

Acetyl-Leucin oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon für Verbesserte Mobilität und kognitive Funktion

Die vorliegende Offenbarung bezieht sich auf Acetylleucin und pharmazeutisch verträgliche Salze 5 davon und insbesondere auf deren Verwendung zur Verbesserung der Mobilität und der kognitiven Funktion, für

Beispiel bei älteren Menschen.

Die mit dem Alter einhergehenden Veränderungen können zu Problemen mit der Fortbewegungsfähigkeit einer Person führen. Mobilitätsprobleme können Unsicherheit beim Gehen, Schwierigkeiten beim Ein- und Aussteigen aus einem Stuhl oder Stürze
10 sein. Muskelschwäche, Gelenkprobleme, Schmerzen, Krankheiten und neurologische Probleme (Gehirn und Nervensystem) - häufige Erkrankungen bei älteren Menschen - können alle zu Mobilitätsproblemen beitragen. Manchmal mehrere leichte Probleme treten gleichzeitig auf und beeinträchtigen in ihrer Kombination die Mobilität erheblich.

15 Zusätzlich zu möglichen Mobilitätsproblemen entwickeln alle alternden Menschen ein gewisses Maß an Rückgang der kognitiven Fähigkeiten, Symptome sind oft Vergesslichkeit, verminderte Konzentrationsfähigkeit, verminderte Problemlösungsfähigkeit und/oder reduziertes räumliches Vorstellungsvermögen. Wenn die Symptome unbehandelt bleiben, können sie sich zu ernsteren Erkrankungen wie Demenz und Depression oder sogar Alzheimer entwickeln.

20

Es wird angenommen, dass viele Faktoren zum altersbedingten kognitiven Abbau beitragen, darunter oxidativer Stress und Schäden durch freie Radikale, chronische Entzündungen auf niedrigem Niveau, sinkende Hormonspiegel (wie Östrogen, Testosteron, DHEA und Pregnenolon), innere arterielle Funktionsstörungen des Endothels, Insulinresistenz, Übergewicht, suboptimale
25 Ernährung, Einsamkeit, fehlende soziale Netzwerke und hoher Stress, um nur einige zu nennen.

Leider stehen Patienten mit Zeichen und Symptomen des Alterns, wie etwa eingeschränkter Mobilität und kognitivem Abbau, derzeit nur wenige Therapiemöglichkeiten zur Verfügung.

Daher besteht weiterhin Bedarf an neuen Therapien, die älteren Menschen zugute kommen könnten, indem sie
30 derartige Symptome verhindern oder lindern.

Obwohl eingeschränkte Mobilität und/oder kognitive Funktionen oft mit dem Altern in Zusammenhang stehen, können derartige Anzeichen auch bei Personen beobachtet werden, die mit einem geringeren Grundniveau an Mobilität und/oder kognitiven Funktionen. Es besteht weiterhin Bedarf an neuen
35 Therapien, um solche Symptome bei den darunter leidenden Personen zu verhindern oder zu lindern.

Die vorliegende Offenlegung betrifft Acetylleucin oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon zur Verwendung in einem Verfahren zur Verbesserung der kognitiven Funktion, Adoleszenz oder der kognitiven Funktion und Adoleszenz bei einem Subjekt.

5

In einer Ausführungsform wird Acetylleucin oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon zur Verwendung in einem Verfahren zur Verbesserung der kognitiven Funktion eines Subjekts. In einer anderen Ausführungsform wird Acetylleucin oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon zur Verwendung in einem Verfahren zur Verbesserung der Adoleszenz eines Subjekts bereitgestellt.

10

In einer weiteren Ausführungsform handelt es sich bei dem Subjekt um ein älteres Subjekt.

Darüber hinaus wird Acetylleucin oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon zur Verwendung in einem Verfahren zur Verbesserung der Adoleszenz und/oder der kognitiven Funktion bei älteren Menschen

15 bereitgestellt.

In einer anderen Ausführungsform wird eine Methode zur Verbesserung der Intelligenz und/oder der kognitiven Funktion bei einem älteren Menschen bereitgestellt, wobei die Methode die Verwaltung eines Therapeutisch wirksame Menge von Acetylleucin oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes *davon* für den Patienten.

In einem Körper ist die kognitive Funktion eine oder mehrere Funktionen aus der Gruppe bestehend aus Wahrnehmung, Gedächtnis, Gedankenbildung, Bewusstsein, Schlussfolgerung, Denken und Urteilsfähigkeit.

25

Gemäß der vorliegenden Offenlegung kann Acetylleucin oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon zur Behandlung einer altersbedingten Abnahme der kognitiven Funktion und/oder Adoleszenz verwendet werden.

30

In einer Ausführungsform wird das Acetyl-Leucin in einer Menge zwischen 1,5 g und **10 g** verwendet, beispielsweise zwischen 4 g und **10 g** pro Tag. In einer anderen Ausführungsform wird das Acetyl-Leucin in einer Menge von mehr als 4 g bis höchstens 6 g pro Tag verwendet.

Der Verlust von Acetyl-Leucin kann beispielsweise über zwei oder mehr Verabreichungen verabreicht werden. In einer Ausführungsform wird der Verlust von Acetyl-Leucin über

35

drei Verwaltungen.

In einer Ausführungsform umfasst das Verfahren die Verabreichung von Acetylleucin für eine Behandlungsdauer von zwei Wochen oder mehr. In einer anderen Ausführungsform der Methode umfasst die Verabreichung von Acetyl-Leucin über eine Behandlungsdauer von sieben Wochen oder mehr.

5

In einer Ausführungsform umfasst das Verfahren die Verabreichung von Acetyl-Leucin in einer Menge zwischen 1,5 g und 10 g, beispielsweise zwischen 4,5 g und 10 g pro Tag, aufgeteilt auf drei Verabreichungen pro Tag, über eine Behandlungsdauer von zwei Monaten oder mehr.

10

In einer Ausführungsform ist das Subjekt ein gut betagtes Subjekt. Das Subjekt kann auch gesund, außer bei eingeschränkter Mobilität und/oder kognitiver Funktion, wenn die Mobilität und/oder kognitive Funktion mit zunehmendem Alter des Patienten abgenommen hat, d. h. aufgrund zum Alterungsprozess.

15

In einer Ausführungsform leidet das Subjekt nicht unter Schwindel und/oder einer neurologischen und/oder neurodegenerativen Krankheit, Störung oder Erkrankung. In einer Ausführungsform leidet das Subjekt nicht unter Schwindel.

20 In einem weiteren Aspekt sieht die vorliegende Offenbarung die Verwendung von Acetylleucin vor, oder pharmazeutisch verträgliches Salz davon, zur Verbesserung der kognitiven Funktion, Mobilität oder der kognitiven Funktion und Mobilität eines Subjekts.

In einem weiteren Aspekt bietet die vorliegende Offenbarung ein Verfahren zur Verbesserung der kognitiven Funktion, Mobilität oder kognitive Funktion und Mobilität bei einem Subjekt, die Methode umfassend die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge Acetyl-Leucin oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon an das Subjekt.

In einem weiteren Aspekt sieht die vorliegende Offenbarung die Verwendung von Acetylleucin vor, oder pharmazeutisch verträgliches Salz davon, zur Herstellung eines Medikaments zur Verbesserung der kognitiven Funktion, Mobilität oder der kognitiven Funktion und Mobilität eines Subjekts.

Beschreibung der Zeichnungen

35 **Abbildung 1** veranschaulicht die Leistung der Psychomotorischen Wachsamkeitsaufgabe während des Baseline- und Behandlungszeitraums. (A) Die Daten werden als Mittelwert \pm SD von $n=13$ (Baseline), 28 (Behandlung) oder 11 (Auswaschen) tägliche Messungen, **** - $p<0.0001$. Bestimmung von

Die statistische Signifikanz wurde mittels einseitigem AN OVA mit Tukey-Korrektur ermittelt. (B)

Jeder einzelne Datenpunkt ist ein Durchschnitt der 10 Versuche, die einen täglichen Test ausmachen (Mittelwert \pm SD, n=10). Die gestrichelte Linie zeigt die Unterteilung zwischen Baseline/On-Medication/Washout an. Perioden.

5

Abbildung 2 veranschaulicht die Leistung der Psychomotorischen Wachsamkeitsaufgabe während der Baseline und Behandlungszeitraum. (A) Die Daten werden als Mittelwert \pm SD von n=11 (Baseline), 25 (Behandlung) oder 8 (Auswaschen) tägliche Messungen, * - $p < 0,05$. Die Bestimmung der statistischen Signifikanz erfolgte mittels 1-facher ANOVA mit Tukey-Korrektur. (B)

10 Jeder einzelne Datenpunkt ist ein Durchschnitt der 10 Versuche, die einen täglichen Test ausmachen (Mittelwert \pm SD, n=10). Die gestrichelte Linie zeigt die Trennung zwischen Baseline/On-Medication/Washout an. Perioden.

Abbildung 3 veranschaulicht die Leistung der Psychomotorischen Wachsamkeitsaufgabe während der Baseline und 15 Behandlungszeitraum. (A) Die Daten werden als Mittelwert \pm SD von n=11 (Baseline), 18 (Behandlung) oder 5 (Auswaschen) tägliche Messungen. Die Bestimmung der statistischen Signifikanz erfolgte über eine einseitige ANOVA mit Tukey-Korrektur. (B) Jede

Jeder einzelne Datenpunkt ist ein Durchschnitt der 10 Versuche, die einen täglichen Test ausmachen (Mittelwert \pm SD, n=10). Die gestrichelte Linie zeigt die Unterteilung zwischen Baseline/On-Medication/Washout an. 20 Perioden.

Abbildung 4 zeigt die Leistung der Psychomotorischen Wachsamkeitsaufgabe während der Baseline- und der Behandlungsperiode. (A) Die Daten werden als Mittelwert \pm SD von n=6 (Baseline), 10 (Behandlung) oder 9 (Auswaschphase) täglichen Messungen dargestellt. Bestimmung der statistischen

25 Signifikanz wurde mittels 1-facher ANOVA mit Tukey-Korrektur durchgeführt. (B) Jede

Jeder einzelne Datenpunkt ist ein Durchschnitt der 10 Versuche, die einen täglichen Test ausmachen (Mittelwert \pm SD, n = 10). Die gestrichelte Linie zeigt die Unterteilung zwischen Baseline-/Einnahme-/Auswaschphasen an.

Zu 5 zeigt die Leistung der Psychomotor Vigilance Task während der Baseline und **der 30**-Abbildung - Behandlungsperiode. (A) Die Daten werden als Mittelwert \pm SD von n=9 (Baseline), 20 (Behandlung) oder 3 (Auswaschphase) täglichen Messungen dargestellt. Die Bestimmung der statistischen Signifikanz erfolgte über eine einfaktorielle ANOVA mit Tukey-Korrektur. (B) Jeder einzelne Datenpunkt ist ein Durchschnitt der 10 Versuche, die einen täglichen Test ausmachen (Mittelwert \pm SD, n=10). Die gestrichelte Linie zeigt die Unterteilung zwischen Baseline/Einnahme-/Auswaschphasen an.

35

Abbildung 6 veranschaulicht die Leistung der Psychomotorischen Wachsamkeitsaufgabe während des Baseline- und Behandlungszeitraums. (A) Die Daten werden als Mittelwert \pm SD von n=12 (Baseline), 23 (Behandlung) oder 9 (Auswaschen) tägliche Messungen. Bestimmung der statistischen Signifikanz wurde mittels 1-facher ANOVA mit Tukey-Korrektur durchgeführt. (B) Jeder einzelne Datenpunkt ist ein Durchschnitt der 10 Versuche, die einen täglichen Test ausmachen (Mittelwert \pm SD, n = 10). Die gestrichelte Linie zeigt die Unterteilung zwischen Baseline-/Einnahme-/Auswaschphasen an.

10 Beschreibung

Es wurde gemäß der vorliegenden Offenbarung festgestellt, dass Acetylleucin (N-Acetyl-Leucin) oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon verbessert die Mobilität und die kognitive Funktion. Insbesondere wurde gemäß der vorliegenden Offenbarung festgestellt, dass Acetylleucin oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon verbessert die Mobilität und kognitive Funktionen bei älteren Menschen.

Acetylleucin in Racematform und seine Salze sind für ihre Wirksamkeit bei der Behandlung von Schwindel unterschiedlicher Ursache bekannt, insbesondere von Menière-Schwindel und Schwindel **entzündlicher** (vestibuläre Neuritis) oder toxischer Ursache.

Acetyl-Leucin wird von Pierre Fabre Medicament in Form eines Racemats als Medikament gegen Schwindel unter dem Handelsnamen Tanganil® vermarktet. Klinische Ergebnisse zu diesem Medikament, die von verschiedenen Autoren berichtet wurden, zeigen eine Verbesserung der Schwindelsymptomatik in mehr als 95 % der Fälle, einschließlich des Verschwindens des Schwindels. Angriffe.

Acetyl-DL-Leucin wird in Frankreich seit 1957 zur Behandlung von akutem Schwindel eingesetzt. Zahlreiche Hypothesen, darunter die Stabilisierung des Membranpotentials, sind noch unklar, seine pharmakologischen und elektrophysiologischen Wirkungsmechanismen (1,2). Eine FDG- μ PET-Studie an einem Rattenmodell einer akuten unilateralen Labyrinthinthektomie (3) zeigte eine signifikante Wirkung eines L-Enantiomers N-Acetyl-L-Leucin auf die posturale Kompensation durch Aktivierung des Vestibulo-Cerebellums und Deaktivierung des posterolateralen Thalamus (4). Eine Verbesserung der Kleinhirnsymptome wurde in einer Fallserie mit Kleinhirnpatienten unterschiedlicher Ätiologie beobachtet (5). Eine andere Fallserie konnte jedoch keinen Nutzen feststellen (6). In einer dritten aktuellen Fallserie an 12 Patienten mit Niemann-Pick Typ C wurde diese

Mittel führte zu einer Verbesserung der ataktischen Symptome (7). Darüber hinaus zeigte eine PET-Studie an Patienten mit zerebellärer Ataxie unterschiedlicher Ätiologie, denen Acetyl-DL-Leucin verabreicht wurde, einen erhöhten Stoffwechsel im Mittelhirn und im unteren Hirnstamm bei den Respondern (8), was könnte die beobachteten Vorteile erklären.

5

Überraschenderweise zeigen die Erfinder, dass Acetyl-Leucin auch zum Wohle älterer Menschen eingesetzt werden kann, die abgesehen von den normalen Zeichen des Alterns möglicherweise bei guter Gesundheit sind. Insbesondere wurde festgestellt, dass Acetylleucin die Mobilität und die kognitiven Funktionen bei älteren Menschen verbessern kann. Dies war völlig unerwartet, da derartige Vorteile nicht beobachtet worden waren und aus den Lehren des Stands der Technik nicht abgeleitet werden konnten.

10

Die vorliegenden Erfinder zeigen, dass Acetylleucin zur Behandlung von Patienten verwendet werden kann, die an Erkrankungen leiden, die sich von Ataxie unterscheiden (z. B. von Erkrankungen wie zerebellärer Ataxie und Niemann-Pick) und von Schwindel. Beispielsweise behandelten die Patienten mit dem

15 vorliegende Offenlegung können ansonsten gesund sein, außer dass sie eine Beeinträchtigung haben

Mobilität, bei der die Mobilität aufgrund des Alterungsprozesses beeinträchtigt ist. Die Entdeckung, dass Acetylleucin zur Behandlung nicht schwindelerregender Erkrankungen eingesetzt werden kann, war überraschend.

Folglich bietet die vorliegende Offenbarung Acetylleucin, oder ein pharmazeutisch
20 akzeptables Salz davon, zur Verwendung in einem Verfahren zur Verbesserung der Mobilität und/oder kognitiven Funktion bei einem älteren Patienten.

Das Acetylleucin kann in racemischer Form vorliegen, was bedeutet, dass die Verbindung etwa gleiche Mengen an Enantiomeren enthält. Alternativ kann es in einer

25 Enantiomerenüberschuss des L-Enantiomers oder des D-Enantiomers. In einem

In einer Ausführungsform ist das Acetylleucin in einem enantiomeren Überschuss des L-Enantiomers vorhanden. Die racemischen und enantiomeren Formen können gemäß in der Technik bekannten Verfahren erhalten werden.

30 Ein „pharmazeutisch verträgliches Salz“ ist im vorliegenden Zusammenhang jedes Salzpräparat, das für die Verwendung in einer pharmazeutischen Anwendung geeignet ist. Pharmazeutisch verträgliche Salze umfassen, sind jedoch nicht beschränkt auf, Aminsalze wie N,N'-Dibenzylethylendiamin, Chlorprocain, Cholin, Ammoniak, Diethanolamin und andere Hydroxyalkylamine.

Ethylendiamin, N-Methylglucamin, Procain, N-Benzylphenethylamin, 1-para-Chlorbenzyl-2-pyrrolidin-1'-
35 ylmethylbenzimidazol, Diethylamin und andere Alkylamine, Piperazin, Tris(hydroxymethyl)aminomethan und dergleichen; Alkalimetall

Salze wie Lithium, Kalium, Natrium und dergleichen; Erdalkalimetallsalze wie Barium, Calcium, Magnesium und dergleichen; Übergangsmetallsalze wie Zink, Aluminium und dergleichen; andere Metallsalze wie Natriumhydrogenphosphat, Dinatriumphosphat und dergleichen; Mineralsäuren wie Hydrochloride, Sulfate und

- 5 dergleichen; und Salze organischer Säuren, wie Acetate, Lactate, Malate, Tartrate, Citrate, Ascorbate, Succinate, Butyrate, Valerate, Fumarate und dergleichen.

„Mobilität“ bezieht sich auf die Fähigkeit eines Subjekts, sich zu bewegen. Mobilität kann bei älteren Menschen mithilfe eines oder mehrerer einfacher Tests beurteilt werden. Wie in den Beispielen dargestellt, ist das „Aufstehen und Der „10 go“-Test ist ein einfacher Test zur Messung der Mobilität. Bei diesem Test wird die Geschwindigkeit vom Aufstehen zum Sitzen und vom Gehen zu einem Zielpunkt analysiert, zweckmäßigerweise wie in den Beispielen beschrieben. Beispielsweise kann der Test damit beginnen, dass die Versuchsperson auf einem Stuhl sitzt. Zu Beginn des Stoppuhr, der Proband sollte ohne Hilfe aufstehen und zu einem Zielpunkt gehen. Der Zielpunkt kann 2-10 m entfernt sein, optional 4-6 m. Die Stoppuhr sollte angehalten werden, wenn

15 das Ziel erreicht. Jede Veränderung der Mobilität, zum Beispiel über die Zeit oder

durch die Behandlung, kann überwacht werden, indem der „Aufstehen und Los“-Test zu zwei oder mehr Zeitpunkten durchgeführt und die Ergebnisse verglichen werden, wie wiederum in den Beispielen dargestellt. Andere geeignete Tests zur Messung der Mobilität sind die in der Elderly Mobility Scale (EMS) verwendeten, einem validierten 20-Punkte-Bewertungsinstrument zur Beurteilung gebrechlicher älterer Personen (9), das Fortbewegung, 20 Gleichgewicht und wichtige Positionsänderungen berücksichtigt.

Der Ausdruck „Verbesserung der Mobilität“ bedeutet hier eine positive Veränderung der Bewegungsfähigkeit des Subjekts. Die positive Veränderung kann mit jedem der oben genannten Tests bei zwei oder mehr Gelegenheiten gemessen werden, beispielsweise bei einer ersten Gelegenheit zur Messung der *Basismobilität* und einer zweiten Gelegenheit zur Messung der Mobilität nach einer

Zeitraum (in dem die Behandlung durchgeführt wurde). Je zuversichtlicher

Das Subjekt fühlt sich aufgrund verbesserter Stabilität (zum Beispiel durch Behandlung) umso mehr schnell absolviert er/sie den Test. Die Mobilität könnte verbessert werden, wenn zwischen zwei Zeitpunkten eine Leistungssteigerung von mindestens etwa 5 % im entsprechenden Test beobachtet wird. Beispielsweise eine 30 Leistungssteigerung von mindestens etwa 10 %, mindestens etwa

15 %, mindestens etwa 20 %, mindestens etwa 25 %, mindestens etwa 30 %, mindestens etwa 40 %, bei mindestens etwa 50 %, mindestens etwa 60 %, mindestens etwa 70 %, mindestens etwa 80 %, mindestens etwa 90 % oder zumindest etwa 100 % im entsprechenden Test zwischen den beiden Zeitpunkten, ist beobachtet. Weiterhin beispielsweise eine Leistungssteigerung von mindestens 5%, mindestens 10%,

35 mindestens 15 %, mindestens 20 %, mindestens 25 %, mindestens 30 %, mindestens 40 %, mindestens 50 %, mindestens 60 %, mindestens 70 %, mindestens 80 %, mindestens 90 % oder mindestens 100 % im jeweiligen Test,

zwischen den beiden Zeitpunkten beobachtet wird. Die beiden Zeitpunkte können eine Woche auseinander liegen, zwei Wochen auseinander, drei Wochen auseinander, vier Wochen auseinander, zwei Monate auseinander, drei Monate auseinander, vier Monate auseinander, fünf Monate auseinander oder sogar sechs Monate auseinander. Die Behandlung kann während der Zwischenzeit durchgeführt werden. So kann beispielsweise „Verbesserung

5 Mobilität“ kann bedeuten, dass das Subjekt eine mindestens 5% ige Steigerung der

Geschwindigkeit von einer Basismessung, gemessen mit dem hier definierten "Aufstehen und Los"-Test. Beispielsweise kann das Subjekt eine Geschwindigkeitssteigerung in diesem

Test von mindestens etwa 10 %, mindestens etwa 15 %, mindestens etwa 20 %, mindestens etwa 25 %, bei

mindestens etwa 30 %, mindestens etwa 40 %, mindestens etwa 50 %, mindestens etwa 60 %, mindestens etwa 70 %,

mindestens etwa 80 %, mindestens etwa 90 % oder mindestens etwa 100 %. Weiter für

Beispielsweise kann die Versuchsperson bei diesem Test eine Geschwindigkeitssteigerung von mindestens 5 % nachweisen,

mindestens 10%, mindestens 15%, mindestens 20%, mindestens 25%, mindestens 30%, mindestens 40%, mindestens

50 %, mindestens 60 %, mindestens 70 %, mindestens 80 %, mindestens 90 % oder mindestens 100 %.

15 In einer Ausführungsform leidet das Subjekt an einer altersbedingten Mobilitätsstörung.

Der Begriff „Mobilitätsstörung im Zusammenhang mit dem Alter“, wie er hier verwendet wird, bezieht sich auf eine Beeinträchtigung der Mobilität, die eine direkte Folge des Alterungsprozesses ist; dies steht im Gegensatz zu einer Beeinträchtigung der Mobilität, die keine direkte Folge des Alterungsprozesses ist.

20 Prozess. Die klinische Präsentation kann sich zwischen Personen mit einer Mobilitätsstörung im Zusammenhang mit dem Alter und Personen mit eingeschränkter Mobilität, die keine direkte Folge des Alterungsprozesses ist, unterscheiden, z. B. Personen mit Ataxie. Ataxie kann sich als Slalomfahren beim Gehen äußern, während sich eine Mobilitätsstörung im Zusammenhang mit dem Alter als erhöhte Sturzneigung äußern kann. So kann z. B. Kleinhirn

25 Ataxie ist keine altersbedingte Mobilitätsstörung.

Zusätzlich zu den oben beschriebenen Mobilitätsbewertungen kann die Mobilität bei einer Person mit einer altersbedingten Mobilitätsstörung getestet werden, beispielsweise mithilfe von Gleichgewichtsbewertungen und/oder durch Überwachung der Anzahl der Stürze, die die Person erlebt hat.

30

Gemäß der vorliegenden Offenbarung kann Acetyllecucin oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon verwendet werden, um das Gleichgewicht bei einem Patienten zu verbessern, der unter altersbedingten Gleichgewichtsstörungen leidet. Gemäß der vorliegenden Offenbarung handelt es sich bei den altersbedingten Gleichgewichtsstörungen nicht um Schwindel.

35

Gemäß der vorliegenden Offenlegung muss das Subjekt beispielsweise nicht an benignem paroxysmalem Lagerungsschwindel (BPPV), vestibulärer Neuritis, Schwindel im Zusammenhang mit Morbus Menière, Wallenberg-Syndrom, Kleinhirnschämie, Perilymphfistel oder Akustikusneurinom oder wiederkehrendem Schwindel traumatischer oder toxischer Ursache leiden.

5

Gemäß der vorliegenden Offenlegung kann Acetyllecucin oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon zur Behandlung von altersbedingten Gleichgewichtsstörungen verwendet werden.

Gemäß der vorliegenden Offenbarung Acetyllecucin oder pharmazeutisch verträgliches Salz 10 davon können verwendet werden, um die Stabilität eines Probanden zu erhöhen, beispielsweise beim Stehen und/oder Gehen, wobei die Person aufgrund des Alterns eine verringerte Stabilität aufweist.

Gemäß der vorliegenden Offenbarung Acetyllecucin oder pharmazeutisch verträgliches Salz davon kann verwendet werden, um die Unsicherheit eines Probanden beim Gehen zu verringern, wobei die Bei 15 Personen ist mit zunehmendem Alter eine erhöhte Unsicherheit zu beobachten.

Gemäß der vorliegenden Offenbarung kann Acetyllecucin oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon zur Behandlung eines Patienten mit Gangstörungen verwendet werden, wobei die Gangstörungen mit dem Altern zusammenhängen. Der Patient kann an einer senilen Gangstörung leiden.

20

Gemäß der vorliegenden Offenbarung Acetyllecucin oder pharmazeutisch verträgliches Salz davon kann verwendet werden, um die Gehgeschwindigkeit und/oder Trittfrequenz bei einem Subjekt zu erhöhen, wenn das Subjekt eine altersbedingte Beeinträchtigung der Gehgeschwindigkeit und/oder Trittfrequenz aufweist.

25 Gemäß der vorliegenden Offenbarung kann Acetyllecucin oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon zur Behandlung eines Patienten verwendet werden, der zu Stürzen neigt, wobei die Sturzneigung mit dem Altern zusammenhängt.

Unter „kognitiver Funktion“ ist jeder mentale Prozess zu verstehen, der eine symbolische Operation beinhaltet, beispielsweise Wahrnehmung, Gedächtnis, Bildgebung, Bewusstsein, logisches Denken

und Urteilsfähigkeit. Zu den Maßen der kognitiven Funktionsfähigkeit gehören Beurteilungsinstrumente, die beispielsweise folgende Werte messen: (a) allgemeine Intelligenz, (b) nonverbale Intelligenz, (c) Leistung, (d) Aufmerksamkeit/exekutive Funktionen, (e) Gedächtnis und Lernen, (f) visuell-motorische und motorische Funktionen und (g) Sprache. Solche Beurteilungsinstrumente sind gut

35 in der Technik bekannt und umfassen beispielsweise Wechsler Adult Intelligence Scale und

W oodcock-J ohnson III Tests der kognitiven Fähigkeiten (beide zur Beurteilung allgemeiner

Intelligenz), Raven Progressive Matrices (zur Beurteilung der nonverbalen Intelligenz), Wide Range Achievement Test und Woodcock-Johnson III Tests of Achievement (zur Beurteilung akademischer Leistungen), Conners' Continuous Performance Test II (zur Beurteilung von Aufmerksamkeit/exekutiven Funktionen), Wide Range Assessment of Memory und

5 Lernen (zur Beurteilung von Gedächtnis und Lernen), Bender Visual-Motor Gestalt Test, Halstead-Reitan Grip Strength Test, Halstead-Reitan Finger Tapping Test und Lafayette Grooved Pegboard Task (alle zur Beurteilung der visuell-motorischen und motorischen Funktionen) und Peabody Picture Vocabulary Test (zur Beurteilung der Sprache).

10 Die kognitiven Funktionen können auch mithilfe von Tests der Reaktionsgeschwindigkeit und/oder Wachsamkeit beurteilt werden.

wie die Psychomotorische Wachsamkeitsaufgabe (z. B. wie in den Beispielen beschrieben). Dieser Test beurteilt Komponenten wie Feinmotorik, psychomotorische Geschwindigkeit, Aufmerksamkeit, instabile Wachsamkeit und durch Müdigkeit bedingte Impulsivität.

15 Beispielsweise handelt es sich beim Psychomotor Vigilance Task (PVT) um eine Aufgabe, bei der anhaltende Aufmerksamkeit und Reaktionszeiten erforderlich sind und die Geschwindigkeit gemessen wird, mit der die Versuchspersonen auf einen visuellen Reiz reagieren. Die Versuchsperson beobachtet einen Bildschirm und drückt so schnell wie möglich auf den Bildschirm, wenn visuelle Reize erscheinen. Die visuellen Reize verschwinden und erscheinen dann wieder (in unregelmäßigen Zeitabständen), z. B. 10 Mal im Verlauf des Tests, wobei die Versuchsperson

20 Berühren Sie den Bildschirm so schnell wie möglich bei jedem Wiederauftauchen. Die Testleistung ist quantifiziert aus einem Durchschnitt der beispielsweise 10 Reaktionszeiten.

Jede Veränderung der kognitiven Funktion, beispielsweise im Laufe der Zeit oder durch eine Behandlung, kann durch die Anwendung eines oder mehrerer dieser bewährten Tests zu zwei oder mehr Zeitpunkten und durch Vergleichen der

25 Ergebnisse überwacht werden.

Der Ausdruck „Verbesserung der kognitiven Funktion“, wie er hier verwendet wird, bedeutet eine positive Veränderung der Fähigkeit des Subjekts, eine symbolische Operation durchzuführen, zum Beispiel wahrnehmen, sich erinnern, ein geistiges Bild schaffen, klare Gedanken haben, sich bewusst sein, logisch denken,

30 denken oder urteilen. Die positive Veränderung kann mit jedem der oben genannten Tests bei zwei oder mehr Gelegenheiten gemessen werden, z. B. bei einer ersten Gelegenheit, um die kognitive Grundfunktion zu messen, und bei einer zweiten Gelegenheit, um die kognitive Funktion nach einem Zeitraum zu messen (in dem möglicherweise eine Behandlung durchgeführt wurde).

Man könnte sagen, dass die kognitive Funktion verbessert ist, wenn zwischen zwei Zeitpunkten eine Leistungssteigerung
35 von mindestens etwa 5 % im entsprechenden Test beobachtet wird. Beispielsweise eine Leistungssteigerung von mindestens etwa 10 %, mindestens etwa 15 %, mindestens etwa

20 %, mindestens etwa 25 %, mindestens etwa 30 %, mindestens etwa 40 %, mindestens etwa 50 %, bei
mindestens etwa 60 %, mindestens etwa 70 %, mindestens etwa 80 %, mindestens etwa 90 % oder mindestens
etwa 100% im jeweiligen Test zwischen den beiden Zeitpunkten beobachtet wird. Weiterhin wird beispielsweise eine
Leistungssteigerung von mindestens 5%, mindestens 10%, mindestens 15%, mindestens
5 20%, mindestens 25%, mindestens 30%, mindestens 40%, mindestens 50%, mindestens 60%, mindestens 70%, bei
mindestens 80 %, mindestens 90 % oder mindestens 100 % im entsprechenden Test, zwischen den beiden Zeitpunkten
Punkte, wird beobachtet. Die beiden Zeitpunkte können eine Woche auseinander liegen, zwei Wochen auseinander, drei
Wochen auseinander, vier Wochen auseinander, zwei Monate auseinander, drei Monate auseinander, vier Monate
auseinander, fünf Monate auseinander oder sogar sechs Monate auseinander. Die Behandlung kann verabreicht werden
10 während der Zwischenzeit. So kann beispielsweise „Verbesserung der kognitiven Funktion“ bedeuten, dass die Person eine
Leistungssteigerung von mindestens etwa 5 % gegenüber einer Basismessung zeigt, gemessen mit der etablierten Wechsler
Adult Intelligence Scale. Beispielsweise kann die Person eine Steigerung zeigen in

Leistung in diesem Test von mindestens etwa 10 %, mindestens etwa 15 %, mindestens etwa 20 %, mindestens etwa 25 %,
15 mindestens etwa 30 %, mindestens etwa 40 %, mindestens etwa 50 %, mindestens
etwa 60 %, mindestens etwa 70 %, mindestens etwa 80 %, mindestens etwa 90 % oder mindestens etwa
100%. Außerdem kann das Subjekt beispielsweise eine Leistungssteigerung in
dieser Test von mindestens 5%, mindestens 10%, mindestens 15%, mindestens 20%, mindestens 25%, mindestens
30 %, mindestens 40 %, mindestens 50 %, mindestens 60 %, mindestens 70 %, mindestens 80 %, mindestens 90 % oder
20 mindestens 100 %.

Gemäß der vorliegenden Offenbarung kann Acetyllecucin oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon verwendet werden,
um die Reaktionsgeschwindigkeit zu erhöhen, beispielsweise die Geschwindigkeit, mit der ein
Das Subjekt reagiert auf einen visuellen Reiz.

25

In einer Ausführungsform weist das Subjekt eine Abnahme der kognitiven Funktion auf, die verbunden ist mit
Altern.

Der Begriff „mit dem Altern verbundene Abnahme der kognitiven Funktion“ bezieht sich hier auf eine Abnahme der kognitiven
30 Funktion, die eine direkte Folge des Alterungsprozesses ist; im Gegensatz zu einer Abnahme der kognitiven Funktion, die keine
direkte Folge des Alterungsprozesses ist. Die klinische Darstellung kann bei Personen mit einer mit dem Altern verbundenen
Abnahme der kognitiven Funktion und bei Personen mit einer Abnahme der kognitiven Funktion, die keine direkte Folge
des Alterungsprozesses ist, unterschiedlich sein.

35

Der Begriff „Verbesserung“ kann die Behandlung und/oder Linderung jeglicher eingeschränkter Mobilität und/oder kognitiver Beeinträchtigung des Patienten umfassen. Eine altersbedingte Abnahme der Mobilität und/oder kognitiven Funktion kann daher durch Acetylleucin teilweise oder vollständig rückgängig gemacht werden, wie hierin beschrieben.

5

Ebenfalls vorgesehen und von der vorliegenden Offenlegung umfasst ist die Verhinderung von eingeschränkter Mobilität und/oder kognitiver Abbau bei älteren Menschen durch Verwendung von Acetyl-Leucin, wie hier beschrieben. Daher kann es sein, dass ein altersbedingter Rückgang der Mobilität und/oder der kognitiven Funktion durch Verwendung von Acetyl-Leucin, wie hier beschrieben, überhaupt nicht auftritt.

10

Das Acetylleucin oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon kann gemäß den bekannten Lehren des Fachgebiets formuliert und einem Subjekt, beispielsweise einem älteren Subjekt, verabreicht werden.

15 Das Acetylleucin oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon kann somit

formuliert als pharmazeutische Zusammensetzung, optional umfassend einen pharmazeutisch verträglichen Träger.

Der Wirkstoff (die Zusammensetzung) kann als Monotherapie (d. h. Verwendung des Wirkstoffs allein) zur Verbesserung der Mobilität und/oder der kognitiven Funktion des Patienten verwendet werden, wie z. B.

ältere Person. Alternativ kann der Wirkstoff (Zusammensetzung) als Zusatz verwendet werden zusätzlich zu oder in Kombination mit bekannten Therapien zur Verbesserung der Mobilität und/oder der kognitiven Funktion eines Patienten, beispielsweise eines älteren Patienten.

25 Der Wirkstoff (die Zusammensetzung) kann je nach der Art der Anwendung eine Vielzahl unterschiedlicher Formen annehmen.

So kann der Wirkstoff oder die Zusammensetzung beispielsweise in Form eines Pulvers, einer Tablette, einer Kapsel, einer Flüssigkeit, einer Salbe, einer Creme, eines Gels, eines Hydrogels, eines Aerosols, eines Sprays, einer Mizellenlösung, eines transdermalen Pflasters oder einer Liposomensuspension vorliegen.

oder jede andere geeignete Form, die einer Person oder einem Tier verabreicht werden kann, das

30 Behandlung. Es ist anzumerken, dass der Träger der pharmazeutischen Zusammensetzung gemäß der Erfindung von dem Patienten, dem er verabreicht wird, gut vertragen werden sollte.

Ein "pharmazeutisch verträglicher Träger" im Sinne dieser Beschreibung ist jede bekannte Verbindung

35 oder Kombination bekannter Verbindungen, von denen der Fachmann weiß, dass sie nützlich bei der Formulierung pharmazeutischer Zusammensetzungen.

In einer weiteren Ausführungsform kann der pharmazeutisch verträgliche Träger ein Feststoff sein und die Zusammensetzung kann in Form eines Pulvers oder einer Tablette vorliegen. Ein fester pharmazeutisch Zu den akzeptablen Trägerstoffen können unter anderem eine oder mehrere Substanzen gehören, die 5 dienen auch als Geschmacksstoffe, Puffer, Schmiermittel, Stabilisatoren, Lösungsvermittler, Suspensionsmittel Wirkstoffe, Benetzungsmittel, Emulgatoren, Farbstoffe, Füllstoffe, Gleitmittel, Kompressionshilfen, inerte Bindemittel, Süßstoffe, Konservierungsmittel, Farbstoffe, Beschichtungen oder Tablettenzerfallsmittel. Der Träger kann auch ein Einkapselungsmaterial sein. In Pulvern ist der Träger ein fein verteilter Feststoff, der mit den fein verteilten Wirkstoffen gemäß der vorliegenden Offenbarung vermischt ist. In Tabletten kann der Wirkstoff mit einem Träger gemischt werden, der die erforderlichen Kompressionseigenschaften in geeigneten Anteilen aufweist, und in der Form verdichtet werden.

und gewünschter Größe. Die Pulver und Tabletten enthalten beispielsweise bis zu 99 % der Wirkstoffe. Geeignete feste Träger sind beispielsweise Calciumphosphat, Magnesiumstearat, Talk, Zucker, Lactose, Dextrin, Stärke, Gelatine, Cellulose, Polyvinylpyrrolidin,

15 niedrigschmelzende Wachse und Ionenaustauscherharze. In einer anderen Ausführungsform

Der pharmazeutisch verträgliche Träger kann ein Gel sein und die Zusammensetzung kann in der Form einer Creme oder dergleichen.

In einer weiteren Ausführungsform kann der Träger ein oder mehrere umfassen, ist aber nicht darauf beschränkt. 20 Hilfsstoffe oder Verdünnungsmittel. Beispiele für solche Hilfsstoffe sind Gelatine, Gummi arabicum, Lactose, mikrokristalline Cellulose, Stärke, Natriumstärkeglykolat, Calciumhydrogenphosphat, Magnesiumstearat, Talkum, kolloidales Siliziumdioxid und dergleichen.

In einer anderen Ausführungsform kann der pharmazeutisch verträgliche Träger jedoch ein 25 flüssig, und die pharmazeutische Zusammensetzung liegt in Form einer Lösung vor. Flüssige Träger werden zur Herstellung von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Sirups, Elixieren und unter Druck stehenden Zusammensetzungen verwendet. Der Wirkstoff gemäß der vorliegenden Offenbarung kann in einem pharmazeutisch verträglichen flüssigen Träger wie Wasser, einem organischen Lösungsmittel, einer Mischung aus beiden oder pharmazeutisch verträglichen Ölen oder Fetten gelöst oder suspendiert werden. Der flüssige Träger

30 können weitere geeignete pharmazeutische Zusatzstoffe enthalten wie Lösungsvermittler, Emulgatoren, Puffer, Konservierungsmittel, Süßstoffe, Geschmacksstoffe, Suspensionsmittel, Verdickungsmittel, Farbstoffe, Viskositätsregler, Stabilisatoren oder Osmoregulatoren. Geeignete Beispiele für flüssige Träger zur oralen und parenteralen Verabreichung sind Wasser (das teilweise die oben genannten Zusatzstoffe enthält, z. B. Cellulosederivate wie Natriumcarboxymethyl

35 Celluloselösung), Alkohole (einschließlich einwertiger Alkohole und mehrwertiger Alkohole, z. B. Glykole) und deren Derivate sowie Öle (z. B. fraktioniertes Kokosnussöl und Erdnussöl)

Öl). Für die parenterale Verabreichung kann der Träger auch ein öliger Ester wie Ethyloleat und Isopropylmyristat sein. Sterile flüssige Träger sind in steriler flüssiger Form nützlich Zusammensetzungen zur parenteralen Verabreichung. Der flüssige Träger für unter Druck stehende Zusammensetzungen kann ein halogener Kohlenwasserstoff oder ein anderer pharmazeutisch verträglicher 5 Treibmittel.

Flüssige pharmazeutische Zusammensetzungen, die sterile Lösungen oder Suspensionen sind, können beispielsweise durch intramuskuläre, intrathekale, epidurale, intraperitoneale, intravenöse und subkutane Injektion verwendet werden. Der Wirkstoff kann als sterile feste Zusammensetzung hergestellt 10 werden, die zum Zeitpunkt der Verabreichung unter Verwendung von sterilem Wasser, Kochsalzlösung oder einem anderen geeigneten sterilen injizierbaren Medium gelöst oder suspendiert werden kann.

Die Wirkstoffe und Zusammensetzungen der vorliegenden Offenbarung können oral in Form einer sterilen Lösung oder Suspension verabreicht werden, die andere gelöste Stoffe enthält oder suspendiert 15 Wirkstoffe (z. B. ausreichend Kochsalzlösung oder Glukose, um die Lösung isotonisch zu machen), Gallensalze, Akaziengummi, Gelatine, Sorbitanmonooleat, Polysorbat 80 (Oleatester von Sorbitol und seinen Anhydriden, copolymerisiert mit Ethylenoxid) und dergleichen. Die gemäß Die Offenbarung kann auch oral verabreicht werden, entweder in flüssiger oder fester Zusammensetzungsform. Zusammensetzungen, die für die orale Verabreichung geeignet sind, umfassen feste Formen, wie Pillen, 20 Kapseln, Granulate, Tabletten und Pulver sowie flüssige Formen wie Lösungen, Sirupe, Elixiere und Suspensionen. Für die parenterale Verabreichung geeignete Formen sind sterile Lösungen, Emulsionen und Suspensionen.

Acetyl-Leucin und Zusammensetzungen, die es enthalten, können alternativ 25 durch Inhalation (z. B. intranasal) verabreicht. Zusammensetzungen können auch für die topische Anwendung formuliert werden. Beispielsweise können Cremes oder Salben auf die Haut aufgetragen werden.

Acetyl-Leucin gemäß der vorliegenden Offenbarung kann in einer langsamen oder Vorrichtung mit verzögerter Freisetzung. Solche Vorrichtungen können beispielsweise auf oder unter die 30 Haut eingesetzt werden und das Medikament kann über Wochen oder sogar Monate freigesetzt werden. Solche Vorrichtungen können verwendet werden, wenn eine Langzeitbehandlung mit Acetylleucin gemäß der vorliegenden Offenbarung erforderlich ist und normalerweise eine häufige Verabreichung (z. B. mindestens tägliche Verabreichung) erforderlich wäre.

35 In einer Ausführungsform liegt die pharmazeutische Zusammensetzung in Form einer Tablette vor. In Tabletten, der Wirkstoff kann mit einem Vehikel mit der notwendigen Kompression gemischt werden

Eigenschaften in geeigneten Proportionen und in der gewünschten Form und Größe verpackt. Die Tabletten können bis zu 99 % des Gewichts der Wirkstoffe enthalten.

5 So wird in einer Ausführungsform das Acetylleucin oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz des Salzes in einer festen Dosierungsform bereitgestellt, die für die orale Verabreichung geeignet ist, insbesondere in die Form einer Tablette.

Pharmazeutische Formulierungen in fester oraler Dosierungsform, wie Tabletten, können nach jedem in der Pharmazie bekannten Verfahren hergestellt werden. Pharmazeutische Formulierungen werden üblicherweise durch Mischen des Wirkstoffs oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon mit herkömmlichen pharmazeutisch akzeptablen Trägern, Verdünnungsmitteln oder Hilfsstoffe.

Eine Tablette kann genau so formuliert werden, wie es in der Technik bekannt ist. Tanganil® zum Beispiel 15 enthält Weizenstärke, vorverkleisterte Maisstärke, Calciumcarbonat und Magnesiumstearat als Hilfsstoffe. Diese oder ähnliche Hilfsstoffe können in der vorliegenden Offenbarung verwendet werden.

Die genaue Zusammensetzung jeder 700 mg Tanganil® Tablette ist wie folgt: 500 mg Acetyl- 20 DL-Leucin, 88 mg Weizenstärke, 88 mg vorverkleisterte Maisstärke, 13 mg Calciumcarbonat und 11 mg Magnesiumstearat. Diese Tabletten können in der vorliegenden Offenbarung verwendet werden.

Alternativ kann eine generische Version solcher Tabletten verwendet werden.

25

Das Acetylleucin oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon kann Die Verabreichung erfolgt in einer Dosis zwischen 500 mg und 10 g pro Tag, vorzugsweise zwischen 1,5 g und 10 g pro Tag (beispielsweise zwischen 1 g und 10 g, 2 g und 10 g, 3 g und 10 g, 4 g und 10 g, 1 g und 5 g, 2 g und 5 g, 3 g und 5 g oder 4 g und 5 g pro Tag), wahlweise in fester oder flüssiger Form. Tanganil® wird beispielsweise für Erwachsene in einer Dosis von 1,5 g bis 2 g pro Tag zur symptomatischen Behandlung von Schwindelanfällen, d. h. 3-4 Tabletten in zwei Wochen, morgens und abends. Bei dieser Verschreibung variiert die Behandlungsdauer je nach klinischem Verlauf (von 10 Tagen bis 5 oder 6 Wochen). Zu Beginn der Behandlung oder im Falle eines Versagens kann die Dosis sicher auf bis zu 3 g erhöht werden oder 35 sogar 4 g pro Tag.

Gemäß der vorliegenden Offenbarung kann Acetylleucin oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon mit einer höheren Dosis als bisher bekannt und/oder für eine längere Behandlungsdauer als bisher bekannt verabreicht werden.

bekannt.

5

Beispielsweise kann die verabreichte Dosis zwischen 4 g und **10** g pro Tag liegen, wie etwa zwischen 4,5 g und **10** g pro Tag. Sie kann zwischen 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9 oder 9,5 g und **10** g pro Tag liegen. Sie kann mehr als 4 g pro Tag betragen, aber weniger als **10**, 9,5, 9, 8,5, 8, 7,5, 7, 6,5, 6, 5,5 oder 5 g pro Tag. Beispielsweise kann eine Dosis im Bereich von mehr als 4 g bis *10* nicht mehr als 6 g pro Tag liegen, wie etwa im Bereich von mehr als 4 g bis nicht mehr als 5 g pro Tag, beispielsweise weiter im Bereich von 4,25 g bis 4,75 g pro Tag. In einer weiteren Ausführungsform werden diese <lose in einer festen oralen Darreichungsform, insbesondere Tabletten, verabreicht. In einer anderen Ausführungsform beziehen sich diese <lose auf Acetylleucin in seiner racemischen Form. Bei Vorliegen eines Enantiomerenüberschusses können die Dosen für Acetylleucin niedriger als die hier genannten sein, beispielsweise etwa 50 % niedriger. Die oben genannten Dosisbereiche sind daher auch bei Halbierung ausdrücklich von der Offenlegung umfasst.

Der gesamte tägliche Verlust kann auf mehrere Verabreichungen verteilt werden, z. B. kann eine Verabreichung zwei oder mehr Mal am Tag erforderlich sein, um den erforderlichen Verlust zu erreichen. Als Beispiel:
20 Die erforderliche Anzahl an Tabletten, um die gesamte tägliche Dosis Acetyl-Leucin zu erhalten, kann auf zwei Gaben (z. B. morgens und abends) oder drei Gaben (z. B. morgens, mittags und abends) aufgeteilt werden. Jede Dosis wird zweckmäßigerweise mit einer Mahlzeit verabreicht. So kann beispielsweise eine tägliche Gesamtdosis von 4,5 g Acetyl-DL-Leucin in Form von drei Tanganil®-Tabletten (oder gleichwertigen Tabletten) zum Frühstück verabreicht werden.

25 drei weitere Tabletten zum Mittagessen und drei weitere Tabletten zum Abendessen.

Die Behandlungsdauer kann je nach klinischem Verlauf variieren. Sie kann sieben Tage oder mehr, zwei Wochen oder mehr, drei Wochen oder mehr, ein Monat oder mehr, sechs Wochen oder mehr, sieben Wochen oder mehr oder zwei Monate oder mehr. Beispielsweise sind es drei Monate
30 oder mehr, vier Monate oder mehr, fünf Monate oder mehr oder sogar sechs Monate oder mehr.

Alle Kombinationen von Darreichungsform, <Verlustmenge, Dosierungsschema und Behandlung
Dauer sind vorgesehen und von der Offenlegung umfasst. Eine Beispielskombination ist ein täglicher Gesamtverlust von 4,5 g bis **10** g pro Tag, eingenommen über drei Verabreichungen pro Tag, für eine
35 Behandlungsdauer von zwei Monaten oder mehr. Eine weitere Beispielskombination ist ein täglicher Gesamtverlust von mehr als 4 g bis nicht mehr als 5 g pro Tag, eingenommen

über drei Verabreichungen pro Tag, für eine Behandlungsdauer von sechs Monaten oder mehr.

Bei der Darreichungsform kann es sich beispielsweise um eine feste orale Darreichungsform, insbesondere Tabletten, handeln.

Mit der Behandlung kann beispielsweise begonnen werden, wenn bei einer Person eine Beeinträchtigung der Intelligenz und/oder eine Beeinträchtigung der kognitiven Fähigkeiten beobachtet wird.

Die Behandlung kann beispielsweise beginnen, wenn bei einer älteren Person eine Beeinträchtigung der Mobilität und/oder eine Beeinträchtigung der kognitiven Fähigkeiten festgestellt wird.

10 Ein „Subjekt“, wie hier verwendet, kann ein Wirbeltier, Säugetier oder Nutztier sein. Daher können Zusammensetzungen gemäß der Offenbarung zur Behandlung jedes beliebigen Tieres, beispielsweise Nutztiere (z. B. ein Pferd), Haustiere oder in anderen veterinärmedizinischen Anwendungen verwendet werden.

Weiterhin ist das Subjekt beispielsweise ein Mensch.

15 „Ältere“ Personen können sich im Sinne dieser Beschreibung auf Personen im fortgeschrittenen Alter beziehen. Beispielsweise können damit Männer und Frauen im Alter von 70 oder älter, 75 oder älter, 80 oder älter, 85 oder älter oder 90 oder älter gemeint sein. Nicht-menschliche Personen in den entsprechenden späteren Lebensjahren fallen ebenfalls unter diesen Begriff.

20 Bei der älteren Person kann es sich um eine gut betagte Person handeln, d. h. sie zeigt neben den normalen Anzeichen des Alterns, das Subjekt ist bei guter Gesundheit. In einer Ausführungsform hat das Subjekt keinen Schwindel oder eine (klinisch auftretende) neurologische oder neurodegenerative Krankheit, Störung oder Erkrankung. In einer alternativen Ausführungsform kann das ältere Subjekt Schwindel und/oder eine (klinisch auftretende) neurologische oder neurodegenerative Erkrankung,

25 Störungen oder Beschwerden, zusätzlich zu den normalen Zeichen der Alterung.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform wird ein Verfahren zur Verbesserung der Mobilität und/oder der kognitiven Funktion bei einem Subjekt, wie beispielsweise einem älteren Subjekt, bereitgestellt, wobei das Verfahren die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge an Acetyl-Leucin oder einer

30 pharmazeutisch verträgliche Salze davon, auf das Subjekt.

Eine „therapeutisch wirksame Menge“ eines Wirkstoffs ist jede Menge, die, wenn sie einem Patienten verabreicht wird, die Wirkstoffmenge ist, die benötigt wird, um die gewünschte Wirkung zu erzielen. Beispielsweise kann die therapeutisch wirksame Menge an verwendetem Acetylleucin zwischen 4 g und 10 g pro Tag *liegen*, beispielsweise zwischen 4,5 g und 10 g pro Tag.

Beispielsweise kann die Wirkstoffmenge mehr als 4 g bis höchstens 5 g pro Tag betragen, beispielsweise etwa 4,25 g bis 4,75 g pro Tag.

Alle hierin beschriebenen Merkmale (einschließlich aller beigefügten Ansprüche, Zusammenfassungen und 5 Zeichnungen) und/oder alle Schritte einer so offenbarten Methode können kombiniert werden mit alle oben genannten Aspekte in beliebiger Kombination, außer Kombinationen, bei denen sich zumindest einige dieser Merkmale und/oder Schritte gegenseitig ausschließen.

Beispiele

10 Die vorliegende Offenlegung wird nun im Folgenden näher erläutert.

Beispiele, die den Nutzen von Acetyllecucin oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz davon bei der Verbesserung der Motilität und der kognitiven Funktion, beispielsweise bei älteren Menschen, belegen.

15 Beispiel 1 Subjekt

Das

Subjekt ist ein 90-jähriger Mann und pensionierter Arzt ohne Anzeichen von Demenz.

Er leidet seit fünf Jahren unter fortschreitendem Handlungsdefizit ohne extrapyramidale oder zerebelläre Symptome. Er hat eine unvollständige Erregung erfahren.

20 Wachheit in den letzten zwei Jahren, hat aber normale Schlafmuster. Er hatte Polio in seinem Er ist in den Zwanzigern und leidet an Symptomen des Post-Polio-Syndroms, darunter teilweise Stimmbandlähmung, Muskelschwäche und Wirbelsäulenfehlstellung. Er führt ein unabhängiges, aktives Leben, liest viel und nutzt einen Laptop, um mit der Familie zu kommunizieren. Zum Zeitpunkt dieser Studie waren seine einzigen Medikamente Augentropfen gegen Glaukom.

25

Erstbehandlung

Behandlungsprotokoll

Die Behandlung mit Acetyl-DL-Leucin (Tanganil®) wurde begonnen, weil der Patient

litt unter Gleichgewichts- und Gangstörungen. Er begann eine einmonatige Behandlung mit neun

30 500-mg-Tabletten, die er dreimal täglich (TID) zu den Mahlzeiten einnahm, d. h. eine tägliche Gesamtdosis von 4,5 g.

Messung der Mobilität Die

Bewegungsfähigkeit der Testperson wurde im Rahmen eines „Steh-auf-und-Geh-Tests“ zu Hause gemessen.

35 Bei diesem Test stand der Proband ohne Hilfe von seinem Stuhl auf und ging die Länge des von seinem Wohnbereich bis zu seiner Küche. Dies geschah an sieben aufeinanderfolgenden Tagen vor

Behandlung und an den nächsten sieben aufeinander folgenden Tagen nach der Behandlung mit Tanganil® gestartet.

Ergebnisse

5 Nach 7-10 Tagen Behandlung war die Versuchsperson sicherer beim Gehen aufgrund verbesserter Gleichgewicht. In einem „Aufsteh- und Gehetest“ zu Hause wurde die durchschnittliche Zeit gemessen, die die Versuchsperson benötigte, um ohne Hilfe von ihrem Stuhl aufzustehen und den ganzen Wohnbereich bis zur Küche zu gehen, bevor sie Tanganil®-Behandlung betrug 40 ± 3 Sekunden. Die durchschnittliche Zeit für diese einmalige Behandlungsbeginn betrug 30 ± 2 Sekunden. Das Subjekt war durchweg 25 % schneller 10 als vor der Behandlung. Er hatte Probleme, ins Bett und wieder heraus zu kommen, und das löste sich gleichzeitig.

Nach 2-3 Wochen Behandlung beschrieb der Patient, dass er beim Aufwachen plötzlich völlig wach war und dass sein Geist klarer geworden war. Seine Familie bemerkte eine deutliche Verbesserung seines 15 kognitive Funktion, räumliches Vorstellungsvermögen und allgemeines Verhalten. Er konnte navigieren seiner Umgebung, ohne die Verwirrung, die vor der Behandlung offensichtlich war. Sein Haus hat zum Beispiel zahlreiche Türen und vor der Behandlung hatte er oft anzuhalten und zweimal zu überlegen, welche Tür man öffnen muss, um in einen bestimmten Raum zu gelangen. Nach der Behandlung ließen diese nach, was unter anderem auf eine Verbesserung des Gedächtnisses hindeutete.

20

Nach einem Monat hörte der Proband auf, Acetyl-DL-Leucin einzunehmen. Sein Gleichgewicht blieb zwei Wochen lang gut und verschlechterte sich dann, während seine kognitiven Fähigkeiten im Laufe eines Monats allmählich auf den Zustand vor der Behandlung zurückgingen. Der „Get Up and Go“-Test war ebenfalls ähnlich wie sein Leistungsniveau vor der Behandlung.

25

Zweite Behandlung

Behandlungsprotokoll

Anschließend begann die gleiche Person einen weiteren Behandlungsmonat, d. h. eine weitere einmonatige Kur mit neun 500-mg-Kapseln, die dreimal täglich zu den Mahlzeiten eingenommen wurden (Gesamttagessdosis von 4,5 g).

30

Ergebnisse

Die Verbesserungen, die die Versuchsperson bereits im ersten Behandlungsmonat bemerkte, zurückgegeben.

35

Weitere Behandlung

Behandlungsprotokoll

Die Person erhält nun weiterhin Acetyl-DL-Leucin (Tanganil®) in einer Dosis von 4,5yg pro Tag.

Ergebnisse

5 Die Verbesserungen, die das Subjekt im ersten und zweiten Monat der Behandlung bemerkt hatte, haben sich fortgesetzt.

Die Verwirrung, die vor der Behandlung offensichtlich war, ist jetzt völlig abwesend.

Er hatte in den letzten 18 Monaten keinerlei Nebenwirkungen.

10

Schlussfolgerungen

Der Patient und seine Familie sind sich einig, dass die Behandlung mit Acetyl-DL-Leucin zu einer deutlichen Verbesserung mehrerer neurologischer Systeme, insbesondere der Beweglichkeit und der kognitiven Funktionen, geführt und seine Lebensqualität deutlich verbessert hat.

15

Beispiel 2: Der

Patient ist 75 Jahre alt und leidet an Gleichgewichtsstörungen/senilen Gangstörungen sowie eingeschränkter räumlicher Orientierung (nicht-vertiginöser Schwindel), was zu Rückwärtsstürzen führt. Darüber hinaus weist der Patient ein sehr diskretes symmetrisches hypokinetisch -rigides Syndrom auf.

20 Bei der Versuchsperson wurde 2016 eine Gleichgewichtsstörung diagnostiziert. Datscan wurde grenzwertig pathologisch (d. h. Verringerung der Dopaminrezeptoren, was auf eine mögliche Parkinson-Krankheit hinweist), jedoch wurde während der Behandlung mit L-Dopa keine Verbesserung beobachtet. Ein MRT des Probanden zeigte unspezifische Läsionen der weißen Substanz und eine leichte Atrophie des rechten Motokortex.

25

Tag 0: Der Patient wurde mit einer Behandlung mit Acetyl-DL-Leucin 3 Gramm pro Tag während der ersten Woche, danach 5 Gramm pro Tag.

Tag 14: Der Patient wurde anschließend erneut untersucht. Es wurde eine Besserung der Schwindelsymptome sowie eine deutliche Verringerung der Sturzhäufigkeit festgestellt. Es wurde keine Veränderung des

30 hypokinetisch -rigiden Syndroms berichtet.

Tag 56: Die Behandlung wurde unterbrochen.

Tag 62: Der Patient wurde erneut untersucht. Zwei Tage nach Absetzen der Behandlung berichtete er von verstärkten Schwindelsymptomen (er bemerkte das Gefühl, betrunken zu sein).

35

Die Studie wird fortgesetzt und die Versuchsperson nimmt ihre kontinuierliche Behandlung wieder auf.

Beispiel 3

Bei einem 86-jährigen männlichen Patienten wurde eine leichte, langsam fortschreitende Haltungsstörung diagnostiziert.

Gleichgewichtsstörungen und Gangstörungen vor fünf Jahren. Dies wurde als Gefühl wie ein Seemann beschrieben
5 auf einem Schiff beim Gehen. Von Zeit zu Zeit musste das Subjekt einen Stock benutzen. Das Subjekt
hatte keine Symptome beim Sitzen oder Liegen. Die Person leidet außerdem an Vorhofflimmern und hat beidseitig
Hüftprothesen.

Die klinische Untersuchung der Versuchsperson ergab eine Verlangsamung des Gangs mit verstärktem Körperschwanken.

10 Es gab Hinweise auf eine leichte Polyneuropathie . Es gab keine Hinweise auf eine vestibuläre, okulomotorische
oder zerebelläre Funktionsstörung.

Laboruntersuchungen des Vestibularapparates waren normal. Die Posturographie zeigte

erhöhtes Schwanken des Körpers. Die Ganganalyse ergab kleine Schritte und eine verringerte Gehgeschwindigkeit.

15 Die MRT des Gehirns war normal.

Der Patient wurde eine Woche lang in drei getrennten Dosen über den Tag verteilt mit Tanganil® 500 mg behandelt – 1 g
nach dem Aufwachen, 1 g vor dem Mittagessen und 1 g vor dem Abendessen, gefolgt von 2 g nach dem Aufwachen, 1,5
g vor dem Mittagessen und 1,5 g vor dem Abendessen.

20

Die Rückmeldung des Ehepartners der Versuchsperson 22 Tage nach Beginn der Behandlung mit Acetyl-Leucin zeigte eine
deutliche Verringerung von Schwindel und Gleichgewichtsstörungen sowie eine deutliche Verbesserung des
Ganges. Die Besserung begann Berichten zufolge in der zweiten Woche der
Behandlung. Das Medikament wurde gut vertragen.

25

Weitere Tests waren bisher nicht möglich, da die Person an einer anderen Erkrankung (Grippe) litt, die Behandlung wird
jedoch fortgesetzt.

Abschluss

30 Ehepartner und Patient berichteten von einer Verbesserung des Gangs sowie einer Verringerung von Schwindel und
Gleichgewichtsstörungen.

Beispiel 4

Ein 89-jähriger männlicher Patient litt seit drei Jahren unter Gangstörungen und Haltungproblemen. Im Sitzen und Liegen

35 traten keine Symptome auf. Der Verlauf der Symptome

war langsam progredient. Der Patient hatte beidseitige Hörprobleme, ansonsten war die Krankengeschichte unauffällig.

Die klinische Untersuchung des Patienten ergab eine Verlangsamung des Gehens mit verstärktem Körperschwanken *beim* Stehen mit geschlossenen Augen. Es gab keine Hinweise auf vestibuläre, okuläre motorische oder zerebelläre Funktionsstörung.

Laboruntersuchungen des Vestibularsystems (mittels Video-Kopfimpulstest, kalorischer Spülung, vestibulär evozierten myogenen Potentialen) waren normal.

10

Der Gang des Patienten wurde per Video aufgezeichnet und quantitativ analysiert (Ergebnisse sind in Tabelle 1 aufgeführt).

Eine MRT des Gehirns des Patienten zeigte eine leichte subkortikale vaskuläre Enzephalopathie.

15

Der Patient wurde dann mit Tanganil® (500 mg) in 3 getrennten <Losen über den Tag verteilt behandelt - 1 g nach dem Aufwachen, 1 g vor dem Mittagessen und 1 g vor dem Abendessen für eine Woche, gefolgt von 2 g nach dem Aufwachen, 1,5 g vor dem Mittagessen und 1,5 g vor dem Abend Mahlzeit.

20

Bei einer Nachuntersuchung 3 Wochen nach Beginn der Acetylleucin-Behandlung berichteten der Patient und seine Tochter, dass sich sein Gang und sein Gleichgewichtsverlust deutlich verbessert hätten. Er konnte viel leichter und schneller aufstehen. Er berichtete auch, dass ihm das Treppensteigen viel leichter falle.

Videoanalysen zeigen, dass der Patient nun sogar laufen kann. Die Medikamente waren sehr gut verträglich.

25

Abschluss

Verbesserung des Ganges, Verringerung von Schwindel und Gleichgewichtsstörungen während der Behandlung mit Tanganil® wurde vom Patienten und seiner Tochter angegeben und zusätzlich durch Ganganalyse und Video dokumentiert. Das Medikament wurde ebenfalls gut vertragen.

30

Die Ergebnisse der quantitativen Ganganalyse vor und nach der Behandlung sind:

35

Tabelle 1

| | Vor der Behandlung | Nach 3 Wochen Behandlung 96 | Standardwert (± SD) |
|--|-----------------------|-----------------------------------|------------------------|
| Natürliche Gehgeschwindigkeit (cm/sec) | 88 | | 88,03 (25,96) |
| Maximale Gehgeschwindigkeit (cm/sec) | 141 | 157 | 120,79 (31,17) |
| Trittfrequenz (Schritte/Minute) | 92 | 100 | 102,89 (4,12) |
| Spreizweite (Abstand zwischen der Fersenmitte des einen Fußabdrucks bis zur Bewegungslinie des anderen Fußes) (cm) | 9.3 | 8.1 | 11, 79 (3,53) |
| Schrittzukluslänge (Abstand zwischen zwei aufeinanderfolgenden Kontakten eines Fußes mit dem Boden) | 116 | 116 | 102,80 (28,51) |
| (cm) % der Zeit von zwei Perioden im Gangzyklus, in denen beide Füße gleichzeitig mit dem Boden in Kontakt sind | 27.2 | 25,5 | 24,33 (2,77) |
| Variationskoeffizient (CV) der Schrittzeit: CV = (Standardabweichung/Mittelwert) x 100 | 1.6 | 1.8 | 3,25 (1,13) |

Zusammenfassend kam es bei der Behandlung mit Acetyl-Leucin zu

- 5 einer Steigerung der selbstgewählten Gehgeschwindigkeit von 88 auf 96 cm/
sec, einer Steigerung der maximalen Gehgeschwindigkeit von 141 auf 157 cm/sec
und einer Steigerung der sogenannten Kadenz (Schritte pro Minute) von 92 auf **100**.

Insgesamt wurde eine signifikante Verbesserung durch diese quantitativen
Maßnahmen.

10

Beispiel 5

Ein 77-jähriger Patient litt seit mehr als fünf Jahren an einer progressiven Gangstörung mit kleinen
Schritten und Problemen beim Gangbeginn. Die MRT zeigte eine subkortikale vaskuläre Enzephalopathie
(aufgrund einer jahrelangen arteriellen Hypertonie). Datscan

- 15 zeigte eine leichte Reduktion der Dopaminrezeptoren. Es wurde keine Verbesserung beobachtet
während der Behandlung mit L-Dopa.

Tag 0: Der Patient berichtete von vier Stürzen in den letzten drei Monaten und sein Ehepartner berichtete von
leichten kognitiven Beeinträchtigungen beim Patienten. Die Diagnose wurde bestätigt
20 mit starker Verminderung der Gehgeschwindigkeit und Beeinträchtigung des Gangbeginns.

Die quantitative Ganganalyse mit dem „gait-rite“ zeigte eine signifikante Reduktion der maximalen Gehgeschwindigkeit (84 cm/sec) und selbst gewählte Gehgeschwindigkeit (55 cm/sec).

Der Patient wurde zwei Wochen lang täglich mit 3 Gramm Acetyl-DL-Leucin behandelt. Der Patient und seine
5 Ehefrau berichteten von einer deutlichen Verbesserung seines Gangs.

Anschließend wurde die Medikation bei einer Verschlechterung der Symptome abgesetzt.

Tag 28: Bei der erneuten Untersuchung wurde eine Gangstörung festgestellt, die per Video dokumentiert wurde.
10 Die Behandlung mit 3 Gramm Acetyl-DL-Leucin pro Tag wurde erneut begonnen.

Tag 42: Bei einer erneuten Untersuchung berichtete der Ehepartner der Versuchsperson von einer dramatischen
Verbesserung mit Auswirkungen auf Funktionsfähigkeit und Lebensqualität. Der Ehepartner berichtete, dass
der Gang des Patienten sogar besser war als vor zwei Jahren. Es wurden keine weiteren Stürze
15 gemeldet.

Die klinische Untersuchung ergab eine deutliche Verbesserung des Ganges und des Gleichgewichts, der Patient
war nun sogar in der Lage zu laufen (videodokumentiert).

20 Die quantitative Ganganalyse zeigte eine Steigerung der maximalen Gehgeschwindigkeit von 84 cm/sec auf 130
cm/sec (Laufen nicht quantifiziert) und der selbst gewählten Gehgeschwindigkeit von 55 cm/sec auf 62 cm/sec.

Das Subjekt wird nun kontinuierlich behandelt und weiter verfolgt
25 Prüfungen geplant.

Beispiel 6

Bei einem 59-jährigen männlichen Patienten wurde ein Haltungsdefizit mit gelegentlichen Stürzen und Stolpern
(mit einer Häufigkeit von 2-3 pro Monat) diagnostiziert. Seine Hauptbeschwerden waren
30 haben Probleme beim Treppensteigen und Treppensteigen, sowie Probleme beim Gehen auf
unebenem Boden. Der Patient berichtete von keiner Tendenz, in eine bestimmte Richtung zu fallen. Der
Patient beklagte sich auch über einen langsam fortschreitenden kognitiven Abbau, insbesondere in Bezug auf
sein Gedächtnis und seine kognitive Flexibilität. Seine Familienmitglieder bemerkten Perseveranz und
gelegentliche Unklarheiten in der Kommunikation mit ihm. In Bezug auf seine
35 Komorbiditäten, bei ihm wurde zuvor ein insulinpflichtiger Diabetes mellitus diagnostiziert,
und mit Thyroxin-substituierter Hypothyreose .

Der Patient wurde mittels der folgenden klinischen Bewertungen klinisch untersucht: maximale Gehstrecke, zeitgesteuerter Up-and-Go-Test, Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA).

5

Der Patient wurde auch nach 1 Monat der Therapie mit Tanganil® 500 mg (2 g nach dem Aufwachen, 1,5 g vor dem Mittagessen und 1,5 g vor dem

Abendessen). Das Medikament wurde 30 Minuten vor der Mahlzeit eingenommen oder mindestens 2 Stunden nach dem Essen.

10

Ausgangssituation (vor Beginn der Behandlung): Maximale Gehstrecke bis zum Patient konnte wegen Müdigkeit nicht mehr gehen, war 1 km. Der Stand-Up-and-Go-Test ergab 25-4 Sek. SARA ergab 6,5/ 40. Die klinische Untersuchung ergab eine akzentuierte Haltungsungleichgewicht, mit absichtlichem Tremor und Dysmetrie beidseitig. Stand mit Füßen

15 zusammen war mit verstärktem omnidirektionalem Schwanken möglich, was besonders

ausgeprägt in der dorsoventralen und anteroposterioren Achse. Tandem-Stand und -Gang konnten aufgrund eines erhöhten Sturzrisikos nicht durchgeführt werden. Durchschnittlicher 8-Meter-Gehtest betrug 6,5 Sekunden. Die Stimmgabeluntersuchung zeigte eine verminderte Propriozeption auf der Innenknöchel beidseitig.

20

Während der Behandlung mit Tanganil® (2 g nach dem Aufwachen, 1,5 g vor dem Mittagessen und 1,5 g vor zum Abendessen) für einen Monat wurden folgende Bewertungen vorgenommen:

Objektive Messungen: Die maximale Gehstrecke wurde auf 1,5 km erhöht. Der Stand auf 25 und los Test mit Medikamenten ergab 21,2 Sekunden. SARA ergab 2/ 40. Die Schwankung zuvor erlebte, wurde sichtlich ruhiger. Stand mit geschlossenen Füßen sowie Tandemstand und Gang waren mit verstärktem Schwanken in alle Richtungen möglich. Der durchschnittliche 8-Meter-Gehtest ergab 4,4 Sekunden.

30 Subjektive Messungen: Der Patient hatte mehr Energie, war beweglicher und interaktiv, insbesondere nach der Morgendosis. Da der Patient gerne in seinem Haus und Garten bastelte, beschrieb er, dass er mehr Antrieb zu diesen Aktivitäten hatte, war viel schneller und effizienter in seinem Alltag. Seine Familienmitglieder bemerkten, dass er in seiner Kommunikation kohärenter ist und sich auch seine exekutiven Funktionen verbesserten. Er war subjektiv
35 haltungsstabiler, sowohl beim Gehen als auch beim Treppensteigen.

und die Treppe hinunter. Er musste sich nicht an den Seitengittern festhalten, um sich zu stabilisieren.

Darüber hinaus verzeichnete er während des einmonatigen Therapiezeitraums keinen einzigen Sturz.

Nebenwirkungen: Bei der Dosierung von 2 g/1,5 g/1,5 g pro Tag wurde Schläfrigkeit beobachtet.

5 Die Dosierung wurde auf 1 g nach dem Aufwachen, 1 g vor dem Mittagessen und 1 g vor dem Abendessen, täglich nach 1 Monat der Behandlung. Dies führte zum Verschwinden dieser Nebenwirkungssymptome.

Aktueller Stand: Die oben genannten Verbesserungen blieben auf der unteren

10- Dosen-Medikament (1 g/1 g/1 g) über 4 Monate. Die Nebenwirkungen sind nicht zurückgekehrt.

Die Sturzhäufigkeit liegt aktuell bei 0-1/Monat.

Beispiel 7

Thema

15 Bei dem Probanden handelt es sich um einen 66-jährigen Mann ohne erkennbare Beeinträchtigung der kognitiven Fähigkeiten oder Bewegung/Gleichgewicht.

Studiendesign

Die Reaktionsgeschwindigkeit und Wachsamkeit des Probanden wurde mithilfe der Mind Metrics App bewertet.

20 (Psychomotorische Wachsamkeitsaufgabe, 10 Versuche pro Test). Die Psychomotorische Wachsamkeitsaufgabe (PVT) ist eine Aufgabe, bei der die Aufmerksamkeit auf sich selbst und die Reaktionszeit gemessen werden. Dabei wird die Geschwindigkeit gemessen, mit der die Versuchspersonen auf einen visuellen Reiz reagieren. Die Versuchsperson muss einen Bildschirm beobachten und so schnell wie möglich auf den Bildschirm drücken, wenn ein visueller Reiz erscheint. Der visuelle Reiz verschwindet und erscheint dann (in unregelmäßigen Zeitabständen) 10 Mal im Laufe der 25 Reaktionszeiten. Die Testperson berührt den Bildschirm bei jedem Wiederauftauchen so schnell wie möglich. Die Testleistung wird anhand des Durchschnitts der 10 Reaktionszeiten quantifiziert.

Die Tests wurden täglich unter vergleichbaren Bedingungen durchgeführt. Die Testperson wurde 2 Wochen vor der Einnahme von Acetyl-Leucin untersucht, was den Basiszeitraum darstellt.

30 Ab Tag 15 nahm der Proband 5 g Acetyl-DL-Leucin (Tanganil® 500 mg, Pierre Fabre) täglich. Das Medikament wurde mindestens 2 Stunden nach und 30 Minuten vor dem Essen eingenommen. Die tägliche Dosis von 5 g wurde in 3 getrennten <Verlusten über den Tag verteilt eingenommen - 2 g nach Aufwachen, 1,5 g vor dem Mittagessen und 1,5 g vor dem Abendessen.

35 Die täglichen Behandlungen und Untersuchungen wurden 4 Wochen lang fortgesetzt. Anschließend begann die Versuchsperson eine 2 12-wöchige Auswaschphase.

Aufgrund der berichteten Verbesserung des Gleichgewichts während der Behandlung haben wir die Fähigkeit zum Gleichgewicht am Ende der Behandlungsperiode und am Ende der Auswaschphase gemessen. Diese Bewertung

Die Versuchsperson musste die Augen schließen und den nicht-dominanten Fuß etwa 15 cm anheben.

- 5 vom Boden abgehoben. Anschließend wurde die Zeit gemessen, um zu sehen, wie lange die Versuchsperson aufrecht und ohne nennenswertes Wackeln stehen bleiben konnte. Dieser Vorgang wurde dreimal wiederholt und die Durchschnittswerte berechnet.

Subjektive Messungen

- 10 Die Versuchsperson berichtete von einer Verbesserung der allgemeinen Wachsamkeit und einer Verkürzung der Zeit erforderlich, um vom Schlafen zum völligen Wachsein zu gelangen. Er bemerkte auch eine Verbesserung seiner Gleichgewicht.

Objektive Messungen

- 15 Die Behandlung mit 5 g/Tag Acetyl-DL-Leucin war verbunden mit einer signifikanten Verbesserung der Leistung bei der psychomotorischen Wachsamkeitsaufgabe im Vergleich zum Basiszeitraum (0-444 ms vs. 0,307 ms, $p < 0,0001$) (Abbildung 1A). Mit Beginn der Behandlung am Tag 15 begann sich die Testleistung zu verbessern und erreichte einen neuen, niedrigeren Basiswert, der vom 19. Tag bis zum Ende der Behandlungsperiode aufrechterhalten (Abbildung 1B). Nach
- 20 Beginn der Auswaschphase gab es einen deutlichen Rückgang der Testleistung (Abbildung 1B), obwohl dies nicht signifikant von der Behandlungsdauer (0,307 ms) unterschied (Behandlung) vs. 0,3224 ms (Auswaschphase), $p = 0,4747$). Die Testleistung während der Auswaschphase war ebenfalls signifikant besser als in der Basisphase (0,322 ms (Auswaschphase) vs. 0-444 ms (Basislinie), $p < 0,0001$).

25

Am letzten Tag des Behandlungszeitraums wurde das Gleichgewicht beurteilt. Die Versuchsperson konnte 7,27 Sekunden lang das Gleichgewicht halten (Durchschnitt aus 3 Tests). Dieser Test wurde am Ende der Auswaschphase wiederholt. Die Zeit, in der die Versuchsperson das Gleichgewicht halten konnte, verringerte sich auf **4,01** Sekunden (Durchschnitt aus 3 Tests).

30

Unerwünschte Ereignisse

Der Patient berichtete, dass er während der ersten Woche der Einnahme des Medikaments einmal leichten Schwindel/ Benommenheit verspürt habe. Der Patient reduzierte die Tagesdosis nur für einen Tag von 5 g auf 3 g und berichtete, dass der Schwindel/Benommenheit nachließ. Am nächsten Tag wurde die Tagesdosis wieder auf 5 g erhöht. Sie blieb für den Rest des 4-wöchigen Behandlungszeitraums auf diesem Niveau, ohne dass Schwindel oder Benommenheit erneut auftraten.

35

Beispiel 8

Thema

Bei dem Probanden handelt es sich um einen 29-jährigen Mann ohne erkennbare Beeinträchtigung der kognitiven Fähigkeiten oder 5 Bewegung/Gleichgewicht.

Studiendesign

Die Reaktionsgeschwindigkeit und Wachsamkeit der Probanden wurde mithilfe der Mind Metrics App (Psychomotor Vigilance Task, 10 Versuche pro Test) beurteilt. Die Tests wurden täglich unter 10 vergleichbare Bedingungen. Die Versuchsperson wurde 2 Wochen vor der Einnahme von Acetyl-Leucin, das den Basiszeitraum darstellt. Ab Tag 15 nahm der Proband täglich 5 g Acetyl-DL-Leucin (Tanganiil® 500 mg, Pierre Fabre) ein. Das Medikament wurde mindestens 2 Stunden nach und 30 Minuten vor dem Essen eingenommen. Die 5 g täglich wurden in 3 separaten Dosen über den Tag verteilt eingenommen – 2 g nach dem Aufwachen, 1,5 g vor dem Mittagessen und 1,5 g 15 Minuten vor dem Abendessen. Die täglichen Behandlungen und Untersuchungen wurden 4 Wochen lang fortgesetzt.

Anschließend begann für die Versuchsperson eine zweiwöchige Auswaschphase.

Subjektive Messungen Der

Proband berichtete über eine Verbesserung der allgemeinen Wachsamkeit. Er berichtete auch über eine Abnahme 20 in Angst, möglicherweise verbunden mit der Fähigkeit, mit einem klareren Kopf denken zu können. Er berichtete von keiner Unterschied im Gleichgewicht.

Objektive Messungen

Die Behandlung mit 5 g/Tag Acetyl-DL-Leucin war verbunden mit einer kleinen, aber statistisch 25 signifikante Verbesserung der Leistung bei der psychomotorischen Wachsamkeitsaufgabe im Vergleich zum Baseline-Zeitraum (0,3145 ms vs. 0,3032 ms, $p < 0,05$) (Abbildung 2A). Die Testleistung unterschied sich während des Auswaschzeitraums nicht signifikant von den Baseline- oder Behandlungswerten (0,3032 ms vs. 0,3145/0,3104 ms).

30 Nebenwirkungen

Keiner gemeldet.

Beispiel 9

Thema

35 Bei der Versuchsperson handelt es sich um eine 55-jährige Frau ohne erkennbare Beeinträchtigung der kognitiven Fähigkeiten oder Bewegung/Gleichgewicht.

Studiendesign

Die Reaktionsgeschwindigkeit und Wachsamkeit der Versuchspersonen wurde mithilfe der Mind Metrics App (Psychomotor Vigilance Task, 10 Versuche pro Test) beurteilt. Die Tests wurden täglich unter 5 vergleichbare Bedingungen. Die Versuchsperson wurde 2 Wochen vor der Einnahme von Acetyl-Leucin, das den Basiszeitraum darstellt. Ab Tag 15 nahm der Proband 5 g Acetyl-DL-Leucin (Tanganil® 500 mg, Pierre Fabre) täglich. Das Medikament wurde mindestens 2 Stunden nach und 30 Minuten vor dem Essen eingenommen. Die 5 g täglich wurden in 3 separaten Portionen über den Tag verteilt eingenommen - 2 g nach dem Aufwachen, 1,5 g vor dem Mittagessen und 1,5 g vor 10 zum Abendessen. Die täglichen Behandlungen und Untersuchungen wurden 4 Wochen lang fortgesetzt.

Anschließend begann für die Versuchsperson eine zweiwöchige Auswaschphase.

Die Gleichgewichtsfähigkeit wurde am Ende der Behandlungsperiode und am Ende der Auswaschphase. Bei dieser Beurteilung musste der Proband die Augen schließen und seinen 15 nicht-dominanten Fuß etwa 6 Zoll über den Boden heben. Anschließend wurde die Zeit gemessen, die der Proband sehen sollte wie lange sie aufrecht und ohne nennenswertes Wackeln stehen bleiben konnten. Dies wurde dreimal wiederholt und die Werte gemittelt.

Subjektive Messungen

20 Die Versuchsperson berichtete von einer Verkürzung der Zeit, die erforderlich ist, um vom Schlafen in den wach'. Der Behandlungszeitraum fiel mit einer Dienstreise zusammen, und ein Zeitunterschied von 8 Std.

Objektive Messungen

25 Die Behandlung mit 5 g/Tag Acetyl-DL-Leucin war nicht mit signifikanten Veränderungen der Leistung bei der psychomotorischen Wachsamkeitsaufgabe im Vergleich zum Basiszeitraum verbunden (0,2983 ms (Basiswert) vs. 0,3025 ms (Behandlung), p=5105) (Abbildung 3A). Die Testleistung unterschied sich während der Auswaschphase weder vom Basiswert noch vom On-Behandlungswerte (0,3053 ms vs. 0,2983/0,3025 ms). Beobachtung von

Die Ergebnisse der einzelnen 30 Tage aus der Baseline und der Behandlungsperiode lassen darauf schließen, dass die Werte während des Behandlungszeitraums relativ geringe Schwankungen aufweisen (Abbildung 3B).

Das Ausbleiben einer signifikanten Veränderung bei der Durchführung der psychomotorischen Wachsamkeitsaufgabe kann darauf zurückzuführen sein, dass die Versuchsperson eine relativ schnelle Grundreaktionsgeschwindigkeit aufweist.

Am letzten Tag des Behandlungszeitraums wurde das Gleichgewicht beurteilt. Die Versuchsperson konnte 12 Sekunden lang das Gleichgewicht halten (Durchschnittswert aus 3 Tests). Dieser Test wurde am Ende des Auswaschzeitraums wiederholt. Die Zeitspanne, in der die Versuchsperson das Gleichgewicht halten konnte, verringerte sich auf 8 Sekunden (Durchschnittswert aus 3 Tests).

5

Nebenwirkungen

Keiner gemeldet.

Beispiel 10 10Subjekt Das

Subjekt ist ein 50-jähriger Mann ohne erkennbare Beeinträchtigung seiner kognitiven Fähigkeiten oder seiner Bewegungsfähigkeit/des Gleichgewichts.

Studiendesign

15 Die Reaktionsgeschwindigkeit und Wachsamkeit des Probanden wurde mithilfe der Mind Metrics App beurteilt. (Psychomotorische Wachsamkeitsaufgabe, 10 Versuche pro Test). Die Tests wurden täglich unter vergleichbaren Bedingungen durchgeführt. Die Testperson wurde 1 Woche lang vor der Einnahme von Acetylleucin untersucht, was den Basiszeitraum darstellt.

20 Ab Tag 8 nahm der Proband täglich 5 g Acetyl-DL-Leucin (Tanganil® 500 mg, Pierre Fabre) ein. Das Medikament wurde mindestens 2 Stunden nach und 30 Minuten vor dem Essen eingenommen. Die tägliche Dosis von 5 g wurde in 3 separaten Dosen über den Tag verteilt eingenommen – 2 g nach dem Aufwachen, 1,5 g vor dem Mittagessen und 1,5 g vor dem Abendessen. Die täglichen Behandlungen und Untersuchungen wurden 2 Wochen lang fortgesetzt. Anschließend begann für den Probanden eine einwöchige Auswaschphase.

25

Subjektive Messungen: Die

Versuchsperson berichtete von keinem Unterschied zwischen der Einnahme und der Nichteinnahme des Medikaments.

Objektive Messungen Die

30 Behandlung mit 5 g/Tag Acetyl-DL-Leucin war mit einem kleinen, nicht statistisch signifikanten Rückgang der Leistung bei der psychomotorischen Wachsamkeitsaufgabe im Vergleich zum Basiszeitraum verbunden (0,3112 ms (Basiswert) vs. 0,3365 ms (Behandlung), p= 0,1545) (Abbildung 4A). Die Testleistung unterschied sich während der Auswaschphase nicht signifikant von den Basiswerten oder den Werten während der Behandlung (0,3129 ms vs. 0,3112/0,3365 ms

35 bzw. 40).

Das Ausbleiben einer signifikanten Veränderung bei der Durchführung der psychomotorischen Wachsamkeitsaufgabe kann darauf zurückzuführen sein, dass die Versuchsperson eine relativ schnelle Grundreaktionsgeschwindigkeit aufweist.

Nebenwirkungen

5 Keine gemeldet.

Beispiel 11.

Subjekt

Das Subjekt ist ein 53-jähriger Mann ohne erkennbare Beeinträchtigung der kognitiven Fähigkeiten oder

10 Bewegung/Gleichgewicht.

Studiendesign

Die Reaktionsgeschwindigkeit und Wachsamkeit der Probanden wurde mithilfe der Mind Metrics App (Psychomotor Vigilance Task, 10 Versuche pro Test) beurteilt. Die Tests wurden täglich unter 15 vergleichbare Bedingungen. Die Versuchsperson wurde 2 Wochen vor der Einnahme von Acetyl-Leucin, das den Basiszeitraum darstellt.

Ab Tag 15 nahm der Proband täglich 5 g Acetyl-DL-Leucin (Tanganil® 500 mg, Pierre Fabre) ein. Die Einnahme erfolgte mindestens 2 Stunden nach und 30 Minuten vor 20 Essen. Die tägliche Dosis von 5 g wurde in 3 getrennten <Verlusten über den Tag verteilt eingenommen - 2 g nach dem Aufwachen, 1,5 g vor dem Mittagessen und 1,5 g vor dem Abendessen. Tägliche Behandlungen und Die Untersuchungen wurden 4 Wochen lang fortgesetzt. Anschließend begann für die Versuchsperson eine 2 -wöchige Auswaschphase.

Wir maßen die Gleichgewichtsfähigkeit am Ende der Behandlungsperiode und am Ende der 25 Auswaschphase. Bei dieser Beurteilung musste die Versuchsperson die Augen schließen und ihren nicht-dominanten Fuß etwa 15 cm vom Boden abheben. Anschließend wurde die Zeit gemessen, um zu sehen, wie lange die Versuchsperson aufrecht und ohne nennenswertes Wackeln stehen bleiben konnte. Dies wurde dreimal wiederholt und die Werte gemittelt.

30 Subjektive Messungen

Die Testperson berichtete von einer Verbesserung ihrer allgemeinen Wachheit und einer Verkürzung der Zeit, die vom „Schlafen“ zum „völlig Wachsein“ benötigt wird.

Objektive Messungen

35 Die Behandlung mit 5 g/Tag Acetyl-DL-Leucin war mit statistisch signifikanten Verbesserungen der Leistung bei der psychomotorischen Wachsamkeitsaufgabe im Vergleich zum Ausgangswert verbunden

(0,3771 ms (Baseline) vs. 0,3385 ms (Behandlung), $p < 0,01$) (Abbildung sA). Die Testleistung zeigte einen statistisch signifikanten Rückgang während der Auswaschphase

(0,423 ms) im Verhältnis zu den Werten während der Behandlung (0,3385 ms, $p < 0,01$), unterschied sich jedoch nicht signifikant vom Ausgangswert (0,3771 ms, ns).

5

Am letzten Tag der Behandlungsperiode wurde das Gleichgewicht beurteilt. Die Versuchsperson konnte 7,9 Sekunden lang das Gleichgewicht halten (Durchschnitt aus 3 Tests). Dieser Test wurde am Ende der Auswaschperiode wiederholt. Die Zeit, in der die Versuchsperson das Gleichgewicht halten konnte, verringerte sich auf 3,1 Sekunden (Durchschnitt aus 3 Tests).

10

Nebenwirkungen

Keiner gemeldet.

Beispiel 12

15 Gegenstand

Bei der Testperson handelt es sich um eine 48-jährige Frau ohne erkennbare Beeinträchtigung ihrer kognitiven Fähigkeiten oder ihrer Bewegungsfähigkeit/ihrer Gleichgewichts.

Studiendesign

20 Die Reaktionsgeschwindigkeit und Wachsamkeit des Probanden wurde mithilfe der Mind Metrics App beurteilt.

(Psychomotorische Wachsamkeitsaufgabe, 10 Versuche pro Test). Die Tests wurden täglich unter vergleichbare Bedingungen. Die Testperson wurde 2 Wochen vor der Einnahme von Acetyl-Leucin untersucht, was den Basiszeitraum darstellt.

25 Ab Tag 15 nahm der Proband 5 g Acetyl-DL-Leucin (Tanganil® 500 mg,

Pierre Fabre) täglich. Das Medikament wurde mindestens 2 Stunden nach und 30 Minuten vor dem Essen eingenommen. Die 5 g täglich wurden in 3 separaten Dosen über den Tag verteilt eingenommen – 2 g nach dem Aufwachen, 1,5 g vor dem Mittagessen und 1,5 g vor dem Abendessen. Die täglichen Behandlungen und Untersuchungen wurden 4 Wochen lang fortgesetzt. Anschließend begann für die Versuchsperson eine 2-wöchige Auswaschphase.

30

Subjektive Messungen

Die Person gab an, sich weniger müde als sonst zu fühlen und weniger Zeit als üblich zu brauchen, um vom Schlaf zum völligen Wachsein zu gelangen.

35 Objektive Messungen

Die Behandlung mit 5 g/Tag Acetyl-DL-Leucin war mit statistisch signifikanten Verbesserungen der Leistung bei der psychomotorischen Wachsamkeitsaufgabe im Vergleich zum Basiszeitraum verbunden (0,3238 ms (Basiswert) vs. 0,2996 ms (Behandlung), $p < 0,001$) (Abbildung 6A). Die Testleistung zeigte während der Auswaschphase einen statistisch signifikanten Rückgang (0,3374 ms) im Vergleich zu den Werten während der Behandlung (0,2996 ms, $p < 0,001$), unterschied sich jedoch nicht signifikant vom Ausgangswert (0,3238 ms, ns).

Nebenwirkungen

Keiner gemeldet.

10

Zusammengenommen zeigen diese Beispiele, wie nützlich Acetyl-Leucin hinsichtlich Mobilität und kognitiver Funktion für eine Reihe von Personen, darunter auch ältere Menschen, ist. Dies ist vorteilhaft, da den Patienten derzeit nur wenige Therapiemöglichkeiten angeboten werden mit diesen sehr häufigen Zeichen und Symptomen des Alterns. Tabelle 2 fasst die Daten zusammen 15 aus den Beispielen 7-12. Wie man sehen kann, steigert Acetyl-Leucin die kognitive Funktion und/oder Mobilität. Darüber hinaus sind Personen mit hohen Grundreaktionszeiten zeigte den größten klinischen Nutzen.

| Alter | Geschlecht | Statistisch signifikante Verbesserung der PVT-Behandlungsleistung zur Behandlung? | Subjektiv Durchschnittliche Verbesserung | Baseline Reaktion Zeit (ms) | Durchschnittliche On-%-Reaktion Zeit | Änderung der Behandlung Reaktion Zeit | Details zur subjektiven Verbesserung | Nebenwirkungen |
|-------|------------|---|--|-----------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|---|--|
| 66 M | | Ja | Ja | 0,444 | 0,307 | -30.85585586 | Verbesserung der allgemeinen Wachsamkeit. Verkürzung der Zeit vom Einschlafen bis zum vollständigen Erwachen | Eine Episode mit leichtem Schwindelgefühl. |
| 29 M | | Ja | Ja | 0,3145 | 0,3032 | -3,593004769 | Verbesserung der allgemeinen Wachsamkeit. Verkürzung der Zeit vom Einschlafen bis zum vollständigen Wachsein. Verringerung der Angst und mögliche Verringerung der Häufigkeit depressiver Episoden. | N / A |
| 55 | F | NEIN | Ja | 0,2983 | 0,3025 | 1.407978545 | Verbesserung der allgemeinen Wachsamkeit. Verkürzung der Zeitspanne vom Einschlafen bis zum vollständigen Erwachen. | N / A |
| 50 M | | NEIN | NEIN | 0,3112 | 0,3365 | 8.129820051 | N / A | N / A |
| 53 M | | Ja | Ja | 0,3771 | 0,3385 | -10.236011668 | Verbesserung der allgemeinen Wachsamkeit. Verkürzung der Zeit vom Einschlafen bis zum vollständigen Erwachen | N / A |
| 48 | F | Ja | Ja | 0,3238 | 0,2996 | -7,473749228 | Verbesserung der allgemeinen Wachsamkeit. Verkürzung der Zeit vom Einschlafen bis zum vollständigen Erwachen | N / A |

Tabelle 2

Die vorliegende Offenlegung wird in den folgenden nummerierten Absätzen näher beschrieben:

1. Acetyl-Leucin oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon zur Verwendung in einem Methode zur Verbesserung der kognitiven Funktion, Mobilität oder kognitiven Funktion und Mobilität in 5 ein Thema.

2. Das Acetylleucin oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon zur Verwendung gemäß gemäß Absatz 1, wobei die Verwendung zur Behandlung einer altersbedingten Abnahme der kognitiven Funktion und/oder Mobilität.

10

3. Das Acetylleucin oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon zur Verwendung gemäß zu Absatz 1 oder 2, wobei das Subjekt eine Abnahme der kognitiven Funktion aufweist, verbunden mit dem Alter und/oder einer altersbedingten Mobilitätsstörung.

15 4. Das Acetylleucin oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon zur Verwendung gemäß auf einen der Absätze 1 bis 3, wobei es sich bei dem Subjekt um einen Menschen im Alter von 40 oder älter; 50 oder älter; 60 oder älter; 70 oder älter; 75 oder älter; 80 oder älter; 85 oder älter; 90 oder älter; oder 95 oder über.

20 5. Das Acetylleucin oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon zur Verwendung gemäß auf einen der Absätze 1 bis 4, wobei es sich bei der Versuchsperson um eine ältere Person handelt.

6. Das Acetylleucin oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon zur Verwendung gemäß zu einem der Absätze 1 bis 5, wobei die Verwendung in einem Verfahren zur Verbesserung der kognitiven 25 Funktion in diesem Fach.

7. Das Acetylleucin oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon zur Verwendung gemäß auf einen der Absätze 1 bis 5, wobei die Verwendung in einem Verfahren zur Verbesserung der Adellung des besagten Subjekts erfolgt.

30

8. Das Acetylleucin oder pharmazeutisch verträgliche Salz davon zur Verwendung gemäß auf einen der Absätze 1 bis 6, wobei die kognitive Funktion eine oder mehrere Funktionen ist, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wahrnehmung, Gedächtnis, Bildgebung, Bewusstsein besteht, Vernunft, Denken und Urteilsfähigkeit.

35

9. Acetyl-Leucin oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon zur Verwendung in einem Verfahren wie in einem der Absätze 1 bis 8 beschrieben, wobei das Acetylleucin in Racematform, in einem enantiomeren Überschuss des L-Enantiomers oder in einem enantiomeren Überschuss des D-Enantiomers.

5

10. Acetyl-Leucin oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon zur Verwendung in einem Verfahren wie in einem der Absätze 1–9 offenbart, wobei das Verfahren die Verabreichung von Acetylleucin in einer Menge zwischen 1,5 g und 10 g, beispielsweise zwischen 4 g und 10 g pro Tag umfasst.

10

11. Acetyl-Leucin oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon zur Verwendung in einem Verfahren wie in einem der Absätze 1 bis 9 beschrieben, wobei das Verfahren die Verabreichung von Acetylleucin in einer Menge von 500 mg bis 10 g pro Tag umfasst, für Beispielsweise im Bereich von 1 g bis 10 g, von 1,5 g bis 10 g, von 2 g bis 10 g, von 3 g bis 10 g, von 4 g bis 10 g, von 4,5 g bis 10 g, von 1 g bis 5 g, von 2 g bis 5 g, von 3 g bis 5 g oder von 4 g bis 5 g pro Tag, wahlweise als feste oder flüssige orale Verabreichungsform.

12. Acetyl-Leucin oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon zur Verwendung in einem Verfahren wie in Absatz 10 **beschrieben**, wobei das Verfahren die Verabreichung von 20 Der Acetyl-Leucin-Verlust liegt bei über 4 g bis höchstens 6 g pro Tag.

13. Acetyl-Leucin oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon zur Verwendung in einem Verfahren wie in einem der Absätze **10-12 beschrieben**, wobei das Verfahren umfasst Verabreichung des besagten <Verlusts über zwei oder mehr Verabreichungen hinweg.

25

14. Acetyl-Leucin oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon zur Verwendung in einem Verfahren wie in Absatz 13 beschrieben, wobei das Verfahren die Verabreichung von sagte <Verluste über drei Regierungen hinweg.

30 15. Acetyl-Leucin oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon zur Verwendung in einem Verfahren wie in einem der Absätze **1 bis 14 beschrieben**, wobei das Verfahren umfasst Verabreichung von Acetyl-Leucin über eine Behandlungsdauer von zwei Wochen oder mehr.

35 16. Acetyl-Leucin oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon zur Verwendung in einem Verfahren wie in Absatz 15 beschrieben, wobei das Verfahren die Verabreichung der Acetyl-Leucin bei einer Behandlungsdauer von sieben Wochen oder mehr.

17. Acetyl-Leucin oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon zur Verwendung in einem Verfahren wie in einem der Absätze 1 bis 16 beschrieben, wobei das Verfahren die Verabreichung von Acetylleucin in einer Menge zwischen 4,5 g und 10 g pro Tag umfasst, eingenommen
5 verteilt auf drei Gaben pro Tag, bei einer Behandlungsdauer von zwei Monaten oder mehr.
18. Acetyl-Leucin oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon zur Verwendung in einem Verfahren wie in einem der Absätze 1 bis 16 beschrieben, wobei das Verfahren die Verabreichung von Acetylleucin in einer Menge von 4,5 g bis 10 g pro Tag umfasst, eingenommen
10 verteilt auf drei Gaben pro Tag bei einer Behandlungsdauer von zwei Monaten oder mehr,
Beispielsweise kann Acetyl-Leucin in einer Menge von mehr als 4 g bis höchstens 5 g pro Tag verabreicht werden, verteilt auf drei Gaben pro Tag, zur Behandlung mit einer Dauer von sechs Monaten oder mehr.
- 15 19. Acetyl-Leucin oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon zur Verwendung in einem Verfahren gemäß einem der Absätze 1–18, wobei es sich bei dem Subjekt um ein gut betagtes Subjekt handelt.
- 20 20. Acetyl-Leucin oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon zur Verwendung in einem Verfahren wie in Abschnitt 19 beschrieben, wobei das Subjekt weder unter Schwindel noch unter einer neurologischen oder neurodegenerativen Krankheit, Störung oder Erkrankung leidet.
21. Acetyl-Leucin oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon zur Verwendung bei der Reduzierung die Zeit vom Schlafen bis zum vollständigen Wachsein.
25
22. Acetyl-Leucin oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon zur Verbesserung Gleichgewichtsstörungen bei einem Patienten, z. B. wenn der Patient unter Gleichgewichtsstörungen leidet, Altern.
- 30 23. Acetyl-Leucin oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon zur Verwendung bei der Behandlung Gleichgewichtsstörung im Zusammenhang mit dem Alter.
24. Acetyl-Leucin oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon zur Verwendung bei der Steigerung Stabilität des Patienten, beispielsweise beim Stehen und/oder Gehen, beispielsweise wenn der Bei 35 Personen ist mit dem Alter eine verminderte Stabilität zu beobachten.

25. Acetyl-Leucin oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon zur Verwendung bei der Reduzierung Unsicherheit beim Gehen, z. B. wenn das Subjekt eine erhöhte mit dem Alter verbundene Unstetigkeit.
- 5 26. Acetyl-Leucin oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon zur Verbesserung Gangbild der Person, beispielsweise wenn die Person eine altersbedingte Gangbeeinträchtigung hat.
27. Acetyl-Leucin oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon zur Verwendung gemäß Absatz 26, wobei die Verwendung die Gehgeschwindigkeit und/oder Trittfrequenz bei dem Subjekt erhöht.
- 10 28. Acetyl-Leucin oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon zur Verwendung in Verhinderung oder Verringerung von Stürzen bei einer Person, beispielsweise bei einer altersbedingten Sturzneigung.
- 15 29.** Acetyl-Leucin oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon zur Verwendung bei der Steigerung Reaktionsgeschwindigkeit, beispielsweise zur Erhöhung der Geschwindigkeit, mit der ein Subjekt auf eine visueller Reiz, bei dem beispielsweise die Reaktionsgeschwindigkeit des Probanden abnimmt mit dem Altern verbunden.

Verweise

- (1) Vibert N, Vidal PP. In vitro-Effekte von Acetyl-DL-Leucin (Tanganil) auf Zentrale Vestibularisneuronen und vestibulo-okuläre Netzwerke des Meerschweinchens. Eur J Neurosci 2001 Februar;13(4):735-48.
- (2) Ferber-Viart C, Dubreuil C, Vidal PP. Auswirkungen von Acetyl-DL-Leucin in Vestibularpatienten: eine klinische Studie nach Neurotomie und Labyrinthektomie. Audiol Neurootol 2009;14(1):17-25.
- 10 (3) Zwergal A, Schlichtiger J, Xiong G, Beck R, Gunther L, Schniepp R et al. Sequentielle [F]FDG-MikroPET-Ganzhirnbildgebung der zentralen vestibulären Kompensation: ein Modell der durch Deafferenzierung induzierten Hirnplastizität. Brain Struct Funct 2014, 1. Oktober.
- 15 (4) Gunther L, Beck R, Xiong G, Potschka H, Jahn K, Bartenstein P et al. N-Acetyl-L-Leucin beschleunigt die vestibuläre Kompensation nach einseitiger Labyrinthektomie durch Wirkung im Kleinhirn und Thalamus. PLoS One 2015;10(3):eo120891.
- (5) Strupp M, Teufel J, Habs M, Feuerecker R, Muth C, van de Warrenburg BP et al. Auswirkungen von Acetyl-DL-Leucin bei Patienten mit zerebellärer Ataxie: eine Fallserie. J Neurol 2013 Oktober;260(10):2556-61.
- 20 (6) Pelz JO, Fricke C, Saur D, Classen J. Failure to affirm benefit of acetyl-DL-Leucin bei degenerativer zerebellärer Ataxie: eine Fallserie. J Neurol 2015 25. Mai;262(5):1373-5.
- (7) Bremova T, Malinova V, Amraoui Y, Mengel E, Reinke J, Kolnikova M et al. Acetyl-dl-leucin bei Niemann-Pick Typ C: Eine Fallserie. Neurologie 2015 Oktober 20;85(16):1368-75.
- 30 (8) Becker-Bense S, Feuerecker, R, Xiong G, Feil K, Bartenstein P, Strupp M, Dieterich M. FDG-PET bei Patienten mit zerebellärer Ataxie unter vs. ohne Behandlung mit Acetyl-DL-Leucin. Abstract EAN 2015.
- 35 (9) Smith R. Validierung und Zuverlässigkeit der Elderly Mobility Scale. Physiotherapie 1994;80(11):744-7.

Ansprüche

1. Acetyl-Leucin oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon zur Verwendung in einem Methode zur Verbesserung der kognitiven Funktion, Mobilität oder kognitiven Funktion und Mobilität in 5 ein älteres Subjekt.

2. Das Acetylleucin oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon zur Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei die Verwendung in einem Verfahren zur Verbesserung der kognitiven Funktion in Thema.

10

3. Das Acetylleucin oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon zur Verwendung gemäß gemäß Anspruch 1, wobei die Verwendung in einem Verfahren zur Verbesserung der Mobilität des Subjekts erfolgt.

4. Das Acetylleucin oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon zur Verwendung gemäß 15 Anspruch 1 oder 2, wobei die kognitive Funktion eine oder mehrere aus der Gruppe ausgewählt ist bestehend aus Wahrnehmung, Gedächtnis, Bildgebung, Bewusstsein, Urteilsvermögen, Denken und Urteilsfähigkeit.

5. Das Acetylleucin oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon zur Verwendung gemäß 20 zu jedem vorhergehenden Anspruch, wobei die Verwendung in der Behandlung einer altersbedingten Abnahme der kognitive Funktion und/oder Mobilität.

6. Das Acetylleucin oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon zur Verwendung gemäß zu einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Subjekt eine Abnahme der kognitiven Funktion hat 25 altersbedingte Mobilitätsstörung und/oder altersbedingte Mobilitätsstörung.

7. Acetyl-Leucin oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon zur Verwendung in einem Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Acetylleucin in Racematform vorliegt bilden.

30

8. Acetyl-Leucin oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon zur Verwendung in einem Verfahren gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Verfahren die Verabreichung von Acetylleucin in einer Menge zwischen 4yg und 10yg pro Tag umfasst.

9. Acetyl-Leucin oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon zur Verwendung in einem Verfahren nach Anspruch 8, wobei das Verfahren die Verabreichung von Acetylleucin in einer Menge von mehr als 4 g bis nicht mehr als 6 g pro Tag umfasst.

5 10. Acetyl-Leucin oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon zur Verwendung in einem Verfahren nach Anspruch 8 oder 9, wobei das Verfahren die Verabreichung von <Verluste über zwei oder mehr Verwaltungen hinweg.

11. Acetyl-Leucin oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon zur Verwendung in einem 10 Verfahren nach Anspruch 10, wobei das Verfahren die Verabreichung des <losen über drei Verwaltungen hinweg.

12. Acetyl-Leucin oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon zur Verwendung in einem Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Verfahren *die* Verabreichung von Acetylleucin über eine Behandlungsdauer von zwei Wochen oder mehr umfasst.

13. Acetyl-Leucin oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon zur Verwendung in einem Verfahren nach Anspruch 12, wobei das Verfahren die Verabreichung des Acetyl-Leucin bei einer Behandlungsdauer von sieben Wochen oder mehr.

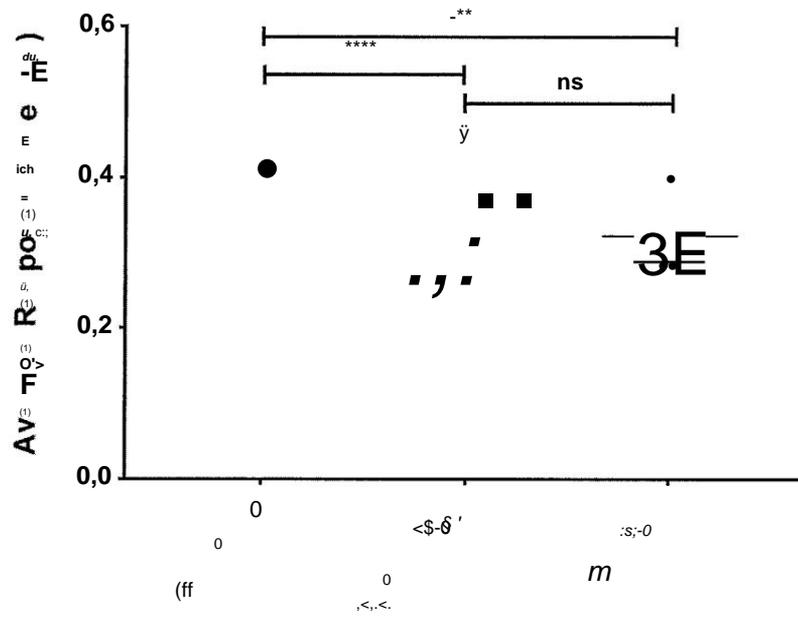
20

14. Acetyl-Leucin oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon zur Verwendung in einem Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Verfahren die Verabreichung von Acetylleucin in einer Menge zwischen 4,5 g und 10 g pro Tag umfasst, eingenommen über drei Verabreichungen pro Tag, für eine Behandlungsdauer von zwei Monaten oder mehr.

25

ZEICHNUNGEN

A



B

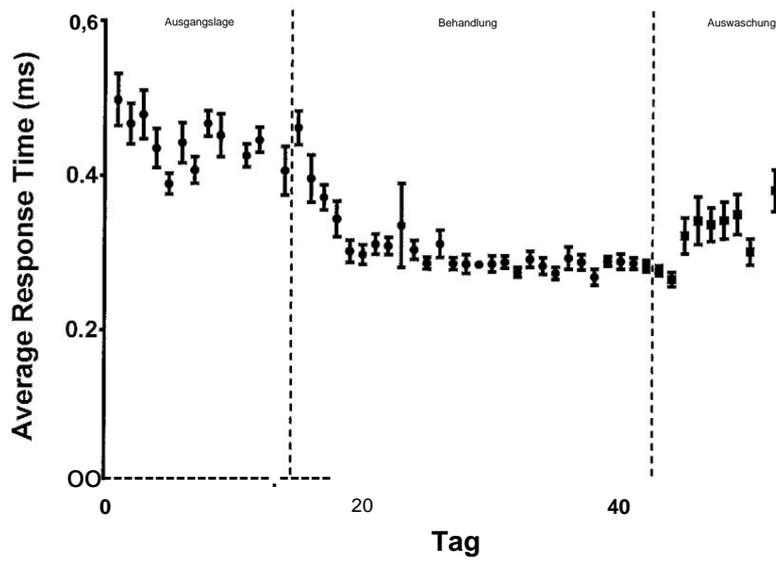
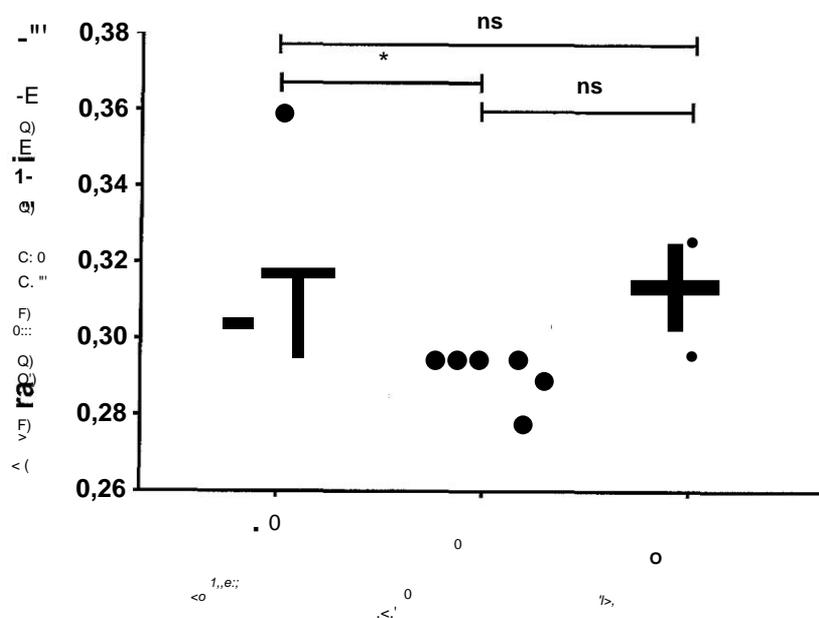


Abbildung 1

A



B

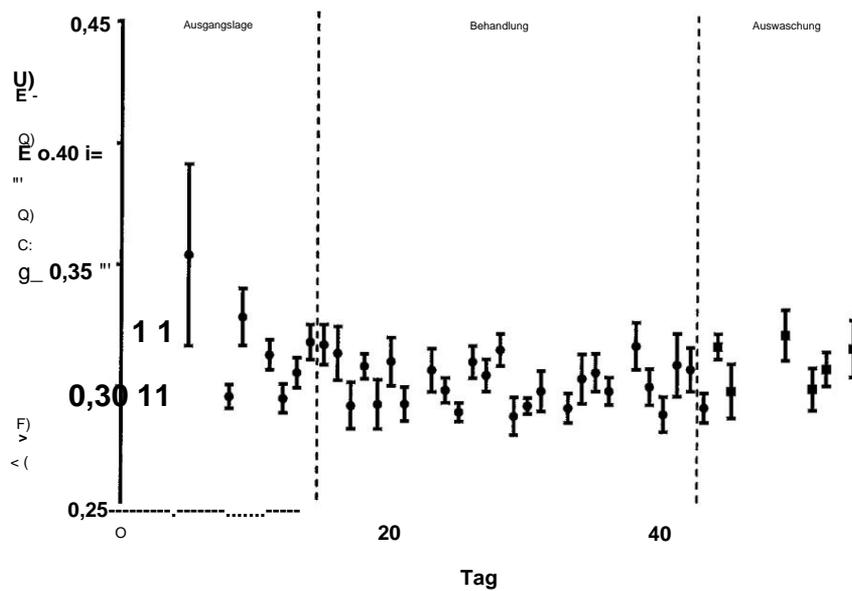
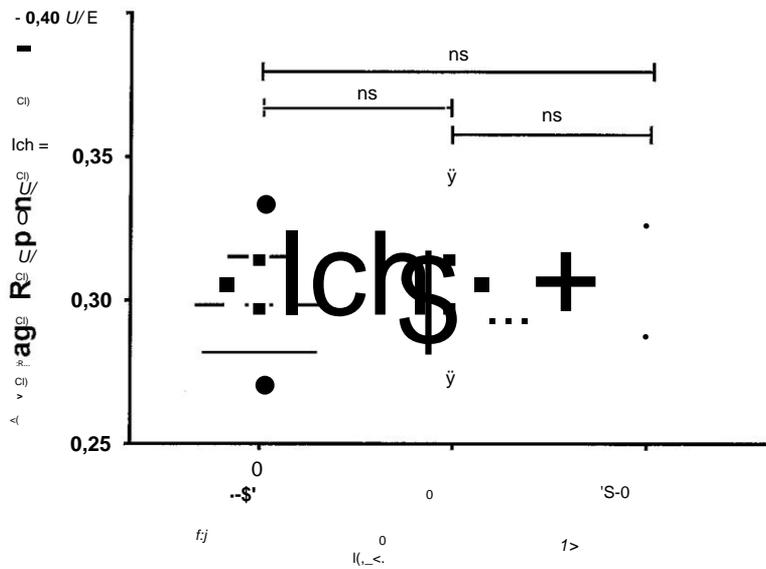


Abbildung 2

A



B

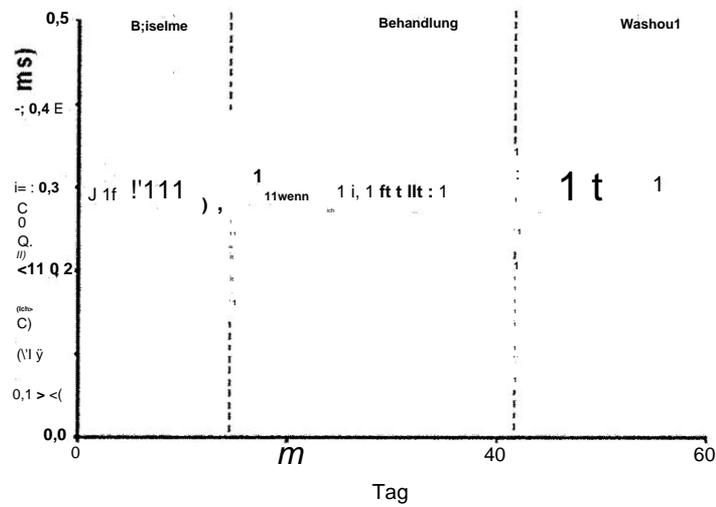
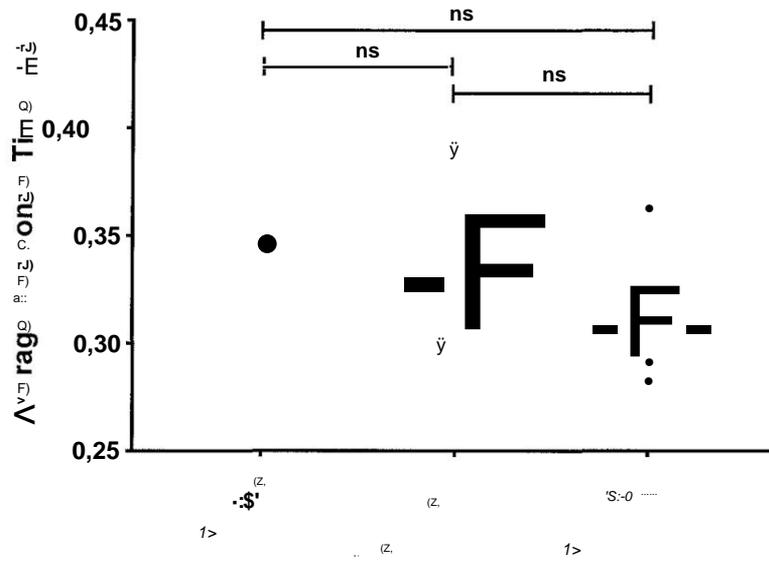


Abbildung 3

A



B

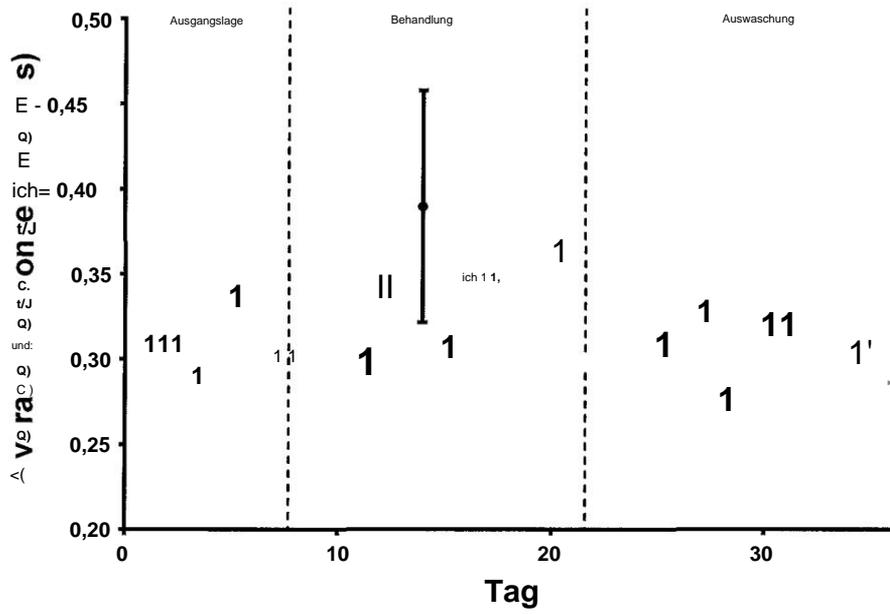
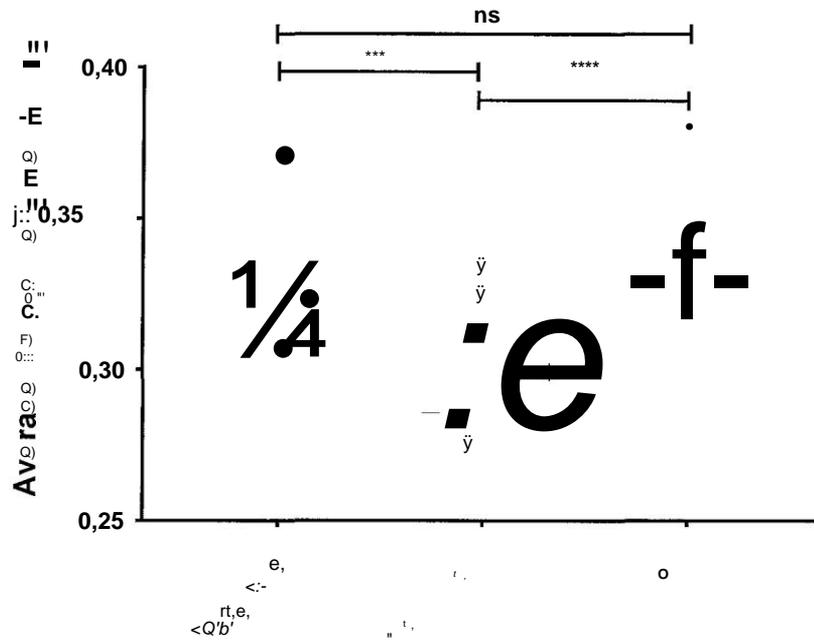


Abbildung 4

A



B

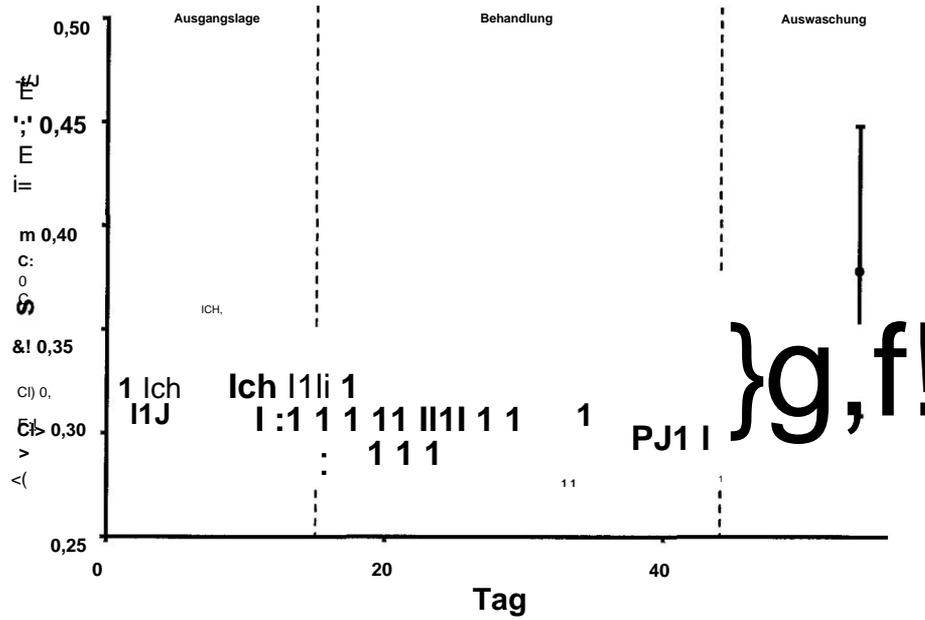


Abbildung 6

| | |
|--|--|
| A. KLASSIFIZIERUNG DES THEMAS INV. A61K31/198 A61P43/00 HINZUFÜGEN. | |
| Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder sowohl nach nationaler Klassifikation als auch nach IPC | |
| B. Durchsuchte Felder | |
| Mindestmenge an durchsuchter Dokumentation (Klassifikationssystem gefolgt von Klassifikationssymbolen) A61K A61P | |
| Durchsuchte Dokumentation, die über die Minstdokumentation hinausgeht, sofern diese Dokumente in den durchsuchten Feldern enthalten sind | |
| Bei der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und, soweit möglich, verwendete Suchbegriffe) EPA-intern, WPI-Daten, BIOSIS, CHEM ABS-Daten, EMBASE | |
| C. ALS RELEVANT ERACHTETE DOKUMENTE | |
| Kategorie* Zitierung des Dokuments, ggf. mit Angabe der relevanten Passagen | Relevant für Anspruch Nr. |
| X wo 2008/032222 A2 (PF MEDI CAMENT [FR] ; FABRE PI ERRE [FR] ; PRZYBYLSKI CHR! STOPHE [FR] ; SAU) 20. März 2008 (20.03.2008) Seite 3, Zeile 18 – Seite 5, Zeile 33, Seite 11, Zeile 25 – Seite 13. Zeile 6 Seite 14 ----- -/-- | 1,3-14 |
| [I] Weitere Unterlagen sind in der Fortsetzung von Box C aufgeführt. [K] Siehe Anhang zur Patentfamilie. | |
| Besondere Kategorien zitierter Dokumente: | |
| Ein Dokument, das den allgemeinen Stand der Technik definiert und nicht als besonders relevant angesehen wird | „T“: späteres Dokument, das nach dem internationalen Anmelde- oder Prioritätsdatum veröffentlicht wurde und nicht im Widerspruch zur Anmeldung steht, aber zum Verständnis des der Erfindung zugrunde liegenden Prinzips oder der Theorie herangezogen wird |
| "E" frühere Anmeldung oder Patent, aber veröffentlicht auf oder ändern die internationale Anmeldetag | "X" Dokument von besonderer Relevanz; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu angesehen werden oder beruht nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit, wenn das Dokument isoliert betrachtet wird |
| "L"-Dokument, das Zweifel an Prioritätsansprüchen aufkommen lassen kann oder das zur Feststellung des Veröffentlichungsdatums einer anderen Entgeghaltung oder aus einem anderen besonderen Grund (wie angegeben) zitiert wird | "Y"-Dokument von besonderer Relevanz; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf einer erfinderischen Tätigkeit beruhend angesehen werden, wenn das Dokument mit einem oder mehreren anderen derartigen Dokumenten kombiniert wird und diese Kombination für einen Fachmann naheliegend ist |
| "O"-Dokument, das sich auf eine mündliche Offenlegung, Verwendung, Ausstellung oder andere bedeutet | "&" Dokument Mitglied der gleichen Patentfamilie |
| "P"-Dokument, das vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht wurde | |
| Datum des tatsächlichen Abschlusses der internationalen Recherche | Datum der Absendung des internationalen Recherchenberichts |
| 17. Juli 2017 | 26.07.2017 |
| Name und Postanschrift der ISA/Europäischen Patentbehörde, PB 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016 | Prokurist Rodr,quez-Palmero, M |

| C (Fortsetzung). ALS RELEVANT ERACHTETE DOKUMENTE | | |
|---|--|---------------------------|
| Kategorie* | Zitierung des Dokuments, ggf. mit Angabe der relevanten Passagen | Relevant für Anspruch Nr. |
| X | <p>TIGHILET BRAHIM ET AL: 11Vergleichende Analyse von pharmakologischen Behandlungen mit N-Acetyl-dl-leucin (Tanganil) und seinen beiden Isomeren (N-Acetyl-L-leucin und N-Acetyl-D-leucin) auf vestibuläre</p> <p>Entschädigung: Verhaltensuntersuchung in die Katze ¹¹</p> <p>EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, Bd. 769, 19. November 2015 (19.11.2015), Seiten 342–349, XP029334503, ISSN: 0014-2999, DOI: 10.1016/J.EJPHAR.2015.11.041, Abstract Seite 347, Spalte 1, Punkt 4.1. Seite 348, Spalte 2, Schlussfolgerungen</p> <p>-----</p> | 1,3-14 |
| X | <p>MICHAEL STRUPP ET AL: ¹¹Effekte von Acetyl-DL-Leucin bei Patienten mit zerebellärer Ataxie: eine Fallserie ¹¹</p> <p>JOURNAL OF NEUROLOGY - ZEITSCHRIFT FÜR NEUROLOGIE, Bd. 260, Nr. 10, 9. Juli 2013 (09.07.2013), Seiten 2556-2561, XP055390566, DE ISSN: 0340-5354, DOI: 10.1007/s00415-013-7016-x zitiert in der Abstract-Tabelle der Anmeldung 2</p> <p>-----</p> | 1-4.7-14 |
| X | <p>TATIANA BREMOVA ET AL: 11Acetyl-DL-leucin bei Niemann-Pick Typ C: Eine Fallserie ¹¹</p> <p>NEUROLOGY, Bd. 85, Nr. 16, 20. Oktober 2015 (20.10.2015), Seiten 1368–1375, XP055390576, US ISSN: 0028-3878, DOI: 10.1212/WNL.0000000000002041 zitiert in der Zusammenfassung der Anwendung, Seite 1373</p> <p>-----</p> <p style="text-align: center;">-/--</p> | 1-4.7-14 |

| C (Fortsetzung). ALS RELEVANT ERACHTETE DOKUMENTE | | |
|---|---|---------------------------|
| Kategorie* | Zitierung des Dokuments, ggf. mit Angabe der relevanten Passagen | Relevant für Anspruch Nr. |
| X,P | <p>PLATT FRANCES ET AL: „Ein anekdotischer Bericht eines Neurowissenschaftlers aus Oxford: Auswirkungen von Acetyl-DL-Leucin auf die kognitive Funktion und Mobilität bei älteren Menschen“, JOURNAL OF NEUROLOGY – ZEITSCHRIFT FÜR NEUROLOGIE, SPRINGER VERLAG, BERLIN, DE, Bd. 263, Nr. 6, 28. April 2016 (28.04.2016), Seiten 1239–1240, XP035879994, ISSN: 0340-5354, DOI: 10.1007/S00415-016-8048-9 [abgerufen am 28.04.2016] das gesamte Dokument</p> | 1-14 |
| A | <p>-----</p> <p>SHINICHI IWASAKI ET AL: „Schwindel und Gleichgewichtsstörungen bei älteren Menschen: Altersbedingter Rückgang des Vestibularsystems“, AGING AND DISEASE, Bd. 6, Nr. 1, 2, Februar 2015 (02.02.2015), Seiten 38–47, XP055390706, ISSN: 2152-5250, DOI: 10.14336/AD.2014.0128 das gesamte Dokument</p> | 1-14 |
| A | <p>-----</p> <p>KLAUS JAHN ET AL: „Schwindel und Gangunsicherheit im Alter – Ätiologie, Diagnostik und Behandlung“, DEUTSCHES ARZTEBLATT INTERNATIONAL FEB 2013, Jg. 112, Nr. 23, 5. Juni 2015 (05.06.2015)</p> <p>, Seiten 387-393, XP055391211, ISSN: 1866-0452, DOI: 10.3238/ arztebl.2015.0387 Tabelle 1 Seite 390, Spalte 2, Absatz 1</p> <p>-----</p> | 1-14 |

INTERNATIONALER SUCHBERICHT

Informationen zu Patentfamilienmitgliedern

Internationale Anmeldenummer

PCT/GB2017/051090

| Im Recherchenbericht zitiertes Patendokument | Veröffentlichungsdatum | Mitglied(er) der Patentfamilie | Veröffentlichungsdatum |
|---|------------------------|-----------------------------------|------------------------|
| wo 2008032222 A2 | 20-03-2008 AR | 062784 AI | 03.12.2008 |
| | | AU 2007297181 AI | 20.03.2008 |
| | | CA 2663206 AI | 20.03.2008 |
| | | EP 2068860 A2 | 17.06.2009 |
| | | FR 2905600 AI | 14.03.2008 |
| | | FR 2943537 AI | 01.10.2010 |
| | | JP 2010503658 A | 04.02.2010 |
| | | NZ 576150 A | 25.11.2011 |
| | | TW 200817030 A | 16.04.2008 |
| | | US 2009318555 AI wo | 24.12.2009 |
| | | 2008032222 A2 | 20.03.2008 |
| | | ZA 200901452 B | 28.04.2010 |