

Kreatin-pyruvate und Verfahren zu deren Herstellung

Beschreibung

5

Die vorliegende Anmeldung betrifft Kreatin-pyruvate und deren Herstellung, wobei es sich um wasserfreie oder wasserhaltige Salze der Brenztraubensäure mit Kreatin und Mischungen dieser Salze mit Kreatin oder Brenztraubensäure handelt.

10

Es ist bekannt, daß Salze der Brenztraubensäure, die als Pyruvate bezeichnet werden, wertvolle physiologische und therapeutische Eigenschaften für die Behandlung von verschiedenen Krankheiten, wie z.B. Fettsucht und Übergewicht, aufweisen und auch zur Verhinderung der Bildung von freien Radikalen sowie zur Ausdauersteigerung verwendet werden können (vgl. hierzu US 5,508,308, US 5,480,909, US 5,472,980, US 5,395,822, US 5, 312,985, US 5,283,260, US 5,256,697, US 4,548,937 sowie US 4,351,835).

20

Entsprechend dem Stand der Technik sind Alkali- und Erdalkali-pyruvate bekannt, wobei Natrium- und Kalium-pyruvat aufgrund ihres Gehaltes an Natrium- bzw. Kaliumionen für therapeutische Anwendungen und als Nahrungsmittelergänzungszusätze jedoch nicht geeignet sind. Magnesium- und Calcium-pyruvat sind zwar physiologisch unbedenklich, allerdings weisen diese Salze den entscheidenden Nachteil auf, daß sie nicht ausreichend lagerstabil sind, da Magnesium- und Calciumionen die Zersetzung von Brenztraubensäure und Pyruvationen stark beschleunigen, wobei u.a. Dimere, Polymere und cyclische Verbindungen gebildet werden.

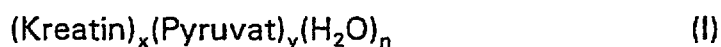
25

30

Der vorliegenden Erfindung lag daher die Aufgabe zugrunde, Formen der Brenztraubensäure zu entwickeln, die physiologisch unbedenklich sind und gleichzeitig eine ausreichende Lagerstabilität besitzen.

- 2 -

Diese Aufgabe wurde erfindungsgemäß durch die Bereitstellung von Kreatin-pyruvaten der Formel (I)



5

gelöst,

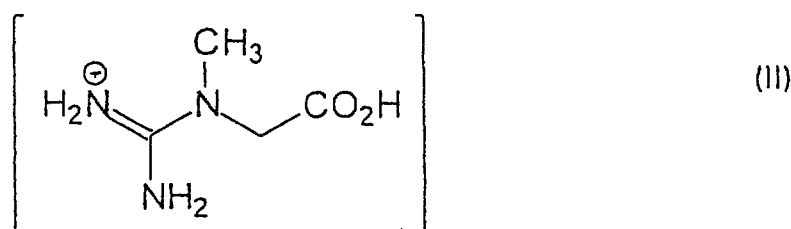
wobei $x = 1$ bis 100
 $y = 1$ bis 10 und
 $n = 0$ bis 10 bedeuten.

10

In den Verbindungen der Formel (I) kann - entsprechend den stöchiometrischen Erfordernissen - Kreatin in ungeladener Form oder als Kation und Pyruvat als Brenztraubensäure oder als Anion vorliegen.

15 Es hat sich nämlich überraschenderweise gezeigt, daß die erfindungsgemäßen Kreatin-pyruvate eine gute Lagerstabilität aufweisen, obwohl Brenztraubensäure eine sehr instabile 2-Oxocarbonsäure ist und sich die bekannten Salze des Kreatins leicht unter Bildung von Kreatinin zersetzen. Da Kreatin als inneres Salz vorliegt und nur eine schwache Base darstellt,
 20 konnte nicht damit gerechnet werden, daß man stabile Kreatinsalze von Monocarbonsäuren herstellen kann. Entsprechend dem Stand der Technik sind nämlich bislang nur Kreatinsalze von starken Di- und Polycarbonsäuren bekannt (vgl. WO 96/04 240).

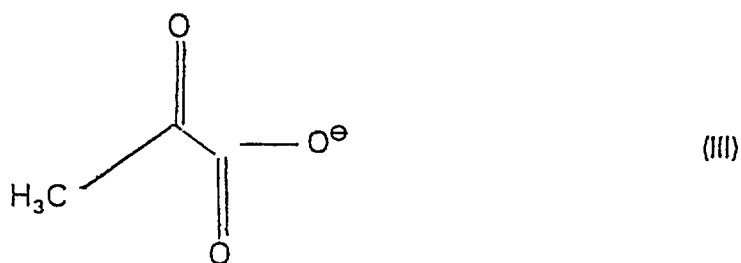
25 Die erfindungsgemäßen Kreatin-pyruvate der allgemeinen Formel (I) enthalten das physiologisch unbedenkliche Kreatin-Kation der Formel (II)



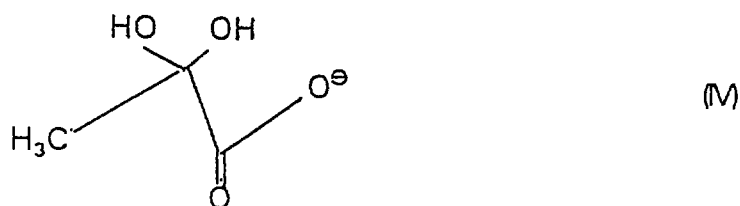
- 3 -

Kreatin ist nicht nur eine körpereigene Substanz und ein wertvolles Nahrungsergänzungsmittel, sondern besitzt auch wertvolle therapeutische Eigenschaften. Kreatin ist seit über 100 Jahren als Muskelsubstanz bekannt, wobei es dem Muskel als Energiequelle dient. In einer Reihe von wissenschaftlichen Arbeiten wurde gezeigt, daß die Einnahme von Kreatin zu einer Steigerung der Muskelmasse und Muskelleistung führen kann. Es gibt auch wissenschaftliche Erkenntnisse, daß die Bauchspeicheldrüse unter dem Einfluß von Kreatin vermehrt Insulin freisetzt. Insulin fördert die Aufnahme von Glukose und Aminosäuren in die Muskelzelle und regt die Proteinsynthese an. Außerdem vermindert Insulin auch die Proteinabbaurate.

Das Pyruvat-Anion in den erfindungsgemäßen Kreatin-pyruvaten liegt normalerweise in einer Struktur gemäß Formel (III) vor.



In den Kristallwasser-haltigen Kreatin-pyruvaten kann das Pyruvat-Anion auch in der 2,2-Dihydroxy-Form entsprechend der Formel (IV) vorliegen:



Die erfindungsgemäßen Kreatin-pyruvate umfassen Salze, welche das Kreatin-Kation und das Pyruvat-Anion bzw. das 2,2-Dihydroxypropionat-Anion vorzugsweise im Molverhältnis 1 : 1 oder annähernd im Molverhältnis 1 : 1 enthalten. Gegebenenfalls können die erfindungsgemäßen Ver-

- 4 -

bindungen auch Mischungen dieser Salze mit Kreatin oder Brenztraubensäure darstellen.

Die Herstellung der erfindungsge­meäßen Kreatin-pyruvate kann durch relativ
5 einfache Umsetzung von Kreatin mit Brenztraubensäure im Temperaturbe-
reich von -10 bis 90 °C, vorzugsweise im Temperaturbereich von 10 bis
30 °C, durchgeführt werden. Hierbei werden Kreatin und Brenztraubensäure
im Molverhältnis von 100 : 1 bis 1 : 10 und vorzugsweise 5 : 1 bis 1 : 2
umgesetzt. Kreatin kann hierbei in wasserfreier Form, als Monohydrat oder
10 als feuchtes Produkt verwendet werden. Die Brenztraubensäure kann als
wasserfreie Säure oder als wäßrige Lösung zum Einsatz gelangen.

Die Umsetzung kann in Abwesenheit oder in Gegenwart eines Löse- oder
Verdünnungsmittels durchgeführt werden, wobei als Löse- oder Ver-
15 dünnungsmittel eine breite Palette von polaren Lösemitteln geeignet sind.
Bevorzugt werden Alkohole (wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Cyclohexanol), Ether (wie Diethylether, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, Ethylendime-
thylether), Ketone (wie Aceton, Methylethylketon, Cyclohexanon) oder Ester
(wie Essigsäuremethylester, Essigsäureethylester, Ameisensäureethylester)
20 oder Gemische davon verwendet. Die Umsetzung kann hierbei in den
bekannten verfahrenstechnischen Apparaten wie in Mischern, Schaufel-
trocknern und Rührbehältern erfolgen.

Die Kristallwasser-haltigen Kreatin-pyruvate sind durch Zusatz von Wasser
25 während oder nach der Umsetzung von Brenztraubensäure mit Kreatin
oder/und durch Verwendung von wäßrigem Kreatin oder/und wäßriger
Brenztraubensäure erhältlich. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist es
auch möglich, bei oder nach der Herstellung noch andere Stoffe wie
pharmazeutische Formulierungshilfsmittel, Vitamine, Mineralstoffe,
30 Spurenelemente, Kohlenhydrate wie Glukose, Dextrose, Maltose oder
Aminosäuren wie L-Carnitin oder andere Nahrungsergänzungsmittel
zuzusetzen.

- 5 -

Ein Gegenstand der Erfindung sind somit auch physiologisch verträgliche Zusammensetzungen, die Kreatin-pyruvate zusammen mit mindestens einer weiteren physiologisch verträglichen Substanz ausgewählt aus der Gruppe umfassend pharmazeutische Hilfs- oder Trägerstoffe, Vitamine, Mineralstoffe, Kohlenhydrate, Aminosäuren oder andere Nahrungsergänzungsmittel enthalten.

Aufgrund ihrer optimalen Eigenschaften wie physiologische Unbedenklichkeit, hohe Lagerstabilität sowie gute Wasserlöslichkeit und hohe Bioverfügbarkeit eignen sich die erfindungsgemäßen Kreatin-pyruvate hervorragend für therapeutische Anwendungen in der Medizin und als Nahrungsergänzungsmittelzusätze, wobei diese die wertvollen biologischen und medizinischen Eigenschaften sowohl von Pyruvaten als auch von Kreatin besitzen.

Überraschenderweise zeigen die erfindungsgemäßen Kreatin-pyruvate bei Anwendung in der Medizin und als Nahrungsergänzungsmittelzusätze deutliche synergistische Effekte. Sie eignen sich hierbei in ganz besonderer Weise zur Behandlung von Sauerstoffmangelzuständen (Ischämie) sowie Übergewicht und Fettsucht, da der Abbau von Muskelmasse während der Behandlung vermindert wird, wobei der muskelaufbauende Effekt von Kreatin-pyruvat besonders bei Diätkuren große Vorteile mit sich bringt. Sie verhindern ebenfalls die Bildung freier Radikale und sind in der Lage, freie Radikale oder oxidierende Sauerstoffspezies abzufangen. Die synergistischen Effekte zeigen sich auch insbesondere bei der Verwendung von Kreatin-pyruvat im Sportbereich zur Steigerung der Ausdauerleistung.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung veranschaulichen.

Beispiele

5 Beispiel 1

26,4 g (0,3 mol) Brenztraubensäure werden bei Raumtemperatur in 100 ml Ethylacetat gelöst. Zu dieser Lösung werden 26,2 g (0,2 mol) Kreatin gegeben und das Gemisch 4 Stunden gerührt. Anschließend wird die weiße, feinkristalline Masse abfiltriert und der Rückstand zweimal mit 25 ml Ethylacetat gewaschen. Das Produkt wird 4 Stunden bei 50°C im Vakuum-

10 trockenschrank getrocknet. Die Ausbeute beträgt 95,0%. Das Kreatin-pyruvat (1:1) schmilzt bei 106 bis 110°C unter Zersetzung (Kapillare).

15 Elementaranalyse $C_7H_{13}N_3O_5$: ber.: C 38,36 %, H 5,94%, N 19,18%; gef.: C 38,23%, H 6,06%, N 19,28%; IR (KBr) [1/cm]: 620, 829, 880, 976, 1049, 1110, 1177, 1209, 1269, 1354, 1404, 1605, 1663, 1697, 1734, 1763, 2518, 2593, 3147, 3397; 1H -NMR (D_2O , 300 MHz): δ = 2,34 (s, 3H, MeCO), 3,08 (s, 3H, Me-N), 4,06 (s, 2H, CH_2); HPLC-Gehalt: Kreatin

20 59,8%, Brenztraubensäure 40,2%.

Beispiel 2

26,2 g (0,2 mol) Kreatin werden mit 17,6 (0,2 mol) Brenztraubensäure in einer Reibschale vermischt. Das Gemisch wird zunehmend zäher und erstarrt schließlich zu einer weißen, feinkristallinen Masse. Die Ausbeute ist quantitativ (>99%). Der Schmelzpunkt des Kreatin-pyruvats (1:1) beträgt

25 109 bis 114°C unter Zersetzung (Kapillare).

- 7 -

Beispiel 3

29,8 g (0,2 mol) Kreatin-Monohydrat werden mit 35,2 g (0,4 mol) Brenztraubensäure in einem Becherglas innig vermischt. Das Gemisch wird
5 sich selbst überlassen, wobei es schließlich zu einer weißen, feinkristallinen Masse erstarrt. Das Produkt wird in einer Reibschale zerkleinert und 4 Stunden bei 50°C im Vakuumtrockenschrank getrocknet. Die Ausbeute ist quantitativ (> 99%). Das so erhaltene Kreatin-pyruvat (1:2) schmilzt bei 90 bis 95°C unter Zersetzung (Kapillare).

10

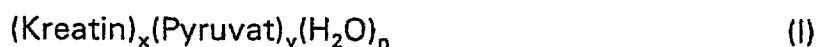
Beispiel 4

29,8 g (0,2 mol) Kreatin-Monohydrat werden mit 8,8 g (0,1 mol) Brenztraubensäure unter Zusatz von 20 ml Tetrahydrofuran in einer Reibschale
15 vermischt. Das Gemisch wird zunehmend zäher und erstarrt schließlich zu einer weißen, feinkristallinen Masse. Das Produkt wird 4 Stunden bei 50°C im Vakuumtrockenschrank getrocknet. Die Ausbeute ist quantitativ (99%). Das Kreatin-pyruvat (2:1) schmilzt bei 118 bis 120°C unter Zersetzung (Kapillare).

20

Ansprüche

1. Kreatin-pyruvate der allgemeinen Formel (I)



wobei $x = 1$ bis 100
 $y = 1$ bis 10 und
 $n = 0$ bis 10 bedeuten.

2. Kreatin-pyruvate nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet,
daß $x = 1$ bis 5, $y = 1$ bis 2 und $n = 0$ bis 2 bedeuten.

3. Kreatin-pyruvate nach einem der Ansprüche 1 und 2,
dadurch gekennzeichnet,
daß das Pyruvat-Anion als 2,2-Dihydroxypropionat-Anion vorliegt.

4. Verfahren zur Herstellung der Kreatin-pyruvate nach einem der
Ansprüche 1 bis 3,
dadurch gekennzeichnet,
daß man Brenztraubensäure und Kreatin im Molverhältnis Kreatin zu
Brenztraubensäure von 100 : 1 bis 1 : 10 bei Temperaturen von -10
bis 90 °C umsetzt.

5. Verfahren nach Anspruch 4,
dadurch gekennzeichnet,
daß das Molverhältnis von Kreatin zu Brenztraubensäure 5 : 1 bis 1
: 2 beträgt.



- 9 -

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 4 und 5,
dadurch gekennzeichnet,
daß die Umsetzung bei Temperaturen zwischen 10 und 30°C erfolgt.
- 5 7. Verfahren nach einem der Ansprüche 4 bis 6,
dadurch gekennzeichnet,
daß die Umsetzung in Gegenwart eines polaren Lösungsmittels
durchgeführt wird.
- 10 8. Verfahren nach Anspruch 7,
dadurch gekennzeichnet,
daß man als Lösemittel Alkohole, Ether, Ketone, Ester oder Gemische
davon verwendet.
- 15 9. Physiologisch verträgliche Zusammensetzungen, die Kreatin-pyruvate
nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zusammen mit mindestens einer
weiteren physiologisch verträglichen Substanz ausgewählt aus der
Gruppe umfassend pharmazeutische Hilfs- oder Trägerstoffe,
Vitamine, Mineralstoffe, Kohlenhydrate, Aminosäuren oder andere
20 Nahrungsergänzungsmittel enthalten.
10. Verwendung von Kreatin-pyruvaten nach einem der Ansprüche 1 bis
3 zur Steigerung der Ausdauer und Kraft im Sportbereich, zur
Gewichts- und Körperfettreduzierung im Gesundheitsbereich, bei der
25 Behandlung von Sauerstoffmangelzuständen (Ischämie), Fettsucht
und Übergewicht als Nahrungsmittelergänzungszusatz und als
Radikalfänger.

