

SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
EIDGENÖSSISCHES INSTITUT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(11) **CH**

696 628 A5

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

(51) Int. Cl.: **A61K 31/519** (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61K 31/51 (2006.01)
A61K 31/525 (2006.01)
A61K 31/4415 (2006.01)
A61K 31/714 (2006.01)
A61K 31/375 (2006.01)

(12) **PATENTSCHRIFT**

(21) Gesuchsnummer: 00337/02

(73) Inhaber:
Eprova AG, Im Laternenacker 5
8200 Schaffhausen (CH)
Merck Eprova AG, Im Laternenacker 5
8200 Schaffhausen (CH)

(22) Anmeldedatum: 26.02.2002

(24) Patent erteilt: 31.08.2007

(72) Erfinder:
Martin Ulmann, 8447 Dachsen (CH)
Dr. Rudolf Moser, 8200 Schaffhausen (CH)
Thomas F. Müller, Boston, MA 02120 (US)

(45) Patentschrift veröffentlicht: 31.08.2007

(54) **Verwendung von Folaten zur Herstellung einer Zubereitung geeignet zur Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen und entzündungsassoziierten Krankheiten, im Speziellen zur Beeinflussung der Inflammationsmarker CRP und SAA.**

(57) Diese Erfindung bezieht sich auf die Verwendung von Folaten zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung geeignet zur Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen und entzündungsassoziierten Krankheiten, im Speziellen zur Beeinflussung der Entzündungsmarker C-reaktives Protein (CRP) und Serum Amyloid A Protein (SAA). Klinische Anwendungsgebiete sind alle Anomalien des CRP- und SAA-Spiegels.

Ebenfalls betrifft die Erfindung pharmazeutische Zubereitungen zur Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen und entzündungsassoziierten Krankheiten, im Speziellen zur Beeinflussung des CRP- und SAA-Spiegels, dadurch gekennzeichnet, dass sie als aktive Wirksubstanz mindestens eine Verbindung beinhaltet, die ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Pterinsäure-Monoglutamat (Folsäure), Dihydrofolsäure, 5-Formyltetrahydrofolsäure, 5-Methyltetrahydrofolsäure, 5,10-Methylenetetrahydrofolsäure, 5,10-Methenyltetrahydrofolsäure, 10-Formyltetrahydrofolsäure oder Tetrahydrofolsäure, deren Polyglutamate, deren optische Isomeren, im Speziellen deren optische reine natürliche Isomeren, aber auch Mischungen von optischen Isomeren, insbesondere racemische Mischungen, sowie auch deren pharmazeutisch verträglichen Salze, zusammen mit pharmazeutisch verträglichen Wirk- und Hilfsstoffen.

Beschreibung

[0001] Diese Erfindung bezieht sich auf die Verwendung von Folaten zur Herstellung einer Zubereitung geeignet zur Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen und entzündungsassoziierten Krankheiten, im Speziellen zur Beeinflussung des Spiegels der Entzündungsmarker C-reaktives Protein (CRP) und Serum Amyloid A Protein (SAA). Anwendungsgebiete sind alle Anomalien des CRP- und SAA-Spiegels.

[0002] Im vorliegenden Text bezieht sich der Begriff Folate sowohl auf Pteroinsäure-Monoglutamat (Folsäure) wie auch auf reduzierte Formen wie Dihydrofolate und Tetrahydrofolate wie z.B. 5-Formyltetrahydrofolsäure, 5-Methyltetrahydrofolsäure, 5,10-Methylenetetrahydrofolsäure, 5,10-Methenyltetrahydrofolsäure, 10-Formyltetrahydrofolsäure und Tetrahydrofolsäure, deren Polyglutamate, deren optische Isomeren, im Speziellen deren optische reine natürliche Isomeren, aber auch Mischungen von optischen Isomeren, insbesondere racemische Mischungen, sowie auch deren pharmazeutisch verträglichen Salze.

[0003] Folate sind wichtige Cofaktoren in C1-Übertragungsreaktionen und sind beteiligt in Schlüsselsynthesen in menschlichen, tierischen und pflanzlichen Zellen, im Speziellen in der DNA-Biosynthese und im Methylierungskreislauf. Als Arzneimittel wurden Folate bisher vorwiegend als Calcium-Salz der 5-Formyl-5,6,7,8-tetrahydrofolsäure (Leucovorin) oder der 5-Methyl-5,6,7,8-tetrahydrofolsäure (Metafolin) verwendet zur Behandlung von megaloblastischer Folsäure-Anämie, als Antidot zur Verstärkung der Verträglichkeit von Folsäure-Antagonisten, speziell von Aminopterin und Methotrexat in der Krebstherapie («Antifolate rescue»), zur Verstärkung des therapeutischen Effektes von fluorierten Pyrimidinen und der Behandlung von Autoimmunkrankheiten wie Psoriasis, zur Verstärkung der Verträglichkeit von bestimmten Antiparasitika, etwa Trimethoprim-Sulfamethoxazol sowie zur Verminderung der Toxizität von Dideazetetrahydrofolaten in der Chemotherapie.

[0004] Entzündungen induzieren über pro-inflammatorische Cytokine die Synthese von sogenannten Akute-Phase Proteinen. Entgegen des Namens tritt eine Akute-Phase Antwort allerdings nicht nur bei akuten, sondern auch bei chronisch entzündlichen Prozessen auf. Deutlich erhöhte zirkulierende Akute-Phase Parameter findet man bei Infektionen, Traumata, Infarkten, Arthritiden, Abstossungsreaktionen von Organtransplantaten und auch bei Neoplasmen. Des Weiteren können kardio- und cerebro-vaskuläre Erkrankungen wie auch Adipositas, Diabetes mellitus, Urämie, Hypertonie, starke körperliche Belastung, Substitution von Hormonen, Schlafstörungen, Alkoholabusus, Morbus Alzheimer oder Depressionen mit einer erhöhten Akute-Phase Antwort einhergehen [Kushner I, Cleveland Clin J Med 2001; 68 (6): 535-37; Malle E, DeBeer FC, Eur J Clin Invest 1996; 26: 427-35; Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N, N Engl J Med 2000; 342: 836-43]. Die Höhe der Entzündungsmarker spiegelt nicht nur das Vorliegen, sondern auch die Schwere der Entzündungsreaktion wider, hat prognostische Bedeutung und zeigt im Verlauf das Ansprechen auf die Therapie an. Optimierte Testverfahren haben in den letzten Jahren die diagnostische Wertigkeit von Akute-Phase Markern zur Erfassung gerade der chronisch inflammatorischen Last in den Vordergrund gerückt [Ridker P, Circulation 2001; 103 (13): 1813-18; Patel VB, Robbins MA, Topol EJ, Cleveland Clin J Med 2001; 68 (6): 521-34]. Insbesondere die Arteriosklerose wird zunehmend als inflammatorische Erkrankung aufgefasst und erhöhte Entzündungsmarker sind Risikofaktoren für cardio- und cerebrovaskuläre Ereignisse [Ross R, N Engl J Med 1999; 340: 115-25, Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH, N Engl J Med 1997; 336: 973-9, Haverkate F, Thompson SG, Pyke SDM, Gallimore JR, Pepys MB, for the European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group, The Lancet 1997; 349: 462-6].

[0005] C-reaktives Protein (CRP) ist ein Eiweiss, das in der Leber gebildet wird und durch seinen schnellen (innerhalb von 12 Stunden) und extrem hohen (bis zu 2000-fach) Anstieg zu den klassischen Akute-Phase Proteinen gehört [Malle E, DeBeer FC, Eur J Clin Invest 1996; 26: 427-35]. Funktionell besitzt es sowohl pro- als auch antiinflammatorische Eigenschaften. Es bindet eingedrungene Fremdstoffe, aktiviert Makrophagen und das Komplementsystem, induziert Cytokinfreisetzung und reguliert Leukozytenakkumulation und Adhäsion [Patel VB, Robbins MA, Topol EJ, Cleveland Clin J Med 2001; 68: 521-34]. Zusätzlich zeigen aktuelle Untersuchungen, dass CRP auch direkt proinflammatorisch auf humane Endothelzellen wirkt [Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET, Circulation 2000; 102: 2165-8]. Primär ist es der angeborenen, unspezifischen Immunantwort zuzuordnen. Der Referenz-/Normalwert von CRP im Plasma liegt bei Werten bis 2 mg/l (Erwachsene und Kinder), wobei je nach verwendetem Test und Untersuchungsgruppe unterschiedliche Normalbereiche angegeben werden.

[0006] Da die Halbwertszeit mit 24 Stunden relativ kurz ist, machen sich Veränderungen im entzündlichen Geschehen direkt in der CRP-Konzentration bemerkbar. CRP steigt bei bakteriellen Entzündungen am schnellsten (innerhalb weniger Stunden) und am stärksten an. Bei viralen oder lokalen Infektionen und chronischen Entzündungen erfolgt ein geringerer Anstieg des CRP. Aufgrund der sehr sensitiven modernen Assays für CRP (high sensitive CRP) eignet sich CRP sehr gut für Verlaufsbeobachtungen von entzündlichen Erkrankungen. Bei erfolgreicher Antibiotika-Therapie fällt es schnell wieder ab. Schon geringe Erhöhungen von CRP ohne klinische Zeichen einer Entzündung korrelieren mit einer deutlich erhöhten kardio- und cerebrovaskulären Morbidität und Mortalität [Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH, N Engl J Med 1997; 336: 973-9; Haverkate F, Thompson SG, Pyke SDM, Gallimore JR, Pepys MB, for the European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group, The Lancet 1997; 349: 462-6; Harris TB, Ferrucci L, Tracy RP, Corti MC, Wacholder S, Ettinger WH, Heimovitz H, Cohen HJ, Wallace R, Am J Med 1999; 106: 506-12]. Aspirin scheint in diesem Zusammenhang seine günstige Wirkung auch durch die antiinflammatorische Aktivität zu entfalten und ein leicht erhöhtes CRP ist ein wichtiger Marker für die Notwendigkeit dieser Therapie [Ridker PM,

Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH, N Engl J Med 1997; 336: 973-9]. Inwieweit CRP dabei nur Surrogatmarker oder auch etiologisch wichtiger Faktor ist, ist noch unklar. Der kürzlich beschriebene CRP-senkende Effekt von Statinen unterstützt die Schlüsselrolle der Inflammation bei der Arteriosklerose und die Senkung selbst minimal erhöhter CRP-Spiegel ist nach diesen aktuellen Studien vergleichbar wichtig wie die Cholesterinsenkung [Albert M, Danielson E, Rifai N, Ridker P, for the PRINCE Investigators, JAMA 2001; 286 (1): 64-70; Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles S, Gotto AM, et al, N Engl J Med 2001; 344 (26): 1959-65]. Erhöhungen auf 10-100 mg/l zeigen leicht bis mässig, in der Regel akute entzündliche Prozesse oder solche geringer Ausdehnung an, z.B. lokale bakterielle Infektionen, unkomplizierte Zystitis, Bronchitis, Traumen, postoperativ, Unfall, Myokardinfarkt, Tuberkulose, Sarkoidose. Werte von 100 mg/l und mehr bei akuten Krankheitsgeschehen sprechen für hohe und/oder ausgedehnte Entzündungsaktivität (Sepsis, grössere Traumen, bakterielle Infektionen, metastasierende Tumoren, aktive rheumatoide Arthritis, seronegative Spondylarthritis, Immunkrankheiten, Polymyalgia rheumatica, Morbus Crohn, tiefe Venenthrombose usw.).

[0007] Serum Amyloid A (SAA) Protein besteht aus einer Familie von polymorphen Apolipoproteinen, die hauptsächlich in der Leber synthetisiert werden. SAA ist ein sehr empfindlicher Marker der Akute-Phase Antwort und reagiert bei Entzündung, Nekrose, Abstossungsreaktion und auch Tumor-Aussaat. SAA ist ein α 1-Globulin bestehend aus einer einfachen Polypeptidkette mit einem Molekulargewicht zwischen 11 500 und 14 000 Dalton und zirkuliert im Blut an HDL gebunden [Malle E, DeBeer FC, Eur J Clin Invest 1996; 26: 427-35].

[0008] Der Referenz-/Normalwert von SAA im Plasma liegt bei Werten bis 1 mg/l. Bei Entzündungen steigt die SAA-Konzentration innerhalb von wenigen Stunden auf Werte bis 2000 mg/l. In der Regel verlaufen CRP- und SAA-Werte parallel, allerdings scheint SAA etwas früher und dynamischer zu reagieren und auch höher anzusteigen als CRP [Gabay C, Kushner I, N Engl J Med 1999; 340: 448-54; Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore R, Grillo RL, Rebuzzi AG, Pepys MB, Maseri A, N Engl J Med 1994; 331: 417-24; Wilkins J, Gallimore JR, Tennent GA, Hawkins PN, Limburg PC, Rijswijk MH, Moore EG, Pepys MB, Clin Chem 1994; 40: 1284-90; Malle E, DeBeer FC, Eur J Clin Invest 1996; 26: 427-35].

[0009] Erhöhte CRP- und SAA-Werte stehen im Zusammenhang mit einer Reihe von Erkrankungen, im Speziellen mit Entzündungen und entzündungsassoziierter Krankheiten, wie z.B. akut entzündliche, nekrotisierende und tumorartige Erkrankungen, akute Gewebsläsionen, bakterielle und virale Infektionen, rheumatische Erkrankungen wie rheumatoide Arthritis, Polyarthritis, Spondylarthritis ankylopoetica, Meningitis, Lungenentzündung, Pyelonephritis, akute Bronchitis, Tuberkulose, Sepsis und akute Pankreatitis, Alzheimer, postoperative Komplikationen, rheumatische Erkrankungen, maligne Tumoren, Abstossungsreaktionen bei Organtransplantation, akute Herzinfarkte, Reiter-Syndrom, Arthropathia psoriatica, Colitis ulcerosa, Morbus Crohn usw. Des Weiteren können kardio- und cerebrovaskuläre Erkrankungen wie auch Adipositas, Diabetes mellitus, Urämie, Hypertonie, starke körperliche Belastung, Substitution von Hormonen, Schlafstörungen, Alkoholabusus, Morbus Alzheimer oder Depressionen mit einer erhöhten Akute-Phase Antwort und entsprechend erhöhten SAA- und CRP-Werten einhergehen [Kushner I, Cleveland Clin J Med 2001; 68 (6): 535-37; Malle E, DeBeer FC, Eur J Clin Invest 1996; 26: 427-35; Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N, N Engl J Med 2000; 342: 836-43; Neumann MC, Sprenger H, Grebe SO, Gerns D, Reibnegger G, Lange H, Müller TF, Pteridines 1998; 9: 113-21; Müller TF, Papst Science Publ., Lengerich 1999, 175 pp].

[0010] Die Verwendung von Folaten zur Herstellung einer Zubereitung geeignet zur Vorbeugung oder zur Behandlung von Entzündungen und entzündungsassoziierter Krankheiten, im Speziellen zur Beeinflussung des Spiegels der Inflammationsmarker CRP und SAA wurde bisher weder vorgeschlagen noch beschrieben.

[0011] Es wurde nun überraschend gefunden, dass die Verwendung von Zubereitungen enthaltend Folate geeignet ist zur Behandlung und zur Vorbeugung von Entzündungen und entzündungsassoziierter Krankheiten, im Speziellen zur Beeinflussung des Spiegels der Inflammationsmarker CRP und SAA.

[0012] Als Folate eingesetzt werden können sowohl Pterinsäure-Monoglutamat (Folsäure) wie auch reduzierte Formen wie Dihydrofolate und Tetrahydrofolate, deren Polyglutamate, deren optische Isomeren und deren pharmazeutisch verträglichen Salze. Bevorzugt eingesetzt als Folate sind Tetrahydrofolate, im Speziellen die natürlichen stereoisomeren Formen von Tetrahydrofolaten wie 5-Formyl-(6S)-tetrahydrofolsäure, 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolsäure, 5,10-Methylen-(6R)-tetrahydrofolsäure, 5,10-Methenyl-(6R)-tetrahydrofolsäure, 10-Formyl-(6R)-tetrahydrofolsäure, 5-Formimino-(6S)-tetrahydrofolsäure oder (6S)-Tetrahydrofolsäure oder deren pharmazeutisch verträglichen Salze. Die verwendeten Folate können im Folatstoffwechsel in der Regel gegenseitig ineinander umgewandelt werden. Bevorzugt werden aber 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolsäure, 5-Formyl-(6S)-tetrahydrofolsäure und deren pharmazeutisch verträglichen Salze verwendet.

[0013] Pharmazeutisch verträgliche Salze sollten sowohl pharmakologisch wie auch pharmazeutisch verträglich sein. Solche pharmakologisch und pharmazeutisch verträglichen Salze können Alkali- oder Erdalkalimetall-Salze sein, vorzugsweise Natrium-, Kalium-, Magnesium oder Calcium-Salze.

[0014] Zubereitungen beziehen sich auf enterale (z.B. oral, sublingual oder rektal), parenterale oder topische (z.B. transdermale) Formen. Als Träger können organische oder anorganische Substanzen verwendet werden, die nicht mit der aktiven Wirksubstanz reagieren, z.B. Wasser, Öl, Benzylalkohol, Polyethylenglycol, Glycerintriacetat oder andere Fettsäureglyceride, Gelatine, Lecithin, Cyclodextrine, Kohlenhydrate wie Lactobiose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk oder Cellulose. Bevorzugt bei der oralen Anwendung sind Tabletten, Dragees, Kapseln, Pulver, Sirup, Konzentrate oder Tropfen, für die rektale Anwendung bevorzugt sind Suppositorien, zur parenteralen Anwendung bevorzugt eingesetzt werden Lösungen, wasser- oder ölbasierend oder Lyophilisate.

[0015] Ebenfalls anwendbar sind Suspensionen, Emulsionen oder Implantate und für die topische Anwendung Pflaster oder Cremes.

Zubereitungen für die parenterale Anwendung beinhalten sterile wässrige und nichtwässrige Injektionslösungen der aktiven Verbindungen, die vorzugsweise isotonisch zum Blut des Empfängers sind.

[0016] Diese Zubereitungen können Stabilisatoren, Additive für die kontrollierte Freisetzung der pharmazeutisch aktiven Verbindungen, Antioxidantien, Puffer, Bakteriostatika und Hilfsstoffe zur Einstellung einer isotonischen Lösung beinhalten. Wässrige und nichtwässrige sterile Suspensionen können Suspensionszusatzstoffe und Verdickungsmittel beinhalten. Die Zubereitung kann als Einfachdosis- oder als Mehrfachdosis-Behälter vorhanden sein, zum Beispiel als verschweisste Ampullen und kann als gefriergetrocknetes (lyophilisiertes) Produkt gelagert und bei Bedarf mit steriler Flüssigkeit, zum Beispiel Wasser oder Salzlösung, für den Gebrauch vorbereitet werden. In derselben Art und Weise können auch steriles Pulver, Granulat oder Tabletten verwendet werden. Alle Zubereitungen können zusätzlich eine oder mehrere separat oder synergistisch wirkende aktive Verbindungen enthalten. Im Speziellen sind dies Stoffe, die im Folatezyklus eine Rolle spielen, beziehungsweise den Folatezyklus beeinflussen, Vitamine, Antioxidantien, Radikalfänger und/oder andere Wirkstoffe. Beispiele sind Vitamin B₆, Vitamin B₁₂ oder Vitamin C, Glutathion, Acetylcystein, Betain, Statine, Pentoxifyllin, Aspirin.

[0017] Die Zubereitung beinhaltet zwischen 0.001 mg und 1000 mg der aktiven Wirksubstanz pro Dosis. In der Prophylaxe werden Zubereitungen enthaltend vorzugsweise zwischen 5 µg und 1000 µg der aktiven Wirksubstanz pro Dosis eingesetzt. In der Therapie werden Zubereitungen enthaltend vorzugsweise zwischen 0.1 mg und 200 mg der aktiven Wirksubstanz pro Dosis eingesetzt.

Die Dosierung hängt ab von der Therapieform, von der Anwendungsform der Zubereitung, vom Alter, Gewicht, der Ernährung und Zustand des Patienten. Die Behandlung kann mit tiefer Dosierung unterhalb der optimalen Menge begonnen und bis zur Erreichung des optimalen Effektes gesteigert werden. Bevorzugt kann sich die Dosierung in der Prophylaxe zwischen 5 µg und 5000 µg pro Tag, im Speziellen zwischen 100 µg und 1000 µg pro Tag bewegen. Optimale Dosierungen in der Therapie bewegen sich zwischen 0.1 mg und 100 mg pro Tag, im Speziellen zwischen 0.5 mg und 5 mg pro Tag. Die Anwendung kann entweder als Einmal-Gabe oder als wiederholte Dosierung erfolgen.

[0018] Die Zubereitungen können zur Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen und entzündungsassoziierter Krankheiten beim Menschen wie auch beim Tier eingesetzt werden.

[0019] Auf Basis der vorangehenden Beschreibung kann ein Fachmann auf dem Gebiet ohne Weiteres die entscheidenden Elemente der Erfindung entnehmen und ohne vom Grundgedanken und vom Umfang der Erfindung abzuweichen, Änderungen und Ergänzungen anbringen und dadurch die Erfindung an unterschiedliche Bedürfnisse und Bedingungen anpassen.

[0020] Die gesamte Offenbarung aller Anmeldungen, Patente und Publikationen, die in diesem Text zitiert sind, sind durch Referenz miteingeschlossen.

Die folgenden Beispiele können mit ähnlichem Erfolg durchgeführt werden durch Ersetzen der generisch oder spezifisch beschriebenen Produkte und/oder Verfahrensbedingungen dieser Erfindung durch solche, die in den folgenden Beispielen aufgeführt sind. Ebenso sind die folgenden spezifischen Ausführungsformen rein beispielhaft und in keiner Art und Weise limitierend auf den Rest der Offenbarung zu sehen.

Beispiele zur Illustrierung der Erfindung

Beispiel 1

Tablette enthaltend 1 mg 5-Formyl-(6S)-tetrahydrofolsäure

[0021] Eine Mischung von 13.3 g 5-Formyl-(6S)-tetrahydrofolsäure-Calciumsalz-Pentahydrat (entsprechend 10 g 5-Formyl-(6S)-tetrahydrofolsäure), 4 kg Lactose, 1.2 kg Stärke, 0.2 kg Talk und 0.1 kg Magnesiumstearat werden zu Tabletten gepresst, so dass jede Tablette 1 mg 5-Formyl-(6S)-tetrahydrofolsäure enthält.

[0022] Die Tablette kann beschichtet als Filmtablette oder gemahlen und in Kapseln abgefüllt verwendet werden.

Beispiel 2

Suppositorien enthaltend 60 mg 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolsäure

[0023] Eine Mischung von 632 g 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolsäure-Calciumsalz-Pentahydrat (entsprechend 500 g 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolsäure), 50 g Hydroxypropylcellulose und 2 kg semisynthetische Glyceride werden zu Suppositorien geschmolzen, so dass jedes Suppositorium 500 mg 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolsäure enthält.

Beispiel 3

Injektionslösung enthaltend 0.5 mg 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolsäure

[0024] 0.5 g 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolsäure, 10 g Glutathion, 30 g Zitronensäure, 160 g Mannitol, 1g Methyl-p-hydroxybenzoesäure, 17.7 g Natriumhydroxid (oder die notwendige Menge um einen pH-Wert der Lösung von 7.3 bis 7.8 einzustellen) werden auf 3 Liter Wasser zur Injektion gelöst und in Ampullen abgefüllt, so dass jede Ampulle 0.5 mg 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolsäure enthält.

Beispiel 4

Injizierbares Lyophilisat enthaltend 1 mg (6S)-Tetrahydrofolsäure

[0025] Eine Lösung von 1 g (6S)-Tetrahydrofolsäure-Natriumsalz in 1000 ml doppelt destilliertem Wasser wird in Ampullen sterilfiltriert und lyophilisiert, so dass jede Ampulle 1 mg (6S)-Tetrahydrofolsäure enthält.

[0026] Tetrahydrofolsäure ist sehr sauerstoffempfindlich, daher muss strikte sauerstoff-frei gearbeitet werden. Der Einsatz eines Oxidationsschutzmittels wie Ascorbinsäure kann notwendig sein.

Beispiel 5

Injizierbares Lyophilisat enthaltend 20 mg 5,10-Methylen-(6R)-tetrahydrofolsäure

[0027] Eine Lösung von 10 g β -Hydroxypropyl-Cyclodextrin-Einschlussverbindung von 5,10-Methylen-(6R)-tetrahydrofolsäure-Natriumsalz in 2000 ml doppelt destilliertem Wasser wird in Ampullen sterilfiltriert, so dass jede Ampulle 20 mg 5,10-Methylen-(6R)-tetrahydrofolsäure enthält.

[0028] Für 5,10-Methylen-tetrahydrofolsäure gelten die gleichen Vorsichtsmassnahmen wie für Tetrahydrofolsäure (Beispiel 4).

Beispiel 6

Tablette enthaltend 0.4 mg 5-Formyl-(6S)-tetrahydrofolsäure

[0029] Eine Mischung von 5.32 g 5-Formyl-(6S)-tetrahydrofolsäure-Calciumsalz-Pentahydrat (entsprechend 4 g 5-Formyl-(6S)-tetrahydrofolsäure), 4 kg Lactose, 1.2 kg Stärke, 0.2 kg Talk und 0.1 kg Magnesiumstearat werden zu Tabletten gepresst, so dass jede Tablette 4 mg 5-Formyl-(6S)-tetrahydrofolsäure enthält.

[0030] Die Tablette kann beschichtet als Filmtablette oder gemahlen und in Kapseln abgefüllt verwendet werden.

Beispiel 7

Injizierbares Lyophilisat enthaltend 100 μ g 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolsäure

[0031] Eine Lösung von 100 mg 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolsäure-Natriumsalz in 1000 ml doppelt destilliertem Wasser wird unter Schutzgas in Ampullen sterilfiltriert und lyophilisiert, so dass jede Ampulle 100 μ g 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolsäure enthält.

[0032] Tetrahydrofolsäure ist sehr sauerstoffempfindlich, daher muss strikte sauerstoff-frei gearbeitet werden. Der Einsatz eines Oxidationsschutzmittels wie Ascorbinsäure kann notwendig sein.

Beispiel 8

Tablette enthaltend 15 mg 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolsäure

[0033] Eine Mischung von 19.18 g 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolsäure-Calciumsalz-Pentahydrat (entsprechend 15 g 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolsäure), 120 g Lactose, 21.5 g Maisstärke, 7.08 g Acetylcellulose, 2.28 g Diethylphthalat, 0.64 g Silicone HK-15 und 2 g Magnesiumstearat werden zu Tabletten gepresst, so dass jede Tablette 15 mg 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolsäure enthält.

[0034] Die Tablette kann beschichtet als Filmtablette oder gemahlen und in Kapseln abgefüllt verwendet werden.

Beispiel 9

Tabletten enthaltend 15 mg 5-Methyl-(6R,S)-tetrahydrofolsäure

[0035] In analoger Weise, wie im Beispiel 8 beschrieben, werden Tabletten enthaltend 15 mg 5-Methyl-(6R,S)-tetrahydrofolsäure mit Maisstärke, Milchzucker, Magnesiumstearat, Polyethylenglycol 6000, Polymetacrylat, Polysorbit 80, Dimethylpolysiloxan, Natriumhydroxid und Talk hergestellt.

Beispiel 10**Tabletten enthaltend 15 mg 5-Formyl-(6R,S)-tetrahydrofolsäure**

[0036] In analoger Weise, wie im Beispiel 8 beschrieben, werden Tabletten enthaltend 15 mg 5-Formyl-(6R,S)-tetrahydrofolsäure mit Maisstärke, Milchzucker, Magnesiumstearat, Polyethylenglycol 6000, Polymetacrylat, Polysorbit 80, Dimethylpolysiloxan, Natriumhydroxid und Talk hergestellt.

Beispiel 11**Kombinationspräparat aus 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolsäure, Vitamin B₆ und Vitamin B₁₂**

[0037] Für Präparate zur oralen Anwendung wird eine Filmtablette formuliert, die folgende Bestandteile enthält:

10 mg	5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolsäure
100 mg	Vitamin B ₆
1 mg	Vitamin B ₁₂
	pharmazeutisch verträgliche Hilfsstoffe

[0038] Das Kombinationspräparat kann auch als Lösung z.B. für die parenterale Anwendung formuliert werden.

Beispiel 12**Basisvitaminpräparat enthaltend u.a. 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolsäure**

[0039] Für Präparate zur oralen Anwendung wird eine Filmtablette formuliert, die folgende Bestandteile enthält:

0.4 mg	5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolsäure
3 mg	Vitamin B ₁
1.7 mg	Vitamin B ₂
10 mg	Vitamin B ₆
0.006 mg	Vitamin B ₁₂
60 mg	Vitamin C
0.3 mg	Biotin
20 mg	Nicotinamid
10 mg	Pantothersäure
	pharmazeutisch verträgliche Hilfsstoffe

[0040] Das Kombinationspräparat kann auch als Lösung z. B. für die parenterale Anwendung formuliert werden.

Beispiel 13**Kombinationspräparat enthaltend u.a. 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolsäure und Betain**

[0041] Analog zu den Beispielen 11 und 12 wird ein Kombinationspräparat hergestellt, enthaltend zusätzlich zur für die entsprechende Anwendung üblichen Menge an 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolsäure auch die für diese Anwendung übliche Menge an Betain.

Beispiel 14**Kombinationspräparat enthaltend u.a. 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolsäure und Aspirin**

[0042] Analog zu den Beispielen 11 und 12 wird ein Kombinationspräparat hergestellt, enthaltend zusätzlich zur für die entsprechende Anwendung üblichen Menge an 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolsäure auch die für diese Anwendung übliche Menge an Aspirin.

Ermittlung klinischer Daten

[0043] Klinische Daten wurden über die im Folgenden beschriebene, prospektive, randomisierte Doppelblind-Studie erhalten.

[0044] 141 PatientInnen mit terminaler Niereninsuffizienz und einer Behandlung mit chronischer Hämodialyse an 3 Tagen pro Woche im Alter zwischen 24 und 90 Jahren wurden anhand des PatientInnengeschlechtes und des Vor- bzw. Nicht-Vorliegens einer Punktmutation C677T auf dem Gen für die Methylenetetrahydrofolat-Reduktase randomisiert in 4 Therapiegruppen zugeteilt. Die Randomisierung aufgrund der Methylenetetrahydrofolat-Reduktase Mutation sollte verhindern, dass ein Ungleichgewicht innerhalb der einzelnen Therapiegruppen hinsichtlich der Enzymaktivität und somit auch des Folsäuremetabolismus entstand.

[0045] Alle PatientInnen erhielten als Basisvitaminsupplementierung täglich eine Filmtablette mit der folgenden Zusammensetzung:

Vitamin B ₁	3 mg
Vitamin B ₂	1,7 mg
Vitamin B ₆	10 mg
Vitamin B ₁₂	6 µg
Vitamin C	60 mg
Biotin	0,3 mg
Folsäure	1 mg
Nicotinamid	20 mg
Pantothersäure	10 mg

[0046] Die Vitamine B₆ (Pyridoxin) und B₁₂ (Cobalamin) spielen als Cofaktoren im Folsäuremetabolismus eine wichtige Rolle. Sie sollten deshalb ebenfalls supplementiert werden, zum einen zur Erhöhung der Wirksamkeit der Folate und zum anderen um eine neurologische Schädigung durch Vitamin-B₁₂-Mangel zu vermeiden [Boston AG, Lathrop L, Kidney Int 1997; 52: 10–20; Homocysteine lowering trialists' collaboration, BMJ 1998; 316: 894-8, Boston AG, Shemin D, Bagley P, Massy ZA, Zanabli A, Christopher K, Spiegel P, Jaques PF, Dworkin L, Seihub J, Circulation 2000; 101: 2829-32].

[0047] Bei sämtlichen StudienpatientInnen wurde bereits bei Beginn der Studie durch die oben genannte Basisvitamin-substitution ein einheitlicher Vitaminstatus erzielt und ausgeprägte Vitaminmangelzustände vermieden.

[0048] Wie in Abbildung 1 graphisch dargestellt, erhielten die PatientInnen zusätzlich zur bereits bestehenden Basisvitaminpräparation über insgesamt 6 Wochen

- Gruppe PGA 7.5 mg Folsäure pro Tag
- Gruppe FTHF 15 mg 5-Formyl-(6R,S)-tetrahydrofolsäure pro Tag
- Gruppe MTHF 15 mg 5-Methyl-(6R,S)-tetrahydrofolsäure pro Tag
- Gruppe PLAC Placebo

[0049] Die erste Blutentnahme im Rahmen der Studie erfolgte vor Beginn der zusätzlichen Vitamingabe. Die zweite Blutprobe wurde 3 Wochen nach Beginn und die dritte zum Abschluss der Studie, d.h. nach 6 Wochen entnommen.

[0050] Die folgenden Messgrößen wurden bei den 3 Blutentnahmen jeweils aus Plasmaproben bestimmt:

- Homocystein (totales) (Hecs)
- Gesamtfolate (Fol)
- Vitamin B₁₂ (B12)
- Vitamin B₆ (B6)
- Neopterin (NEOP)
- Kreatinin (Krea)
- LDL- und HDL-Cholesterin (HDL-Chol, LDL-Chol)
- Triglyzeride (TG)
- C-reaktives Protein (CRP)
- Amyloid A Protein (SAA)

[0051] Es wurden die Parameter Homocystein, Gesamtfolate sowie Vitamin B₆ und B₁₂ im Plasma der PatientInnen bestimmt. Wegen der bekannten Assoziation zwischen Arteriosklerose und Lipidstoffwechsel erfolgte zusätzlich die Messung der Triglyzeride und Cholesterinfraktionen LDL und HDL. Zusätzlich wurde in den Plasmaproben Neopterin als Parameter einer Immunantwort gemessen. Als Marker für eine inflammatorische Antwort wurde, wie oben ausgeführt, CRP und SAA bestimmt. Die Blutentnahme erfolgte jeweils zu Beginn der Dialysebehandlung über die liegende Dialysenadel. Pro Blutentnahme wurden für die Untersuchungen insgesamt 30 ml Vollblut abgenommen.

Ergebnisse der klinischen Studie

[0052] Im Folgenden werden die Studienergebnisse in Bezug auf die inflammatorischen Marker CRP, SAA und den Immunmarker NEOP dargestellt.

[0053] Die drop-out Rate lag bei 14.9%, d.h. von den insgesamt 141 PatientInnen, die in die Randomisierung eingingen, haben 121 die Studie abgeschlossen. Bei der Auswertung werden sämtliche erhobene Messwerte berücksichtigt.

[0054] Neben deskriptiver Statistik wurden insbesondere die parametrischen Testverfahren ANOVA (Analysis of Variance), Student t-Test, Korrelations- und «matched pair»-Analysen mit dem JMP-SAS Statistikpaket durchgeführt.

Verteilung der Basischarakteristika

[0055] Die folgende Tabelle 1 zeigt eine Übersicht zu den wesentlichen Laborwerten sowie deren Verteilung, Mittelwert und Bereich bzw. Standardabweichung vor Beginn der Folattherapie.

[0056]

Gruppe	Gesamt	FTHF	MTHF	PGA	PLAC	Prob>F ³
Zahl [n]	141	37	35	36	33	
Frauen [n]	57	14	14	14	15	
Alter [a] ¹	64	60	68	67	60	
	24–90	24–89	44–90	43–87	37–80	
Hcys [μmol/l] ²	28.8	30.3	28.5	27.7	28.3	0.87
	13.9	13.5	12.7	13.4	16.3	
Folat [nmol/l] ²	75.2	62.3	80.9	84.6	72.6	0.53
	68.5	64.8	58.4	93.2	46.7	
CRP [mg/l] ²	14.1	16.3	18.9	9.6	11.3	0.37
	24.7	38.4	21.9	8.6	18.2	
SAA [mg/l] ²	23.9	28.4	34.5	11.2	21.3	0.56
	71.7	103	72.7	15.5	65.2	
NEOP[μmol/mol crea] ²	185	162	174	238	164	0.28
	185	111	95	326	88	

¹ Mittelwert und Bereich

² Mittelwert und Standardabweichung

³ ANOVA

[0057] Sowohl in der ANOVA als auch im Student t-Test ergaben sich für keinen der dargestellten Parameter für die Ausgangswerte signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Therapiegruppen. Damit war die Randomisierung erfolgreich.

Höhe der Akute-Phase Proteine bei den untersuchten DialysepatientInnen

[0058] CRP und SAA wurden beide mittels Immunnephelometrie und Tests der Firma DadeBehring (N High Sensitivity CRP und N Latex SAA assays) gemessen. Die für die verwendeten Tests ermittelten Referenzwerte für Gesunde sind: CRP–1.6 mg/l Mittelwert, 1.1 mg/l Median, 5 mg/l 95% Perzentile
SAA–2.6 mg/l Mittelwert, 2.0 mg/l Median, 6.8 mg/l 95% Perzentile.

[0059] Die untersuchten DialysepatientInnen zeigen im Mittel ca. 10-fach erhöhte SAA- bzw. CRP-Werte.

[0060] NEOP wird gewöhnlich in nmol/l gemessen. Als Normalwerte gelten 5.3 nmol/l als Mittelwert und 8.7 nmol/l als 95% Perzentile. Da es als kleines Molekül renal eliminiert wird, kommt es bei Niereninsuffizienz zur Retention von Neopterin. Deshalb wurde in der vorliegenden Studie NEOP auf Serumkreatinin bezogen. Der Normalwert liegt dann bei ca. 100 µmol/mol Kreatinin. Entsprechend ist auch das Neopterin beim vorliegenden Patientengut erhöht.

Korrelationen zwischen den einzelnen Parametern

[0061] Eine Korrelationsanalyse für die Ausgangswerte von CRP, SAA und NEOP ergab die in der folgenden Tabelle 2 dargestellten Werte.

	ANOVA	Student's t-test	
	Prob > F	Prob > t	correl.
SAA vs. CRP	***	***	0.912
NEOP vs. CRP	Ø	Ø	0.044
NEOP vs. SAA	Ø	Ø	0.06

*** = hochsignifikante Korrelation, i.e. p-value <0.001

Ø = keine Korrelation

[0062] Wie dargestellt, korrelieren die Akute-Phase Proteine SAA und CRP hochsignifikant. Dagegen ergeben sich keine Korrelationen zwischen den Ausgangswerten von Neopterin und CRP bzw. SAA. Ebenso wenig korrelierten die Homocystein- und Folatwerte vor Therapie mit den Entzündungsmarkern (Daten nicht dargestellt).

Effekte der Folattherapie auf die Parameter

[0063] Die Effekte der Folattherapie werden im Folgenden zunächst als Histogramm dargestellt.

Die Abbildungen 2 bis 4 zeigen als Balkenhistogramm die Mittelwerte und Standardabweichungen der untersuchten Parameter für die verschiedenen Therapiegruppen zu Beginn der Studie (BL baseline), nach 3 Wochen (3 w) und 6 Wochen (6 w) Folatgabe. Zusätzlich sind die Medianwerte im Therapieverlauf graphisch in den Abbildungen 5 bis 7 dargestellt. Die Messwerte sind zusätzlich tabellarisch dargestellt.

	total			FTHF			MTHF			PGA			PLAC		
	BL	3w	6w	BL	3w	6 w	BL	3w	6w	BL	3w	6 w	BL	3w	6w
CRP [n]	139	114	119	37	28	30	35	29	30	36	31	31	31	26	28
MW	14	10	11	16	9	18	19	11	9	10	10	9	11	9	10
SD	25	10	22	38	11	41	22	9	7	9	9	9	18	9	10
Median	8	8	7	9	5	6	11	8	7	7	8	6	6	7	6
SAA [n]	139	118	115	37	30	30	35	30	29	36	32	29	31	26	27
MW	24	14	19	28	8	35	34	19	13	11	12	13	21	15	13
SD	72	24	55	103	12	104	73	27	11	15	28	15	65	25	12
Median	7	7	8	6	4	6	11	10	9	7	6	10	6	8	8
NEOP [n]	132	114	98	35	28	26	34	29	23	33	31	25	30	26	24
MW	185	143	165	162	117	153	174	183	193	238	150	174	164	118	143
SD	185	105	86	111	52	69	95	174	117	326	66	89	88	66	59
Median	138	114	141	129	106	143	138	123	145	157	145	141	142	101	138

[0064] Für die PatientInnen, bei denen für jeden Zeitpunkt sämtliche Messwerte komplett erhoben werden konnten, wurde zusätzlich eine «matched pair»-Analyse durchgeführt. Dabei wurde jeweils für den einzelnen Patienten paarweise die

Werte vor mit denen unter Therapie nach 3 und 6 Wochen verglichen. Tabelle 3 stellt die ermittelten Unterschiede für die inflammatorischen Marker, für den Immunparameter Neopterin und für Homocystein (HCYS) dar.

	Gesamt ⁴			FTHF			MTHF			PGA			PLAC		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
HCYS	***	***	Ø	*	**	Ø	Ø	*	Ø	*	*	Ø	Ø	Ø	Ø
CRP	**	**	Ø	*	Ø	Ø	*	**	*	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
SAA	*	Ø	Ø	*	Ø	*	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	*	Ø	Ø	Ø
NEOP	Ø	Ø	**	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	**	Ø	***

¹ BL vs 3 w, Vergleich zwischen Ausgangswert und 3 Wochenwert

² BL vs 6 w, Vergleich zwischen Ausgangswert und 6 Wochenwert

³ 3 w vs 6 w, Vergleich zwischen 3 und 6 Wochenwert

⁴ Gesamt, d.h. alle Daten bis auf die Werte der Placebogruppe

* ie. $p < 0.05$, ** ie. $p < 0.01$, *** ie. $p < 0.0001$

[0065] Wie auch in den Abbildungen 2 bis 7 dargestellt, zeigen die Entzündungsmarker CRP- und SAA einen teilweise signifikanten Abfall unter der Folattherapie. Dabei scheinen die reduzierten Folate einen stärkeren Effekt zu erreichen. CRP reagiert am deutlichsten. Bei der Placebogruppe ändern sich CRP und SAA im Studienverlauf nicht.

Schlussfolgerungen aus der klinischen Studie

[0066] PatientInnen mit chronischer Niereninsuffizienz und Haemodialysebehandlung haben eine erhöhte inflammatorische Last, charakterisiert und in der vorliegenden Studie bestätigt durch deutlich pathologische CRP- und SAA-Werte. Eine Korrelation mit den ebenfalls erhöhten Homocysteinwerten konnte nicht festgestellt werden und es scheint sich demnach um zwei unabhängige Prozesse zu handeln. Die Therapie mit Folaten induziert im Trend, teilweise sogar statistisch signifikant, einen Abfall insbesondere der CRP-Spiegel. Die mit 5-Methyl-(6R,S)-tetrahydrofolsäure behandelten PatientInnen zeigen den stärksten Abfall bei den Entzündungsmarkern.

NEOP zeigt keinen charakteristischen Abfall. Dies ist wahrscheinlich bedingt dadurch, dass es kein klassischer Entzündungsmarker ist, die Spiegel stark von der renalen Clearance sowie Dialysance beeinflusst werden und zusätzlich der Pteridinstoffwechsel mit dem Folatmetabolismus eng biochemisch verknüpft ist.

[0067] Der Einflusses von Folaten auf Akute-Phase Parameter ist umso überraschender, als bei der kleinen Zahl und sehr kurzen Studien- und damit Therapiedauer Trends und teilweise sogar signifikante Effekte beobachtet werden können.

[0068] Folate, insbesondere reduzierte Folate, im Speziellen MTHF, senken, ähnlich den Statinen, die Akute-Phase Antwort, abzulesen an CRP und SAA und haben deshalb eine antiinflammatorische Wirkung – akut und chronisch.

Patentansprüche

1. Verwendung von mindestens einem Folat oder von mindestens einem pharmazeutisch verträglichen Salz eines Folates zur Herstellung eines Mittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Entzündungen und entzündungsassoziierter Krankheiten, dadurch gekennzeichnet, dass das Mittel während einer Zeit und unter Bedingungen ausreichend zur Reduktion, Verlangsamung des Anstiegens oder sonstigen Beeinflussung von CRP- oder SAA-Spiegeln oder den Spiegeln eines Derivates oder Homologen einsetzbar ist.
2. Verwendung von Folaten nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als Folat Pterinsäure-Monoglutamat (Folsäure), Dihydrofolsäure, 5-Formyltetrahydrofolsäure, 5-Methyltetrahydrofolsäure, 5,10-Methylenetetrahydrofolsäure, 5,10-Methenyltetrahydrofolsäure, 10-Formyltetrahydrofolsäure oder Tetrahydrofolsäure, deren Polyglutamate, deren optische Isomeren, im Speziellen deren optische reine natürliche Isomeren, aber auch Mischungen von optischen Isomeren, insbesondere racemische Mischungen, sowie auch deren pharmazeutisch verträglichen Salze eingesetzt werden.
3. Verwendung von Folaten nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als Folat 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolsäure, 5-Methyl-(6R,S)-tetrahydrofolsäure, 5-Formyl-(6S)-tetrahydrofolsäure oder 5-Formyl-(6R,S)-tetrahydrofolsäure oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon eingesetzt wird.
4. Verwendung von Folaten nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als Folat 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolsäure oder 5-Methyl-(6R,S)-tetrahydrofolsäure oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz von 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolsäure oder 5-Methyl-(6R,S)-tetrahydrofolsäure eingesetzt wird und die Anwendung bei Methylenetetrahydrofolat-Reductase-Anomalie erfolgt.

5. Pharmazeutische Zusammensetzung zur Reduktion, Verlangsamung des Ansteigens oder sonstigen Beeinflussung von Entzündungen und entzündungsassoziierten Krankheiten durch Hemmung, Inhibierung oder sonstige Reduktion von CRP- oder SAA-Spiegeln, oder den Spiegeln eines Derivates oder Homologen, dadurch gekennzeichnet, dass als aktive Wirksubstanz mindestens ein Folat oder mindestens ein pharmazeutisch verträgliches Salz eines Folates beinhaltet ist.
6. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass sie als Folat mindestens eine Verbindung beinhaltet, die ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Pteroinsäure-Monoglutamat (Folsäure), Dihydrofolsäure, 5-Formyltetrahydrofolsäure, 5-Methyltetrahydrofolsäure, 5,10-Methylenetetrahydrofolsäure, 5,10-Methenyltetrahydrofolsäure, 10-Formyltetrahydrofolsäure oder Tetrahydrofolsäure, deren Polyglutamate, deren optische Isomeren, im Speziellen deren optische reine natürliche Isomeren, aber auch Mischungen von optischen Isomeren, insbesondere racemische Mischungen, sowie auch deren pharmazeutisch verträglichen Salze, zusammen mit pharmazeutisch verträglichen Wirk- und Hilfsstoffen.
7. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass sie als Folat 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolsäure oder 5-Methyl-(6R,S)-tetrahydrofolsäure, oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz von 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolsäure oder 5-Methyl-(6R,S)-tetrahydrofolsäure, zusammen mit pharmazeutisch verträglichen Wirk- und Hilfsstoffen beinhaltet und die Anwendung bei vorhandener Methylenetetrahydrofolat-Reductase-Anomalie erfolgt.
8. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 5, 6 oder 7 beinhaltend zusätzlich mindest ein Vitamin aus der B-Gruppe.
9. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass als Vitamin aus der B-Gruppe Vitamin B₆ und/oder B₁₂ beinhaltet ist.
10. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 5, 6, 7, 8 oder 9 beinhaltend zusätzlich mindestens ein Antioxidans oder einen Radikalfänger.
11. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass als Antioxidans oder Radikalfänger Vitamin C oder reduziertes Glutathion beinhaltet ist.
12. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 5, 6, 7, 8, 9, 10 oder 11 beinhaltend zusätzlich zu den Folaten mindestens einen weiteren Wirkstoff.
13. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass als weiterer Wirkstoff Statine, Acetylcystein, Pentoxifyllin oder Aspirin beinhaltet ist.
14. Verwendung von Folaten gemäss Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, dass die Anwendung bei Tieren erfolgt.

Abbildung 1

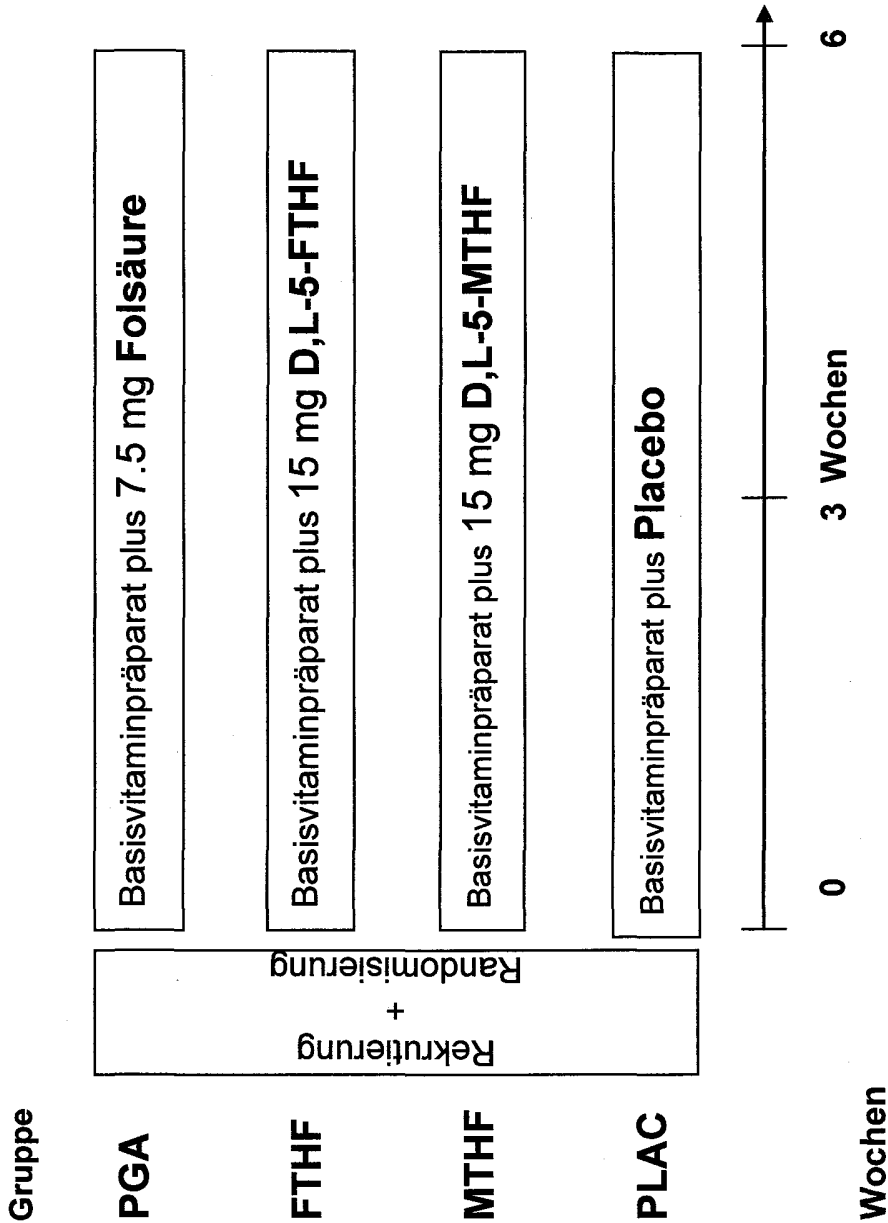


Abbildung 2

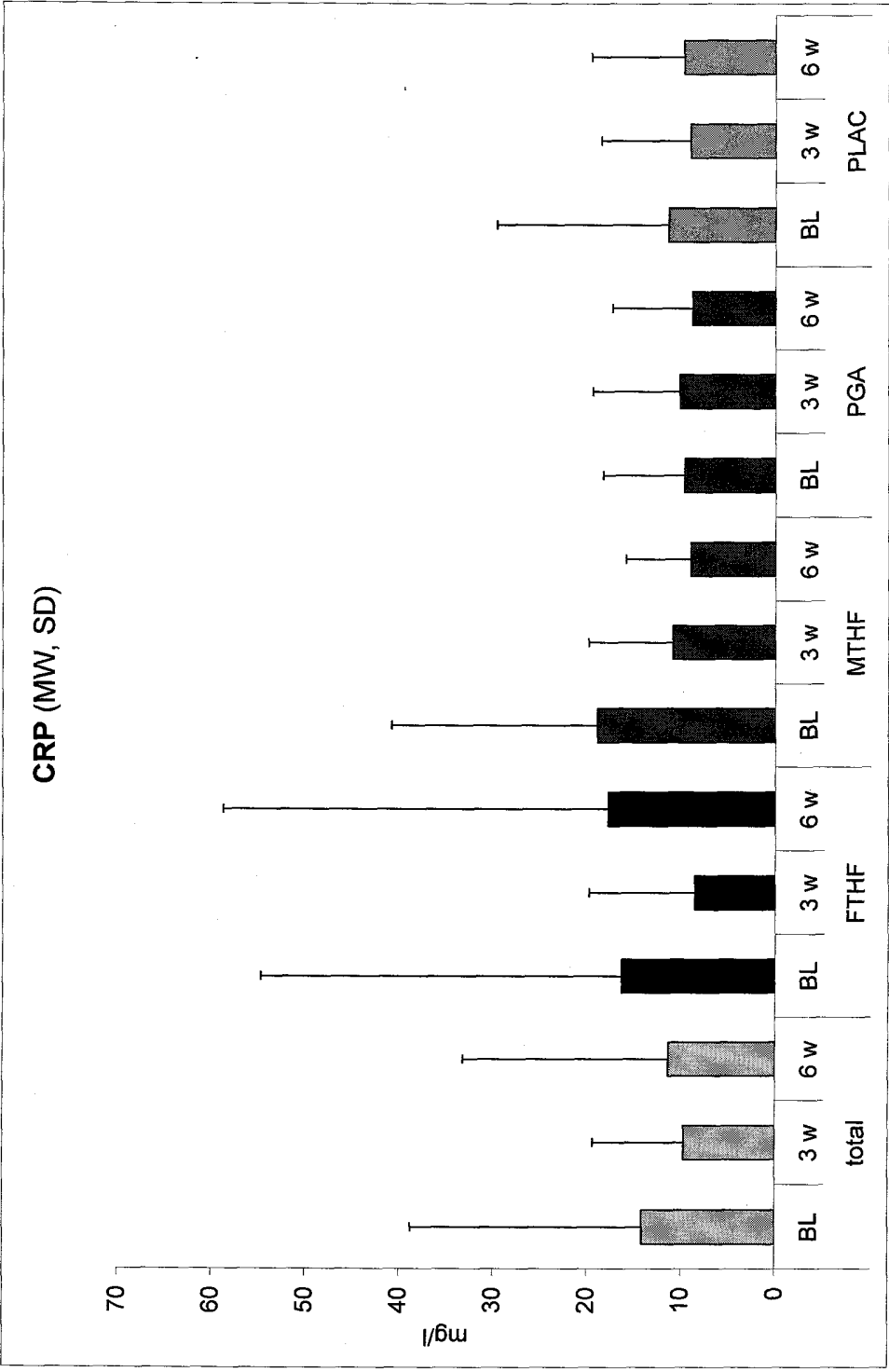


Abbildung 3

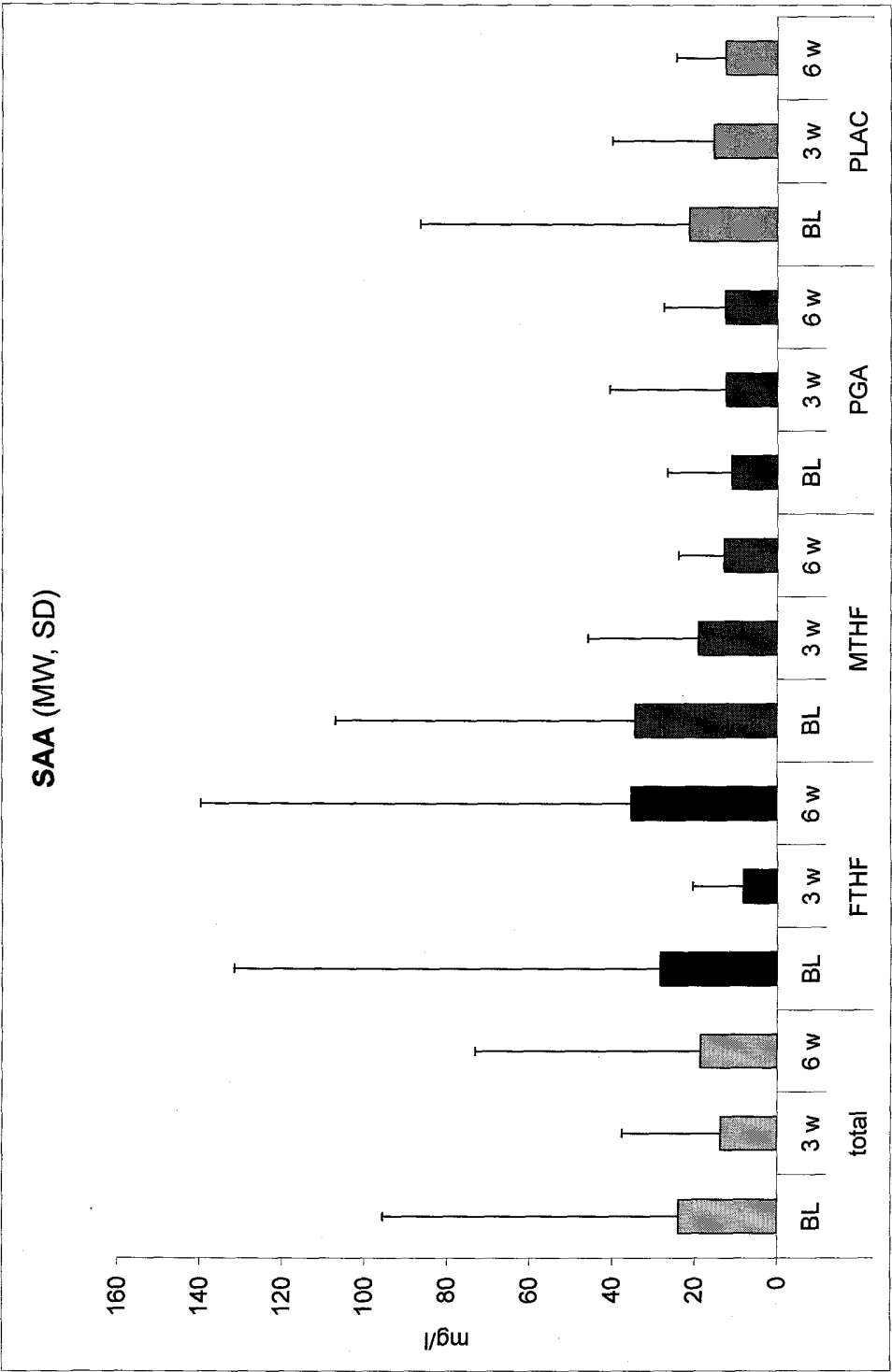


Abbildung 4

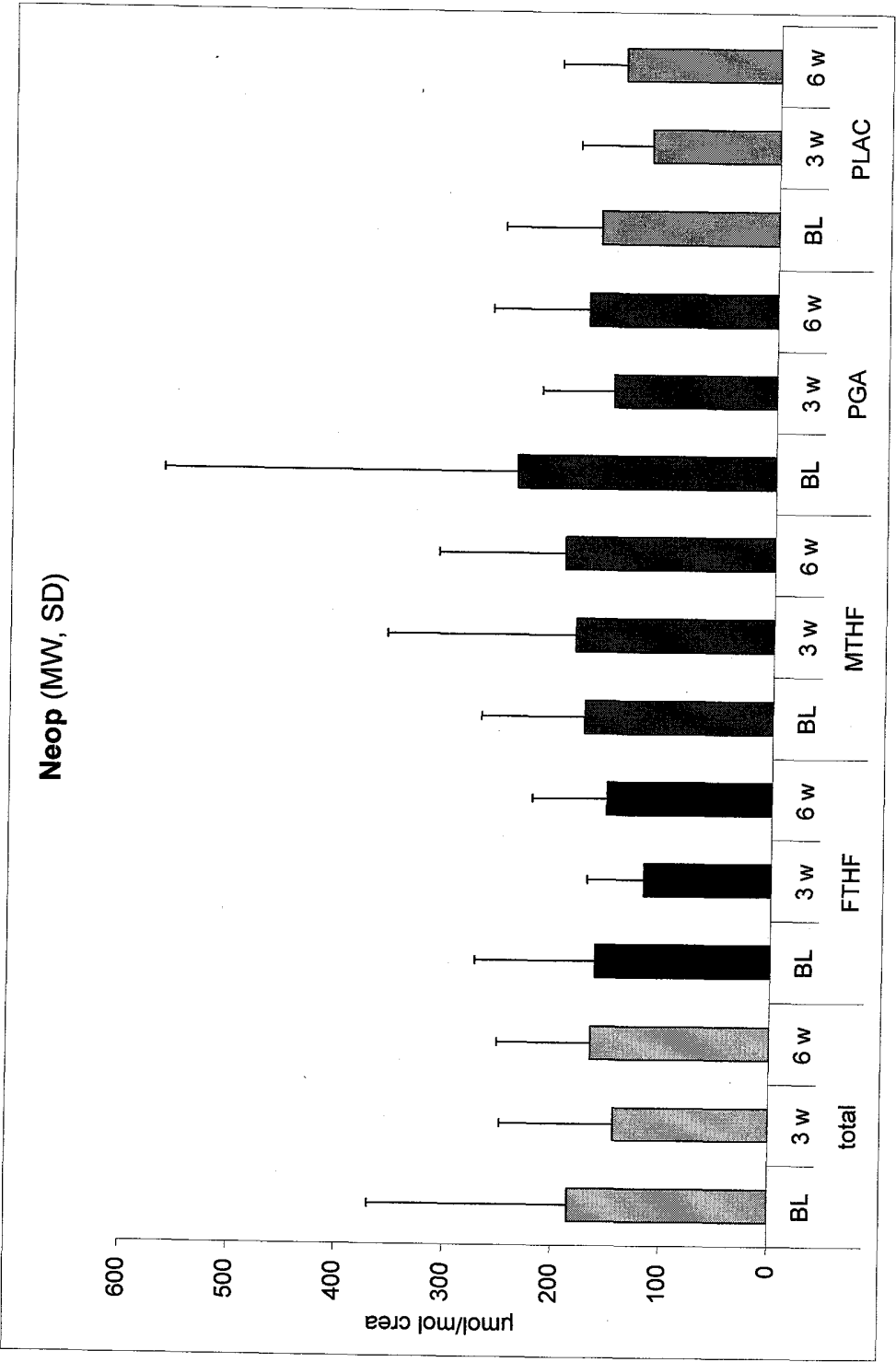


Abbildung 5

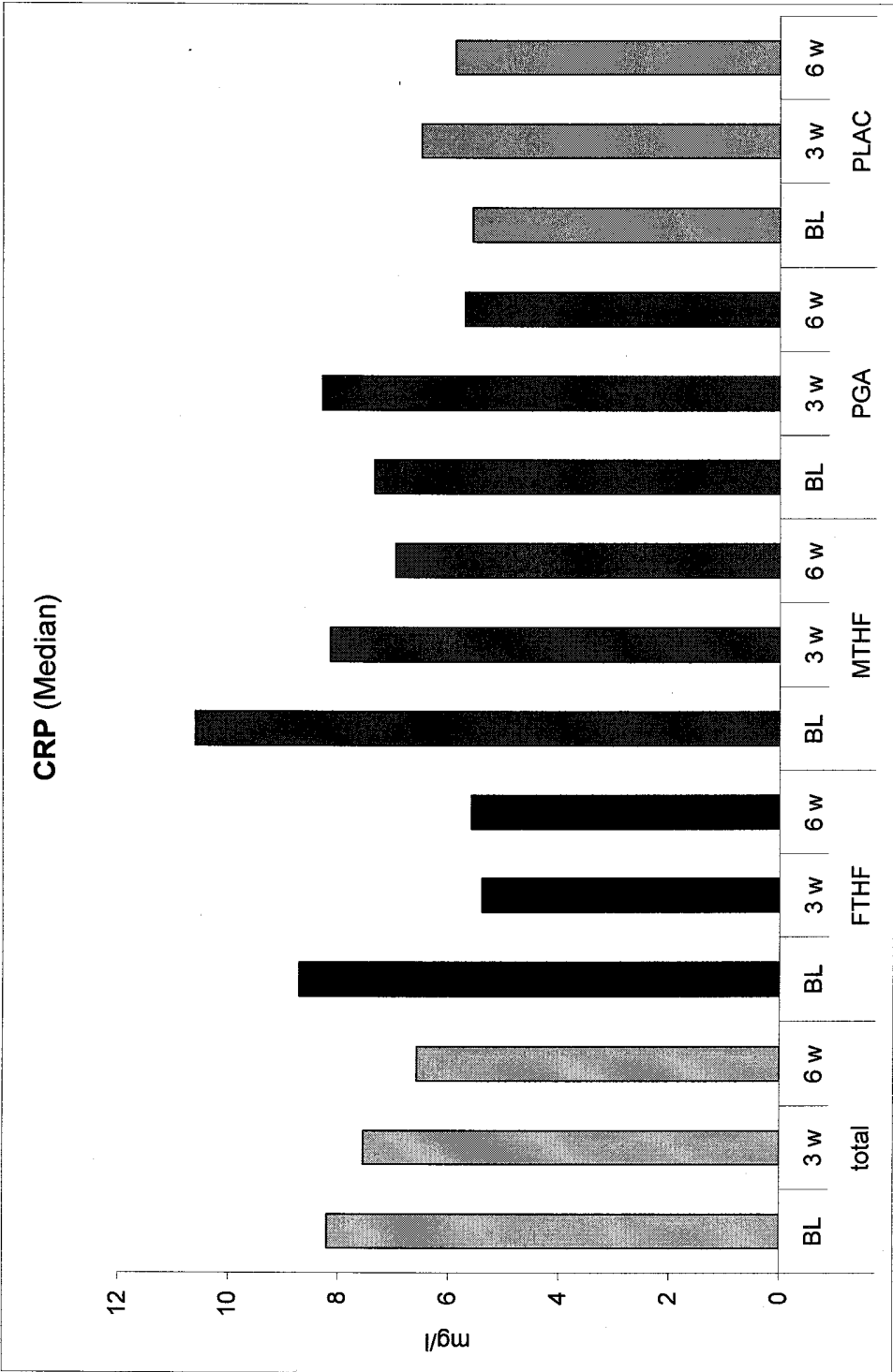


Abbildung 6

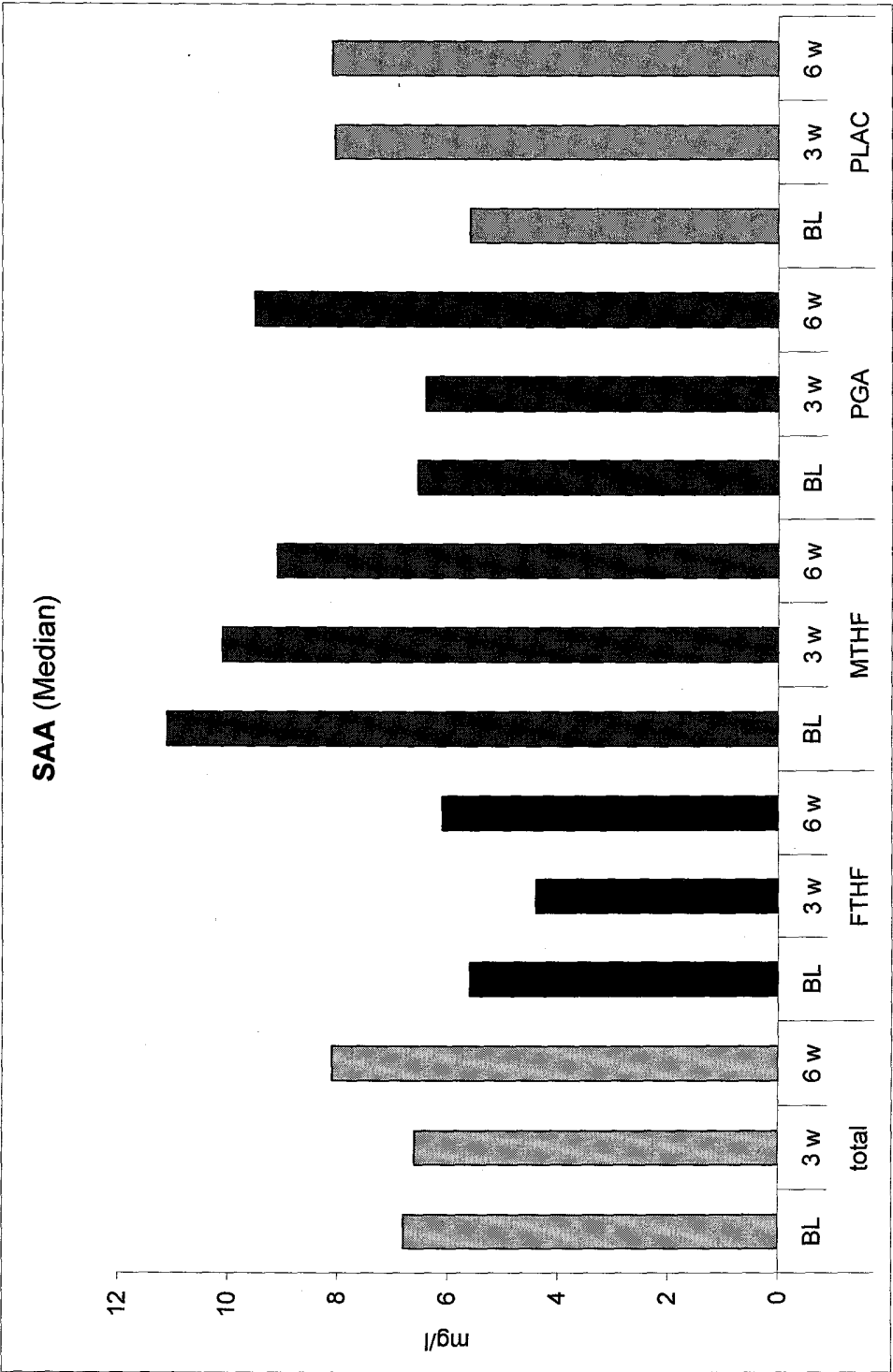


Abbildung 7

