



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 601 30 023 T2 2008.05.08**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 343 488 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **601 30 023.8**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/AU01/01545**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 998 341.0**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2002/043721**

(86) PCT-Anmeldetag: **29.11.2001**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **06.06.2002**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **17.09.2003**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **15.08.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **08.05.2008**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 31/122 (2006.01)**

A61K 31/7072 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

PR177300 29.11.2000 AU

(73) Patentinhaber:

Magral Ltd., Melbourne, Victoria, AU

(74) Vertreter:

Weickmann & Weickmann, 81679 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**LINNANE, Anthony William, Canterbury, Victoria
3126, AU**

(54) Bezeichnung: **BEHANDLUNG DER NEBENWIRKUNGEN VON STATINEN**

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 eingelegt, 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

BEREICH DER ERFINDUNG

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft allgemein die Behandlung von Muskelschmerz und/oder Ermüdung und Verfahren zur Behandlung von Nebenwirkungen einer Statintherapie. Im Speziellen betrifft die Erfindung die Verwendung von bestimmten substituierten Benzochinonen, z.B. Coenzymen Q, insbesondere Coenzym Q10 (Q10) in einer Kombinationstherapie mit anderen Mitteln, wie etwa Uridin, Salzen, Estern, Tautomeren oder bestimmten biologischen Vorläufern davon („mit Uridin verwandte Verbindungen“). Die Erfindung ist ebenfalls auf Zusammensetzungen, Anwendungen und Kombinationspackungen oder Kits gerichtet, die mit den Behandlungsmethoden in Verbindung stehen.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0002] Es gibt zahlreiche Arzneimitteltherapien, wie etwa AZT, Corticosteroide, Krebs-Chemotherapiemittel und Hypercholesterolämie-Arzneimittel, von denen bekannt ist, dass sie zu potenziell schwerwiegenden Nebenwirkungen führen. Diese Wirkungen können zu Einschränkungen führen und können für die Dauer der ursächlichen Arzneimittelbehandlung oder sogar nachdem die Arzneimittelbehandlung abgeschlossen ist, andauern, wobei nicht nur die Arbeitsfähigkeit des Individuums sondern auch einfache Aufgaben, die vom Lebensalltag umfasst sind, beeinträchtigt werden. Eine spezielle Gruppe von Arzneimitteln, von welchen Nebenwirkungen gut erkannt sind, sind die Statine, die üblicherweise verwendet werden um Hypercholesterolämie, eine Hauptursache von kardiovaskulärer Krankheit bzw. Herz-Kreislaufkrankung, zu behandeln.

[0003] Kardiovaskuläre Krankheit ist ein Ausdruck, der einen breiten Bereich von Krankheiten und Syndromen umfasst, die die Verschlechterung der Funktion des Herzens und seines assoziierten Netzwerks von Blutgefäßen innerhalb des Körpers betreffen. Trotz Jahrzehnten der Abnahme der Todesrate in der entwickelten Welt ist kardiovaskuläre Krankheit immer noch die häufigste Todesursache, die zu etwa einem Drittel aller Todesfälle in den Vereinigten Staaten 1997 beiträgt. Kardiovaskuläre Krankheit hat viele Ursachen und ist gekennzeichnet durch komplexe Wechselwirkungen zwischen dem Herzen, Blutgefäßen, peripheren Organen und den Geweben. Einige Typen der kardiovaskulären Krankheit, wie etwa Koronarherzkrankheit oder Infarkt können akut und ohne Vorwarnung auftreten, häufig mit schwerwiegenden Konsequenzen, einschließlich Tod. Medizinisch wird mit diesen mit einer aggressiven Behandlung (Arzneimittel und Operation) umgegangen, gefolgt von chronischer Behandlung, um einen Rückfall zu verhindern. Andere Typen der kardiovaskulären Krankheit, wie etwa Hypertension (hoher Blutdruck) und Hyperlipidämie (hohes Cholesterol) schreiten langsam fort, häufig ohne erkennbare Symptome, und müssen durch Diät und chronische Langzeit-Arzneimitteltherapie gehandhabt werden.

[0004] Obwohl Cholesterol eine essenzielle Komponente eines gesunden funktionierenden Körpers ist, die erforderlich ist zur Bildung von funktionalen Membranen, Steroidhormonen und Gallensäuren, bilden übermäßige Gehalte, insbesondere bei Assoziation mit Lipoproteinen mit geringer Dichte (LDLs), ein Gesundheitsrisiko. Es ist allgemein erkannt, dass es eine Ursache- und Wirkung-Beziehung zwischen Hypercholesterolämie (übermäßiger Blutcholesterolgehalt) und Krankheit und Mortalität aufgrund von Koronararterien (Herz)-Krankheit gibt. Unter den Toten, die aus kardiovaskulärer Krankheit resultieren, können mehr als dreiviertel Arteriosklerose und ihren Komplikationen zugeschrieben werden.

[0005] Arteriosklerose ist eine allgemeine Krankheit der Arterien, die sich auf eine symptomfreie Art über mehrere Jahre entwickelt. Das häufigste Auftreten von Arteriosklerose ist Koronarherzkrankheit, gefolgt von Infarkt und Periphergefäßkrankheit. Erhöhte Blutcholesterolkonzentration ist ein Hauptbeitragsfaktor bei der Entwicklung von Arteriosklerose. In Situationen übermäßiger Blutcholesterolgehalte wird Cholesterol nach und nach auf Arterienwänden zusammen mit anderen Fetten abgeschieden was zur Anhäufung führt, die den freien Fluss von Blut unterbricht, mit potenziell schwerwiegenden Ergebnissen. Um hohe Cholesterolgehalte zu erniedrigen, werden Patienten mit einer Reihe von Arzneimitteln behandelt, die üblicherweise als die Statine bekannt sind, welche Atorvastatin, Simvastatin, Pravastatin, Lovastatin, Cerivastatin und Fluvastatin umfassen. Diese wirken, um Cholesterolblut/Gewebe-Gehalte zu erniedrigen.

[0006] Von den Statinen ist ebenfalls kürzlich berichtet worden, dass sie potenzielle Anwendbarkeit bei der Behandlung von Demenz (The Lancet, 2000: 356; 1627-1631) und verschiedenen Krebsarten, z.B. Prostata, Haut, Lunge, Colon, Blase, Uterus und Niere (Arch. Intern. Med. 2000, 160: 2363-2368) haben.

[0007] Jedoch gibt es eine Vielzahl potenziell schwerwiegender Nebenwirkungen, die verbunden sind mit Sta-

tintherapie, einschließlich Rhabdomyolyse, Kopfschmerz, Gelenkschmerz, Fieber, Muskelschmerz, Rückenschmerz, Abdominalkrampf, Schlafstörung, Rhinitis, Sinusitis, Stimulation von Hustenreflex, Schwindel und Müdigkeit. Unter den Kontraindikationen für diese Gruppe von Arzneimitteln sind die beiden am häufigsten üblichen Müdigkeit und/oder Muskelschmerz (ebenfalls als „Myalgie“ bezeichnet). In schwerwiegenden Fällen können diese Symptome zu der nicht wünschenswerten Einstellung der Vitaltherapie führen. In seltenen Fällen ist von schwerwiegendem Muskelabbau (Rhabdomyolyse) berichtet worden. Das Risiko von nachteiligen Nebenwirkungen während der Behandlung mit den Statinen wird erhöht durch gleichzeitige Verabreichung von bestimmten anderen Arzneimitteln, wie etwa Cyclosporin, Fibrinsäurederivaten (z. B. Gemfibrozil), Erythromycin, Niacin oder anderen Antipilzmitteln. Symptome, die ähnlich sind zu denjenigen, die Patienten erfahren, die Statintherapie eingehen, können ebenfalls von Patienten erfahren werden, die einer Therapie mit anderen Arzneimitteln unterliegen, oder können als ein Ergebnis eines Krankheitszustandes erfahren werden.

[0008] Daher besteht ein Bedarf zur Behandlung von Muskelschmerz und Müdigkeit im Allgemeinen und im Besonderen zur Behandlung von Nebenwirkungen, die mit bestimmten Arzneimitteltherapien verbunden sind, insbesondere bei den Nebenwirkungen, die mit Statintherapie verbunden sind.

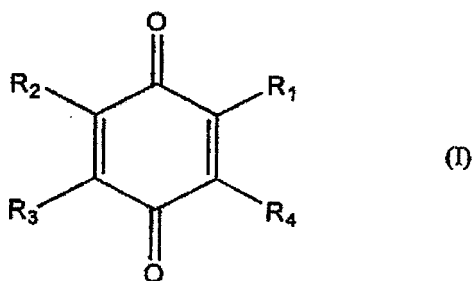
[0009] Es ist nun gefunden worden, dass bestimmte substituierte Benzochinone, wie etwa Coenzyme Q, insbesondere Q10, verwendet werden können bei der Behandlung von Muskelschmerz und Müdigkeit und zur Behandlung nachteiliger Nebenwirkungen, die mit einigen Arzneimitteltherapien verbunden sind. Im Besonderen kann eine Reversion oder Prävention von nachteiligen Nebenwirkungen, die mit Statintherapie verbunden sind, erreicht werden durch Verabreichung bestimmter substituierter Benzochinone, gleichzeitig, sequenziell oder separat zur Verabreichung von Uridin, bestimmter seiner biologischen Vorläufern oder einem Salz, Ester oder Tautomer davon. Diese Verbindungen können daher für eine geeignete Zusatztherapie für bestimmte Arzneimitteltherapien dienen.

[0010] US5316765, EP0383432 und US4929437 offenbaren die Verwendung von Ubichinon Q10 (die bevorzugte Verbindung der Formel (I)) zur Behandlung von Nebenwirkungen einer Statintherapie; WO9316704 offenbart die Verwendung von Ubichinon Q10 zur Behandlung der Nebenwirkung einer Krebsbehandlung.

[0011] BE1005939, DE2462312 und DATABASE WPI Section Ch, Week 198345 Derwent Publications Ltd., London, GB: Class B03, AN 1983-813471 XP002311568 & SU 988 814 A (ORDZHONIKIDZE CHEM-PHARM) 15. Januar 1983, offenbart die Verwendung von Orotsäure für die Behandlung von Zuständen wie Müdigkeit unter physischer Belastung, Müdigkeit, Migräne. Jedoch nennen diese Dokumente in keiner Art und Weise die Behandlung von Nebenwirkungen einer Arzneimittelverabreichung. Aus diesen Dokumenten ist es nicht möglich vorherzusagen, ob Orotsäure wirkungsvoll sein könnte zur Behandlung dieser spezifischen Symptome, geschweige denn seine Verwendung in Kombination mit Verbindungen der Formel (I).

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0012] Gemäß einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird die Verwendung von Uridin, einem seiner biologischen Vorläufer, ausgewählt aus Uridinmonophosphat, Uridintriphosphat, Orotsäure, Dihydroorotat, Triacetyluridin und N-Carbamoylaspartat oder einem Salz, Ester oder Tautomer davon und mindestens einer Verbindung der Formel (I)



worin

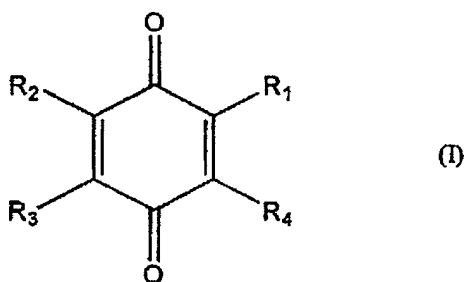
R_1 ausgewählt ist aus H oder C_{1-16} -Alkyl;

R_2 und R_3 jeweils unabhängig ausgewählt sind aus H, Hydroxy, C_{1-16} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxy, C_{1-6} -Alkenyl, C_{1-6} -Alkenoxy, C_{1-6} -Alkinyl oder C_{1-6} -Alkinoxy; und

R_4 Alkyl, Alkenyl, Alkoxy, Alkenoxy, Alkylol oder Alkenylol ist;

zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung einer oder mehrerer Nebenwirkungen der Arzneimitteltherapie bereitgestellt.

[0013] Gemäß einer anderen Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird eine Zusammensetzung, umfassend Uridin, einen seiner biologischen Vorläufer, ausgewählt aus Uridinmonophosphat, Uridintriphosphat, Orotsäure, Dihydroorotat, Triacetyluridin und N-Carbamoylaspartat, oder einem Salz, Ester oder Tautomer davon und mindestens einer Verbindung der Formel (I)



worin

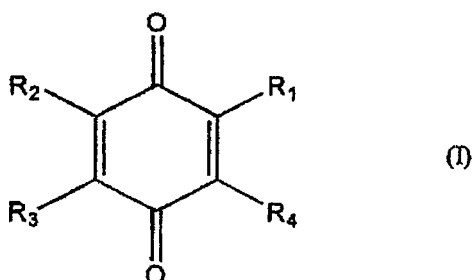
R_1 ausgewählt ist aus H oder C_{1-16} -Alkyl;

R_2 und R_3 jeweils unabhängig ausgewählt sind aus H, Hydroxy, C_{1-16} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxy, C_{1-6} -Alkenyl, C_{1-6} -Alkenoxy, C_{1-6} -Alkinyl oder C_{1-6} -Alkinoxy; und

R_4 Alkyl, Alkenyl, Alkoxy, Alkenoxy, Alkylol oder Alkenylol ist;

und mindestens ein Statin, wobei das mindestens eine Statin vorzugsweise ausgewählt ist aus Atorvastatin, Simvastatin, Pravastatin, Lovastatin, Cerivastatin und Fluvastatin, bereitgestellt.

[0014] In einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird eine Kombinationspackung oder ein Kit, umfassend Uridin, einen seiner biologischen Vorläufer, ausgewählt aus Uridinmonophosphat, Uridintriphosphat, Orotsäure, Dihydroorotat, Triacetyluridin und N-Carbamoylaspartat, oder einem Salz, Ester oder Tautomer davon und mindestens eine Verbindung der Formel (I)



worin

R_1 ausgewählt ist aus H oder C_{1-16} -Alkyl;

R_2 und R_3 jeweils unabhängig ausgewählt sind aus H, Hydroxy, C_{1-16} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxy, C_{1-6} -Alkenyl, C_{1-6} -Alkenoxy, C_{1-6} -Alkinyl oder C_{1-6} -Alkinoxy; und

R_4 Alkyl, Alkenyl, Alkoxy, Alkenoxy, Alkylol oder Alkenylol ist;

und mindestens ein Statin, wobei das mindestens eine Statin vorzugsweise ausgewählt ist aus Atorvastatin, Simvastatin, Pravastatin, Lovastatin, Cerivastatin und Fluvastatin, wobei die Packung oder der Kit angepasst sind zur gleichzeitigen, aufeinanderfolgenden oder getrennten Verabreichung des Statins, Uridins, einer seiner biologischen Vorläufer oder eines Salzes, Esters oder Tautomers davon und der Verbindung der Formel (I), bereitgestellt.

KURZE BESCHREIBUNG DER FIGUREN

[0015] [Fig. 1](#) zeigt graphisch die bestimmte Zunahme der Freiheit von Muskelschmerz bei einem Patienten, der Q10 über eine Dauer von 30 Tage einnimmt.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0016] In der gesamten Beschreibung und den Ansprüchen, welche folgen, sind, es sei denn der Zusammenhang erfordert etwas anderes, das Wort „umfassen“ und Variationen, wie etwa „umfasst“ und „umfassend“ so zu verstehen, um die Einbeziehung einer angegebenen Zahl oder eines angegebenen Schrittes oder einer angegebenen Gruppe von Zahlen zu implizieren, jedoch nicht der Ausschluss einer anderen Zahl oder eines anderen Schrittes oder einer anderen Gruppe von Zahlen.

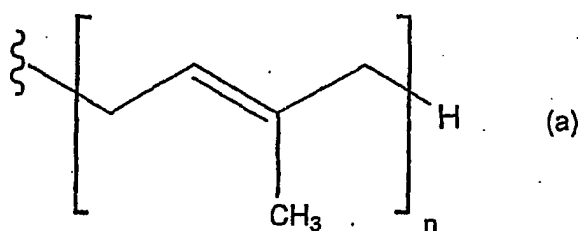
[0017] Wie hier verwendet, betrifft der Ausdruck Alkyl geradkettige oder verzweigte cyclische, vollständig gesättigte Kohlenwasserstoffreste, vorzugsweise geradkettiges oder verzweigtes Alkyl. Beispiele von geradkettigem und verzweigtem Alkyl umfassen C_{1-20} -Alkyl, wie etwa Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sec-Butyl, tert-Butyl, Amyl, Isoamyl, sec-Amyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1,1-Dimethylpropyl, Hexyl, 4-Methylpentyl, 1-Methylpentyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 1,1-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, Heptyl, 5-Methylhexyl, 1-Methylhexyl, 2,2-Dimethylpentyl, 3,3-Dimethylpentyl, 4,4-Dimethylpentyl, 1,2-Dimethylpentyl, 1,3-Dimethylpentyl, 1,4-Dimethylpentyl, 1,2,3-Trimethylbutyl, 1,1,2-Trimethylbutyl, 1,1,3-Trimethylbutyl, Octyl, 6-Methylheptyl, 1-Methylheptyl, 1,1,3,3-Tetramethylbutyl, Nonyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Methyloctyl, 1-, 2-, 3-, 4- oder 5-Ethylheptyl, 1-, 2- oder 3-Propylhexyl, Decyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- und 8-Methylnonyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5- oder 6-Ethyldecyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Propylheptyl, Undecyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- oder 9-Methyldecyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Ethylnonyl, 1-, 2-, 3-, 4- oder 5-Propyloctyl, 1-, 2- oder 3-Butylheptyl, 1-Pentylhexyl, Dodecyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- oder 10-Methylundecyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Ethyldecyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5- oder 6-Propylnonyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Butyloctyl, 1-, 2-Pentylheptyl oder dgl. Andere Beispiele von Alkyl umfassen C_{21-25} -Alkyl, C_{26-30} -Alkyl, C_{31-35} -Alkyl, C_{36-40} -Alkyl, C_{41-46} -Alkyl, C_{50-55} -Alkyl und C_{56-60} -Alkyl. Beispiele von cyclischem Alkyl umfassen mono- oder polycyclische Alkylgruppen, wie etwa Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Cyclononyl, Cyclodecyl und dgl.

[0018] Wie hier verwendet, bezeichnet der Ausdruck „Alkenyl“ Gruppen, die gebildet sind aus geradkettigen, verzweigten oder cyclischen Kohlenwasserstoffresten, enthaltend mindestens eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung, einschließlich ethylenisch mono-, di- oder polyungesättigte Alkyl- oder Cycloalkylgruppen, wie früher definiert. Beispiele von Alkenyl umfassen C_{1-20} -Alkenyl, wie etwa Vinyl, Allyl, 1-Methylvinyl, Butenyl, Isobutenyl, 3-Methyl-2-butenyl, 1-Pentenyl, Cyclopentenyl, 1-Methylcyclopentenyl, 1-Hexenyl, 3-Hexenyl, Cyclohexenyl, 1-Heptenyl, 3-Heptenyl, 1-Octenyl, Cyclooctenyl, 1-Nonenyl, 2-Nonenyl, 3-Nonenyl, 1-Decenyl, 3-Decenyl, 1,3-Butadienyl, 1,4-Petadienyl, 1,3-Cyclopentadienyl, 1,3-Hexadienyl, 1,4-Hexadienyl, 1,3-Cyclohexadienyl, 1,4-Cyclohexadienyl, 1,3-Cycloheptadienyl, 1,3,5-Cycloheptatrienyl und 1,3,5,7-Cyclooctatetraenyl.

[0019] Andere Beispiele von Alkenylgruppen umfassen C_{10} - C_{15} -Alkenyl, C_{16} - C_{20} -Alkenyl, C_{21} - C_{25} -Alkenyl, C_{26} - C_{30} -Alkenyl, C_{31} - C_{35} -Alkenyl, C_{36} - C_{40} -Alkenyl, C_{41} - C_{45} -Alkenyl, C_{46} - C_{50} -Alkenyl, C_{51} - C_{55} -Alkenyl, C_{55} - C_{60} -Alkenyl, C_{61} - C_{65} -Alkenyl, C_{66} - C_{70} -Alkenyl und C_{71} - C_{80} -Alkenyl. Jedes von diesen kann eine oder mehrere Alkyl- oder Alkenylverzweigungen aufweisen.

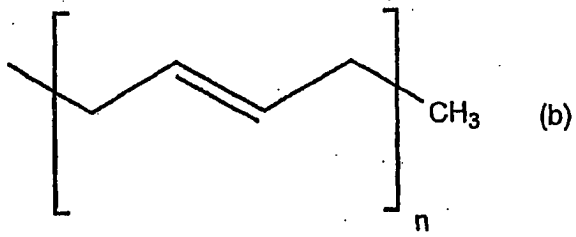
[0020] Besondere Beispiele von Alkenyl umfassen:

– Isoprenoidketten der Formel (a):

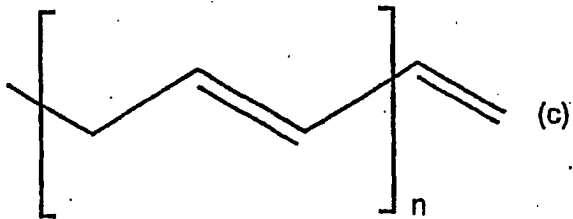


worin $n = 1 - 20$

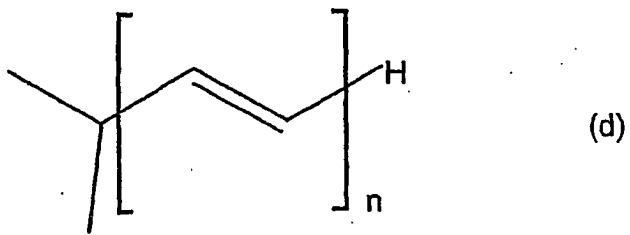
– (Poly)alkenylketten der Formeln (b), (c), (d), (e) oder (f):



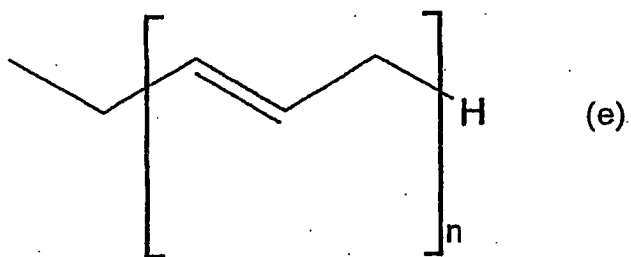
worin $n = 1 - 20$



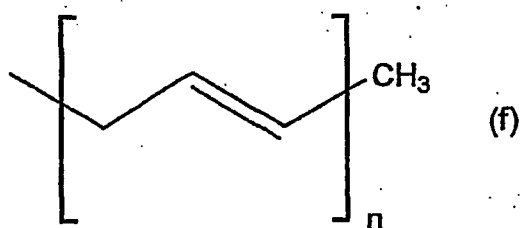
worin $n = 1 - 20$



worin $n = 1 - 20$



worin $n = 1 - 20$; und



worin $n = 1 - 20$.

[0021] Wie hier verwendet, bezeichnet der Ausdruck „Alkinyl“ Gruppen, gebildet aus geradkettigen, verzweigten oder cyclischen Kohlenwasserstoffresten, enthaltend mindestens eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Dreifachbindung, einschließlich ethylenisch mono-, di- oder poly-ungesättigten Alkyl- oder Cycloalkylgruppen, wie zuvor definiert. Wenn die Anzahl von Kohlenstoffatomen nicht angegeben ist, betrifft der Ausdruck vorzugsweise C_{1-20} -Alkinyl. Beispiele umfassen Ethinyl, 1-Propinyl, 2-Propinyl, Butinylisomere und Pentinylisomere.

[0022] Die Ausdrücke „Alkoxy“, „Alkenoxy“ und „Alkinoxy“ bezeichnen jeweils Alkyl-Alkenyl- und Alkinylgruppen, wie hier zuvor definiert, wenn sie über Sauerstoff verbunden sind. Die Ausdrücke „Alkyloyl“ und „Alkenyloil“ bezeichnen Alkyl- bzw. Alkenylgruppen, substituiert in einer oder mehreren Positionen durch Hydroxyl.

[0023] Es ist abzuschätzen, dass eine oder mehrere Verbindungen der Formel (I) oder andere Verbindungen der Erfindung ein Asymmetriezentrum aufweisen können und daher in mehr als einer stereoisomeren Form vorliegen können. Die Erfindung erstreckt sich über alle diese einzelnen Formen und über Gemische davon, einschließlich Racemate.

[0024] In einer bevorzugten Form der Erfindung ist in Formel (I) R_1 Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder Propyl, vorzugsweise Wasserstoff oder Methyl.

[0025] In einer anderen bevorzugten Form sind R_2 und R_3 unabhängig ausgewählt aus H, C_{1-6} -Alkyl oder C_{1-6} -Alkoxy, insbesondere H, Methyl, Ethyl, Propyl, Methoxy, Ethoxy oder Propoxy, vorzugsweise H, Methyl oder Methoxy. In einer anderen bevorzugten Form sind R_2 und R_3 gleich und können beide H, Methyl oder Methoxy sein.

[0026] In einer noch weiteren bevorzugten Form der Erfindung ist R_4 eine Isoprenoidseitenkette der Formel (a). Besonders bevorzugt ist eine Seitenkette der Formel (a), worin n 6 bis 10 ist. Eine bevorzugte Form ist, worin n 10 ist.

[0027] Besonders bevorzugte Verbindungen sind diejenigen, worin R_1 Wasserstoff oder Methyl ist und R_2 und R_3 beide Wasserstoff oder Methyl oder Methoxy sind. Besonders bevorzugte Verbindungen sind diejenigen, worin R_1 Methyl ist und R_2 und R_3 beide Methoxy sind.

[0028] Eine andere bevorzugte Klasse von Verbindungen der Formel (I) sind die Coenzym Q-Verbindungen, die ebenfalls bekannt sind als die Ubichinone, die die Coenzyme Q6, Q7, Q8, Q9, Q10 und Q11 enthalten. Eine besonders bevorzugte Verbindung ist Coenzym Q10, das ebenfalls als Coenzym Q_{10} bezeichnet kann, und das hier als Q10 bezeichnet werden wird.

[0029] Verbindungen der Formel (I) sind kommerziell erhältlich (z.B. Q10) oder können synthetisiert werden unter Verwendung von in der organischen Chemie bekannten Verfahren oder erhalten werden durch mikrobiologische Mittel oder können aus Verbindungen abgeleitet werden, die durch ein beliebiges oder mehrere dieser Mittel erhalten werden.

[0030] Der Ausdruck „Uridin, seine biologischen Vorläufer oder ein Salz, Ester oder Tautomer davon“ soll Uridin und Verbindungen umfassen, die bei Verabreichung an einen Menschen oder ein Tier in vivo umgewandelt würden in Uridin oder in eine Verbindung, die äquivalente Aktivität innerhalb des Mensch- oder Tier-Systems wie Uridin aufweist. In vivo-Umwandlung in Uridin oder eine Verbindung mit äquivalenter Aktivität wie Uridin kann einen oder mehrere chemische Umwandschritte umfassen. Aus praktischen Gründen wird in der gesamten Beschreibung diese Klasse von Verbindungen als „mit Uridin verwandte Verbindungen“ bezeichnet werden. Selbstverständlich gibt es innerhalb dieser Klasse eine Anzahl von Unterklassen von Verbindungen,

die mit Uridin verwandt sind, einschließlich biologische Vorläufer von Uridin oder Salze, Ester, Tautomere oder Analoga dieser biologischen Vorläufer. Wie von dem Fachmann leicht verstanden wird, soll der Ausdruck „biologischer Vorläufer“ Verbindungen umfassen, die über einen oder mehrere Schritte in Uridin innerhalb eines Mensch- oder Tier-Systems umgewandelt werden. Vorzugsweise wird die Umwandlung über einen bis vier Schritte, vorzugsweise ein bis zwei Schritte erfolgen. In dieser Erfindung sind die biologischen Vorläufer von Uridin Uridinmonophosphat, Uridintriphosphat, Orotsäure, Dihydroorotat, Triacetyluridin und N-Carbamoylaspartat. Salze solcher Verbindungen mit biologisch verträglichen Kationen, wie etwa Ionen von Magnesium, Natrium, Kalium, als auch Tautomere, wie etwa Ketoenol-Tautomere und Ester solcher Verbindungen, sind ebenfalls von der Erfindung umfasst. Ein besonders bevorzugtes Salz von Orotsäure ist Magnesiumorotat.

[0031] Die Verfahren und Zusammensetzungen dieser Erfindung können verwendet werden, um Menschen, Säuger oder andere Tiere zu behandeln. Die Erfindung wird so betrachtet, dass sie besonders geeignet ist für die Behandlung von Menschen. Nicht humane Lebewesen, können Primaten, Nutztiere, Haustiere und Labor-tiere umfassen.

[0032] Die Verbindungen der Formel (I) werden in einer für die Behandlung wirksamen Menge verabreicht. Hierauf bezugnehmend soll eine wirksame Behandlungsmenge eine Menge umfassen, die bei Verabreichung gemäß einem gewünschten Dosisablauf mindestens teilweise die gewünschte therapeutische Wirkung erreichen wird, oder die eine Inhibierung, ein Anhalten oder eine andere Verzögerung des Einsetzens von Müdigkeit, Muskelschmerz oder einer Nebenwirkung der betreffenden Arzneimittelbehandlung erreichen wird. Der Ausdruck „Behandlung“ umfasst daher prophylaktische Behandlungen.

[0033] Eine Dosierung kann in Intervallen von Stunden, Tagen oder Wochen erfolgen und kann für solange fortgesetzt werden, wie die gewünschte therapeutische Wirkung aufrechterhalten wird oder erforderlich ist. Geeignete Dosen und Dosierungsabläufe können durch einen geeigneten Fachmann bestimmt werden und können abhängig sein von der speziellen Ursache der Nebenwirkung, der Schwere des Zustands als auch der Allgemeingesundheit, dem Alter und Gewicht des Individuums.

[0034] Geeignete Dosen der Verbindung der Formel (I) können innerhalb des Bereiches von 10 mg bis 4000 mg pro Tag (d.h. pro 24 Stunden Dauer) liegen, wie etwa 50 bis 2000 mg pro Tag. Besonders geeignete Dosen können im Bereich von 100 bis 1000 mg pro Tag liegen. Vorzugsweise werden die Verbindungen der Formel (I) von einmal bis viermal pro Tag verabreicht. Einige beispielhafte Verabreichungsabläufe sind wie folgt: 1 × 200 mg, 1 × 250 mg, 1 × 300 mg oder 1 × 400 mg pro Tag, oder zweimal pro Tag, z.B. 2 × 100 mg, 2 × 150 mg oder 2 × 200 mg. Die Dosisformen können in jeder geeigneten Größe sein (z.B. 10 mg, 50 mg oder 100 mg). In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird Q10 zweimal pro Tag als zwei Dosen von jeweils 150 mg (welche z.B. 3 × 50 mg Weichgelkapseln umfassen könnten) verabreicht, um eine Gesamtverabreichung von 300 mg pro Tag zu ergeben.

[0035] Geeignete Dosen von Verbindungen, die mit Uridin verwandt sind, können in einem Bereich von 10 mg bis 10 g pro Tag liegen, wie etwa 500 mg bis 5 g pro Tag. Besonders geeignete Dosen können in dem Bereich von 1000 bis 4000 mg pro Tag liegen. Vorzugsweise werden das Uridin oder verwandte Verbindungen von ein- bis viermal täglich verabreicht. Einige beispielhafte Verabreichungsabläufe sind wie folgt: 1 × 800 mg, 1 × 1200 mg, 1 × 1600 mg oder 1 × 2000 mg pro Tag, oder zweimal pro Tag, z.B. 2 × 400 mg, 2 × 600 mg, 2 × 800 mg oder 2 × 1000 mg. Dosisformen können von jeder beliebigen geeigneten Größe sein (z.B. 200 mg, 400 mg oder 1000 mg). In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird Magnesiumorotat zweimal pro Tag als zwei Dosen von jeweils 800 mg (die z.B. 2 × 400 mg-Tabletten umfassen könnten) verabreicht, um eine Gesamtverabreichung von 1600 mg pro Tag zu ergeben.

[0036] Die Zusammensetzungen der Erfindung können verwendet werden, um jeden Typ von Muskelermüdung oder Schmerz, der sich aus bestimmten Zuständen oder Krankheiten, Operation, Verletzung oder als Nebenwirkung bestimmter Arzneimitteltherapien ergibt, zu behandeln. Muskelschmerz und/oder Ermüdung, die assoziiert sind mit Zuständen oder Krankheiten, wie etwa CFS, Fibromyalgie, Myofaszialschmerzsyndrom, Virusinfektionen, Myolyse, Rhabdomyolyse und neuromuskulären Krankheiten, können ebenfalls behandelt werden mit den Verbindungen der Formel (I), vorzugsweise in Verbindung mit Verbindungen, die mit Uridin verwandt sind.

[0037] Ein Beispiel einer Gruppe therapeutischer Arzneimittel, die durch Nebenwirkungen gekennzeichnet sind, die behandelbar sind durch die vorliegende Erfindung, sind die Statine, von welchen einige bedeutende Beispiele Atorvastatin, Simvastatin, Pravastatin, Lovastatin, Cerivastatin und Fluvastatin sind. Wie oben angegeben, umfassen allgemeine Nebenwirkungen, die mit Statintherapie verbunden sind, Rhabdomyolyse, Kopf-

schmerz, Gelenkschmerz, Fieber, Muskelschmerz, Rückenschmerz, Abdominalkrampf, Schlafstörung, Rhinitis, Sinusitis, Stimulation von Hustenreflex, Schwindel und Müdigkeit. Andere Beispiele therapeutischer Arzneimittel, für welche Muskelermüdung und/oder Schmerz oder Symptome vorliegen können, die durch die erfindungsgemäßen Verfahren behandelbar sind, sind AZT, Hypercholesterolemie-Therapie-Arzneimittel (neben den Statinen, wie etwa Gallensäurebindungsmittel, wie etwa Cholestyramin und Colestipol oder andere, wie etwa Niacin, Probucof oder HMG-CoA-Reduktaseinhibitoren, die keine Statine sind), Hyperlipidämie-Therapieemittel, Corticosteroide und Krebs-Chemotherapie-Arzneimittel. Andere spezifische Beispiele von Arzneimitteln, die zu Nebenwirkungen führen, die durch Verfahren der vorliegenden Erfindung behandelbar sind, sind Gemfibrozil, Fenofibrat, Ciprofibrat, Betafibrat, Betamethason, Cortison, Prednisolon, Dexamethason, Hydrocortison, Methylprednisolon, Adramycin, Bleomycin, Dactinomycin, Daunorubicin, Doxorubicin, Fludarabin, Mitozantron, Epirubicin, Tamoxifen, Goserelin, Carboplatin, Cisplatin und Etoposid oder ihre Salze, Analoga oder Derivate. Daher können die Verbindungen der Formel (I), insbesondere Q10, vorzugsweise kombiniert mit Uridinverwandten Verbindungen, geeignet sein für Zusatzbehandlung, worin Arzneimittel, wie etwa die Statine oder andere verwendet werden um z.B. AIDS, Hypercholesterolemie, Hyperlipidämie, Demenz oder Krebs, wie etwa Prostata-, Haut-, Lungen-, Brust-, Colon-, Blasen-, Uterus- und Nierenkrebs zu behandeln.

[0038] Die mindestens eine Verbindung der Formel (I) kann ebenfalls verabreicht werden in Verbindung (entweder getrennt, gleichzeitig oder sequenziell) mit anderen aktiven Mitteln und im Besonderen mit einer oder mehreren weiteren Antioxidationsverbindung oder Verbindungen, wie etwa Vitamin C oder E, Carotenoiden oder Carnitin, oder ihren Derivaten oder Analoga.

[0039] Eine Verbindung der Formel (I) kann alleine oder in Kombination mit einer mit Uridin verwandten Verbindung und/oder in Verbindung mit dem therapeutischen Arzneimittel (z.B. eine Statinverbindung) und optional mit einem weiteren aktiven Mittel oder Antioxidans verabreicht werden. Die Kombination von Verbindungen, die zur Behandlung beitragen, kann entweder simultan (als diskrete Dosisformen oder als eine Einzelzusammensetzung), sequenziell oder getrennt durch ein geeignetes Zeitintervall, verabreicht werden. Wenn die Komponenten als diskrete Dosisformen verabreicht werden, d.h. nicht als gemischte Zusammensetzungen, kann jede Komponente in der gleichen Form oder einer verschiedenen Form, z.B. oral, nasal, parenteral, rektal, vaginal oder dermal verabreicht werden. Wenn die Verbindungen simultan, sequenziell oder getrennt verabreicht werden, können die Komponenten bereitgestellt werden als diskrete Dosisformen. Optional können die Komponenten der Kombination in einer Kit-Form bereitgestellt werden, worin der Kit vorzugsweise in einer Kompartimentform ist, die angepasst ist für die diskrete Verabreichung der Komponenten.

[0040] Alternativ, wenn die Komponenten der Kombination simultan verabreicht werden, können sie als eine Einzelzusammensetzung, enthaltend die zwei oder mehreren Komponenten, bereitgestellt werden, oder können in einer Kit-Form bereitgestellt werden, worin der Kit Kompartimente für die simultane bzw. gleichzeitige Verabreichung der Komponenten aufweist.

[0041] Wenn die Verbindung der Formel (I), die mit Uridin verwandte Verbindung und/oder das Antioxidans oder ein anderes aktives Mittel und/oder das therapeutische Arzneimittel als diskrete Dosisformen verabreicht werden, kann jede zusammen mit einem oder mehreren pharmazeutisch verträglichen Additiv bzw. Additiven formuliert werden, um Zusammensetzungen zu bilden. Wenn die Komponenten der Therapie als eine Einzelzusammensetzung verabreicht werden, kann die Zusammensetzung ebenfalls optional ein oder mehrere pharmazeutisch verträgliche Additive umfassen.

[0042] Die Formulierung von pharmazeutischen Zusammensetzungen ist dem Fachmann in der Technik allgemein bekannt. Solche Zusammensetzungen können beliebige geeignete Additive enthalten, wie etwa Träger, Verdünnungsmittel oder Exzipienten, die pharmazeutisch in dem Sinne verträglich sind, dass sie kompatibel sind mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung und unschädlich für das Individuum sind. Geeignete Additive umfassen alle herkömmlichen Lösungsmittel, Öle, Dispergiermedien, Füller, feste Träger, Beschichtungen, Antipilz- und antibakterielle Mittel, Hautpenetrationsmittel (wenn geeignet), oberflächenaktive Mittel, isotonische und Absorptionsmittel und dgl. Es versteht sich, dass die Zusammensetzungen der Erfindung ebenfalls andere physiologisch aktive Hilfsmittel enthalten können. Weitere Details der pharmazeutisch verträglichen Additive können in Remington's Pharmaceutical Sciences, 18. Ausgabe, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, USA, gefunden werden, wobei die Offenbarung hiervon in ihrer Gesamtheit durch Bezugnahme aufgenommen wird.

[0043] Die Zusammensetzungen können herkömmlicherweise vorliegen in Einheitsdosisform und können hergestellt werden durch in der Technik der Pharmazie allgemein bekannte Verfahren. Solche Verfahren umfassen den Schritt des Vereinigens des aktiven Bestandteils mit dem Träger, der einen oder mehrere Zusatz-

bestandteile bildet. Im Allgemeinen werden die Zusammensetzungen durch einheitliches Mischen und inniges Vereinigen des aktiven Bestandteils mit flüssigen Trägern oder feinverteilten festen Trägern oder beidem und falls erforderlich, Formen des Produkts, hergestellt.

[0044] Die Verbindungen und Zusammensetzungen der Erfindung können in der Form für orale Verabreichung (wenngleich andere Formen wie etwa parenteral, rektal, vaginal und dermal unter bestimmten geeigneten Umständen ebenfalls vorgesehen sind) vorliegen und können als diskrete Einheiten, wie etwa Kapseln, Packungen von Pulvern oder Granalien oder Tabletten, jeweils enthaltend eine vorbestimmte Menge des aktiven Bestandteils; als ein Pulver oder Granalien; als eine Lösung oder eine Suspension in einer wässrigen oder nichtwässrigen Flüssigkeit; Öle; Paste; oder als eine Öl-in-Wasser-Flüssigemulsion oder als eine Wasser-in-Öl-Flüssigemulsion vorliegen. Eine Tablette kann hergestellt werden durch Komprimieren oder Formen, optional mit einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen. Komprimierte Tabletten können hergestellt werden durch Komprimieren des aktiven Bestandteils in einer freifließenden Form, wie etwa einem Pulver oder Granalien, optional gemischt mit einem Binder (z.B. inertes Verdünnungsmittel, konservierendes Desintegrationsmittel (z.B. Natriumstärkeglykolat, quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, quervernetzte Natriumcarboxymethylcellulose), oberflächenaktivem oder Dispergiermittel, in einer geeigneten Vorrichtung. Geformte Tabletten können hergestellt werden durch Formen eines Gemisches der pulverförmigen Verbindung, angefeuchtet mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel, in einer geeigneten Vorrichtung. Die Tabletten können optional beschichtet oder eingeritzt werden und können formuliert werden, um langsame oder kontrollierte Freigabe des darin verwendeten aktiven Bestandteils bereitzustellen, unter Verwendung von z.B. Hydroxypropylmethylcellulose in verschiedenen Anteilen, um das gewünschte Freisetzungsprofil bereitzustellen. Tabletten können optional vorgesehen werden mit einer enterischen Beschichtung, um Freisetzung in Teilen des Darms, die verschieden vom Magen sind, vorzusehen. Die Verbindungen können ebenfalls in der Form von harten oder weichen Gelatine kapseln vorliegen.

[0045] Es versteht sich, dass zusätzlich zu den aktiven Bestandteilen, die im Speziellen oben genannt sind, die Zusammensetzungen dieser Erfindung andere Mittel oder Additive enthalten können, die in der Technik im Hinblick auf den Typ der fraglichen Zusammensetzung üblich sind, wobei z.B. diejenigen für orale Verabreichung solche weitere Mittel, wie etwa Binder, Süßmittel, Verdickungsmittel, Aromamittel, Desintegrationsmittel, Beschichtungsmittel, Konservierungsmittel, Gleitmittel und/oder Zeitverzögerungsmittel enthalten können. Geeignete Süßmittel umfassen Sucrose, Lactose, Glucose, Aspartam oder Saccharin. Geeignete Desintegrationsmittel umfassen Maisstärke, Methylcellulose, Polyvinylpyrrolidon, Xanthangummi, Bentonit, Algininsäure oder Agar. Geeignete Aromamittel umfassen Pfefferminzöl, Wintergrünöl, Kirsch-, Orangen- oder Himbeeraroma. Geeignete Beschichtungsmittel umfassen Polymere oder Copolymere von Acrylsäure und/oder Methacrylsäure und/oder ihre Ester, Wachse, Fettalkohole, Zein, Schellack oder Gluten.

[0046] Geeignete Konservierungsmittel umfassen Natriumbenzoat, Vitamin E, alpha-Tocopherol, Ascorbinsäure, Methylparaben, Propylparaben oder Natriumbisulfit. Geeignete Gleitmittel umfassen Magnesiumstearat, Stearinsäure, Natriumoleat, Natriumchlorid oder Talk. Geeignete Zeitverzögerungsmittel umfassen Glycerolmonostearat oder Glyceryldistearat.

[0047] Die Verbindungen der Erfindung können ebenfalls zur Verwendung in Veterinärzusammensetzungen vorliegen. Diese können hergestellt werden durch jedes geeignete Mittel, das in der Technik bekannt ist. Beispiele solcher Zusammensetzungen umfassen diejenigen, die angepasst sind für:

- (a) orale Verabreichung, externe Anwendung (z.B. Einflößflüssigkeiten, einschließlich wässrige und nichtwässrige Lösungen oder Suspensionen), Tabletten, Boli, Pulver, Granalien, Pellets zum Mischen mit Futtermitteln, Pasten zur Anwendung auf die Zunge;
- (b) parenterale Verabreichung, z.B. subkutane, intramuskuläre oder intravenöse Injektion als eine sterile Lösung oder Suspension;
- (c) topische Anwendung, z.B. Cremes, Salben, Gele, Lotionen usw.

[0048] Der Fachmann in der Technik wird einzuschätzen wissen, dass die hier beschriebene Erfindung für Variationen und Modifikationen, die von den spezifisch beschriebenen verschieden sind, offen ist. Es versteht sich, dass die Erfindung alle solche Variationen und Modifikationen umfasst, die innerhalb des Geists und Bereiches dieser allgemeinen Beschreibung fallen. Die Erfindung umfasst auch alle Schritte, Merkmale, Zusammensetzungen und Verbindungen, auf die Bezug genommen wird oder die in dieser Beschreibung angegeben werden, einzeln oder kollektiv, und beliebige und alle Kombinationen von beliebigen zwei oder mehr der Schritte oder Merkmale.

[0049] Die Erfindung wird nun unter Bezugnahme auf die folgenden Beispiele beschrieben, die nur zum

Zweck der Veranschaulichung dienen und den allgemeinen Bereich der hier beschrieben ist, nicht begrenzen sollen.

BEISPIELE

Beispiel 1

[0050] Der Patient, weiß, männlich, im Alter von ungefähr 54 Jahren, hat viele Jahre unter unerklärlichem Muskelschmerz gelitten, der in den Beinen begann und sich schrittweise auf andere Skelettmuskeln ausdehnte. Während der schlimmsten Symptome war der Patient nicht in der Lage seine Arme über den Kopf zu heben und konnte kein Fahrzeug führen. Laufen war ebenfalls schwierig.

[0051] Der Patient bekam entzündungshemmende Arzneimittel und Schmerzmittel verschrieben, die keine signifikante Linderung erbrachten. Es wurde diagnostiziert, dass der Patient möglicherweise unter einer Vielzahl viraler Infektionen leidet: Cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr-Virus (EBV) und Hepatitis A.

[0052] Der Patient begann mit einem Behandlungsplan von 150 mg pro Tag Coenzym Q10. Innerhalb einiger Tage berichtete der Patient, dass der Muskelschmerz merklich nachgelassen hatte und sein allgemeines Wohlbefinden sich verbessert hatte. Die Verbesserung wurde als permanent angegeben, vorausgesetzt, dass der Patient Q10 weiterhineinnahm. In einem Fall hörte der Patient auf Q10 einzunehmen und der Muskelschmerz kehrte zurück. Als der Patient die Q10-Behandlung wieder fortsetzte, verringerte sich der Schmerz innerhalb einer kurzen Zeitdauer.

Beispiel 2

[0053] Der Patient, weiß, weiblich, im Alter von ungefähr 44 Jahren, litt für mehrere Jahre unter chronischem Müdigkeitssyndrom. Der Zustand war schwerwiegend genug, sodass sie nicht in der Lage war ihre Lehrerkarriere weiter zu verfolgen und tägliche Aufgaben wurden im Allgemeinen mit einem allgemeinen Müdigkeitsgefühl und Muskelschmerz durchgeführt. Der Muskelschmerz wurde allgemein mit käuflichen (d.h. rezeptfreien) Analgetika bekämpft, die 500 mg Paracetamol und 8 mg Codeinphosphat enthielten, 2-4 Tabletten pro Tag.

[0054] Tabelle 1 liefert eine Zusammenfassung der von den Patienten selbst abgeschätzten Grade des allgemeinen Wohlbefindens, Fähigkeit zum Durchführen täglicher Aufgaben und des Grades an Muskelschmerz (oder der relativen Freiheit davon) während eines Dosisbehandlungsablaufes von 2 × 50 mg pro Tag Q10 (50 mg jeweils eingenommen beim Frühstück und Abendessen). Die Grade wurden durch den Patienten auf einer Skala von 0 bis 10 eingestuft, wobei 0 schwerwiegendes Unvermögen oder Schmerz darstellt und 10 die komplette Schmerzfreiheit oder Müdigkeit/ausgezeichnete Leistungsfähigkeit bedeutet.

[0055] [Fig. 1](#) zeigt die Selbsteinstufungsschmerzgrade (Schmerzfreiheit) für den Patienten über eine Dauer von 30 Tagen auf einer Skala von 1 bis 10, worin 0 starker Schmerz ist und 10 die Schmerzfreiheit (Wohlbefinden) bedeutet. Am Tag 1 setzte der Patient das Einnehmen von 100 mg Q10 pro Tag fort bis Tag 10 als die Dosis auf 200 mg pro Tag erhöht wurde.

Tabelle 1

	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Woche 2	Woche 12
Freiheit von Muskelschmerz	3*	3**	7	7	7	7	9
sitzende Arbeit	3	3	4	5	6	7	9
leichte Arbeit/Laufen	4	4	6	6	7	7	9
Arbeit: Lehrer	0	0	0	0	0	3	8
schwere Arbeit (1 Stunde)	0	0	3***	3***	3***	5	8
Eindruck des Wohlbefindens	4	4	5	6	7	7	9
Wohlbefindenbeurteilung (aus 60)	14	14	25	27	30	36	52

* der Patient benötigte 2 × analgetische Tabletten zum Bekämpfen von Schmerz

** der Patient benötigte 2 × 2 (4) analgetische Tabletten zum Bekämpfen von Schmerz

*** der Patient führte nur ½ Stunde schwere Arbeit durch.

Beispiel 3

Klinische Pilotstudie – Verabreichung von Coenzym Q10 an Patienten, die unter Statin-induzierter Müdigkeit und Muskelschmerz leiden

[0056] Tabelle 2 zeigt Daten für vier Patienten (bezeichnet als Nr. 1-Nr. 4), die eine Statintherapie eingehen zur Behandlung von Hypercholesterolämie und die angegeben hatten, dass sie unter variierenden Graden an Muskelschmerz und Müdigkeit leiden. Diese Studie läuft noch, jedoch die unten angegebenen Ergebnisse folgen aus der Studie mit diesen vier Patienten aus einer Woche minus 1 (WK(-1))) bis Woche plus 4 (WK(+4)).

[0057] Patienten wurden entweder kontaktiert oder besuchten die Klinik in den Wochen -1, 0, +1, +2 und +4. In der Klinik wurden in der ersten Woche (WK(-1)) Details der Patienten-Statindikation aufgezeichnet und tägliche Dosen wurden festgehalten. Die Patienten wurden ebenfalls beurteilt hinsichtlich Schmerz unter Verwendung des McGill Pain Questionnaire (Fragebogen) (Melzack, R., 1975 „The McGill Pain Questionnaire: Major Properties and Scoring Methods“. Pain 1:277-299, wobei die Offenbarung davon hier durch Bezugnahme in ihrer Gesamtheit aufgenommen wird)-Maßstäbe für den Pain Rating Index (Schmerzberwertungsindex) (PRI) und Present Pain Intensity (Aktuelle Schmerzintensität) (PPI). Im PRI-Index, der zwei Bewertungen umfasst, zeigen höhere Bewertungen zunehmende Grade an Schmerz. Im PPI-Index wird vorliegendem Schmerz eine Einstufung von 0 bis 5 gegeben, worin 0 kein Schmerz bedeutet und 5 quälenden Schmerz bedeutet. Die Patienten wurden ebenfalls beurteilt in WK(-1) auf Müdigkeit, unter Verwendung der Fatigue Impact Scale (Fisk, J.D., et al., 1994, „Measuring the functional impact of fatigue: Initial Validation of the Fatigue Impact Scale“, Clinical Infectious Disease, 18 (Suppl 1): S79-83, wobei die Offenbarung hiervon durch Bezugnahme in ihrer Vollständigkeit hier aufgenommen wird. Questionnaires bzw. Befragungen zum Bestimmen von PRI-, PPI- und FIS-Bewertungen wurden hiernach durchgeführt in den Wochen +1, +2 und +4. In den Wochen +1 und +2 wurden die Patienten per Telefon kontaktiert und wurden aufgefordert ihre Selbsteinstufungs-Questionnaires an die Klinik zu senden.

[0058] In WK(0) und WK(+4) wurden Blutproben von den Patienten entnommen, um individuelle Grundgehal-

te von Q10 (Q10) ($\mu\text{g/ml}$) (um die Patienten-Compliance darzustellen), Kreatinkinasekonzentration (CK) (Einheiten/l) (als ein Blutmaßstab von Muskeltrauma) und Alaninaminotransferasekonzentration (ALT) (Einheiten/l) (als ein Maßstab der Leberbeschädigung) als auch Serumlipidgehalte zu bestimmen. Bei den Patienten Nr. 1-Nr. 4 beeinflusste die Verabreichung von Q10 nicht signifikant die Wirkung der Statintherapie in Bezug auf Serumcholesterol, HDL-Cholesterol oder LDL-Cholesterol- und Triglyceridgehalte.

[0059] Es ist festzuhalten, dass der normale Bereich für Blutkreatinkinasekonzentration 0-200 Einheiten/l ist und der normale Bereich für Blutkonzentration von Alaninaminotransferase 0-40 Einheiten/l ist.

[0060] Beginnend in WK(0) und fortgesetzt im Verlauf der Studie wurden die Patienten aufgefordert, eine tägliche Dosis von 300 mg Coenzym Q10 (Q10) einzunehmen, die als 3×50 mg weiche Gelkapseln (kommerziell erhältlich von R.P. Scherer) am Morgen und am Abend verabreicht wurde.

[0061] Die Ergebnisse der oben genannten Parameter sind in Tabelle 2 gezeigt. Marginale Abnahmen der PRI- und FIS-Einstufungen sind für ein paar wenige Patienten festgestellt worden, wenngleich diese Abnahmen nicht von großer Signifikanz gewesen sind. Es ist möglich, dass die Angabe des Schmerz- und Ermüdungsmaßes eines Patienten mit ausgedehnter Behandlung abnehmen kann.

Tabelle 2 – Q10-Verabreichung

Patient	PRI				PPI				FIS				Q10 (µg/ml)		CK (Einheiten/l)		ALT (Einheiten/l)		
	WK (-1)	WK(+1)	WK(+2)	WK(+4)	WK (-1)	WK (+1)	WK (+2)	WK (+4)	WK (-1)	WK (+1)	WK (+2)	WK (+4)	WK (0)	WK (+4)	WK (0)	WK (+4)	WK (0)	WK (+4)	
Nr. 1	12 5	19 7	10 6	9 5	2	1	2	2	2	2	2	2	16	16	2,22	160	148	31	25
Nr. 2	15 5	22 10	25 11	8 4	2	2	2	2	48	42	47	43	0,59	2,42	175	127	**	11	
Nr. 3	10 3	0 0	9 6	4 1	2	0	1	1	39	19	44	6	0,46	2,49	69	78	14	19	
Nr. 4	69 30	48 21	54 23	46 20	2	3	2	2	104	91	90	90	1,39	1,92	39	32	33	35	

* Daten nicht verfügbar. Proben von 600 gesunden Freiwilligen zeigten, dass die Blut-Q10-Konzentration von 2,22 µg/ml erhöht ist und zeigten Patienten-Compliance mit Q10-Verabreichung.

** Daten nicht verfügbar

Klinische Pilotstudie – Verabreichung von Coenzym Q10 und Magnesiumorotat an Patienten, die unter Statin-induzierter Müdigkeit und Muskelschmerz leiden

[0062] Tabelle 3 zeigt Daten für vier Patienten (nummeriert als Nr. i-Nr. iv), die Statin-Therapie zur Behandlung von Hypercholesterolämie eingehen und die angegeben hatten, dass sie unter variierenden Graden an Muskelschmerz und Müdigkeit leiden. Diese Studie läuft noch, jedoch die unten angegebenen Ergebnisse entsprechen der Studie in Bezug auf diese vier Patienten von Woche minus 1 (WK(-1)) bis Woche plus 4 (WK(+4)).

[0063] Die Patienten wurden entweder kontaktiert oder besuchten die Klinik in den Wochen -1, 0, +1, +2 und +4. In der ersten Woche wurden in der Klinik (WK(-1)) Details der Patienten-Statinmedikation aufgezeichnet und tägliche Dosen festgehalten. Die Patienten wurden ebenfalls eingestuft hinsichtlich Schmerz unter Verwendung der McGill Pain Questionnaire (Melzack, R., 1975 „The McGill Pain Questionnaire: Major Properties and Scoring Methods“, Pain 1:277-299, wobei die Offenbarung davon hier durch Bezugnahme in ihrer Gesamtheit aufgenommen wird) – Skalierung für Pain Rating Index (PRI) und Present Pain Intensity (PPI). Im PRI-Index, der zwei Bewertungen umfasst, zeigen höhere Einstufungen zunehmende Grade an Schmerz an. Im PPI-Index ist vorhandener Schmerz als eine Einstufung von 0 bis 5 angegeben, worin 0 keinen Schmerz bedeutet und 5 quälenden Schmerz bedeutet. Die Patienten wurden ebenfalls eingestuft in der Woche WK(-1) hinsichtlich Müdigkeit, unter Verwendung der Fatigue Impact Scale (Fisk, J.D., et al., 1994 „Measuring the functional impact of fatigue: Initial Validation of the Fatigue Impact Scale“, Clinical Infectious Disease, 18 (Suppl 1): S79-83, wobei die Offenbarung davon hier durch Bezugnahme in ihrer Gesamtheit aufgenommen wird). Questionnaires zum Bestimmen von PRI-, PPI- und FIS-Einstufungen wurden hiernach durchgeführt in den Wochen +1, +2 und +4. In den Wochen +1 und +2 wurden die Patienten per Telefon kontaktiert und wurden aufgefordert, ihre Selbsteinstufungs-Questionnaires an die Klinik zu senden.

[0064] In WK(0) setzten die Patienten das Aufnehmen von täglichen Dosen von 300 mg von Coenzym Q10 (wie in Beispiel 3 beschrieben) und 1600 mg Magnesiumorotat fort, verabreicht als 2 × 400 mg Tabletten, Morgens und Abends.

[0065] Blutproben wurden bei WK(0) und WK(+4) entnommen, um individuelle Grundgehalte von Q10 (Q10) ($\mu\text{g/ml}$) zu bestimmen und dadurch die Patienten-Compliance zu beobachten. Wie bei Beispiel 3 wurden Blutproben, entnommen bei WK(0) und WK(4), ebenfalls verwendet, um Kreatinkinasekonzentration (CK) (Einheiten/l) und Alaninaminotransferasekonzentration (ALT) (Einheiten/l) als auch Serumlipidgehalte zu bestimmen. In den Patienten Nr. i-Nr. iv beeinflusste die durchgeführte Coverabreichung nicht signifikant die Statintherapie in Bezug auf Serumcholesterol-, HDL-Cholesterol- oder LDL-Cholesterol- und Triglycerid-Gehalte.

[0066] Wie aus den Ergebnissen, die in Tabelle 3 gezeigt sind, wurden signifikante Verbesserungen von PRI- und PPI-Schmerzeinstufungen und FIS-Müdigkeitseinstufung in praktisch allen Patienten aufgezeichnet, die die Kombinationstherapie eingehen, was anscheinend synergistische Aktivität bei der Behandlung von Schmerz und Müdigkeit zeigt, resultierend aus kombinierter Verabreichung von Q10 und Magnesiumorotat.

[0067] Es ist festzuhalten, dass der normale Bereich für Blutkinasekonzentration 0-200 Einheiten/l ist und der normale Bereich für Blutkonzentration von Alaninaminotransferase 0-40 Einheiten/l ist.

[0068] Patient Nr. i zeigte einen anormal hohen Serumkreatinkinasegehalt bei WK(0), was kennzeichnend für Muskeltrauma ist (411 Einheiten/l). Nach vier Wochen kombinierter Q10- und Magnesiumorotatbehandlung fiel der CK-Gehalt ab, um innerhalb des normalen Bereiches (181 Einheiten/l) zu liegen. Diese Ergebnisse heben die vorteilhaften Wirkungen der Kombinationstherapie für Muskeltrauma hervor.

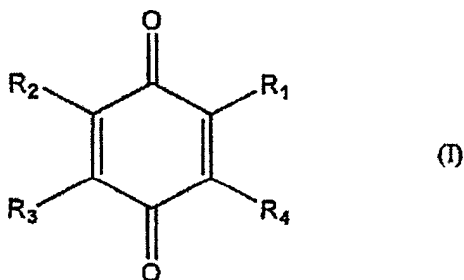
[0069] Die Patienten Nr. i und Nr. ii zeigten anormal hohe Serum-ALT bei WK(0) (42 Einheiten/l), was für Leberschädigung kennzeichnend ist. Nach vier Wochen kombinierter Q10- und Magnesiumorotatbehandlung fielen die ALT-Gehalte innerhalb des normalen Bereiches (31 bzw. 32 Einheiten/l). Diese Ergebnisse heben die vorteilhaften Wirkungen der kombinierten Therapie auf Leberschädigung hervor.

Tabelle 3 – Q10- und Mg-Orotatverabreichung

Patient	PRI				PPI				FIS				Q10 (µg/ml)		CK (Einheiten/l)		ALT (Einheiten/l)	
	WK (-1)	WK(+1)	WK(+2)	WK(+4)	WK (-1)	WK (+1)	WK (+2)	WK (+4)	WK (-1)	WK (+1)	WK (+2)	WK (+4)	WK (0)	WK (+4)	WK (0)	WK (+4)	WK (0)	WK (+4)
Nr. i	56 21	11 6	11 6	12 6	3	1	1	2	47	34	18	19	1,11	2,37	411	181	42	31
Nr. ii	10 5	7 3	3 2	3 2	2	2	1	1	12	8	7	9	0,45	4,19	88	137	42	32
Nr. iii	20 11	7 5	7 4	6 4	2	1	1	1	17	5	8	7	0,49	1,67	107	88	19	22
Nr. iv	21 5	0 0	0 0	0 0	3	0	0	0	61	52	40	31	0,63	3,75	129	135	24	29

Patentansprüche

1. Verwendung von Uridin, einem seiner biologischen Vorläufer, ausgewählt aus Uridinmonophosphat, Uridintriphosphat, Orotsäure, Dihydroorotat, Triacetyluridin und N-Carbamoylaspartat oder einem Salz, Ester oder Tautomer davon und mindestens einer Verbindung der Formel (I)



worin

R_1 ausgewählt ist aus H oder C_{1-16} -Alkyl;

R_2 und R_3 jeweils unabhängig ausgewählt sind aus H, Hydroxy, C_{1-16} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxy, C_{1-6} -Alkenyl, C_{1-6} -Alkenoxy, C_{1-6} -Alkinyl oder C_{1-6} -Alkinoxy; und

R_4 Alkyl, Alkenyl, Alkoxy, Alkenoxy, Alkylol oder Alkenylol ist; zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung einer oder mehrerer Nebenwirkungen der Arzneimitteltherapie.

2. Verwendung nach Anspruch 1, worin die Therapie für Hypercholesterinämie, Hyperlipämie ist, eine Co-ricosteroidtherapie ist oder eine Krebschemotherapie ist.

3. Verwendung nach Anspruch 2, worin die Arzneimitteltherapie eine Statin-Therapie ist.

4. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin die Nebenwirkung eine oder mehrere aus Rhabdomyolose, Kopfschmerz, Gelenkschmerz, Fieber, Muskelschmerz, Rückenschmerz, Abdominalkrampf, Schlafstörung, Rhinitis, Sinusitis, Stimulation von Hustenreflex, Schwindel und Müdigkeit ist, wobei die Nebenwirkung vorzugsweise Muskelschmerz ist.

5. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin die Verbindung der Formel (I) Coenzym Q10 ist.

6. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin der Uridinvorläufer Orotsäure oder ein Salz, Ester oder Tautomer davon ist; wobei das Salz eines Uridinvorläufers vorzugsweise Magnesiumorotat ist.

7. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin optional ein oder mehrere pharmazeutisch verträgliche Additive verwendet werden zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung einer oder mehrerer Nebenwirkungen einer Arzneimitteltherapie.

8. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin das Medikament weiterhin mindestens ein Statin umfasst, wobei das mindestens eine Statin vorzugsweise ausgewählt ist aus Atorvastatin, Simvastatin, Pravastatin, Lovastatin, Cerivastatin und Fluvastatin.

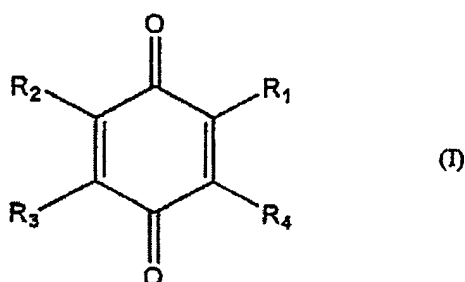
9. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin der Uridinvorläufer Orotsäure oder ein Salz, Ester oder Tautomer davon ist, wobei das Salz eines Uridinvorläufers vorzugsweise Magnesiumorotat ist.

10. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin das Medikament eine Kombinationspackung oder ein Kit ist, worin die Packung oder der Kit angepasst sind zur gleichzeitigen, aufeinanderfolgenden oder getrennten Verabreichung des Uridins, einer seiner biologischen Vorläufer oder eines Salzes, Esters oder Tautomers davon und der Verbindung der Formel (I).

11. Verwendung nach Anspruch 10, worin die Kombinationspackung oder der Kit zusätzlich mindestens ein Statin umfassen, wobei die Packung oder der Kit angepasst sind zur gleichzeitigen, aufeinanderfolgenden oder getrennten Verabreichung des Statins, Uridins, einer seiner biologischen Vorläufer oder eines Salzes, Esters oder Tautomers davon und mindestens einer Verbindung der Formel (I).

12. Zusammensetzung, umfassend Uridin, einen seiner biologischen Vorläufer, ausgewählt aus Uridinmo-

nophosphat, Uridintriphosphat, Orotsäure, Dihydroorotat, Triacetyluridin und N-Carbamoylaspartat, oder einem Salz, Ester oder Tautomer davon und mindestens einer Verbindung der Formel (I)



worin

R_1 ausgewählt ist aus H oder C_{1-16} -Alkyl;

R_2 und R_3 jeweils unabhängig ausgewählt sind aus H, Hydroxy, C_{1-16} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxy, C_{1-6} -Alkenyl, C_{1-6} -Alkenoxy, C_{1-6} -Alkinyl oder C_{1-6} -Alkinoxy; und

R_4 Alkyl, Alkenyl, Alkoxy, Alkenoxy, Alkylol oder Alkenylol ist; und mindestens ein Statin, wobei das mindestens eine Statin vorzugsweise ausgewählt ist aus Atorvastatin, Simvastatin, Pravastatin, Lovastatin, Cerivastatin und Fluvastatin.

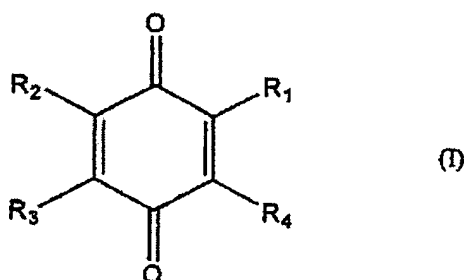
13. Zusammensetzung nach Anspruch 12, worin die Verbindung der Formel (I) Coenzym Q10 ist.

14. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 12 oder 13, worin der Uridinvorläufer Orotsäure oder ein Salz, Ester oder Tautomer davon ist, wobei das Salz eines Uridinvorläufers vorzugsweise Magnesiumorotat ist.

15. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 12 bis 14, weiterhin umfassend ein oder mehrere pharmazeutisch verträgliche Additive.

16. Verwendung einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 12 bis 15 als ein Medikament.

17. Kombinationspackung oder Kit, umfassend Uridin, einen seiner biologischen Vorläufer, ausgewählt aus Uridinmonophosphat, Uridintriphosphat, Orotsäure, Dihydroorotat, Triacetyluridin und N-Carbamoylaspartat, oder einem Salz, Ester oder Tautomer davon und mindestens eine Verbindung der Formel (I)



worin

R_1 ausgewählt ist aus H oder C_{1-16} -Alkyl;

R_2 und R_3 jeweils unabhängig ausgewählt sind aus H, Hydroxy, C_{1-16} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxy, C_{1-6} -Alkenyl, C_{1-6} -Alkenoxy, C_{1-6} -Alkinyl oder C_{1-6} -Alkinoxy; und

R_4 Alkyl, Alkenyl, Alkoxy, Alkenoxy, Alkylol oder Alkenylol ist;

und mindestens ein Statin, wobei das mindestens eine Statin vorzugsweise ausgewählt ist aus Atorvastatin, Simvastatin, Pravastatin, Lovastatin, Cerivastatin und Fluvastatin, wobei die Packung oder der Kit angepasst sind zur gleichzeitigen, aufeinanderfolgenden oder getrennten Verabreichung des Statins, Uridins, einer seiner biologischen Vorläufer oder eines Salzes, Esters oder Tautomers davon und der Verbindung der Formel (I).

Es folgt ein Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

Figur 1

