

(19)



(10)

AT 15657 U1 2018-04-15

(12)

Gebrauchsmusterschrift

(21) Anmeldenummer: GM 50202/2016
(22) Anmeldetag: 06.10.2016
(24) Beginn der Schutzdauer: 15.04.2018
(45) Veröffentlicht am: 15.04.2018

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

(56) Entgegenhaltungen:
EP 2674159 A1
US 2005171034 A1
US 2003050341 A1
DE 102005009379 A1
US 5795873 A
US 6673831 B1

(73) Gebrauchsmusterinhaber:
Bioenergy Healthcare GmbH
50668 Köln (DE)

(72) Erfinder:
Rombach Reinhold
50999 Köln (DE)
Hergert Jochen
75379 Müllheim (DE)

(74) Vertreter:
SONN & PARTNER PATENTANWÄLTE
WIEN

(54) **Lipidsenker**

(57) Die Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung auf Basis von Vitaminen zur Regulierung des Lipidstoffwechsels, dadurch gekennzeichnet, dass die Vitamine wenigstens Folsäure und Vitamin B12 beziehungsweise physiologisch akzeptable Derivate und/oder Salze davon beinhalten, wobei die Tagesdosis mindestens 0,2 mg Folsäure bzw. mindestens 8 µg Vitamin B12, und höchstens 10 mg Folsäure beträgt.

Wichtiger Hinweis:

Die in dieser Gebrauchsmusterschrift enthaltenen Ansprüche wurden vom Anmelder erst nach Zustellung des Recherchenberichtes überreicht (§ 19 Abs.4 GMG) und lagen daher dem Recherchenbericht nicht zugrunde. In die dem Recherchenbericht zugrundeliegende Fassung der Ansprüche kann beim Österreichischen Patentamt während der Amtsstunden Einsicht genommen werden.

AT 15657 U1 2018-04-15

DVR 0078018

Beschreibung

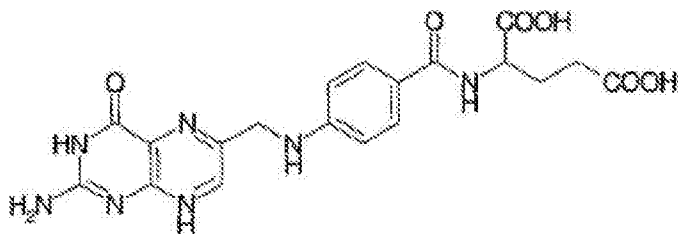
[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Regulation des Lipidstoffwechsels, und insbesondere zur Behandlung oder Prävention einer Dyslipidämie, Dyslipoproteinämie oder Hypertriglyceridämie, enthaltend Folsäure, Vitamin B12 und optional Vitamin B6, sowie die Verwendung einer entsprechenden Wirkstoffkombination zur Herstellung eines Medikaments, einer balanzierten Diät oder von Nahrungsergänzungsmitteln.

[0002] Es ist bekannt, zum Beispiel aus dem Dokument WO 98/50028 A1, Lipid-Plasmaspiegel, die erheblich über den Normalwerten liegen, mit der Gabe von fettlöslichen Vitaminen (Vitamine A, D, E, K) und MTP-Inhibitoren zu regulieren. Allerdings ist die Wirksamkeit, Sicherheit und Nachhaltigkeit dieser Behandlung umstritten.

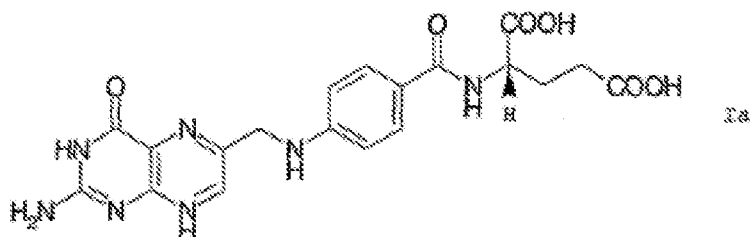
[0003] Die vorliegende Erfindung schlägt vor, stattdessen eine Zusammensetzung aus Folsäure, Vitamin B12 und optional B6 in relativ (nämlich in Bezug auf allgemeine Richtwerte) hoher Dosierung einzusetzen. Ein MTP-Inhibitor ist nicht nötig. Es wird vermutet, dass die Wirkung auf folgenden Mechanismen beruht: Vitamin B12 ist erforderlich, um eine 1-Kohlenstoffeinheit von Folsäure auf Homocystein zu übertragen und dann diese Einheit dem Lipid-Metabolismus zuzuführen. Vitamin B6 ist an einem Stoffwechselabzweig für die Remethylierung beteiligt und wirkt indirekt auf den Lipidstoffwechsel.

[0004] Die in dieser Anmeldung angegebenen Mengenangaben beziehen sich auf Gewichtsmengen der Wirkstoffe Folsäure, Vitamin B6 und Vitamin B12, so dass für Salze und Derivate erforderlichenfalls eine entsprechende Umrechnung zu erfolgen hat. Dies gilt analog für die in der vorliegenden Beschreibung angegebenen Wirkstoffanteile. Alternativ kann man die Verhältnisse auch auf molare Mengen beziehen, so dass unter der Annahme, dass 1 Mol des betreffenden Derivats oder Salzes 1 Mol Folsäure, Vitamin B6 oder Vitamin B12 enthält, die Molmengenverhältnisse für Folsäure, Vitamin B6, Vitamin B12 und deren Derivate und/oder Salze einheitlich ausgedrückt werden können.

[0005] "Folsäure" bezeichnet erfindungsgemäß N-Pteroylglutaminsäure der Formel I,

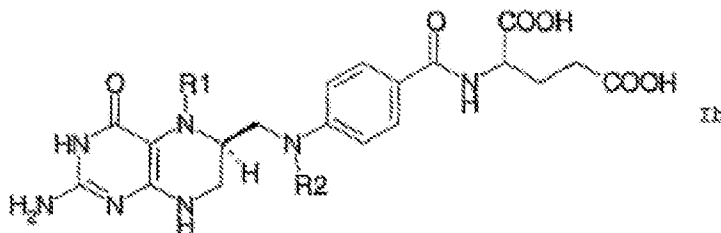


die unter diese Formel fallenden optischen Isomere sowohl als Gemische, z.B. als Racemat, als auch in Reinform, z.B. R- oder S-Enantiomere, eingeschlossen. Bevorzugt ist N-Pteroyl-L-glutaminsäure der Formel Ia:



[0006] Zu den Folsäure-Derivaten gehören vor allem Folsäure-Metabolite sowie Amide und Ester der Folsäure wie auch der Metabolite. Vorteilhaft sind Amide und Ester, die unter physiologischen Bedingungen hydrolysierbar sind, wie Amide mit C₁-C₁₀-Alkylaminen oder Ester mit C₁-C₁₀-Alkoholen. Eine besondere Form der Amide sind N-Pteroylpolyglutaminsäuren.

[0007] Zu den Folsäure-Metaboliten gehören vor allem H₄-Folsäuren der Formel Ib



worin R1 für Wasserstoff, Methyl, -HC=O (Formyl) oder -HC=NH (Formimino) steht und R2 für Wasserstoff oder -HC=O (Formyl) steht, oder R1 und R2 zusammen genommen eine Methylen- oder Methenylbrücke bilden. Die unter diese Formel fallenden optischen Isomere sind obigen Ausführungen entsprechend eingeschlossen, wobei auch hier die L-Glutaminsäure-Derivate bevorzugt sind. Insbesondere sind Tetrahydrofolsäure, 5-Methyltetrahydrofolsäure, 5,10-Methylentetrahydrofolsäure, 5-Formyltetrahydrofolsäure, 10-Formyltetrahydrofolsäure, 5-Formimino-tetrahydrofolsäure und 5,10-Methenyltetrahydrofolsäure zu nennen.

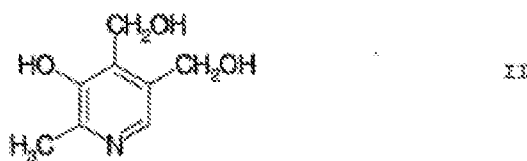
[0008] Zu physiologisch akzeptablen Salzen von Folsäure bzw. Folsäure-Derivaten gehören Säure- und Basenadditionssalze sowie entsprechende Mischformen.

[0009] Zu den Säureadditionssalzen zählen Salze von Folsäure bzw. Folsäure-Derivaten mit anorganischen Säuren, wie Salzsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure oder Phosphorsäure, oder organischen Säuren, insbesondere Carbonsäuren, z.B. Essigsäure, Weinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Apfelsäure, Mandelsäure, Ascorbinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Gluconsäure oder Sulfonsäuren, z. B. Methansulfonsäure, Benzolsulfonsäure und Toluolsulfonsäure.

[0010] Zu den Basenadditionssalzen zählen Salze von Folsäure bzw. Folsäure-Derivaten mit anorganischen Basen, beispielsweise Metallhydroxiden bzw. -carbonaten von Alkali-, Erdalkali- oder Übergangsmetallen, oder mit organischen Basen, beispielsweise Ammoniak oder basischen Aminosäuren, wie Arginin und Lysin, Aminen, z.B. Methylamin, Dimethylamin, Trimethylamin, Triethylamin, Ethylamin, Diethylamin, Ethylendiamin, Ethanolamin, Diethanolamin, 1-Amino-2-propanol, 3-Amino-1-propanol oder Hexamethylenetetramin, gesättigten cyclischen Aminen mit 4 bis 6 Ringkohlenstoffatomen, wie Piperidin, Piperazin, Pyrrolidin und Morpholin, sowie weiteren organischen Basen, beispielsweise N-Methylglucamin, Kreatin und Tromethamin, sowie quaternären Ammoniumverbindungen, wie Tetramethylammonium und dergleichen.

[0011] Bevorzugt sind Salze mit anorganischen Basen, z.B. Na-, K-, Mg-, Ca-, Zn-, Cr- und Fe-Folate.

[0012] "Vitamin B6" bezeichnet erfindungsgemäß 4,5-Bis(hydroxymethyl)-2-methyl-3-pyridinol der Formel II



auch als Pyridoxin (INN) bezeichnet.

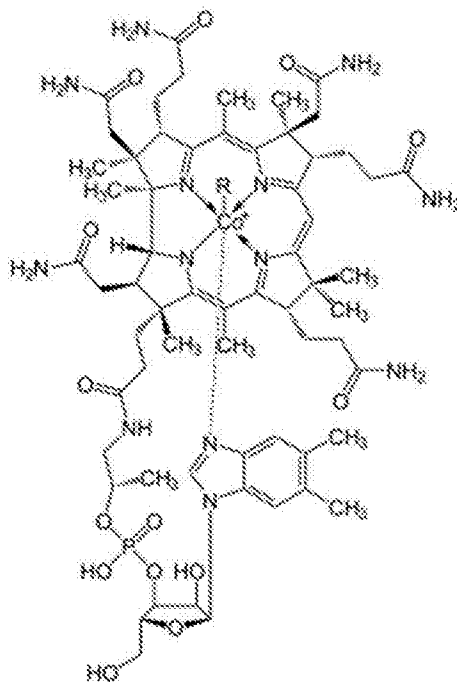
[0013] Zu den Vitamin B6-Derivaten gehören vor allem Pyridoxale und Pyridoxamine sowie Ester der Pyridoxine, Pyridoxale und Pyridoxamine. Vorteilhaft sind auch hier Ester, die unter physiologischen Bedingungen hydrolysierbar sind. Insbesondere zu nennen sind in diesem Zusammenhang die Pyridoxine, Pyridoxale und Pyridoxamine der Formel IIa:



worin R3 für CH_2OH , CHO oder CH_2NH_2 steht und R4 für OH oder OPO_3H_2 steht.

[0014] Zu physiologisch akzeptablen Salzen von Vitamin B6 bzw. Vitamin B6-Derivaten gehören insbesondere Säureadditionssalze, z.B. mit den oben genannten anorganischen und organischen Säuren. Insbesondere ist das Hydrochlorid, vor allem Pyridoxin-HCl, zu nennen.

[0015] "Vitamin B12" wird auch als Cyanocobalamin oder Cobalamin bezeichnet, Formel III:



III

wobei R eine Cyanogruppe repräsentiert. Zu den Vitamin-B12-Derivaten gehören insbesondere Cobalamine, in denen die Cyanogruppe („R“) des Cyanocobalamins durch andere Koordinationspartner des Cobalts ersetzt ist. Hierzu zählen vor allem das Aquocobalamin („Vitamin B12a“), Hydroxocobalamin („Vitamin B12b“), Nitrosocobalamin, Methylcobalamin („Vitamin MeB12“) und Adenosylcobalamin (Coenzym B12). Zu den physiologisch akzeptablen Salzen von Vitamin B12 bzw. Vitamin B12-Derivaten gehören insbesondere Säureadditionssalze z.B. mit den oben genannten anorganischen und organischen Säuren. Insbesondere ist das Acetat des Hydroxocobalamins zu nennen.

[0016] Folsäuren, B6- und B12-Vitamine sind hinlänglich bekannt und können entweder bezogen oder in an sich bekannter Weise zur Verfügung gestellt werden.

[0017] Neben den Folsäure-, Vitamin B6- und Vitamin-B12-Komponenten kann die erfindungsgemäße Zusammensetzung weitere Wirkstoffe enthalten. Bei diesen Wirkstoffen kann es sich insbesondere um solche handeln, deren Wirkung der Folsäure-, Vitamin B6- bzw. Vitamin B12-vermittelten Wirkung ähnlich ist oder diese ergänzt und die insbesondere den erfindungsgemäßen Anwendungszwecken entspricht. Hervorzuheben sind Cholin (Tagesdosis mindestens 10 mg, z.B. 90-500 mg), Traubenkernextrakt (Tagesdosis mindestens 10 mg, z.B. 40-500 mg) und/oder Artischockenextrakt (Tagesdosis mindestens 10 mg, z.B. 40-500 mg). Auch Carotinoide, insbesondere Xanthophylle, weiter insbesondere Astaxanthin können zusätzlich verabreicht werden. Ferner können weitere Vitamine wie Vitamin A, Vitamin C, Vitamin D und/oder Vitamin E zugefügt werden.

[0018] Insbesondere können die Vitamin B2 und Vitamin B3 in der Zusammensetzung enthalten sein. Geeignete Tagesdosen sind, je nach Wirkstoff, mindestens im Bereich von 0,1-10 mg. Darüber hinaus können Betain und/oder Statine, insbesondere Monacolin K und/oder Omega-3-Fettsäuren enthalten sein.

[0019] Die Behandlung mit der erfindungsgemäßen Zusammensetzung ist insbesondere dann angezeigt, wenn der HDL-Wert erniedrigt und/oder der LDL-Wert und/oder das LDL/HDL-Verhältnis erhöht ist; jedoch auch, wenn Cholesterin allein, Triglyceride allein oder sowohl

Cholesterin wie auch Triglyceride erhöht sind. Unter einer Erhöhung des LDL/HDL-Verhältnisses wird im Rahmen dieser Anmeldung ein LDL/HDL-Verhältnis von über 2,5, insbesondere von über 3,0, von über 3,5 oder gar von über 4,0 verstanden. Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen gewinnen gemeinhin bei Erwachsenen mit zunehmendem Lebensalter an Bedeutung.

[0020] In einer 3monatigen Studie mit ca. 350 Probanden sank bei Verabreichung einer Tagesdosis von 1 mg Folsäure, 1 mg Vitamin B12 und 50 mg Vitamin B6 der Anteil derjenigen Probanden, deren LDL-Wert über dem Referenzwert lag, von über 36% auf unter 22%. Ferner sanken im Mittel der Cholesterin- und der Triglycerid-Wert, während der HDL-Wert stieg. Die Veränderungen waren umso größer, je größer die Ausgangsabweichung vom jeweiligen Referenzwert war.

[0021] Erfindungsgemäß wird dem zu behandelnden Individuum eine wirksame Menge der erfindungsgemäßen Wirkstoffkombination aus Folsäure-Komponente, Vitamin B12-Komponente und evtl. Vitamin B6-Komponente, in der Regel der pharmazeutischen oder lebensmitteltechnologischen Praxis entsprechend formuliert, oral verabreicht. Wirksam ist eine Menge erfindungsgemäß insbesondere dann, wenn sie eine signifikante Senkung des Blutfettspiegels, vorteilhafterweise bis in den Normalbereich, bewirkt. Von besonderer Bedeutung ist eine Verringerung des LDL/HDL-Verhältnisses bis unter 4,0, unter 3,5, unter 3,0 oder unter 2,5.

[0022] Die Behandlung erfolgt in der Regel durch einmaliges oder mehrmaliges tägliches, oder intermittierendes (d.h. mit einem oder mehreren Tagen bis zu einer Woche Abstand) Verabreichen einer geeigneten Dosis gegebenenfalls zusammen oder im Wechsel mit anderen Wirkstoffen oder wirkstoffhaltigen Präparaten, so dass einem zu behandelnden Individuum mit dem Gewicht eines durchschnittlichen Erwachsenen von etwa 75 kg in der Regel eine Tagesmindestdosis von etwa 0,2 mg, vorzugsweise etwa 0,5 mg und besonders vorteilhafterweise etwa 0,6 mg Folsäure, von etwa 4 mg, vorzugsweise etwa 10 mg und besonders vorteilhafterweise etwa 20 mg Vitamin B6 (wenn vorhanden), sowie von etwa 8 µg, vorzugsweise etwa 0,1 mg und besonders vorteilhafterweise etwa 0,2 mg Vitamin B12 verabreicht wird. Andererseits beträgt die Tageshöchstosis in der Regel etwa 10 mg, vorzugsweise etwa 1,1 mg und besonders bevorzugt etwa 0,9 mg Folsäure, etwa 100 mg, vorzugsweise etwa 75 mg und vorteilhafterweise etwa 50 mg Vitamin B6, sowie etwa 1,2 mg, vorzugsweise etwa 0,8 mg und besonders bevorzugt etwa 0,5 mg Vitamin B12.

[0023] Die Behandlung erfolgt in der Regel über einen angemessenen Zeitraum im Bereich von Wochen oder Monaten. Zweckmäßig ist eine Normalisierung der Lipidspiegel innerhalb eines Behandlungszeitraums von etwa 1 bis 6 Monaten. Erforderlichenfalls wird die Behandlung auch nach Normalisierung der Lipidspiegel fortgesetzt.

[0024] Zu den pharmazeutischen Zusammensetzungen gehören insbesondere Nahrungsergänzungsmittel und funktionale oder diätetische Lebensmittel. Die erfindungsgemäßen Lebensmittel besitzen neben einer vorwiegend nährwertbezogenen Funktion zusätzlich eine wirkstoffbezogene Funktion. 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.

[0025] Einem Aspekt zufolge betrifft die vorliegende Erfindung Formulierungen, enthaltend

- i) wenigstens einen Wirkstoff aus der Folsäure-Gruppe (Folsäure, physiologisch akzeptable Derivate und/oder Salze davon),
- ii) wenigstens einen Wirkstoff aus der Vitamin B12-Gruppe (Vitamin B12, physiologisch akzeptable Derivate und/oder Salze davon), und optional
- iii) wenigstens einen Wirkstoff aus der Vitamin B6-Gruppe (Vitamin B6, physiologisch akzeptable Derivate und/oder Salze davon),

sowie gegebenenfalls wenigstens einen weiteren Wirkstoff und eine Formulierungsgrundlage, in den erfindungsgemäß angegebenen Mengen-Verhältnissen.

[0026] Somit umfasst die Wirkstoffkombination im Sinne der Erfindung als Wirkstoffkomponente i) Folsäure, ein physiologisch akzeptables Derivat und/oder Salz davon. Gemische dieser Formen sind möglich. Gemäß einer besonderen Ausführungsform besteht die Wirkstoffkomponente i) aus wenigstens 90 Gew.-% Folsäure.

[0027] Weiterhin umfasst die Wirkstoffkombination im Sinne der Erfindung als Wirkstoffkomponente ii) Vitamin B12, ein physiologisch akzeptables Derivat und/oder Salz davon. Gemische dieser Formen sind ebenfalls möglich. Gemäß einer besonderen Ausführungsform besteht die Wirkstoffkomponente ii) aus wenigstens 90 Gew.-% Cobalamin.

[0028] Weiterhin umfasst die Wirkstoffkombination im Sinne der Erfindung als Wirkstoffkomponente iii) Vitamin B6, ein physiologisch akzeptables Derivat und/oder Salz davon. Gemische dieser Formen sind ebenfalls möglich. Gemäß einer besonderen Ausführungsform besteht die Wirkstoffkomponente iii) aus wenigstens 90 Gew.-% Pyridoxin-HCl.

[0029] 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 Zusammensetzungen im Hinblick auf die Wirkstoffkombination angereichert. Der Anteil der Wirkstoffkombination aus i), ii) und iii) an der Formulierung beträgt vorzugsweise mindestens etwa 0,01 Gew.-%, vorteilhafterweise mindestens etwa 0,05 Gew.-% und insbesondere mindestens etwa 0,1 Gew.-%. Im Falle einer pharmazeutischen Zusammensetzung liegt der Anteil in der Regel bei etwa 1 bis 60 Gew.-%, vorzugsweise bei etwa 5 bis 35 Gew.-% und insbesondere bei etwa 10 bis 30 Gew.-%, im Falle eines Nahrungsergänzungsmittels und vor allem bei Lebensmitteln gegebenenfalls entsprechend niedriger, wenn die Formulierung in größeren Mengen zugeführt wird. Vorzugsweise enthalten die Formulierungen die angegebene Tagesdosis.

[0030] Angaben in Gew.-% beziehen sich auf das Gesamtgewicht der Formulierung.

[0031] 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. DAB, Ph. Eur., BP, NF) 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.

[0032] Geeignete Hilfsstoffe können sein: Netzmittel; emulgierende und suspendierende Mittel; konservierende Mittel; Antioxidantien; Antireizstoffe; Chelatbildner; Dragierhilfsmittel; Emulsionsstabilisatoren; Filmbildner; Gelbildner; Geruchsmaskierungsmittel; Geschmackskorrigentien; Harze; Hydrokolloide; Lösemittel; Lösungsvermittler; Neutralisierungsmittel; Permeationsbeschleuniger; Pigmente; quaternäre Ammoniumverbindungen; Rückfettungs- und Überfettungsmittel; Salben-, Creme- oder Öl-Grundstoffe; Silikon-Derivate; Spreithilfsmittel; Stabilisatoren; Sterilizanten; Tabletten-Hilfsstoffe, wie Bindemittel, Füllstoffe, Gleitmittel, Sprengmittel oder Überzüge; Treibmittel; Trocknungsmittel; Trübungsmittel; Verdickungsmittel; Wachse; Weichmacher; Weißöle. Eine diesbezügliche Ausgestaltung beruht auf fachmännischem Wissen, wie beispielsweise in Fiedler, H. P., Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, 5. Auflage, ECV Editio Cantor Verlag, Aulendorf 2002, dargestellt.

[0033] Nahrungskomponenten enthalten in der Regel eine oder mehrere Aminosäuren, Kohlenhydrate oder Fette und sind für die menschliche Ernährung geeignet. Sie umfassen Einzelkomponenten, häufig pflanzliche aber auch tierische Produkte, insbesondere Zucker gegebenenfalls in Form von Sirups, Fruchtzubereitungen, wie Fruchtsäfte, Nektar, Fruchtputzen, Pürees oder getrocknete Früchte, beispielsweise Apfelsaft, Grapefruitsaft, Orangensaft, Apfelmus, Tomatensauce, Tomatensaft, Tomatenpüree; Getreideprodukte, wie Weizenmehl, Roggenmehl, Hafermehl, Maismehl, Gerstenmehl, Dinkelmehl, Maissirup, sowie Stärken der genannten Getreide; Milchprodukte, wie Milcheiweiß, Molke, Joghurt, Lecithin und Milchezucker.

[0034] Zu den essentiellen Nährstoffen zählen insbesondere Vitamine, Provitamine, Spurenelemente, Aminosäuren und Fettsäuren. Als essentielle Aminosäuren seien genannt Isoleucin, Leucin, Lysin, Methionin, Phenylalanin, Threonin, Tryptophan und Valin. Dazu gehören auch semi-essentielle Aminosäuren, die beispielsweise in Wachstumsphasen oder Mangelzuständen zugeführt werden müssen, wie Arginin, Histidin, Cystein und Tyrosin. Als Spurenelemente seien genannt: essentielle Spurenelemente, deren Notwendigkeit für den Menschen erwiesen ist und deren Mangel zur Manifestation klinischer Symptome führt: Eisen, Kupfer, Zink, Chrom, Selen, Calcium, Magnesium, Kalium, Lithium, Cobalt, Molybdän, Iod, Silicium, Fluor. Ebenso Elemente, deren Funktion für den Menschen noch nicht genügend gesichert ist: Zinn, Nickel, Vanadium, Mangan. Als für den Menschen essentielle Fettsäuren seien genannt: Linolsäure und die Omega-3-Fettsäuren Linolensäure, Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA). Eine umfassende Aufzählung von Vitaminen findet sich in "Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr", 2. Auflage, Umschau Braus Verlag, Frankfurt am Main, 2015, herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Ernährung. Die Summe aus Wirkstoffkomponente und Formulierungsgrundlage beträgt in der Regel 100 Gew.-%.

[0035] Beispiele geeigneter Formulierungen zur Nahrungsergänzung sind Kapseln, Tabletten, Pillen, Pulverbeutel, Flüssigampullen und Fläschchen mit Tropfeinsätzen, im Übrigen die nachfolgend genannten Arzneiformen:

[0036] Beispiele geeigneter pharmazeutischer Formulierungen sind feste Arzneiformen, wie Pulver, Puder, Granulate, Tabletten, insbesondere Filmtabletten, Pastillen, Sachets, Cachets, Dragees, Kapseln wie Hart- und Weichgelatine kapseln, halbfeste Arzneiformen, wie Salben, Cremes, Hydrogele oder Pasten, sowie flüssige Arzneiformen, wie Lösungen, Emulsionen, insbesondere Öl-in-Wasser-Emulsionen, Suspensionen, beispielsweise Lotionen. Auch implantierte Abgabevorrichtungen können zur Verabreichung erfindungsgemäßer Wirkstoffe verwendet werden. Ferner können auch Liposomen oder Mikrosphären zur Anwendung kommen.

[0037] Lebensmitteltechnische Formulierungen werden bevorzugt in Form von Kleinkindnahrung, Frühstücks-Zubereitungen, vor allem in Form von Müslis oder Riegeln, Sportlerdrinks, Komplettmahlzeiten, insbesondere im Rahmen von total bilanzierten Diäten, diätetische Zubereitungen, wie Diät drinks, Diätmahlzeiten und Diätiegel, angeboten. Die Formulierungen werden vorzugsweise auf oralem Weg verabreicht.

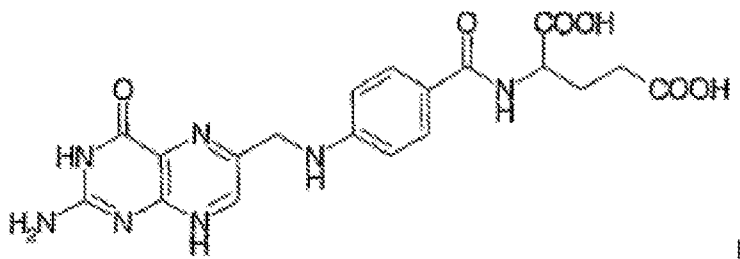
[0038] Bei der Herstellung der Zusammensetzungen werden die Wirkstoffe gewöhnlich mit einem geeigneten Hilfsstoff, in diesem Fall auch als Exzipient zu bezeichnen, vermischt oder verdünnt. Exzipienten können feste, halbfeste oder flüssige Materialien sein, die als Vehikel, Träger oder Medium für den 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, Komprimierung und ähnliches.

[0039] 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.

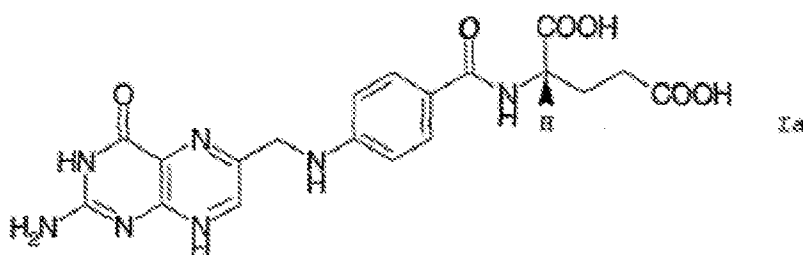
[0040] Die obige Beschreibung bezog sich exemplarisch auf eine Senkung des LDL/HDL-Verhältnisses. Die Regulation des Lipidstoffwechsels kann sich jedoch auch auf eine Erhöhung des HDL-Wertes, oder auf eine Senkung des Gesamtcholesterinwertes, des LDL-Wertes, des Triglyceridwertes oder sowohl des Cholesterin- wie des Triglyceridwertes äußern, je nach Ausgangssituation: Im Allgemeinen bedeutet die Regulation hauptsächlich eine Normalisierung auffälliger Werte (nach Maßgabe ihres Abweichens von Referenzwerten), wohingegen unauffällige Werte weniger beeinflusst werden. Neben diesen Veränderungen können, zusätzlich oder auch alternativ, der Kreatinin- und/oder der Blutzuckerwert günstig beeinflusst werden.

Ansprüche

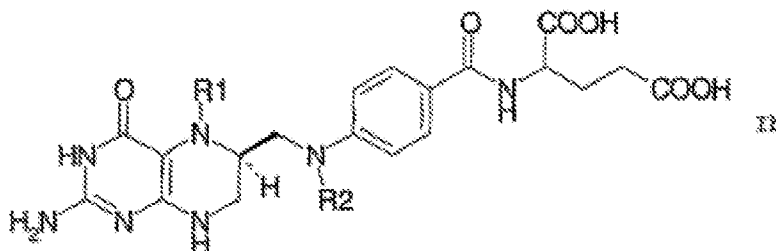
1. Pharmazeutische Zusammensetzung auf Basis von Vitaminen zur Regulierung des Lipidstoffwechsels, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Vitamine wenigstens
 - a. N-Pteroylglutaminsäure der Formel I,



vorzugsweise N-Pteroyl-L-glutaminsäure der Formel Ia:

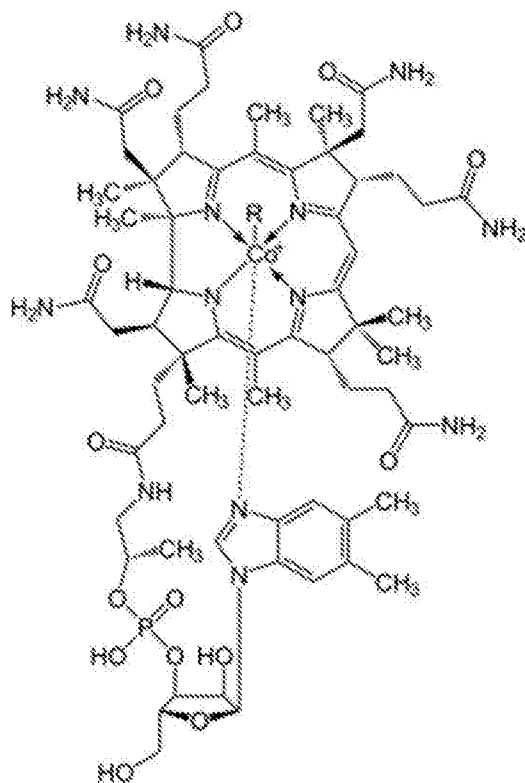


Amide von Verbindungen der Formel I bzw. Ia mit C₁-C₁₀-Alkylaminen, vorzugsweise N-Pteroylpolyglutaminsäuren, oder Ester von Verbindungen der Formel I bzw. Ia mit C₁-C₁₀-Alkoholen, H₄-Folsäuren der Formel Ib



worin R1 für Wasserstoff, Methyl, -HC=O oder -HC=NH steht und R2 für Wasserstoff oder -HC=O steht, oder R1 und R2 zusammen genommen eine Methylen- oder Methenylbrücke bilden, optische Isomere sowohl als Gemische als auch in Reinform, sowie physiologisch akzeptable Salze dieser Verbindungen, und

b. Cyanocobalamin der Formel III:

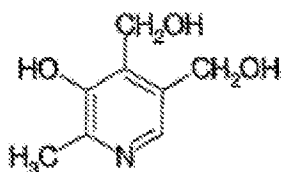


III,

wobei R für eine Cyanogruppe steht welche gegebenenfalls durch andere Koordinationspartner des Cobalts ersetzt sein kann, sowie Säureadditionssalze dieser Verbindungen

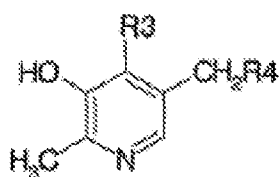
beinhalten, wobei die Zusammensetzung zur täglichen Verabreichung vorgesehen ist und zwischen 0,2 und 10 mg, vorzugsweise zwischen 0,5 und 1,1 mg und noch bevorzugter zwischen 0,6 und 0,9 mg der Verbindung gemäß a. und zwischen 8 µg und 1,2 mg, vorzugsweise zwischen 0,1 mg und 0,8 mg und noch bevorzugter zwischen 0,2 und 0,5 mg der Verbindung gemäß b. enthält.

2. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass sie ferner 4,5- Bis(hydroxymethyl)-2-methyl-3-pyridinol der Formel II



II

Pyridoxale, Pyridoxamine sowie Ester der Pyridoxine, Pyridoxale und Pyridoxamine, insbesondere der Formel IIa:



IIa

worin R3 für CH₂OH, CHO oder CH₂NH₂ steht und R4 für OH oder OPO₃H₂ steht, in einer Menge von zwischen 4 und 100 mg, vorzugsweise zwischen 10 und 75 mg, noch bevorzugter zwischen 20 und 50 mg enthält.

3. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, dass sie ferner Cholin in einer Menge von mindestens 10 mg, vorzugsweise 90 bis 700 mg, enthält.
4. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, dass sie ferner Traubenkernextrakt in einer Menge von mindestens 10 mg, vorzugsweise 40 bis 700 mg, enthält.
5. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, dass sie ferner Artischockenextrakt in einer Menge von mindestens 10 mg, vorzugsweise 40 bis 700 mg, enthält.
6. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, dass sie ferner mindestens 0,5 mg Riboflavin enthält.
7. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet**, dass sie ferner mindestens 5 mg Niacin enthält.
8. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, dass sie ferner Carotinoide, vorzugsweise aus der Gruppe der Xanthophyllen, noch bevorzugter Astaxanthin in einer Menge von mindestens 0,1 mg enthält.
9. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, **dadurch gekennzeichnet**, dass sie ferner ein Statin enthält.
10. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 9, **dadurch gekennzeichnet**, dass das enthaltene Statin ein Monacolin ist und in einer Menge von mindestens 1 mg vorliegt.
11. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 9, **dadurch gekennzeichnet**, dass das enthaltene Statin Monacolin K oder Compactin ist.
12. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 11, **dadurch gekennzeichnet**, dass sie ferner Betain in einer Menge von mindestens 5 mg enthält.
13. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 12, **dadurch gekennzeichnet**, dass sie ferner eine oder mehrere Omega-3-Fettsäuren in einer Menge von, ggf. zusammengekommen, mindestens 20 mg enthält.

Hierzu keine Zeichnungen

Klassifikation des Anmeldungsgegenstands gemäß IPC:

A61K 31/519 (2006.01); **A61K 31/714** (2006.01); **A61K 31/4415** (2006.01)

Klassifikation des Anmeldungsgegenstands gemäß CPC:

A61K 31/519 (2013.01); **A61K 31/714** (2013.01); **A61K 31/4415** (2013.01)

Recherchierter Prüfstoff (Klassifikation):

A61K

Konsultierte Online-Datenbank:

TXTE, TXTG, WPI, EPODOC

Dieser Recherchenbericht wurde zu den am **28.03.2017** eingereichten Ansprüchen **1-13** erstellt.

Kategorie ¹⁾	Bezeichnung der Veröffentlichung: Ländercode, Veröffentlichungsnummer, Dokumentart (Anmelder), Veröffentlichungs- datum, Textstelle oder Figur soweit erforderlich	Betreffend Anspruch
X	EP 2674159 A1 (PHRONTIER S A R L [FR]) 18. Dezember 2013 (18.12.2013) Ansprüche 1,11,12	1,2,4
X	US 2005171034 A1 (HALEVIE-GOLDMAN BRIAN D [US]) 04. August 2005 (04.08.2005) Absatz [0037]-[0038]; Ansprüche 1,4	1-4,6,7,12
X	US 2003050341 A1 (BYDLON ROLAND J [US], HURD WILLIAM R [US], NIDAMARTY PRASAD [US]) 13. März 2003 (13.03.2003) Absatz [0026]; Tabelle 1; Ansprüche 1,6,7	1,2,6,8,13
X	DE 102005009379 A1 (SYNAVIT GMBH [DE]) 07. September 2006 (07.09.2006) Ansprüche 5,8	1,2
X	US 5795873 A () 18. August 1998 (18.08.1998) Anspruch 43	1,2
A	US 6673831 B1 (TOBERT JONATHAN A [US]) 06. Januar 2004 (06.01.2004) Spalte 5, Zeilen 40-44; Spalte 8, Zeilen 31-64; Ansprüche 25,26,29;	1-13

Datum der Beendigung der Recherche:
03.04.2017

Seite 1 von 1

Prüfer(in):

KRENN Maria

¹⁾ Kategorien der angeführten Dokumente:

- X** Veröffentlichung **von besonderer Bedeutung**: der Anmeldungsgegenstand kann allein aufgrund dieser Druckschrift nicht als neu bzw. auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden.
- Y** Veröffentlichung **von Bedeutung**: der Anmeldungsgegenstand 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.