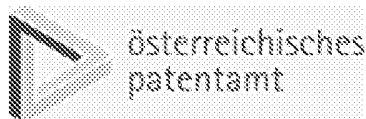


(19)



(10)

AT 14825 U1 2016-07-15

(12)

Gebrauchsmusterschrift

(21) Anmeldenummer: GM 8063/2015
(22) Anmeldetag: 10.11.2014
(24) Beginn der Schutzdauer: 15.05.2016
(45) Veröffentlicht am: 15.07.2016

(51) Int. Cl.: **A61K 31/7076** (2006.01)
A61K 31/714 (2006.01)

(67) Umwandlung von A 818/2014

(56) Entgegenhaltungen:
WO 2008095142 A1
WO 0056295 A2
WO 2010089674 A1

(73) Gebrauchsmusterinhaber:
Rappold Eduard
1010 Wien (AT)

(72) Erfinder:
Rappold Eduard
1010 Wien (AT)

(54) **Kombinationspräparat enthaltend Ademetonin und Vitamin B12 zur Behandlung und Prävention der Alzheimer-Krankheit Typ I (LOAD)**

(57) Die vorliegende Erfindung betrifft ein Kombinationspräparat, enthaltend Ademetonin und Vitamin B₁₂, und dessen Verwendung bei der in der Prophylaxe und/oder Behandlung der Demenz, insbesondere einer Demenz bei Alzheimer-Krankheit Typ I (LOAD). Das Kombinationspräparat ist damit zur vorbeugenden und akuten Behandlung als Schutz der Gehirnzellen vor Neurodegeneration brauchbar. Beschrieben werden insbesondere pharmazeutische Mittel und Nahrungsergänzungsmittel mit einer entsprechenden Wirkstoffkombination.

AT 14825 U1 2016-07-15

Beschreibung

KOMBINATIONSPRÄPARAT ENTHALTEND ADEMETHIONIN UND VITAMIN B₁₂ ZUR BEHANDLUNG UND PRÄVENTION DER ALZHEIMER-KRANKHEIT TYP I (LOAD)

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft ein Kombinationspräparat, enthaltend Ademetionin und Vitamin B₁₂, und dessen Verwendung in der Prophylaxe und/oder Behandlung der Demenz, insbesondere einer Demenz bei Alzheimer Krankheit Typ I (LOAD). Das Kombinationspräparat ist damit zur vorbeugenden und akuten Behandlung als Schutz der Gehirnzellen vor Neurodegeneration brauchbar. Beschrieben werden insbesondere pharmazeutische Mittel und Nahrungsergänzungsmittel mit einer entsprechenden Wirkstoffkombination.

[0002] Erhöhte Mao-B Expression ist ein Risikofaktor für das Prodromalstadium und für die Demenz bei Alzheimer-Krankheit vom Typ I (LOAD) und führt zu einer erhöhten β -Amyloidbeladung der Gehirne [Carter S.F. et al., (2012). J Nucl Med, 53(1):37-46.]. Die in den Astrozyten reichlich vorhandene Mao-B ist bei Demenz bei Alzheimer-Krankheit zur Anzahl an aktivierten Astrozyten verstärkt exprimiert [Gulyás B. et al., (2011). Neurochem Int, 58(1):60-8.].

[0003] Ebenso sind die Presenilin1- und APP- Gene, die für die Produktion von Beta-Amyloid (A β)-Fragmenten bei Demenz der Alzheimer-Krankheit verantwortlich sind, durch Promotoren-Methylierung reguliert [Fuso A. et al., (2011). Neurobiol Aging, 32(7):1192-5.], [Wang S.C., (2008). PLoS One;3(7):e2698.].

[0004] Die kombinierte Gabe von Ademetionin und Vitamin-B₁₂ führt durch vermehrte Bereitstellung von Methylgruppen zur transkriptionellen Hemmung von CpG Inseln am Promoter der Mao-B.

[0005] MAO-B metabolisiert den chemischen Botenstoff Dopamin und dieser ist selbst für die Gehirnzellen ein endogenes Neurotoxin [Hastings TG., (2009). J Bioenerg Biomembr, 41:469-472.].

[0006] Die heute verfügbaren Medikamente in der Behandlung der Demenz bei Alzheimer-Krankheit sind nicht kausal, sondern symptomatisch wirksam. Neben der Gruppe der Acetylcholinesterase-Hemmer, werden ein Glutamatrezeptorantagonist, Nootropika und Antioxidantien in der Therapie der Alzheimer-Krankheit verwendet. Dahingegen wird mit der kombinierten Gabe von Ademetionin und Vitamin B₁₂ die Erfindung einer epigenetischen und damit einer kausalen Behandlung und Prävention der Demenz bei Alzheimer-Krankheit erstmals beschrieben.

[0007] Es wurde bereits vorgeschlagen eine Vitamin/Nutrizeutika Formulierung, die auch Ademetionin und Vitamin B₁₂ enthält, zur Behandlung der Demenz bei Alzheimer Krankheit und zur Verbesserung der kognitiven Leistung beim gesunden Gehirn einzusetzen. Beispiele für die Anwendung von Ademetionin und Vitamin B₁₂ gemeinsam mit anderen Nutrizeutika sind die US8597640 B2 und [Remington R. et al., (2009). Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias. Volume 24 Number 1: 27-33.], [Chan A. et al., (2009). Am J Alzheimers Dis & Other Dement, vol. 23, no. 6, :571-585.]. Sie beschreiben die Wirkung einer Vitamin/Nutrizeutika Formulierung bestehend aus Folsäure(400 μ g), Vitamin-B₁₂ (6 μ g), alpha Tocopherol (30 IU), (S)-Adenosyl-L-methionin (400 mg), N-Acetyl-Cystein (600 mg) und Acetyl-L- Carnitin (500 mg) in Tablettenform, 2 mal 1 Tablette am Tag, bei 12 bzw. 14 Patienten im Frühstadium und mittelschweren Stadium der Demenz bei Alzheimer-Krankheit bei einer Behandlungsdauer von 9 bzw. 12 Monaten mit dem Ergebnis einer Verbesserung der Kognition, des Verhaltens, der Stimmung und der Alltagskompetenzen. So beschreibt auch die US8597640 B2 und [Chan A. et al., (2010). The Journal of Nutrition, Health & Aging. Volume 14, Number 3:224.] die Wirkung einer Vitamin/Nutrizeutika Formulierung bestehend aus Folsäure(400 μ g), Vitamin-B₁₂ (6 μ g), alpha Tocopherol (30 IU), (S)-Adenosyl-L-methionin (400 mg), N-Acetyl-Cystein (600 mg) und Acetyl-L-Carnitin (500 mg) in Tablettenform, 2 mal 1 Tablette am Tag bei nichtdementen Erwachsenen in einer 6-monatigen Open-Label-Studie in der Altersgruppe bis 74 Jahre eine kognitive Verbesserung. Die hier zur Therapie von Demenz bei Alzheimer-Krankheit verwendeten Nutrizeutika: Folsäure, Vitamin B₁₂, alpha- Tocopherol, S-Adenosyl-L-Methionin, N-Acetyl-

Cystein, und Acetyl- L-Carnitin, lassen in dieser Kombination die prooxidative Fähigkeit (Redox Paradox) von N-Acetyl-Cystein auf Vitamin B₁₂, unberücksichtigt, was zum Wirkverlust des Vitamin B₁₂ führt, zytotoxisch wirkt (Solov'eva et al.,(2005).) und zu Zell- und Gewebeuntergang führt (Bobyrev et al.,(1994).)[Solov'eva M. E. et al., (2007). Tsitologiya, Vol. 49, 1: pp. 70-78.], [Chan ED et al., Am J Respir Cell Mol Biol. 2001 May;24(5):627-32].

[0008] Die Nebenwirkungen bei Langzeitanwendungen, über ein Jahr, von N-Acetyl Cystein, sind nicht bekannt [Berk M. et al.,(2013). Trends Pharmacol Sci, 34(3):167-77.]. 40 ältere Demenzkranke wurden mit Ademetionin die ersten 20 Tage mit 400 mg intravenös und weitere 40 Tage mit 200mg intramuskulär plus 400 mg oral zweimal täglich behandelt. Es kam zu kognitiver Verbesserung. Über Nebenwirkungen wurde nicht berichtet. [Fontanari D. et al.,(1994). Current Therapeutic Research, Volume 55, Issue 6: 682-689.].

[0009] Zahlreiche Studien haben von einem beschleunigten Anstieg der Mao- B-Gen-Aktivität innerhalb der Plättchen und im Hippocampus von Patientinnen mit Demenz bei Alzheimer-Krankheit berichtet [Adolfsson R. et al.,(1980). Life Sci, 22;27(12):1029-34.], [Grunblatt E. et al.,(2005). Neurobiol Aging, 26(4):429-38.], [Robinson D.S. et al.,(1971). Arch Gen Psychiatry, 24(6):536-9] und [Jossan S.S. et al.,(1991). Neuroscience, 45(1):1-12.].

[0010] Das Substrat von Mao-B, das Dopamin, ist in den betroffenen Hirnregionen bei Demenz der Alzheimer-Krankheit Patientinnen reduziert. Dementsprechend nimmt das Verhältnis von Dopamin und dessen Metabolit 3,4-Dihydroxyphenyllessigsäure (DOPAC) in der Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) von Demenz bei Alzheimer-Krankheit-PatientInnen und bei Depressionen ab [Stuerenburg H.J. et al., (2004). Neuro Endocrinol Lett,25(6):435-7.]. Niedrige (S)- Adenosylmethionin- Spiegel finden sich in der Cerebrospinalflüssigkeit von Patienten mit Alzheimer-Krankheit [Bottiglieri T., Hyland K., 1994].

[0011] Es wurde eine Korrelation zwischen Plasma-B₁₂-Spiegel und Thrombozyten-Mao-B-Gen Aktivität bei Patienten mit Demenz bei Alzheimer-Krankheit beobachtet, wobei je niedriger die Vitamin-B₁₂ -Spiegel waren, umso höhere Mao-B-Protein Aktivitäten gemessen werden konnten. Nachfolgende B₁₂-Gabe reduzierte die Thrombozyten-Mao-B-Gen-Aktivität bei diesen PatientInnen signifikant, fast zu Normalwerte [Regland B. et al.,(1991). Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci,240(4-5):288-91.].

[0012] Eine Supplementierung von Ademetionin wirkt im Zellkulturmedium dem amyloidogenen Stoffwechselweg durch Hypermethylierung der Promotoren von Presenilin 1 und BACE 1 (β-site amyloid precursor protein- Gen), durch Abnahme ihrer Expression und ihrer amyloidogenen Aktivitäten entgegen [Fuso A. et al.,(2012). Neurobiol Aging, 4.], [Fuso A. et al.,(2005). Mol Cell Neurosci, 28(1):195-204.].

[0013] Ademetionin ist ein wichtiger Methyl-Gruppendonator im C1-Metabolismus. Ademetionin wird mittels der R-Methyltransferase zu (S)-Adenosylhomocystein, welches dann schnell zu Homocystein metabolisiert wird. (S)-Adenosylhomocystein ist ein leistungsfähiger kompetitiver Inhibitor der meisten Methylierungsreaktionen und das Verhältnis von Ademetionin zu (S)-Adenosylhomocystein regelt die Aktivität der R-Methyltransferase [Bottiglieri et al., 1994]. (S)-Adenosylhomocystein spaltet Adenosin ab und wird über L-Homocystein und L-Methionin wieder zu S-Adenosyl Methionin regeneriert. Der Abbau von Homocystein zu Methionin wird durch das Enzym Methioninsynthase (5-Methyltetrahydrofolat-Homocystein-Cystein-Transferase) und dessen Kofaktor Methylcobalamin katalysiert und wird zur disponiblen Ademetionin Produktion gebraucht. Vitamin-B₁₂ ist direkt bei der Übertragung der Methylgruppe an Homocystein beteiligt.

[0014] Alleinige Ademetionin-Supplementation wie bei antidementiver Langzeit-Behandlung kann den Homocystein-Spiegel erhöhen. Die kombinierte Anwendung von Ademetionin und Vitamin B12 soll die atherogene Wirkung in Form arteriosklerotischer Gefäßveränderungen mit Folgekrankheiten wie Schlaganfall, Herzinfarkt oder periphere arterielle Verschlusskrankheit bei erhöhtem Homocystein Spiegel und das Risiko der Entwicklung für Demenz bei Alzheimer Krankheit, gegenüber der alleinigen Ademetionin Supplementation, verhindern. Der neurotoxi-

sche Effekt von Homocystein bei neurologischen und psychiatrischen Störungen ist verbunden mit Folat- und Vitamin- B₁₂- Mangel [Bottiglieri T., 1996]. Hohe Homocystein und niedrige Vitamin-B₁₂-Spiegel sind positiv mit Demenz bei Alzheimer-Krankheit assoziiert [Clarke R. et al., (1998). Arch Neurol, 55:1449-1455.], [Clarke R. et al., (2007). Am J Clin Nutr, 86:1384-1391.].

[0015] Hyperhomocysteinämie bei Folat- und Vitamin B₁₂- Mangel findet sich bei kognitiven Störungen, Demenz, Depression und bei der Zwangsstörung [Türksoy N., 2014]. Nach oraler Gabe von 400 mg Ademetionin bei 14 gesunden Probanden kam es im Zeitraum von 24 Stunden zu einem signifikanten vorübergehenden Anstieg von (S)- Adenosylhomocystein und 5-Methyltetrahydrofolat. Die Homocystein- und Methionin-Spiegel waren nicht verändert [Loehrer FM, 1997].

[0016] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher ein Kombinationspräparat, das Ademetionin, gegebenenfalls in Form seiner Salze und Vitamin B₁₂, gegebenenfalls in Form seiner Salze enthält, das dadurch gekennzeichnet ist, dass die Gewichtsverhältnisse von Vitamin B₁₂ und Ademetionin im Bereich von etwa 1 : 14300 bis 1 : 3000 liegen.

[0017] Die erfindungsgemäßen Mittel auf Basis von Ademetionin, gegebenenfalls in Form seiner Salze und Vitamin B₁₂, gegebenenfalls in Form seiner Salze, werden erstmalig zur kausalen Prävention und Behandlung der Demenz bei Alzheimer Krankheit und zur Verbesserung der kognitiven Leistungen des gesunden Gehirns beschrieben.

[0018] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher die Verwendung der erfindungsgemäßen Kombination von Ademetionin, gegebenenfalls in Form seiner Salze und Vitamin B₁₂, gegebenenfalls in Form seiner Salze zur Inaktivierung der Gen-Expression für Mao-B, als Genprogrammierung ohne Gensequenzveränderung, durch biologische DNA-Methylierung wie auch im Patent WO 2013093079 A1 beschrieben.

[0019] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Kombination von Ademetionin, gegebenenfalls in Form seiner Salze und Vitamin B₁₂, gegebenenfalls in Form seiner Salze, zur Senkung des mittleren Wertes von Mao-B bei Alzheimer-Krankheit- Patienten. Dieser mittlere Mao-B Wert liegt bei klinischer Alzheimer-Krankheit bei etwa 1.2 und es besteht Verdacht auf ein Alzheimer-Krankheit-Prodrom für alle mittleren Mao-B Werte, die höher als 0.87 sind.

[0020] Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher die Verwendung der erfindungsgemäßen Kombination von Ademetionin, gegebenenfalls in Form seiner Salze und Vitamin B₁₂, gegebenenfalls in Form seiner Salze, der Schutz der Gehirnzellen vor Neurodegeneration, da die oxidative Desaminierung von Dopamin, durch die Mao-B zur Freisetzung von Ammoniak, Aldehyden und Wasserstoffperoxid im Zytoplasma führt. Wasserstoffperoxid wird in das äußerst aggressive Hydroxyl-Radikal gespalten (Fenton Reaktion). Hydroxyl-Radikale verursachen Strangbrüche und Basenmodifikationen und ROS (reactive oxygen species) als reaktive Sauerstoffspezies, in der Form von Hydroxyl-Radikalen, verursachen die Zerstörung von Makromolekülen, wie Lipide, Nukleinsäuren, Proteine und Kohlenhydrate in den Gehirnzellen.

[0021] Die morphologischen Folgen der Demenz bei Alzheimer-Krankheit sind Zytoskelett-Veränderungen (neuritische Plaques, Neurofibrillendegeneration) mit Bildung doppelhelixartiger Filamente aus abnorm hyperphosphorylierten, Mikrotubulusassoziierten Tau-Protein-Triplets und der Nachweis von β -Amyloid-Ablagerung (A β) außerhalb der Nervenzellen in Form seniler Plaques und in den Blutgefäßen.

[0022] Die Verwendung der erfindungsgemäßen Kombination von Ademetionin, gegebenenfalls in Form seiner Salze und Vitamin B₁₂, gegebenenfalls in Form seiner Salze, kann auch als Zusatztherapie zu den gängigen symptomatisch wirksamen Antidementiva zur Anwendung kommen.

[0023] Bevorzugt sind Mittel und Verwendungen, wo das Mengenverhältnis von Vitamin B₁₂ und Ademetionin in einem Bereich von etwa 1 : 800 liegt.

[0024] Dabei beziehen sich die angegebenen Mengenverhältnisse auf Gewichtsmengen der Wirkstoffe Vitamin B₁₂ und Ademetonin, so dass für Salze erforderlichenfalls eine entsprechende Umrechnung zu erfolgen hat.

[0025] Ademetonin wird auch als Ademetonina; Ademetonine; Ademetoninum; (S)-Adenosyl-L-methionin;(S)-5'-[3-Amino-3-carboxylatopropyl]; methylsulfonio]-5'-desoxyadenosin; (±)-5'-[(R*)-[(R*)-3-Amino-3-carboxypropyl] methylsulfonio]-5'-desoxyadenosin hydroxide, inner salt; (S)-2-Amino-3-[5'-(desoxyadenosin-5'yl) methylsulfonio] butyrate und als Ademetonintosilat-bis(sulfat)bezeichnet. Weiter Bezeichnungen, Synonyme und Firmennamen finden sich in der Summary of Data for Chemical Selection, S-Adenosylmethionine, 29908-03-0, p.1.

[0026] S-adenosyl-L-methionin disulfat Tosylat, das S-Adenosyl-L-methionin disulfat p-toluensulfonat und das Butan disulfanat Salz und das Tri-p-toluolsulfonsäure Salz von (S)-Adenosyl-L-methionin gelten als stabile Salze bei Ademetonin-Supplementation und sind in den US3954726 und US4057686 beschrieben [Cowley & Underwood,1999; Czap, 1999].

[0027] Ademetonin disulfat Tosylat besteht aus Disulfat-Tosylat- Salz gemischt mit den Diastereoisomeren des Ademetonin-Ions. Es enthält nicht weniger als 95,0 Gew.-% und nicht mehr als 105,0 Gew.-% von Ademetonin als Anhydrid [Revision Bulletin, Official March 1,2010. The United States Pharmacopeial Convention].

[0028] Die meisten Ademetonin-Salze sind hygroskopisch und zerfallen schnell bei Feuchtigkeit. Ademetonin ist bei Raumtemperatur instabil [Summary of Data for Chemical Selection, S-Adenosylmethionine, 29908-03-0]. Die Salze des US3893999 sind stabil bis 25° Celsius und jene der Patente US3954726 und US4057686 bis 45° Celsius.

[0029] Abgesehen von Wasser, ist Ademetonin nach dem Adenosintriphosphat das zweithäufig vorkommende Stoffwechsellmolekül im menschlichen Körper. Ademetonin ist daher ein ubiquitär im Organismus vorkommender physiologischer Wirkstoff, der an verschiedensten Stoffwechselprozessen wie der Transsulfurierung und der Aminopropylierung und in der Biosynthese von Hormonen und Neurotransmittern (Serotonin, Noradrenalin und Dopamin) beteiligt ist und am aktiven Methylgruppen-Transfer im C1-Zyklus teilnimmt. Die Produktion von Ademetonin beim Menschen findet hauptsächlich in der Leber statt. Pharmakokinetische Studien zeigen, das Ademetonin hauptsächlich im Jejunum resorbiert wird. Ademetonin-Einnahme in hohen Dosen erhöht den Ademetonin-Spiegel im menschlichen Körper. Ademetonin unterliegt dem First-Pass Effekt in der Leber. Der bei chronischem Leberschaden vorliegende Mangel an Glutathion wird verbessert. Ebenso besteht bei Leberzirrhose ein Block in der Umwandlung von Methionin zu (S)-Adenosyl-L- Methionin [Chwala et al.,1990]. Die Halbwertszeit von (S)- Adenosyl-L-Methionin-toluen-Sulfonat nach intravenöser Gabe ist etwa 100 Minuten [Bottiglieri & Hyland, 1994].

[0030] EP 0647712 A1 beschreibt eine der gentechnologischen Herstellungsmöglichkeiten von S-Adenosyl-L-Methionin (Ademetonin) durch Fermentation von transformierten Bakterien.

[0031] Der therapeutische Gebrauch mit wissenschaftlicher Evidenz in der Anwendung von Ademetonin sind die medizinischen Indikationen: Osteoarthritis [Glorioso et al.,198; Marcolongo et al., 1985; DiPadova, 1987; König, 1987; Maccagno et al., 1987; Vetter, 1987] und Depression [Pinzello und andreoli,1972]. Therapeutische Wirkungen ohne gesicherter Evidenz zeigt Ademetonin bei Fibromyalgia, persistenter viraler Hepatitis, Leberzirrhose, schwangerschaftsbedingter Gelbsucht, Gilbert Syndrom, Morbus Parkinson und Schutz der Magen/Duodenal Schleimhaut bei Alkoholkonsum, <http://www.med.nyu.edu/> Hypomethylation und Hypermethylation sind verbunden mit epigenetischen Veränderungen, die zur Carcinogenese führen können [Duker,1998].

[0032] Die Ademetonin Biosynthese scheint mit zunehmendem Alter geringer zu werden und die verminderte Ademetonin-Produktion wird u.a. mit vorzeitigem Altern, der Demenzentwicklung, Lebererkrankungen, Fibromyalgia, Osteoarthritis und der Depression in Zusammenhang gebracht [Mischoulon D. et al.,(2002). Am J Clin Nutr,76 (suppl):1158S-61S.].

[0033] Die Verwendung der erfindungsgemäßen Kombination von Ademetionin, gegebenenfalls in Form seiner Salze und Vitamin B₁₂, gegebenenfalls in Form seiner Salze, kann daher auch bei Altersdepression als Prägnanztyp (Erstmanifestation > 60 Lebensjahr, lebensphasenspezifische Belastungen, häufig somatische Symptome im Vordergrund, kognitive Störungen bzw. Pseudodemenz und erhöhtes Suizidrisiko) therapeutisch eingesetzt werde.

[0034] Ademetionin ist in Übereinstimmung mit Human- und Tier-Studien in seiner Anwendung sicher [Cozens DD, Barton SJ, Clark R, et al. Reproductive toxicity studies of ademetionine.

[0035] Arzneimittelforschung. 1988;38:1625-1629.], [Berger R, Nowak H. A new medical approach to the treatment of Osteoarthritis: report of an open phase IV study with ademetionine (Gumbaral). Am J Med. 1987;83:84-88], [König B. A long-term (two years) clinical trial with S-adenosylmethionine for the treatment of osteoarthritis. Am J Med. 1987;83(5A):89-94.], [Caruso I, Peitrogrande V. Italian double-blind multicenter study comparing S-adenosylmethionine, naproxen and placebo in the treatment of degenerative joint disease. Am J Med. 1987;83:66-71.] und [Pezzoli C, Galli-Kienle M, Stramentinoli G. Lack of mutagenic activity of ademetionine in vitro and in vivo. Arzneimittelforschung. 1987;37:826-829.].

[0036] Nebenwirkungen von Ademetionin sind Magenbeschwerden, ohne manifester Gastritis, mögliche allergische Reaktion, Triggerung einer Manie bei bei manisch-depressiver Krankheit [Carney MW, Chary TK, Bottiglieri T, et al. The switch mechanism and the bipolar/unipolar dichotomy. Br J Psychiatry. 1989;154:48-51.], [Carney MW, Chary TK, Bottiglieri T, et al. Switch and S- adenosylmethionine. Ala J Med Sci. 1988;25:316-319.] und [Kagan BL, Sultzer DL, Rosenlicht N, et al. Oral S-adenosylmethionine in depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Am J Psychiatry. 1990;147:591-595.].

[0037] Nebenwirkungen und Genotoxizität bei Langzeitgabe von Ademetionin sind nicht bekannt [Summary of Data for Chemical Selection, S-Adenosylmethionine, 29908-03-0].

[0038] Bekannte Medikamenten-Interaktionen von Ademetionin sind mit Levodopa, MaoA- und MaoB-Inhibitoren, SSRIs und trizyklische Antidepressiva [Liu X, Lamango N, Charlton C. L-dopa depletes S-adenosylmethionine and increases S-adenosyl homocysteine: Relationship to the wearing-off effects [abstract]. Soc Neurosci Abstracts. 1998;24:1469.] und [Iruela LM, Minguez L, Merino J, et al. Toxic interaction of S-adenosylmethionine and clomipramine [letter]. Am J Psychiatry. 1993;150:522.].

[0039] Kinder, junge Erwachsene, Schwangere und stillende Mütter und Patienten mit Leber- und Nieren- Versagen sind von der Ademetionin Einnahme ausgeschlossen.

[0040] Ademetionin ist in Tabletten- und Kapsel- Form auf dem Markt erhältlich. US6759395 B2 a beschreibt unter DRcaps™ magensaftresistente Hypromellose Kapseln mit einem Kern aus (S) - Adenosyl-L-methionin Salz, der aus einem (S)-Adenosyl-L- methionin monosulfat Tosylate Salz und ein (S)-Adenosyl-L- methionin disulfate Tosylat Salz besteht, wobei die Salze mit lipophilem Material, einer öligen beschichteten Matrix, Antioxidantien und Konservierungsmittel, als Füllmaterial, innerhalb der Hypromellose Kapsel angeordnet sind.

[0041] Filmbildner werden zum Überziehen von Tabletten, Granulaten, Pellets, Kristallen und Pulver verwendet. Chemisch sind alle Filmbildner Polymere natürlichen, halbsynthetischen oder synthetischen Ursprungs. Als magensaftresistente Überzugsmaterialien können unter anderen Celluloseacetatphthalat, Hypromellose Acetat Succinat, Hypromellosephthalat, Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer, Methacrylsäure-Methacrylat- Copolymer, Poly(Methylacrylat-co-Methylmethacrylat-co- Methacrylsäure) oder Polyvinylacetatphthalat verwendet werden. 30%-iges Methacrylsäure-Ethylacrylat Copolymer (1:1), EUDRAGIT® L 30 D-55, wird zur magensaftresistenten Befilmung und zur Targetierung, einer zielgerichteten pH Wert-gesteuerten Freisetzung der Wirkstoffe, verwendet.

[0042] Neben der oralen Verabreichung wird eine parenterale (intravenös oder intramuskulär) Anwendungsform, mit (S)-Adenosyl-L-methionin disulfat Tosylat beschrieben [Jin Yang.,(2009). Clinical Therapeutics, Volume 31, Issue 2;311-320.] und [Fontanari D. et al.,(1994).Current

Therapeutic Research, Volume 55, Issue 6: 682-689.].

[0043] "Vitamin B₁₂" wird auch als Cyanocobalamin oder Cobalamin bezeichnet. Weitere Synonyme sind: Antiperniciosa- Faktor, Cianocobalamina, Cyanocobalamine, Cyanocobalaminum, Cycobernum, Zyanokobalamin und Alpha-(5, 6-Dimethylbenzimidazolyl) cobamidcyanid.

[0044] Zu den Vitamin-B₁₂-Derivaten gehören insbesondere Cobalamine, in denen die Cyano-Gruppe des Cyanocobalamins durch andere Koordinationspartner des Cobalts ersetzt ist. Hierzu zählt vor allem Hydroxocobalamin, Aquocobalamin, Nitrosocobalamin, Methylcobalamin und Adenosylcobalamin (Coenzym B₁₂). Zu den physiologisch akzeptablen Salzen von Vitamin B₁₂ bzw. Vitamin- B₁₂- Derivaten gehören insbesondere Säureadditionssalze mit anorganischen Säuren, wie Salzsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure oder organische Säuren, wie Carbonsäuren z.B. Essigsäure, Weinsäure, Milchsäure, Citronensäure, Apfelsäure, Mandelsäure, Ascorbinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Gluconsäure oder Sulfonsäuren, wie zum Beispiel Methansulfonsäure, Benzolsulfonsäure und Toluolsulfonsäure, und dergleichen. Insbesondere ist das Acetat des Hydroxocobalamins zu nennen.

[0045] Die Plasmakonzentration gibt Auskunft über den Vitamin-B₁₂-Status. Die Halbwertszeit im Plasma, wo es zum größten Teil an Transcobalamin II, einem β -Globulin, gebunden ist, beträgt 5 Tage. Der tägliche Verbrauch ist in der aktuellen empfohlenen Zufuhr von 3,0 μ g Vitamin-B₁₂/Tag für einen optimalen Vitamin-B₁₂-Biomarker Spiegel unzureichend. Darüber hinaus ist die Vitamin-B₁₂-Resorption im Dünndarm bei älteren Menschen mit atropher Magenschleimhaut durch eine herabgesetzte Intrinsic-Faktor (Castle factor, ein Glykoprotein)-Bildung vermindert. Vitamin B₁₂ Mangel findet sich insbesondere bei Personen mit chronischer Magenschleimhautentzündung, nach Teil- oder Totalresektion des Magens, bei nutritivem Mangel bei extremen Vegetariern und bei schweren entzündlichen Veränderungen im unteren Dünndarm, wo die Absorption des Vitamin B₁₂-Intrinsic Factor-Komplexes verhindert ist. In einer Studie an 24 gesunden männlichen Probanden konnte beobachtet werden, dass eine tierische Hochproteinernährung, die etwa 11,3 μ g B₁₂ enthielt, gegenüber einer üblichen Protein-Ernährung mit etwa 4,4 μ g/d, zu einem signifikanten Anstieg des B₁₂ Spiegels (im Plasma von 313 auf 366 pmol/L) um etwa 17% führte. Dieser erzielte Plasmaspiegel ist in Übereinstimmung mit einer Studie, die zeigte, dass alle Biomarker für den Vitamin-B₁₂-Status eine beständige Konzentration von 350 pmol/L Vitamin-B₁₂, bei einer täglichen oralen Vitamin-B₁₂-Einnahme zwischen 4,2 und 7,0 μ g, in einer gesunden Bevölkerung, die zwischen 18 und 50 Jahre alt war, erreichten [Zellner M. et al. (2011). J Neural Transm, 118(5):653-62.] und [Referenzwerte für Nährstoffzufuhr/Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE), 2000].

[0046] Neben der Bestimmung des Vitamin B₁₂ im Serum steht ein Vitamin B₁₂- Resorptionstest (Schilling-Test) zur Verfügung.

[0047] Wird die Bindungs- und Speicherkapazität durch hochdosierte Zufuhr überschritten, wird der nicht retinierte Anteil von Vitamin-B₁₂ im Urin ausgeschieden. Der Retentionseffekt geht bei Langzeittherapie verloren.

[0048] Die Aufnahme von Vitamin B₁₂ wird durch folgende Arzneimittel behindert: Colestyramin, Neomycin, p-Aminosalicylsäure (PAS), Biguanide, Kaliumchlorid, orale Kontrazeptiva und Antikonvulsiva. Zumischungen von Oxidationsmitteln führen zu Wirkverlust des Vitamins-B₁₂ [Solov'eva M.E. et al., (2007)], [Arzneistoff-Profil. Basisinformation über arzneiliche Wirkstoffe, Cy/Es. Govi-Verlag GmbH Pharmazeutischer Verlag, Frankfurt am Main].

[0049] Ademetionin und Vitamin B₁₂ sind hinlänglich bekannt und können bezogen oder in an sich bekannter Weise zur Verfügung gestellt werden.

[0050] Neben den Ademetionin- und Vitamin B₁₂- Komponenten können die erfindungsgemäßen Mittel weitere Wirkstoffe mit einbeziehen. Bei diesen Wirkstoffen kann es sich insbesondere um solche handeln, deren Wirkung der Vitamin B₁₂- vermittelten Wirkung ähnlich ist oder diese unterstützt und ergänzt und die insbesondere den erfindungsgemäßen Verwendungszwecken entspricht. So kann es von Vorteil sein, zusätzlich zur erfindungsgemäßen Kombination von Ademetionin und Vitamin-B₁₂, Metabolome aus dem Folat-Zyklus zu verabreichen. Hierzu zäh-

len die Folsäure selbst (Pterolyglutaminsäure), 7,8-Dihydrofolat, 5,6,7,8-Tetrahydrofolat (Coenzym und die eigentlich vitaminwirksame Form) und 5-Methyltetrahydrofolat. Folate nehmen im menschlichen Organismus als Coenzym und Methyl-Gruppen-Donor eine zentrale Rolle im Metabolismus von Aminosäuren, Purinen und Thymidin, dem sogenannten C1-Metabolismus ein. Sie sind von besonderer Bedeutung im Aminosäure- und Purin-Stoffwechsel. Die Gene, die für die Produktion von Beta-Amyloid (A β)- Fragmenten bei Demenz bei Alzheimer-Krankheit verantwortlich sind, sind über Promotor-Methylierung reguliert. Die epigenetische Regulation der jeweiligen Gene hängt von der zellulären Verfügbarkeit von Folsäure und Vitamin-B₁₂ ab [Chouliaras L. et. al., (2010). Prog Neurobiol, 90(4):498-510],[Fuso A. et al.,(2011). Neurobiol Aging, 32 (7):1192-5].

[0051] Die vorliegende Erfindung richtet sich insbesondere auf die Behandlung der Demenz bei Alzheimer-Krankheit Typ I (LOAD). Sie überwiegt nach dem 60. Lebensjahr, mit einem steilen Anstieg ab dem 75. Lebensjahr und beginnt immer mit Gedächtnisproblemen, die sich an einem Defizit im episodischen Gedächtnistest (amnestisches Syndrom vom Hippocampal-Typ), dem Nachweis Alzheimer spezifischer Biomarker und mit dem Nachweis einer Atrophie des medialen Temporallappens zeigen lassen. Sie wird als eine langsame in Stufen fortschreitende neurodegenerative Erkrankung aus präklinischen Stadien ohne Symptome, aber mit Alzheimer-spezifischen Biomarker Nachweis, einem Prodromalstadium mit ersten Symptomen, in Form von neuropsychologischen Defiziten, auch als Mild Cognitive Impairment (MCI) bezeichnet und einem klinisch manifesten Stadium der Erkrankung, wo der Gedächtnisverlust das vorherrschende Symptom ist, wobei der amnestische Single-Domain-Subtyp als auch der amnestische Multiple-Domain-Subtyp als Vorstufen einer Demenz vom Typ der Alzheimer-Krankheit gelten [Dubois & Albert, 2004; Panza et al., 2006], gesehen.

[0052] Die Demenz bei Alzheimer-Krankheit, mit spätem Beginn Typ I (LOAD), ist die am häufigsten vorkommende Demenz. Man versteht darunter einen progressiven Symptomenkomplex, der aus einer erworbenen Abnahme der Gedächtnisleistung, Störung der globalen kognitiven Funktionen, des Denkens, der Orientierung, der Auffassung, der Rechenleistungen, der Lernfähigkeit, der geteilten Aufmerksamkeit, des Wörtererinnerns und der Wortflüssigkeit, des Wiedererkennens, des Benennens, der psychomotorischen Geschwindigkeit, der exekutiven Funktionen, des Urteilsvermögens und Entscheidungen zu treffen besteht. Das Bewusstsein ist nicht getrübt. Die kognitiven Beeinträchtigungen werden gewöhnlich von Veränderungen der emotionalen Kontrolle, des Sozialverhaltens oder der Motivation begleitet, die fallweise von Verhaltensstörungen mit aggressiven Verhalten, plötzlicher Gereiztheit mit Zornausbrüchen, Angst, motorische Unruhe, wie Umherirren und Verlorengehen, Schreien, Störungen des Schlaf/Wach Rhythmus, Wahnvorstellungen und Halluzinationen, in einem Ausmaß, dass die Aktivitäten des täglichen Lebens und/oder die sozialen Beziehungen dadurch erheblich beeinträchtigt sind, begleitet werden. Außer zu Gedächtnisstörungen führt das dementielle Syndrom auch zu Symptomen wie Konzentrationsstörungen und depressive Verstimmung.

[0053] Somit richtet sich die Erfindung einem besonderen Aspekt zufolge auf die Verzögerung und Verminderung des Risikos für das Auftreten der angeführten dementiellen Symptome einer klinisch manifesten Demenz der Alzheimer-Krankheit Typ I (LOAD), aber auch auf die Verhinderung oder Milderung der Neurodegeneration der Gehirnzellen in der Zeitspanne der Prodromalphase der Alzheimer-Krankheit.

[0054] Die erfindungsgemäßen Mittel und Anwendungen gewinnen bei Erwachsenen mit zunehmendem Lebensalter an Bedeutung. In der Gruppe der über 50-jährigen bringt die Behandlung besondere Vorteile mit sich. Die erfindungsgemäße Behandlung ist insbesondere dann angezeigt, wenn Hinweise auf eine Disposition zur Alzheimer-Krankheit Typ I vom späten Beginn (LOAD) bestehen.

[0055] Die in naher Zukunft vorhandenen labordiagnostischen Technologien, wie ein LOAD DNA Chip Array, der genetische und epigenetische Biomarker charakterisiert und ein LOAD Protein Chip Array, der die Expression von Alzheimer-spezifischen Protein- Biomarkern, darunter auch die Mao-B Expression, mit sehr hoher Genauigkeit zeigen wird, werden breitenwirksam

zur Verfügung stehen.

[0056] <http://www.load-profile.eu/index.php/technologies>

[0057] Erfindungsgemäß wird bei Nachweis von Alzheimer-spezifischen Biomarkern aus dem Blut oder der Cerebrospinalflüssigkeit, bei Hinweisen einer Gehirnatrophie in speziellen bildgebenden Verfahren und/oder bei neuropsychologischen Befundergebnissen, die auf eine Alzheimer Krankheit hinweisen, eine wirksame Menge der erfindungsgemäßen Wirkstoffkombination aus Ademetonin und Vitamin B₁₂, in der Regel der pharmazeutischen oder lebensmitteltechnologischen Praxis entsprechend formuliert, verabreicht. Wirksam ist eine Menge erfindungsgemäß insbesondere dann, wenn sie eine signifikante Senkung eines pathologisch erhöhten Mao-B-Wertes, vorteilhafterweise bis zum Normalwert, bewirkt.

[0058] Zu den kognitiven Fähigkeiten eines Menschen zählen unter anderem die Wahrnehmung, die Aufmerksamkeit, die Erinnerung, das Lernen, das Problemlösen, die Kreativität, das Planen, die Orientierung, die Imagination, die Argumentation, die Introspektion, der Wille und einige mehr. Auch Emotionen haben einen wesentlichen kognitiven Anteil.

[0059] Die Behandlung erfolgt in der Regel durch einmaliges oder mehrmaliges, bevorzugt zweimaliges, tägliches Verabreichen einer geeigneten Dosis, gegebenenfalls zusammen mit anderen Wirkstoffen oder wirkstoffhaltigen Präparaten, sodass einem zu behandelnden Individuum mit dem Gewicht eines durchschnittlichen Erwachsenen von etwa 75 kg, in der Regel eine Tagesmindestdosis von etwa 100 mg, vorzugsweise und vorteilhafterweise etwa 800 mg Ademetonin und eine Tagesmindestdosis von etwa 7 µg, vorzugsweise und vorteilhafterweise etwa 1 mg Vitamin B₁₂ und eine Tagesmindestdosis von etwa 400 µg, vorzugsweise und vorteilhafterweise von etwa 1 mg Folsäure verabreicht werden. Bei Abweichungen vom Durchschnittsgewicht sollte die Tagesdosis entsprechend angepasst werden. Diese Anpassung erfolgt in üblicher Weise durch den Fachmann/Fachfrau, erforderlichenfalls unter Berücksichtigung analytischer Kontrolluntersuchungen. Weiterhin können sich Abweichungen in der Tagesdosis auf Grund des Gesundheitszustandes der zu behandelnden Person ergeben.

[0060] Die erfindungsgemäße Behandlung erfolgt in der Regel als Dauerbehandlung bei gesichertem Verdacht mit dem Risiko auf eine Alzheimer-Krankheit vom späten Beginn Typ I (LOAD). Eine Unterbrechung der kombinierten Einnahme von Ademetonin und Vitamin B₁₂ hebt die Hemmung der Mao-B-Expression auf. Die Wiederaufnahme der kombinierten Einnahme von Ademetonin und Vitamin B₁₂ führt dagegen wiederum zum therapeutischen Effekt des gewünschten Gehirnzellschutzes. Auch die bei kombinierten Ademetonin und Vitamin B₁₂ Therapie erzielte Normalisierung des Mao-B Wertes, bedarf der Fortführung der erfindungsgemäßen Behandlung.

[0061] Eine Behandlung, die eine Verbesserung der Kognition am gesunden Gehirn hat, erfolgt in der Regel über einen angemessenen Zeitraum von Tagen und Wochen.

[0062] Die Erfindung betrifft auch die Herstellung von Mitteln zur Behandlung eines Individuums. Zu den Mitteln gehören insbesondere pharmazeutische Mittel und Lebensmittel, wobei das Lebensmittel ein Nahrungsergänzungsmittel (dietary Supplement), ein funktionelles Lebensmittel (functional food, medical food), ein diätetisches Lebensmittel oder ein neuartiges Lebensmittel (novel food) sein kann. Die erfindungsgemäßen Lebensmittel besitzen neben einer vorwiegend nährwertbezogenen Funktion zusätzlich eine wirkstoffbezogenen Funktion, welche 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.

[0063] Somit umfasst die Wirkstoffkombination im Sinne der Erfindung als Wirkstoffkomponente i) Ademetonin, gegebenenfalls in Form seiner Salze. Gemische dieser Formen sind möglich, jedoch nur in bestimmten Fällen in Betracht zu ziehen. Gemäß einer besonderen Ausführungsform besteht die Wirkstoffkomponente i) aus wenigsten 95 Gew.-% Ademetonin.

[0064] Weiterhin umfasst die Wirkstoffkombination im Sinne der Erfindung als Wirkstoffkomponente ii) Vitamin B₁₂, gegebenenfalls in Form seiner Salze. Gemische dieser Formen sind ebenfalls möglich, jedoch nur in bestimmten Fällen in Betracht zu ziehen. Gemäß einer besonderen Ausführungsform besteht die Wirkstoffkomponente ii) aus wenigsten 95 Gew.-% Cobalamin.

[0065] 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 angereichert.

[0066] Die Formulierungsgrundlage erfindungsgemäßer pharmazeutischer Formulierungen enthält physiologisch akzeptable Hilfsstoffe. Physiologisch akzeptabel sind die im Bereich der Pharmazie, der Lebensmitteltechnologie und angrenzenden Gebieten bekanntermaßen verwendbaren Hilfsstoffe, insbesondere die in einschlägigen Arzneibüchern (z.B. Ph. Eur., ÖAB, DAB, BP, USP/NF, JP), als Qualitätsstandards (Monographien) für Wirkstoffe und Hilfsstoffe gelisteten und auch andere Hilfsstoffe, 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.

[0067] Geeignete Hilfsstoffe können sein: Netz- und Dispergiermittel, Eumulgatoren, Waschrohstoffe und Solubilisatoren, die grenzflächenaktive Verbindungen sind. Die gebräuchlichsten Tenside sind anionische Emulgatoren (Dioctylsulfosuccinat-Na, Natriumacetylstearylsulfat, Natriumlauratsulfat), kationaktive Emulgatoren (Benzalkoniumchlorid und Cetylpyridiniumchlorid als Konservierungsmittel), nichtionische Emulgatoren als W/O- und O/W Emulgator, Netzmittel, Stabilisator, Solubilisator und Salbengrundlagen und amphotere Emulgatoren, wie Lecithin. Konservierungsmittel, die Wahl richtet sich nach den Wirk- und Hilfsstoffen, nach Herstellungsart und Zubereitungsform, wie u.a. Phenole, quartäre Ammoniumverbindungen, Carbonsäuren. Antioxidantien, die in niedrigen Konzentrationen Oxidationsprozesse verhindern, die Autoxidation hemmen oder unterbrechen, wie L-(+)-Ascorbinsäure, L-(+)-Ascorbylpalmitat, Butylhydroxyanisol, Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA), Natriumascorbat, Natriummetabisulfat, Propylgallat und DL-Alpha-Tocopherol. Lösemittel und Lösungsvermittler dienen zur Herstellung homogener Lösungen, die physiologisch unbedenklich sind, wie Cyclodextrine, Ethanol, Ethyloleat, Glycerol, Isopropylalkohol, Isoropylmyristat, Oleyloleat, Propylenglykol und Wasser. Tabletten-Hilfsstoffe, wie Bindemittel zur Verklebung der Pulverpartikel, um zum Granulat übergeführt, fließfähiger und verpressbarer zu sein. Bindemittel können natürliche Polymere (Acaciae Gummi als Suspensionsstabilisatoren, Gelatine, Kollagen aus Rinderknochen, Häuten und von Fisch und Geflügel, Natriumalginat als Gelbildner, Stärke, verkleisterte Stärke, Tragant als Gelbildner), halbsynthetische Polymere (Dextrine, Hydroxyethylcellulose als Gelbildner, Hydroxypropylcellulose und Hydroxypropylmethylcellulose als Filmbildner, Methylcellulose, Na-Carboxymethylcellulose), synthetische Polymere (Polyethylenglykole) Macrogol, Carbowax®, als Binde- und Füllstoffe oder Schmiermittel und z.B. als Polyethylenglykol 6000 zur Tablettenbeschichtung verwendet, als Polyvinylalkohol als Gelbildner, Polyvinylpyrrolidon, Polymere mit verzögerter Wirkstofffreisetzung (Ethylcellulose, Polyacrylat/-methacrylate oder Polyvinylacetat als Filmbildner) und sonstige Bindemittel mit verzögernder Wirkstofffreisetzung (Fette und Wachse, Fettalkohole, Stearinsäure, hydriertes Ricinusöl) in Lösungsmittel, vornehmlich Wasser, sein. Füll- und Bindemittel für Tabletten, um die Tablette auf das geforderte Gewicht zu bringen, sind löslichen Füll- und Bindemittel, wie Glucose, Lactose, Mannit, Saccharose, Sorbit und unlösliche Füll- und Bindemittel wie Calciumcarbonat, Calciumsulfat, mikrokristalline Cellulose, Dicalciumphosphat, teilabgebaute Stärke und Tricalciumphosphat. Gleitmittel, zur internen Schmierung der Tablettenmasse, können wasserunlösliche Gleitmittel (Calciumarachinat, Glycerolpalmitostearat, Magnesiumstearat, Natriumstearyl fumarat, hydriertes Ricinusöl, Stearinsäure, Talkum, Triglyceride) und als wasserlösliche Gleitmittel (Fumarsäure, Natriumbenzoat und Polyethylenglykol) sein. Die wichtigsten Sprengmittel, die den raschen Zerfall der Tablette in das Granulat bzw. die Primärpartikel bewirken, sind Alginsäure, Bentonit, Calciumcarboxymethylcellulose, quervernetzte Carboxymethylcellulose, mikrokristalline Cellulose, Guar Gummi, niedrigsubstituierte und quervernetzte Hydroxypropylcellulose, Ionenaustauscher, Natriumcar-

boxymethylstärke, quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Stärke und teilabgebaute Stärke. Säuren und Salze, wie Citronensäure, Kaliumcitrat, Milchsäure, Natriumchlorid, Natriumcitrat, Natriumhydrogencarbonat und Weinsäure kommen zur Anwendung. Lebensmittel- Farbstoffe, werden vor allem aus der Liste A (I) und (II) bezüglich ihrer toxikologischen Eigenschaften ausgewählt. Weichmacher, die zur Rückhaltung von Feuchtigkeit z.B. bei Weichgelatine kapseln, wie Glycerol, Propylenglycol und Sorbit und auch zur Erhöhung der Elastizität von Polymerfilmen in der Film dragierung dienen, wie acetylierte Fettsäureglyceride, Acetyltributylcitrat, Acetyltriethylcitrat, Dibutylphthalat, Dibutylsebacat, Diethylphthalat, Diethylsebacat, Glyceroltriacetat, Tributylcitrat und Triethylcitrat. Öle, Suppositoriengrundlagen, Süßungsmittel und Zuckeraustauschstoffe.

[0068] Die Summe aus Wirkstoffkomponente und Formulierungsgrundlage beträgt 100 Gew.-%.

[0069] Beispiele geeigneter Formulierungen zur Nahrungsergänzung sind Kapseln, Tabletten, Filmtabletten, dragierte Tabletten, Granulate, Pulverbeutel, Flüssigampullen und Fläschchen mit Tropfeinsätzen, im Übrigen die nachfolgend genannten Arzneiformen.

[0070] Beispiele geeigneter pharmazeutischer Formulierungen sind feste Arzneiformen, wie Pulver, Puder, Pellets, Granulate, Tabletten, insbesondere magensaftresistente Filmtabletten, Pastillen, Sachets, Dragees, Kapseln wie Hart- und Weichgelatine kapseln, Suppositorien oder vaginale Arzneiformen, halbfeste Arzneiformen, wie Salben, Cremes, Hydrogele, Pasten oder transdermal therapeutische Pflaster, sowie flüssige Arzneiformen, wie Lösungen, Emulsionen, insbesondere Öl-in-Wasser- oder Wasser in Öl- Emulsionen, Suspensionen, Lotionen, Injektions- und Infusionszubereitungen, Augen-, Nasen- und Ohrentropfen. Auch implantierte Abgabevorrichtungen können zur Verabreichung der erfindungsgemäßen Wirkstoffe verwendet werden. Ferner können auch Liposomen oder Mikrosphären zur Anwendung kommen.

[0071] Die Formulierungen werden vorzugsweise auf oralem, sie können aber auch insbesondere im Bereich der Arzneimittel auf rektalem, transdermale, subkutanem, intravenösem, intramuskulärem, über die Mundschleimhaut oder über die Nasalschleimhaut Weg verabreicht werden.

[0072] Bei der Herstellung der Zusammensetzungen werden die Wirkstoffe gewöhnlich mit einem geeigneten Hilfsstoff, in diesem Fall auch als Exzipient zu bezeichnen, vermischt oder verdünnt. 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 Mischvorgängen, durchgeführt werden, z.B. eine Granulierung, Pelletierung, Komprimierung und ähnliches.

[0073] 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.

[0074] Die vorliegende Erfindung wird anhand der nachfolgenden Beispiele näher erläutert, ohne darauf beschränkt zu sein.

BEISPIEL 1

Weichgelatine-Kapsel

(Ademetionin 400 mg + Vitamin B₁₂ 0,5 mg)

Füllung:

(S)-Adenosyl-L-methionin-

disulfat Tosylat 768,00 mg

= Ademetionin 400,00 mg

Hydroxocobalaminacetat

= Vitamin B₁₂ 0,50 mg

hochdisperses Siliciumdioxid quantum satis

Kapselhülle:

Gelatine 303 mg

Glycerol 85 % 87 mg

Sorbitol 70 % 77 mg

gereinigtes Wasser 52 mg

Eisenoxidpigment Braun 75 (E 172) 3 mg

Eudragit L 30 D-55 quantum satis

BEISPIEL 2

magensaftresistente Tablette

(Ademetionin 400 mg + Vitamin B₁₂ 0,5 mg)

(S)-Adenosyl-L-methionin-

disulfat Tosylat 768,00 mg

= Ademetionin 400,00 mg

Hydroxocobalaminacetat

= Vitamin B₁₂ 0,50 mg

mikrokristalline Cellulose 81,00 mg

Talkum 145,00 mg

Aus den Salzen von Ademetionin und Vitamin B₁₂ und der mikrokristallinen Cellulose werden Pellets produziert und diese mit Celluloseacetat, quantum satis, überzogen und zu magensaftresistenten Tabletten gepresst.

BEISPIEL 3

magensaftresistente Tablette

(Ademetionin 400 mg + Vitamin B₁₂ 0,5 mg + Folsäure 1 mg)

(S)-Adenosyl-L-methionin-

disulfat Tosylat

768,00 mg

= Ademetionin

400,00 mg

Hydroxocobalaminacetat

= Vitamin B₁₂

0,50 mg

Folsäure

1,00 mg

Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer (1:1) und
Macrogol 6000 als Beschichtungsmittel, quantum satis

Magnesium stearat

Mannitol

Natrium hydroxid

Polysorbat 80

Silicium dioxid, hochdispers

Simeticon

Talkum

als Hilfsstoffe

quantum satis

Ansprüche

1. Kombinationspräparat, **dadurch gekennzeichnet**, dass es Ademetonin, gegebenenfalls in Form seiner Salze und Vitamin B₁₂, gegebenenfalls in Form seiner Salze enthält.
2. Kombinationspräparat, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Salz des Ademetonin das S-Adenosyl-L-methionin disulfat p-toluen- Sulfonat ist.
3. Kombinationspräparat nach den Ansprüchen 1 und 2, **dadurch gekennzeichnet**, dass es ferner Bindemittel, Lösungsmittel, Füllstoffe, Gleitmittel, Sprengmittel und/oder Benetzungsmittel enthält.
4. Kombinationspräparat nach den Ansprüchen 1-3, **dadurch gekennzeichnet**, dass es eine orale Darreichungsform, bevorzugt eine Tablette oder Kapsel, insbesondere magensaftresistente Formen, ist.
5. Kombinationspräparat nach den Ansprüchen 1-4, **dadurch gekennzeichnet**, dass Ademetonin, gegebenenfalls in Form seiner Salze, in einer Menge von 100 mg - 3000 mg enthalten ist.
6. Kombinationspräparat nach den Ansprüchen 1-5, **dadurch gekennzeichnet**, dass Vitamin B₁₂, gegebenenfalls in Form seiner Salze, in einer Menge von 0,007 - 1 mg enthalten ist.
7. Kombinationspräparat nach den Ansprüchen 1-6, **dadurch gekennzeichnet**, dass Folsäure, gegebenenfalls in Form seiner Salze, in einer Menge von 0,4 - 5 mg enthalten ist.
8. Kombinationspräparat nach den Ansprüchen 1-7 zur Verwendung in der Prophylaxe und/oder Behandlung der Demenz, insbesondere einer Demenz bei Alzheimer-Krankheit vom Typ I (LOAD).
9. Verwendung eines Kombinationspräparates nach den Ansprüchen 1-7 zur Verbesserung der Kognition am gesunden Gehirn.
10. Kombinationspräparat nach den Ansprüchen 8 und 9, **dadurch gekennzeichnet**, dass Ademetonin in einer Tagesdosierung von etwa 1,34 mg/kg KG - 40 mg/kg KG, Vitamin-B₁₂ in einer Tagesdosierung von 0,094 µg/kg KG - 0,0134 mg/kg KG und Folsäure in einer Tagesdosierung von 5,34 µg/kg KG - 66,7 µg/kg KG enthält und bevorzugt oral verabreicht wird.

Hierzu keine Zeichnungen

Klassifikation des Anmeldungsgegenstands gemäß IPC:
A61K 31/7076 (2006.01); **A61K 31/714** (2006.01)

Klassifikation des Anmeldungsgegenstands gemäß CPC:
A61K 31/7076 (2013.01); **A61K 31/714** (2013.01)

Recherchierter Prüfstoff (Klassifikation):
A61K

Konsultierte Online-Datenbank:
TXTE, TXTG, WPI

Dieser Recherchenbericht wurde zu den am **10.11.2014** eingereichten Ansprüchen **1–10** erstellt.

Kategorie ^{*)}	Bezeichnung der Veröffentlichung: Ländercode, Veröffentlichungsnummer, Dokumentart (Anmelder), Veröffentlichungsdatum, Textstelle oder Figur soweit erforderlich	Betreffend Anspruch
X	WO 2008095142 A1 (METHYLATION SCIENCES INTERNAT [CA], FREEDMAN JOSHUA [US]) 07. August 2008 (07.08.2008) Absätze [0061],[0150],[0171],[0177]–[0179]; Ansprüche 1,16,17	1–7
X	WO 0056295 A2 (KILGOWAN LIMITED [GB]) 28. September 2000 (28.09.2000) Seite 10, Zeilen 7–24; Ansprüche 1,10,14	1–4,6–8
X	WO 2010089674 A1 (GRAAL SRL [IT], SENECA ALESSANDRO [IT]) 12. August 2010 (12.08.2010) Beispiel 1; Ansprüche 1,2,5,6,16,17	1–5,8

Datum der Beendigung der Recherche:
11.05.2015

Seite 1 von 1

Prüfer(in):

KRENN Maria

^{*)} **Kategorien** der angeführten Dokumente:

- X** Veröffentlichung **von besonderer Bedeutung**: der Anmel-
gegenstand kann allein aufgrund dieser Druckschrift nicht als neu bzw. auf
erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden.
- Y** Veröffentlichung **von Bedeutung**: der Anmelungsgegenstand kann nicht
als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die
Veröffentlichung mit einer oder mehreren weiteren Veröffentlichungen
dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese **Verbindung für
einen Fachmann naheliegend** ist.

- A** Veröffentlichung, die den allgemeinen **Stand der Technik** definiert.
- P** Dokument, das von **Bedeutung** ist (Kategorien **X** oder **Y**), jedoch **nach
dem Prioritätstag** der Anmeldung veröffentlicht wurde.
- E** Dokument, das **von besonderer Bedeutung** ist (Kategorie **X**), aus dem
ein „**älteres Recht**“ hervorgehen könnte (früheres Anmeldedatum, jedoch
nachveröffentlicht, Schutz ist in Österreich möglich, würde Neuheit in Frage
stellen).
- &** Veröffentlichung, die Mitglied der selben **Patentfamilie** ist.