



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 699 11 441 T2 2004.07.01

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 117 394 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 699 11 441.1

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/IT99/00311

(96) Europäisches Aktenzeichen: 99 947 853.0

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 00/21526

(86) PCT-Anmeldetag: 06.10.1999

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: 20.04.2000

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 25.07.2001

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: 17.09.2003

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 01.07.2004

(51) Int Cl.⁷: A61K 31/22

A61K 31/205, A61K 35/78, A23L 1/302,
A61P 25/00

(30) Unionspriorität:

RM980636 09.10.1998 IT

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE

(73) Patentinhaber:

Sigma-Tau Healthscience S.p.A., Pomezia, IT

(72) Erfinder:

CAVAZZA, Claudio, I-00186 Roma, IT

(74) Vertreter:

HOFFMANN · EITLE, 81925 München

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON CARNITINEN UND RESVERATROL ZUR HERSTELLUNG EINER ZUSAMMENSETZUNG ZUR VERHINDERUNG ODER BEHANDLUNG VON ZEREBRALENERKRANKUNGEN VERURSACHT DURCH ALTERUNG UND VERWENDUNG NEUROTOXISCHER MITTEL

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelebt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Diese Erfindung betrifft eine neue Verwendung einer Kombinationszusammensetzung aus L-Carnitin oder einem Alkanoyl-L-carnitin und einem Trihydroxy- oder Tetrahydroxystilben zur Verhinderung oder therapeutischen Behandlung von Zerebralerkrankungen, die durch das Altern und die Verwendung von neurotoxischen Arzneimitteln verursacht sind.

[0002] Demzufolge kann die Zusammensetzung die Form einer Nahrungsergänzung oder einer tatsächlichen Medizin in Abhängigkeit von dem Träger oder der Verhinderungswirkung oder strikt therapeutischen Wirkung, die die Zusammensetzung in Bezug auf die besonderen Individuen ausüben soll, die diese verwenden, einnehmen und entfalten.

[0003] Die Verwendung einer Kombination von (A) L-Carnitin oder Alkanoyl-Lcarnitin, worin die geradkettige oder verzweigte Alkanoyl-Gruppe 2 bis 8 Kohlenstoffatome enthält, oder eines pharmakologisch akzeptablen Salzes davon und (B) einem Trihydroxy- oder Tetrahydroxystilben, typischerweise Resveratrol bei der Vorbeugung und therapeutischen Behandlung einer Anzahl von unterschiedlichen Pathologien ist bereits bekannt. Tatsächlich beschreibt das US-Patent 5 747 536 die Verwendung der genannten Kombination zur Vorbeugung und Behandlung von diabetischer Neuropathie und atherosklerotischen Läsionen und zur Inhibition der Plättchenaggregation.

[0004] EP-A-O 773 020 beschreibt die Verwendung von L-Carnitin, Alkanoyl-Lcarnitinen oder deren pharmakologisch akzeptablen Salzen und einem Trihydroxy- oder Tetrahydroxystilben für die Prophylaxe und Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen, peripheren vaskulären Erkrankungen und diabetischer peripherer Neuropathie.

[0005] WO 9833494 beschreibt eine Zusammensetzung zur Linderung der Symptome und Zustände, die mit Mikroangiopathie oder Makroangiopathie verbunden sind, umfassend einen Pflanzenextrakt mit antioxidativer Wirkung, umfassend Bioflavanoide und einen neovaskulären Regulator, wie Chondroitinsulfat, der ein Inhibitor von Angiogenese ist.

[0006] WO 9841113 beschreibt eine Ernährungszusammensetzung, umfassend eine Mischung aus gamma-Linolensäure und zumindest ein Alkanoyl-L-carnitin, die zur Kompensation von Mängeln des essentiellen Fettsäuremetabolismus eines Diabetikers oder zur Vorbeugung und Linderung von diabetischer Neuropathie synergistisch agieren.

[0007] Die Verwendung gemäß dieser Erfindung hängt keineswegs mit einer solchen bereits bekannten Verwendung zusammen oder ist von dieser herleitbar.

[0008] Gemäß dem breiteren Aspekt betrifft diese Erfindung die koordinierte Verwendung von L-Carnitin oder Alkanoyl-L-carnitin oder deren pharmakologisch akzeptablen Salzen und einem Trihydroxy- oder Tetrahydroxystilben zur Vorbeugung oder Behandlung der oben erwähnten Pathologien, wobei mit der koordinierten Verwendung dieser aktiven Bestandteile unabhängig entweder deren Co-Verabreichung, d. h. die praktisch gemeinsame Verabreichung von L-Carnitin oder Alkanoyl-L-carnitin oder deren pharmakologisch akzeptablen Salzen und Trihydroxy- oder Tetrahydroxystilben oder die Verabreichung einer Zusammensetzung, die eine Mischung aus den aktiven Bestandteilen umfaßt, gemeint ist.

[0009] Aus Gründen der Kürze und Einfachheit der Präsentation wird nachfolgend nur auf L-Carnitin Bezug genommen, wobei zu verstehen ist, daß die Beschreibung ebenfalls für die erwähnten Alkanoyl-L-carnitine und deren pharmakologisch akzeptablen Salze gilt. Gleichermaßen wird nachfolgend nur Bezug genommen auf Resveratrol (trans-3,4',5-Trihydroxystilben), wobei jedoch zu verstehen ist, daß die Beschreibung nicht nur cis-Resveratrol und die jeweiligen trans- und cis-Glycoside betrifft, sondern ebenfalls allgemein die Trihydroxy- und Tetrahydroxystilbene.

[0010] Resveratrol wird in den Trauben und insbesondere den Traubenschalen, Samen, Pflanzenstielen und Weinblättern, insbesondere *Vitis vinifera*, *Vitis rotundifolia* und *Vitis labrusca* und auch in den Weinen, erhalten von ihren Trauben und in den Extrakten und Pulvern der oben erwähnten natürlichen Produkte gefunden. Resveratrol ist ebenfalls in den Wurzeln einer Anzahl von Spezies von *Polygonum* genus (Polygonaceae-Familie) wie *Polygonum cuspidatum* und *Polygonum multiflorum* vorhanden.

[0011] Für die Zwecke dieser Erfindung ist mit "Resveratrol" sowohl trans-3,4'-5-Trihydroxystilben (d. h. das reine Resveratrol) und das cis-Isomer, die jeweiligen Glycoside und Extrakte und Pulver, umfassend Resveratrol, erhalten von irgendeiner geeigneten Pflanzenspezies, gemeint.

[0012] Die natürlichen Polyphenole, die in Trauben und Wein vorhanden sind, haben vor kurzem Aufmerksamkeit bei zahlreichen Forschergruppen nach epidemiologischen Untersuchungen erregt, die demonstriert haben, daß Populationen, die moderate Mengen an Wein in ihrer gewöhnlichen Ernährung konsumieren, einen viel geringeren Prozentsatz von kardiovaskulären Erkrankungen haben als Menschengruppen, deren Nahrungsgewohnheiten nicht die Konsumierung von Wein beinhalten. Unter den verschiedenen untersuchten Polyphenolen erwies sich Resveratrol als am meisten interessant, weil es in der Lage ist, eine signifikante Wirkung gegen die Plättchenaggregation ebenso wie eine signifikante entzündungshemmende und Vasoprotektionswirkung zu entfalten.

[0013] Ein anderer Aspekt von Resveratrol und den Polyphenolen, die im Wein vorhanden sind, hängt mit der signifikanten Verminderung des Auftretens von präseniler und seniler Demenz zusammen, die der moderate Konsum von Wein induzieren kann, insbesondere bei älteren Menschen. Eine kürzliche epidemiologische Studie, die bei einer großen Zahl der Bevölkerung durchgeführt wurde, hat bestätigt, was bereits eine frühere ähnliche Studie im Hinblick auf die Mortalität aufgrund des Gehirnschlags angezeigt hat, der bei moderaten Weintrinkern geringer ist als bei Personen, die nicht trinken.

[0014] Bezuglich der bereits bekannten therapeutischen Verwendungen von L-Carnitin wird diese Substanz z. B. auf dem kardiovaskulären Gebiet für die Behandlung von akuter und chronischer Myokardischämie, Angina pectoris, Herzinsuffizienz und Herzarrhythmien und für periphere Vaskulopathien verwendet. Auf dem nephrologischen Gebiet wird L-Carnitin chronisch urämischen Patienten, die eine reguläre hämodialytische Behandlung erhalten, zur Bekämpfung von Muskelasthenie und dem Beginn von Muskelkrämpfen verabreicht. Andere therapeutische Verwendungen betreffen die Normalisierung des HDL/LDL + VLDL-Verhältnisses und der gesamten parenteralen Ernährung. Die Verwendung von L-Carnitin ist ebenfalls bei der Behandlung von bestimmten Myopathien und muskulären Dystrophien bekannt.

[0015] Es wurde nun überraschenderweise festgestellt, daß eine Zusammensetzung, umfassend eine Kombination der folgenden Verbindungen als charakterisierende Komponenten:

- (A) L-Carnitin oder ein Alkanoyl-L-carnitin, worin das Alkanoyl eine geradkettige oder verzweigte Alkanoyl-Gruppe mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen ist oder ein pharmakologisch akzeptables Salz davon; und
- (B) ein Trihydroxy- oder Tetrahydroxystilben, bei der Vorbeugung und/oder therapeutischen Behandlung von Zerebralerkrankungen, die durch das Altern oder durch die Verwendung von neurotoxischen Arzneimitteln verursacht werden, als Ergebnis der starken synergistischen Wirkung, die durch ihre Komponenten entfaltet wird, äußerst nützlich ist.

[0016] Daher betrifft diese Erfindung die Verwendung von (A) L-Carnitin oder einem Alkanoyl-L-carnitin, worin das Alkanoyl eine geradkettige oder verzweigte Gruppe mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen ist, oder eines pharmakologisch akzeptablen Salzes davon und (B) einem Trihydroxy- oder Tetrahydroxystilben zur Herstellung eines pharmazeutischen Produktes, worin (A) und (B) zusammen vermischt oder getrennt gepackt werden, zur Verhinderung und Behandlung von Krankheitsformen, die mit neuronalen oder Zerebralerkrankungen zusammenhängen. Daß die aktiven Bestandteile (A) und (B) zusammen vermischt oder getrennt verpackt werden können, ist konsistent mit dem, was oben bezüglich der "koordinierten Verwendung" der Bestandteile gesagt worden ist.

[0017] Bevorzugt umfaßt die Alkanoyl-Gruppe 2 bis 6 Kohlenstoffatome und ist noch mehr bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Acetyl-, Propionyl-, Butyryl-, Valeryl- und Isovaleryl-L-carnitin.

[0018] Die Komponente (B) ist bevorzugt 3,4',5-Trihydroxystilben (Resveratrol) oder 3,4',5-Trihydroxy-3β-mono-D-glucosid oder eines der pharmakologisch akzeptablen Salze davon. Das Resveratrol kann die synthetisch hergestellte Form oder die von *Vitis vinifera*, *Vitis rotundifolia*, *Vitis labrusca* oder von den Wurzeln von *Polygonum cuspidatum* oder *Polygonum multiflorum* extrahiert werden.

[0019] Die Komponente (B) kann ebenfalls aus Extrakten oder Pulvern von natürlichen Produkten bestehen, umfassend Resveratrol, wie Extrakte oder Pulver von Traubenschalen, Samen oder Pflanzenstengeln von *Vitis vinifera*, *Vitis rotundifolia*, *Vitis labrusca* oder den Wurzeln von *Polygonum cuspidatum* oder *Polygonum multiflorum*.

[0020] Das (B):(A)-Gewicht-Gewichts-Verhältnis liegt im Bereich 1 : 1 bis 1 : 1000 und bevorzugt 1 : 1 bis 1 : 500.

[0021] Die Zerebralerkrankungen, die durch das Altern verursacht werden, die gemäß dieser Erfindung prophylaktisch und therapeutisch behandelt werden, umfassen insbesondere Gehirnschlag, präsenile und senile Demenz und Alzheimer-Erkrankung.

[0022] Ein Beispiel eines neurotoxischen Arzneimittels, gegenüber dem die Wirkungen der koordinierten Verwendung gemäß dieser Erfindung sehr wirksam sind, ist Cis-Platin.

[0023] Der unerwartete Synergismus, der durch die Komponenten (A) und (B) beim cerebralen Nervenniveau ausgeübt wird, wird durch die Ergebnisse demonstriert, die mit experimentellen Modellen erhalten sind, und von denen erkannt wird, daß sie für eine Schutzwirkung beim zerebralen Nervensystemgehalt Indikativ und für die wirksame Verwendung der Kombination zur Behandlung von zerebralen Nervenabnormalitäten bei menschlichen Subjekten prädiktiv ist.

Toxikologie

[0024] Tests, die bei Mäusen und Ratten durchgeführt wurden, indem Kombinationen hoher Dosen sowohl von L-Carnitin und seinen Alkanoyl-Derivaten als auch von Resveratrol oder Traubenextrakten, umfassend Polyphenole mit einem Resveratrol-Gehalt von ungefähr 0,1% verabreicht wurden, haben die niedrige Toxizität und gute Verträglichkeit der Zusammensetzung der Erfindung bewiesen. Die orale Verabreichung von bis zu 1 g/kg L-Carnitin oder seinen Alkanoyl-Derivaten zusammen mit hohen Dosen Resveratrol (bis zu und mehr

als 0,5 mg/kg) oder mit Traubenextrakten (bis zu und mehr als 1 g/kg) an Ratten ergab keine bemerkenswerten toxischen Reaktionen. Gleiches schien die verlängerte tägliche Verabreichung für drei aufeinanderfolgende Monate von Kombinationen entweder aus L-Carnitin oder seinen Alkanoyl-Derivaten plus Resveratrol oder Traubenextrakten, umfassend Resveratrol, bei Dosen, die gleich einem Viertel der Dosen waren, die in den zuvor erwähnten Formen verwendet wurden, gut verträglich zu sein. Am Ende dieser Behandlung wurden keine Abnormalitäten der verschiedenen berücksichtigten biologischen Parameter (Gewichtszunahme, Hämatokrit, Serumglucose, BUN, etc.) oder der histologischen Feststellungen der untersuchten Hauptorgane (Leber, Herz, Lunge, Nieren, Nebennieren, Gonaden) festgestellt. Wir berichten ebenfalls von einer Anzahl von Versuchen, deren Feststellungen den Beweis des wesentlichen Synergismus liefern, der durch die neue Zusammensetzung, die Carnitin oder seine Alkanoyl-Derivate und Resveratrol oder seine Derivate enthalten, beim zentralen Nervensystemniveau entfaltet wird.

[0025] Versuche bezüglich der Wirkung von Carnitinen und Resveratrol alleine oder in Kombination bezüglich der Verhaltensreaktionsabnormalitäten.

[0026] Eine der Wirkungen eines vasoaktiven Peptides und Neuromodulators wie Endothelin ist der Einfluß, den es auf das Tierverhalten bei der Verminderung der Tiertmotilität und vestibulären Reaktionen ausübt.

[0027] Bei diesen Versuchen waren wir in der Lage, zu beobachten, daß die typische Wirkung von Endothelin (ET-1), das intrazerebral bei Mäusen bei einer Dosis von 1 pmol/Maus injiziert wurde und das zur wesentlichen Reduktion der spontanen Motilität des Tiers dient, in einem sehr signifikanten Ausmaß durch die Vorverabreichung von Carnitinen und Resveratrol inhibiert werden kann und daß insbesondere die Kombination dieser beiden Arten von Substanzen in der Lage ist, synergistisch zu wirken, wobei die Motilität, die durch die Endothelin-Verabreichung reduziert wurde, nahezu auf Normalwerte wieder hergestellt wurde.

[0028] Die Werte wurden beobachtet, wobei 10 Mäuse zu einem Zeitpunkt gehalten wurden, die in einem Behälter mit einer Photozelle und einem automatischen Bewegungszähler angeordnet waren; die Zählung erfolgte durch Beobachtung der Mäuse für Perioden von 5 Minuten, 15 Minuten nach der Endothelin (ET-1)-Injektion.

[0029] Die beobachteten Prozentsätze der Motilitätsreduktion waren 85,8% für Endothelin alleine und 69,6, 65,5 bzw. 60,3% für L-Carnitin, Acetyl-L-carnitin bzw. Propionyl-L-carnitin, die intraperitoneal den Tieren bei einer Dosis von 300 mg/kg für 3 Tage vor Beginn des Experiments und eine halbe Stunde vor der ET-1-Injektion verabreicht wurden.

[0030] Resveratrol allein (2,5 mg/kg) führte zu einer 60,4% Verminderung und ungefähr die gleiche Verminderung wurde mit einem Traubenextrakt, umfassend Polyphenole und als Resveratrol ausgedrückt, erzielt. Jedoch stellte die Kombination von Resveratrol und Carnitin die Motilität der mit Endothelin behandelten Tiere nahezu auf die normalen Werte wieder her. Bei der kombinierten Verabreichung von Resveratrol und Propionyl-L-carnitin war die Zahl der Bewegungen der Tiere praktisch identisch zu der der Kontrolltiere, wodurch eine unerwartet synergistische Potenzierung der Wirkungen demonstriert wurde.

[0031] Eine signifikante synergistische Aktivität war ebenfalls mit der Verwendung von Resveratrol oder natürlichen polyphenolischen Produkten, umfassend Resveratrol in Kombination mit Acetyl-L-carnitin oder, obwohl in geringerem Ausmaß, mit L-Carnitin ermittelbar.

[0032] Versuche des Überlebens von Pheochromocytoma-Zellen (PC-12), die H₂O₂ ausgesetzt und mit L-Carnitin oder Resveratrol oder mit den beiden Produkten in Kombination behandelt waren.

[0033] Eine Kultur aus Pheochromocytoma-Zellen (PC-12), umfassend 3 × 10⁵ N-Zellen/ml wurde 0,1 mM Konzentrationen von H₂O₂ 30 Minuten lang ausgesetzt. Während die Überlebensrate der Zellen, die mit H₂O₂ alleine behandelt waren, ungefähr 45% nach 24 Stunden war, war die Überlebensrate der Zellen, die mit L-Carnitin oder mit Resveratrol behandelt waren, deutlich größer, wobei Überlebensraten von 55, 60 bzw. 62% für Zellen, die mit L-Carnitin, Acetyl-L-carnitin und Propionyl-L-carnitin bei Konzentrationen von 10⁻⁸ M behandelt waren und eine Überlebensrate von 69% für Zellen, die mit Resveratrol bei der Konzentration von 10⁻⁴ M behandelt waren, erhalten wurde.

[0034] Die Überlebensrate war 88% mit der Kombination von Acetyl-L-carnitin und Resveratrol bei den zuvor verwendeten Konzentrationen, wodurch eine synergistische Wirkung der berücksichtigten Substanzen bewiesen wird.

[0035] Mit dieser Kombination waren im Gegensatz zu den anderen Fällen darüber hinaus keine Anzeichen von Zelldegenerationen ermittelbar. Versuche bezüglich der Schutzwirkung von Carnitinen, Resveratrol und Kombinationen von diesen bei den sensorischen neuronalen Läsionen, die durch Cis-Platin induziert sind.

[0036] Bei diesen Versuchen wurde Cis-Platin als neuronaler toxischer Faktor verwendet, der insbesondere in der Lage war, Läsionen bei den sensorischen Neuronen zu erzeugen und somit die propriozeptive Perzeption zu beeinträchtigen. Die Versuche werten die Fähigkeit der Carnitine, Resveratrol und Kombinationen aus diesen Substanzen aus, die periphere sensorische Perzeption in der Maus, die durch Injektion durch Cis-Platin beeinträchtigt war, wieder herzustellen. Diese Fähigkeit wurde durch Auswerten der Reaktion gegenüber thermischem Schmerz untersucht, der durch eine erwärmte Wasserlösung induziert wurde, in die Tierschwänze entsprechend dem Schwanz-Schlag-Test oder unter Verwendung des rotierenden Stangentests getaucht wurden (Apfel S. C., Lipton R. B., Ann. Neurol., 29, 87–90, 1991).

[0037] Cis-Platin wurde subkutan bei der Dosis von 10 mg/kg für acht aufeinanderfolgende Tage verabreicht. Über die gleiche Periode erhielten die Mäuse Injektionen von 100 mg/kg Carnitinen und 2,5 mg/kg Resveratrol oder Kombinationen aus diesen Produkten.

[0038] Die Ergebnisse dieser beiden Versuche liefern den Beweis einer starken Schutzwirkung, die durch die Kombination erhalten wird, die insbesondere bei den Kombinationen von Acetyl-L-carnitin und Propionyl-L-carnitin mit Resveratrol oder einem Resveratrol-haltigen Traubenextrakt beachtlich ist.

[0039] In diesen Fällen wurde die Antwort auf den Schmerzstimulus auf normale Gehalte wieder hergestellt (die Antwort auf Schmerz wurde um ungefähr 2°C im Vergleich zu den Kontrollen bei den mit der Kombination behandelten Tieren erhöht).

[0040] Ebenso wurde bei den rotierenden Stangentest eine signifikante Erhöhung der Gleichwertszeit sowohl bei der mit Carnitinen behandelten Gruppe als auch bei der mit Resveratrol behandelten Gruppe beobachtet, während die Dauer der Gleichgewichtszeit bei den Kontrolltieren (10 Tiere pro Gruppe) 14,6 Sekunden war (reduziert auf ungefähr 8 Sekunden bei den mit Cis-Platin behandelten Tieren). Die Erhöhung erwies sich als sehr signifikant jedoch in der Gruppe der Tiere, die mit der Testkombination behandelt wurden. Die beobachteten Werte waren tatsächlich 13,5 Sekunden bei den mit Acetyl-L-carnitin plus Resveratrol behandelten Tieren und 14,4 Sekunden bei jenen, die mit Propionyl-L-carnitin plus Resveratrol behandelt waren.

[0041] Diese Versuche beweisen ebenfalls einen unerwarteten Synergismus zwischen Carnitinen und Resveratrol.

[0042] Erläuternde, nicht-beschränkende Beispiele von Formulierungen gemäß dieser Erfindung werden nachfolgend angegeben.

1)	L-Carnitin	500 mg
	Resveratrol	5 mg
2)	Acetyl-L-carnitin	500 mg
	Resveratrol	5 mg
3)	Propionyl-L-carnitin	500 mg
	Resveratrol	5 mg
4)	Isovaleryl-L-carnitin	500 mg
	Resveratrol	5 mg
5)	L-Carnitin	500 mg
	Lyophilisierter trockener Trauben-extrakt (mit 0,5 % Resveratrol)	250 mg
6)	Acetyl-L-carnitin	500 mg
	Lyophilisierter trockener Trauben-extrakt (mit 0,5 % Resveratrol)	250 mg
7)	Propionyl-L-carnitin	500 mg
	Lyophilisierter trockener Trauben-extrakt (mit 0,5 % Resveratrol)	250 mg
8)	Isovaleryl-L-carnitin	500 mg
	Lyophilisierter trockener Trauben-extrakt (mit 0,5 % Resveratrol)	250 mg
9)	L-Carnitin	500 mg
	Resveratrol	5 mg
	Tocopherolacetat	20 mg
	β-Carotin	10 mg

10)	L-Carnitin	500 mg
	Lyophilisierter trockener Trauben-extrakt (mit 0,5 % Resveratrol)	250 mg
	Tocopherolacetat	20 mg
	β-Carotin	10 mg
11)	L-Carnitin	500 mg
	Resveratrol	5 mg
	Tocopherolacetat	20 mg
	Vitamin C	100 mg
	Selen	40 mg
12)	Acetyl-L-carnitin	250 mg
	Resveratrol	2,5 mg
	Phosphatidylcholin	50 mg
	Phosphatidylserin	50 mg
	Glycerylphosphorylcholin	50 mg
13)	Acetyl-L-carnitin	250 mg
	Polyphenole von Trauben	100 mg
	Resveratrol	2,5 mg
	Phosphatidylcholin	50 mg
	Phosphatidylserin	50 mg
	Glycerylphosphorylcholin	50 mg
	Vitamin E	10 mg
	Selen	10 mg
	Magnesium	5 mg
	Zink	3 mg
14)	Acetyl-L-carnitin	250 mg
	Polyphenole von Trauben	100 mg
	Resveratrol	2,5 mg
	Vitamin B1	1 mg
	Vitamin B2	1 mg
	Vitamin B6	2 mg
	Pantethin	5 mg
	Serin	10 mg
	Cholin	10 mg
	Arginin	10 mg
	Lysin	10 mg

[0043] Mit pharmakologisch akzeptablem Salz von L-Carnitin oder Alkanoyl-L-carnitin ist irgendein Salz dieser aktiven Bestandteile mit einer Säure gemeint, das keine unerwünschten toxischen oder Nebenwirkungen ergibt. Diese Säuren sind dem Experten auf dem Gebiet der Pharmazie gutbekannt.

[0044] Nicht-beschränkende Beispiele von geeigneten Salzen sind die folgenden: Chlorid; Bromid; Iodid; Aspartat, saures Aspartat; Citrat, saures Citrat; Tartrat; Phosphat, saures Phosphat; Fumarat, saures Fumarat; Glycerophosphat; Glucosephosphat; Lactat; Maleat, saures Maleat; Ortat; Oxalat, saures Oxalat; Sulfat, saures

Sulfat; Trichloracetat; Trifluoracetat und Methansulfonat.

[0045] Eine Liste von FDA-anerkannten pharmakologisch akzeptablen Salzen ist in Int. J. of Pharm. 33, (1986), 201-217 angegeben; diese Publikation wird hierin durch Bezugnahme eingefügt.

[0046] Die genannten Zusammensetzungen können für die orale, parenterale, rektale oder transdermale Verabreichung in fester, halbfester, flüssiger, halbflüssiger, pulverförmiger, granularer oder Liposomenform hergestellt werden.

[0047] Zusätzlich zu den charakterisierenden Bestandteilen (A) und (B) kann die Kombinationszusammensetzung ebenfalls eine oder mehrere der folgenden Komponenten enthalten: Polyphenole, Anthocyanine, Tanin, Anthocyanoside, Vitamine, Coenzyme, Mineralsalze, Pflanzenfasern, Phosphatidylcholin, Phosphatidylserin, Glycerylphosphorylcholin, Ginseng, Ginko biloba-Extrakte, Vitamine und Antioxidantien.

Patentansprüche

1. Verwendung von (A) L-Carnitin oder Alkanoyl-L-carnitin, worin das Alkanoyl eine geradkettige oder verzweigte Gruppe mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen ist, oder einem pharmakologisch akzeptablen Salz davon und (B) einem Trihydroxy- oder Tetrahydroxystilben zur Herstellung einer Nahrungsergänzung oder eines pharmazeutischen Produktes, worin (A) und (B) in Zumischungen vorliegen oder separat gepackt sind, zur Verhinderung und Behandlung von pathologischen Formen aufgrund von neuronalen oder zerebralen Änderungen, die durch das Altern und die Verwendung von neurotoxischen Arzneimitteln verursacht sind, Gehirnschlag, Gedächtnisverlust, präseniler und seniler Demenz und Alzheimer-Erkrankung.
2. Verwendung nach Anspruch 1, worin das Alkanoyl 2 bis 6 Kohlenstoffatome umfaßt.
3. Verwendung nach Anspruch 2, worin das Alkanoyl ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Acetyl, Propionyl, Butyryl, Valeryl und Isovaleryl.
4. Verwendung nach den Ansprüchen 1 bis 3, worin die Komponente (B) 3,4,5-Trihydroxystilben (Resveratrol) oder 3,4,5-Trihydroxysilben-3-β-mono-D-glucosid oder ein pharmakologisch akzeptables Salz oder Ester davon ist.
5. Verwendung nach Anspruch 4, worin Resveratrol Resveratrol ist, das von Vitis vinifera, Vitis rotundifolia oder Vitis labrusca extrahiert ist.
6. Verwendung nach den Ansprüchen 1 bis 5, worin die Komponente (B) aus Extrakten oder natürlichen Produktpulvern von Traubenschalen oder Traubenstängeln von Vitis vinifera, Vitis rotundifolia und Vitis labrusca und von Wurzeln von Polygonum cuspidatum oder Polygonum multiflorum besteht.
7. Verwendung nach den Ansprüchen 1 bis 6, worin das Gewichtsverhältnis (B) : (A) von 1 : 1 bis 1 : 1000 ist.
8. Verwendung nach Anspruch 7, worin das Gewichtsverhältnis (B) : (A) von 1 : 1 bis 1 : 500 ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen