	5,6	g
Kokosflocken	4	g

b) Müsli mit Liponsäure, Carnitin und Kreatin.

(Liponsäure 200 mg + 500 mg Carnitin + 2 g Kreatin/ 100 g Müsli)

Haferflocken	40	g
Weizenflocken	27	g
Rosinen	13	g
Getrocknete Apfelscheiben	6	g
Getrocknete Aprikosen	3	g
Weizenkeime	3	g
Geröstete und gemahlene Haselnüsse	6	g
Angereichertes Milchpulver, enthaltend	7	g
Liponsäure	200	mg
L-Carnitin	500	mg
Kreatin	2	g
D/L-alpha-Tocopherol	60	mg
Lecithin	200	mg

Beispiel 3

Biologische Wirkung

Protektiver Effekt auf die Resistenz immortalisierter Zellen gegenüber oxidativem Stress.

Humane MRC-5/SV40-Fibroblasten oder humane HepG2-Zellen wurden jeweils unter Standardbedingungen (Dulbecco's minimal essential medium; supplementiert mit 10 % fötalem Kälberserum unter Mormo-

xie (Luft + 5% CO_2)) kultiviert. Dabei erfolgte in den Testansätzen eine Supplementation des Kulturmediums mit Kreatin (R), L-Carnitin (C), Acetyl-Carnitin (A), R-Liponsäure (L), γ-Butyrobetain (T), sowie den entsprechenden Kombinationen RT, RC, RA, RL, RTL, RCL und RAL, jeweils in einer Konzentration von 100 µM pro Wirkstoff, 16 Stunden vor dem Zeitpunkt, an dem die MRC-5/SV40-Fibroblasten oder die HepG2-Zellen mit Wasserstoffperoxid (1 nM bzw. 2 nM) behandelt oder zur Bestimmung von Glutathion, Malondialdehyd oder Adeninnukleotiden geerntet wurden.

Die Vitalität 3 Stunden nach Wasserstoffperoxid-Behandlung wurde mit Hilfe des Neutralrot-Tests bestimmt und auf die Vitalität der unbehandelten Kontrolle (100%) bezogen. Die in den Abbildungen gemäß Figur 1 und 2 dargestellten Ergebnisse zeigen, dass der bei Supplementation mit Kreatin und Liponsäure an Fibroblasten und Leberzellen beobachtete protektive Effekt bei oxidativem Stress noch dadurch erhöht werden kann, dass man die Liponsäure-Kreatin-Kombination durch Carnitine, wie L-Carnitin, Acetyl-Carnitin oder γ-Butyrobetaine ergänzt.

Weiterhin wurde an den geernteten Zellen reduziertes Glutathion nach E. Beutler, O. Duron, B. M. Kelly, J. Lab. Clin. Med. 61 (1963) 882-888 bzw. oxidiertes Glutathion nach P. J. Hissin, R. A. Hilf, Anal. Biochem. 74 (1976) 371-377 bestimmt. Die in den Abbildungen gemäß Figur 3 und 4 dargestellten Versuchsergebnisse belegen, dass Fibroblasten und Hepatozyten vergleichsweise höhere Spiegel an reduziertem Glutathion (GSH) bzw. vergleichsweise reduzierte Spiegel an oxidiertem Glutathion (GSSG) bei Supplementation mit erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen aus Liponsäure, Kreatin und verschiedenen Carnitinen aufweisen.

Weiterhin wurde an den geernteten Zellen Malondialdehyd nach O. Sommerburg, T. Grune, S. Klee, F. R. Ungemach, W. G. Siems, Mediators of Inflammation 2 (1993) 27-31 mittels HPLC und fluorimetrischer Detektion bestimmt. Die in der Abbildung gemäß Figur 5 dargestellten Versuchsergebnisse belegen, dass Hepatozyten, die zuvor mit einer erfindungsgemäßen Wirkstoffkombination behandelt worden waren, wesentlich weniger Malondialdehyd aufweisen als unbehandelte oder lediglich mit einzelnen Komponenten der erfindungsgemäßen Kombination behandelte Hepatozyten.

Weiterhin wurden an den geernteten Zellen die Nukleotide AMP, ADP und ATP nach T. Grune, W. Siems, G. Gerber, Y. V. Tikhonov, A. M. Pimenov, R. T. Toguzov, J. Chromatogr. 563 (1991) 53-61 mittels HPLC bestimmt. Die in den Abbildungen gemäß Figur 6 und 7 als Summe der jeweils bestimmten Adeninnukleotide (AdN) dargestellten Versuchergebnisse belegen, dass die Gesamtkonzentration an Ade-

ninnukleotiden in Hepatozyten bzw. Fibroblasten bei Supplementation mit erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen erhöht werden kann im Vergleich zu unbehandelten oder lediglich mit einzelnen Komponenten der erfindungsgemäßen Kombination behandelten Zellen.

Patentansprüche

1. Verwendung einer Wirkstoffkombination aus

i) wenigstens einer Liponsäure, eines physiologisch akzeptablen Derivates und/oder Salzes davon;
ii) wenigstens eines Carnitins, eines physiologisch akzeptablen Derivates und/oder Salzes davon; und
iii) wenigstens eines Kreatins, eines physiologisch akzeptablen Derivates und/oder Salzes davon,

zur Nahrungsergänzung.

2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Komponente ii) wenigstens eine Verbindung umfaßt, die ausgewählt ist unter Carnitin, Alkanoyl-Carnitinen, und γ-Butyrobetain.

3. Verwendung nach Anspruch 2, wobei das Alkanoyl-Carnitin ausgewählt ist unter Acetyl-, Propionyl-, Valeroyl- und Isovaleroyl-Carnitin.

4. Verwendung einer Wirkstoffkombination nach einem der Ansprüche 1 bis 3, zur Herstellung eines pharmazeutischen Mittels zur Stabilisierung des zellulären Stoffwechsels.

5. Verwendung nach Anspruch 4, zur Erhöhung intrazellulärer Adenosinnukleotid-Konzentrationen.

6. Verwendung einer Wirkstoffkombination nach einem der Ansprüche 1 bis 3, zur Herstellung eines pharmazeutischen Mittels zur Stärkung des antioxidativen Schutzes.

7. Verwendung einer Wirkstoffkombination nach einem der Ansprüche 1 bis 3, zur Herstellung eines pharmazeutischen Mittels zur Behandlung oxidativen Stresses.

8. Verwendung nach Anspruch 7, wobei der oxidative Stress endogenen Ursprungs ist.

9. Verwendung einer Wirkstoffkombination nach einem der Ansprüche 1 bis 3, zur Herstellung eines pharmazeutischen Mittels zur Stabilisierung mitochondrialer Aktivität.

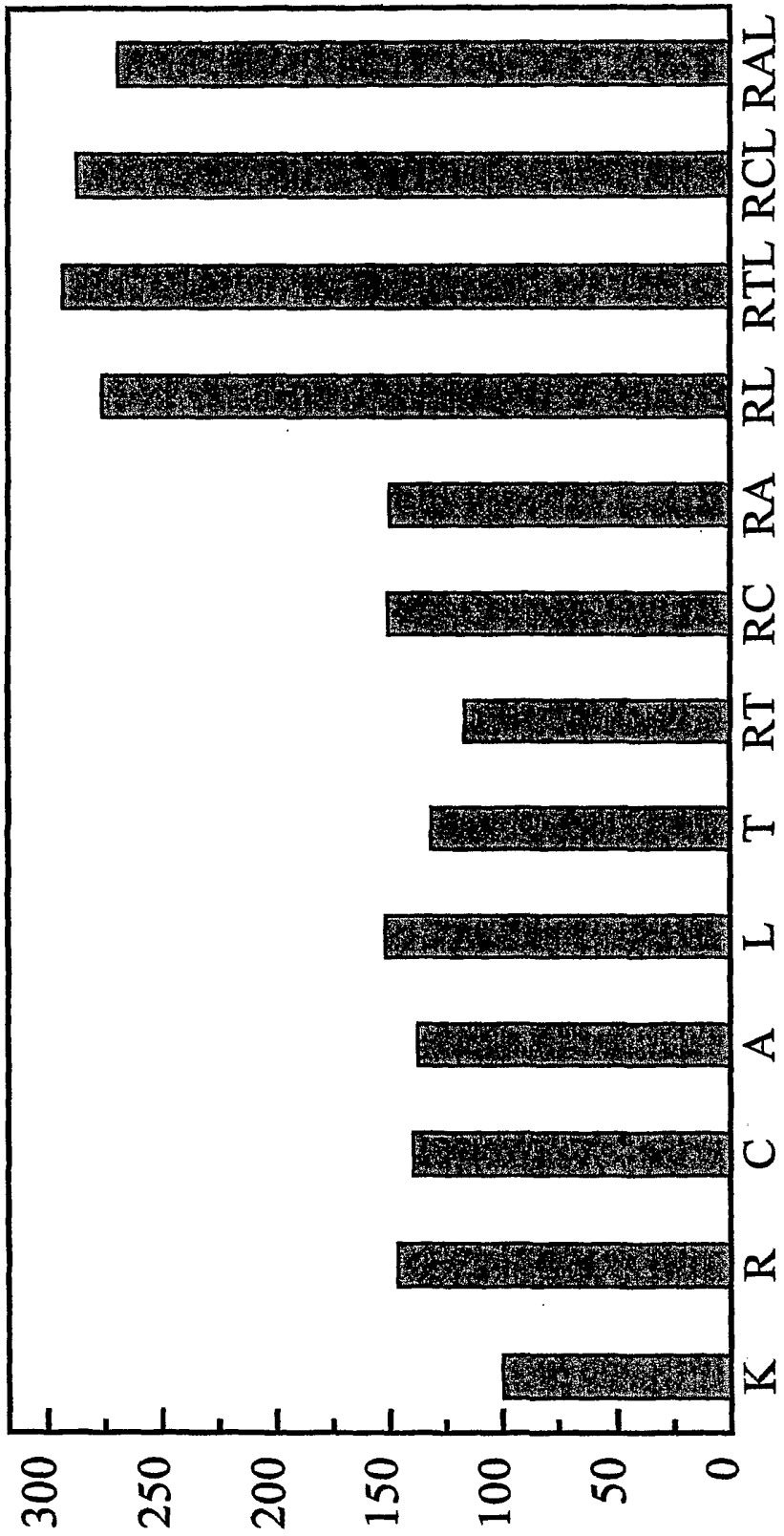
10. Verwendung einer Wirkstoffkombination nach einem der Ansprüche 1 bis 3, zur Herstellung eines pharmazeutischen Mittels zur Verzögerung von Alterungserscheinungen.

11. Mittel, enthaltend
i) wenigstens eine Liponsäure, ein physiologisch akzeptables Derivat und/oder Salz davon;
ii) wenigstens ein Carnitin, ein physiologisch akzeptables Derivat und/oder Salz davon; und
iii) wenigstens ein Kreatin, ein physiologisch akzeptables Derivat und/oder Salz davon,
sowie gegebenenfalls wenigstens einen weiteren Wirkstoff und eine Formulierungsgrundlage.

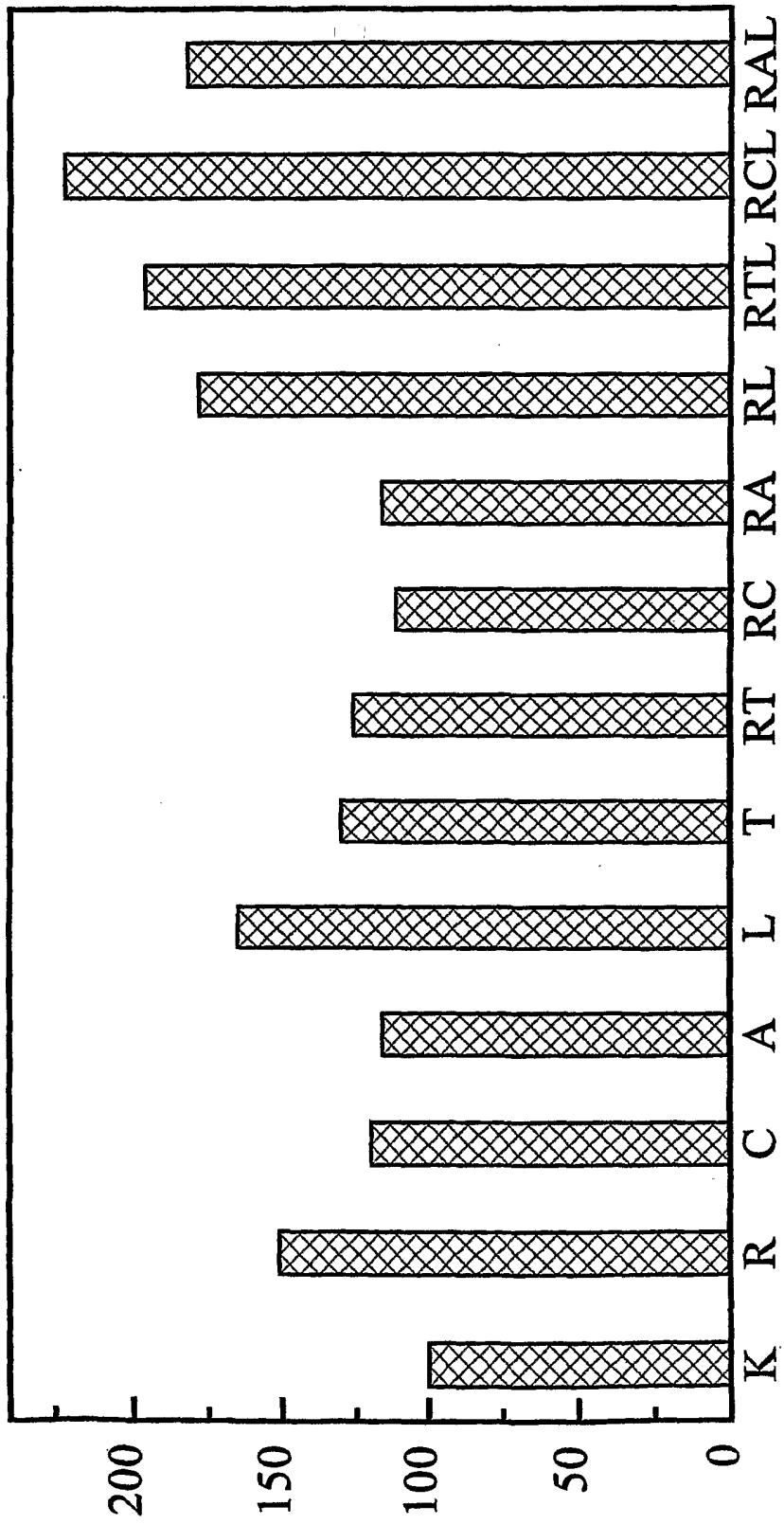
12. Mittel nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoffanteil größer als 0,01 Gew.-% Liponsäure, 0,05 Gew.-% Carnitin und 0,5 Gew.-% Kreatin ist.

13. Mittel in Form einer Handelspackung mit wenigstens einem Mittel auf Basis
i) wenigstens einer Liponsäure, eines physiologisch akzeptablen Derivates und/oder Salzes davon;
ii) wenigstens eines Carnitins, eines physiologisch akzeptablen Derivates und/oder Salzes davon; und/oder
iii) wenigstens wenigstens eines Kreatins, eines physiologisch akzeptablen Derivates und/oder Salzes davon,
sowie mit Instruktionen für die kombinierte Verwendung von Liponsäuren, physiologisch akzeptablen Derivaten und/oder Salzen davon, Carnitinen, physiologisch akzeptablen Derivaten und/oder Salzen davon und Kreatinen, physiologisch akzeptablen Derivaten und/oder Salzen davon.

FIGUR 1

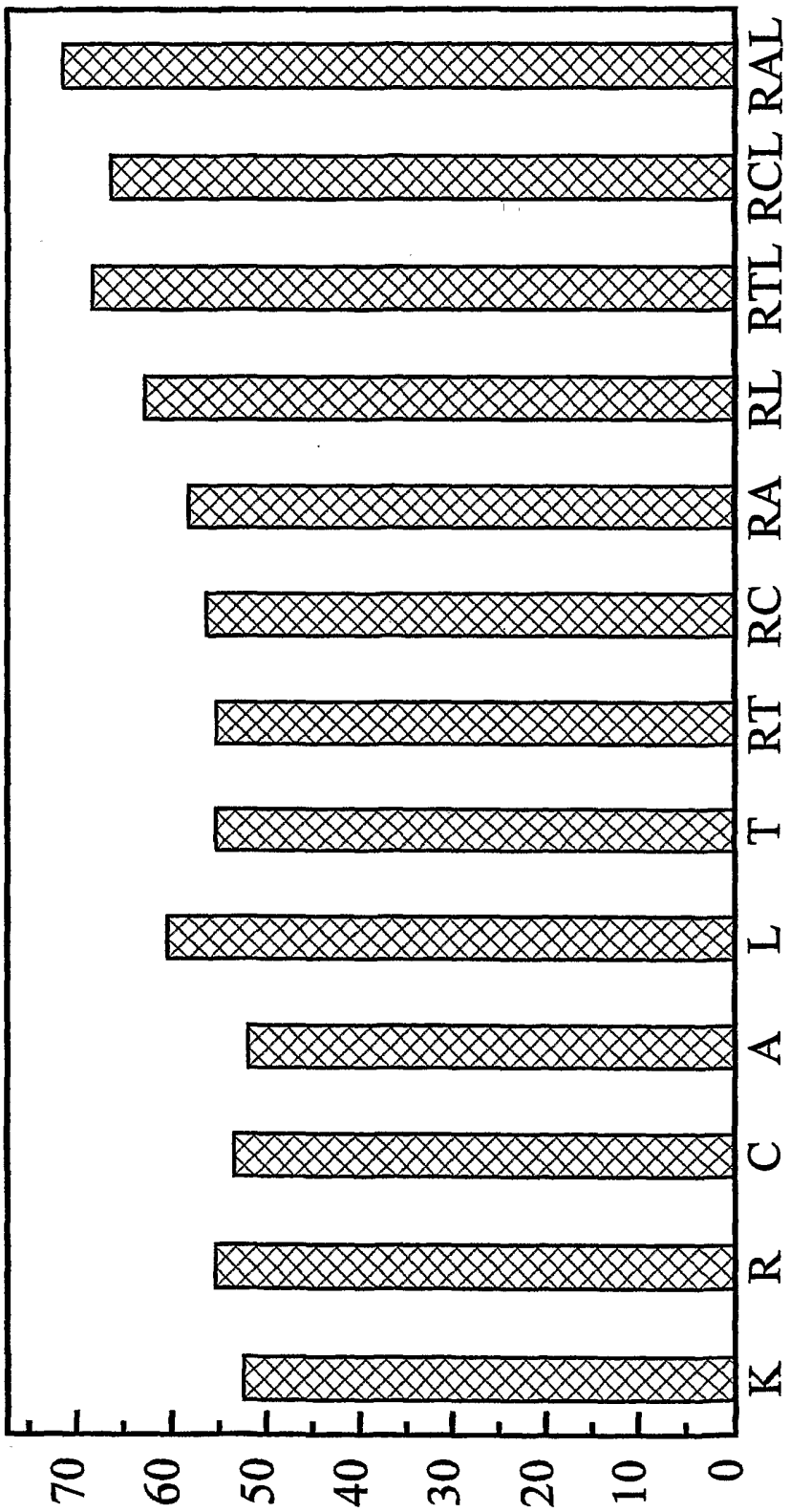


FIGUR 2

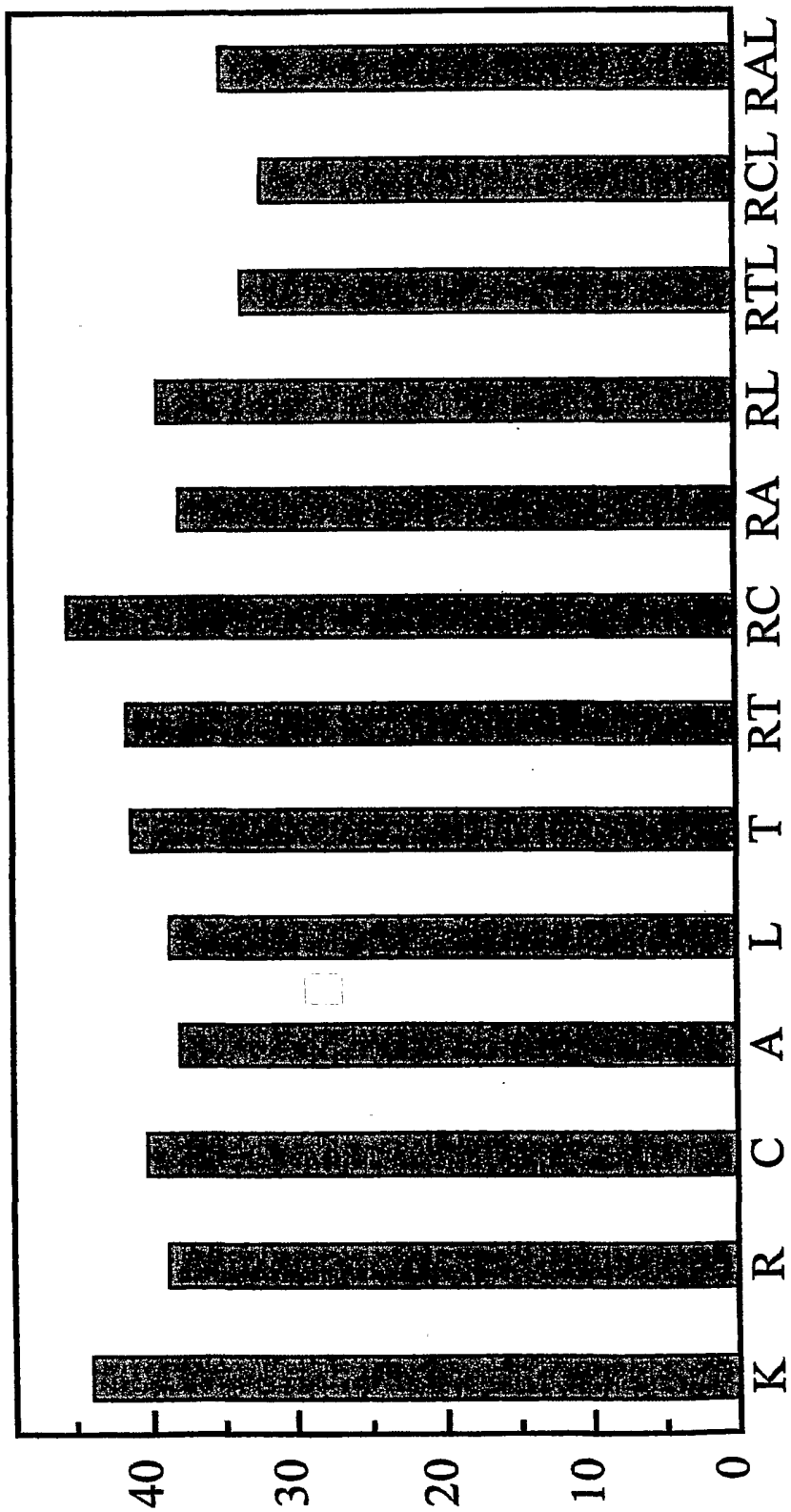


3/7

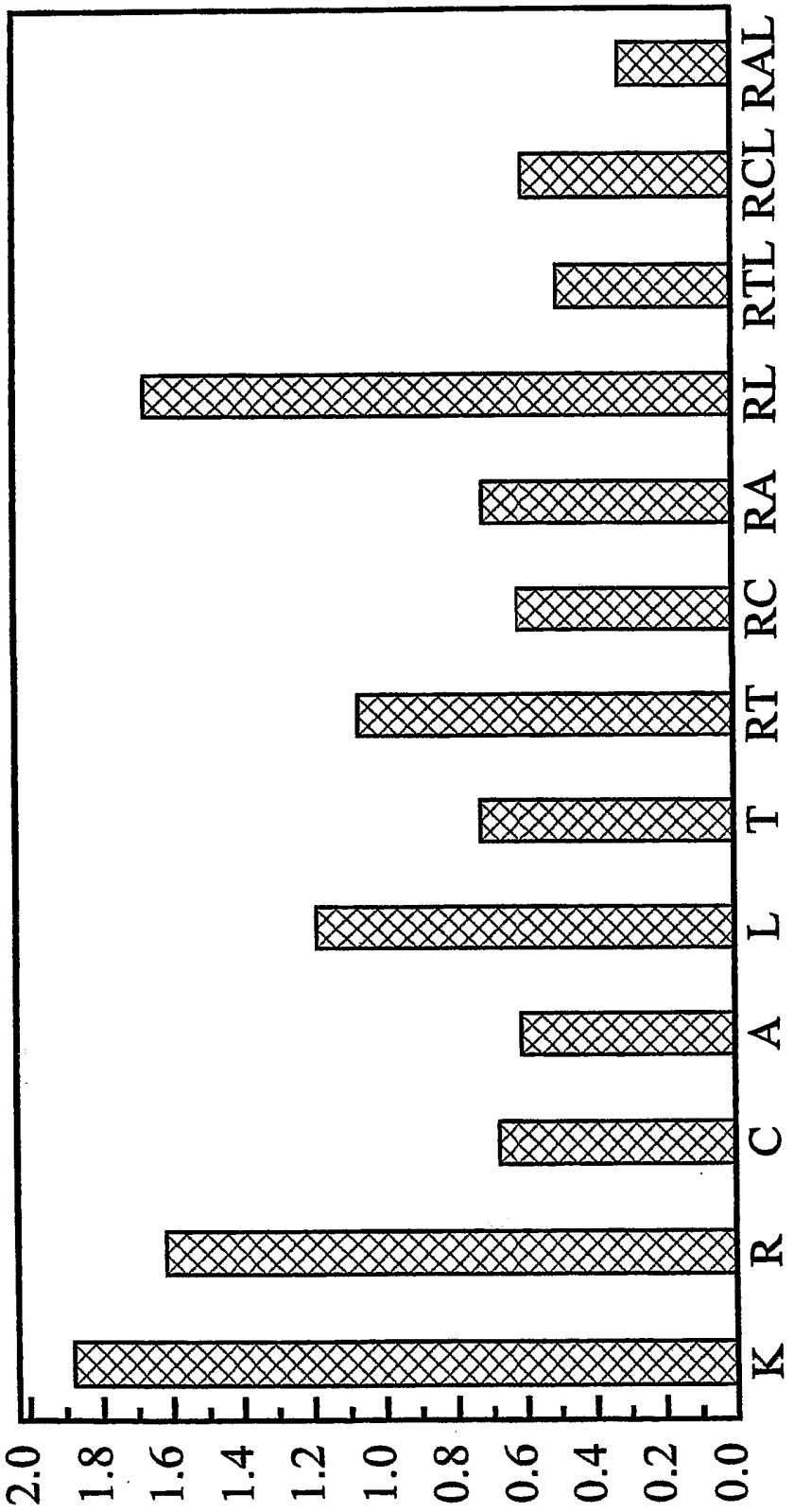
FIGUR 3



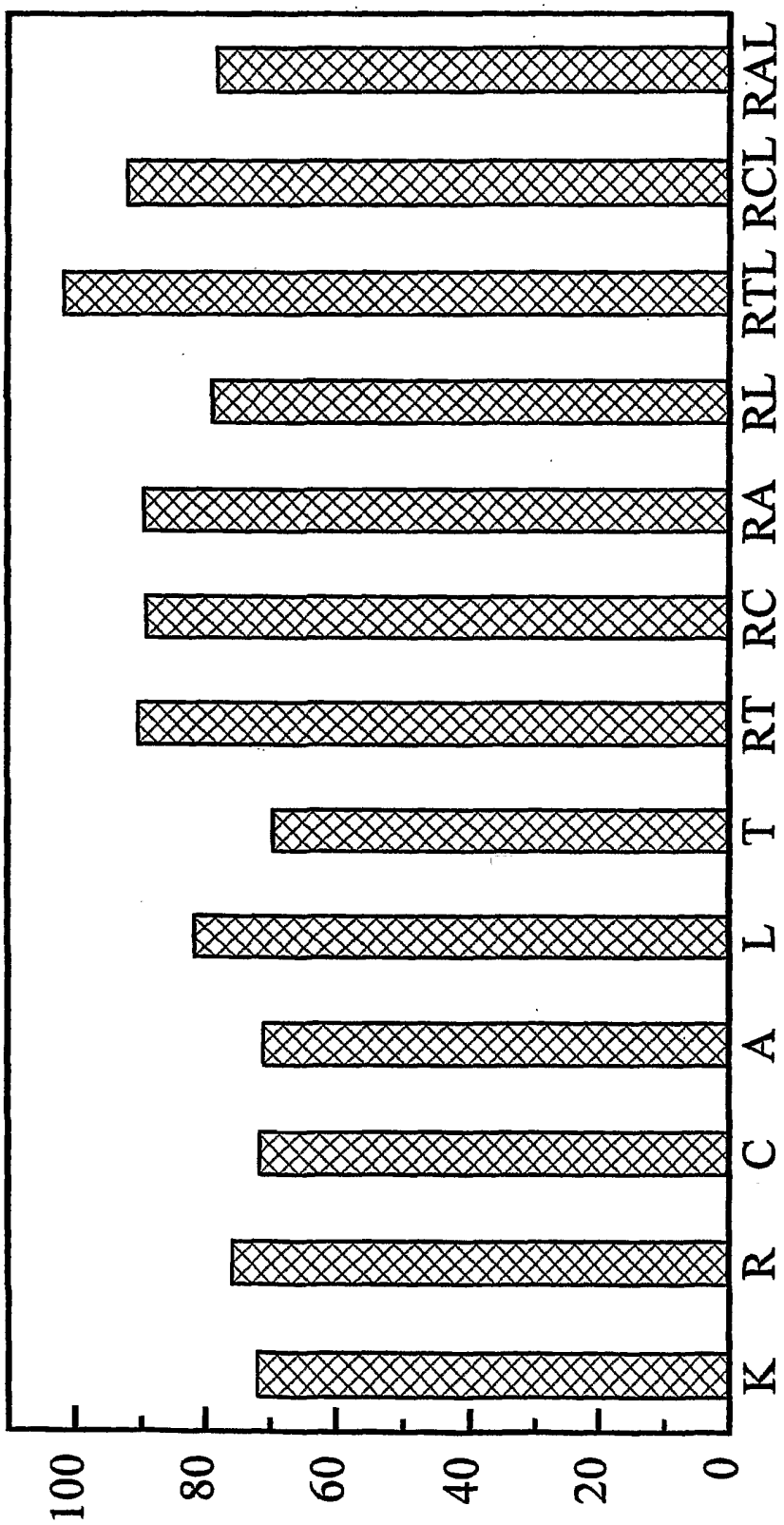
FIGUR 4



FIGUR 5



FIGUR 6



FIGUR 7

