

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

293 282

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 1998-3626
(22) Přihlášeno: 18.12.1997
(30) Právo přednosti: 20.12.1996 DE 1996/19653225
11.07.1997 US 1997/893423
(40) Zveřejněno: 17.03.1999
(Věstník č: 03/1999)
(47) Uděleno: 27.01.04
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: 17.03.2004
(Věstník č: 3/2004)
(86) PCT číslo: PCT/EP1997/007121
(87) PCT číslo zveřejnění: WO 1998/028263

(13) Druh dokumentu:

B6

(51) Int. Cl. :⁷

C 07 C 279/14
A 61 K 31/205
A 23 L 1/305

(73) Majitel patentu:

DEGUSSA AG, Düsseldorf, DE

(72) Původce:

Pischel Ivo, Tacherting, DE
Weiss Stefan, Trostberg, DE

(74) Zástupce:

Čermák Karel Dr., Národní 32, Praha 1, 11000

(54) Název vynálezu:

**Kreatinpyruvát, způsob jeho výroby a
kompozice s jeho obsahem**

(57) Anotace:

Kreatinpyruvát obecného vzorce /kreatin/_x/pyruvát/_y/H₂O/_n,
přičemž x=1 až 100, y=1 až 10 a n=0 až 10, způsob jeho
výroby reakcí kreatinu s kyselinou pyrohroznovou a
fyziologicky přijatelná kompozice s jeho obsahem. Tento
kreatinpyruvát se může používat pro zvyšování vytrvalosti a
síly v oblasti sportu, pro redukci hmotnosti a tělesné otylosti v
oblasti zdravotnictví, při léčení stavů s nedostatkem kyslíku,
jako ischemie, otylosti a nadváhy, jako doplňkový prostředek
pro potraviny a vychytávač radikálů.

CZ 293282 B6

Kreatinpyruvát, způsob jeho výroby a kompozice s jeho obsahemOblast techniky

5

Předložený vynález se týká kreatinpyruvátů a způsobu jejich výroby, přičemž se jedná o bezvodé soli kyseliny pyrohroznové a soli kyseliny pyrohroznové obsahující vodu s kreatinem a o směsi těchto solí s kreatinem nebo s kyselinou pyrohroznovou.

10 Dosavadní stav techniky

Je známo, že soli kyseliny pyrohroznové, které se označují jako pyruváty, mají cenné fyziologické a terapeutické vlastnosti pro léčení různých onemocnění, jako například otylosti a nadváhy a mohou se používat i pro zabránění tvorby volných radikálů, jakož i pro zvyšování vytrvalosti /srovnej například za tím účelem 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 5 265 697, US 4 548 937, jakož i US 4 351 835.

V souladu se stavem techniky jsou známy pyruváty alkalických kovů a pyruváty alkalických zemin, přičemž ale pyruvát sodný a pyruvát draselný nejsou v důsledku jejich obsahu sodným popřípadě draselných iontů vhodné pro terapeutická použití a jako doplňkové přísady potravin. Pyruvát hořečnatý a pyruvát vápenatý jsou sice fyziologicky nezávadné, ale tyto soli mají tu rozhodující nevýhodu, že nejsou dostatečně stálé při skladování, neboť ionty hořčíku a ionty vápníku silně urychlují rozklad kyseliny pyrohroznové a iontů pyruvátu, přičemž se mimo jiné tvoří dimery, polymery a cyklické sloučeniny.

25

Předložený vynález si proto uložil jako základní úlohu vyvinout formy kyseliny pyrohroznové, které jsou fyziologicky nezávadné a současně jsou dostatečně stálé při skladování.

30 Podstata vynálezu

Tato úloha byla vyřešena přípravou kreatinpyruvátu obecného vzorce I



35

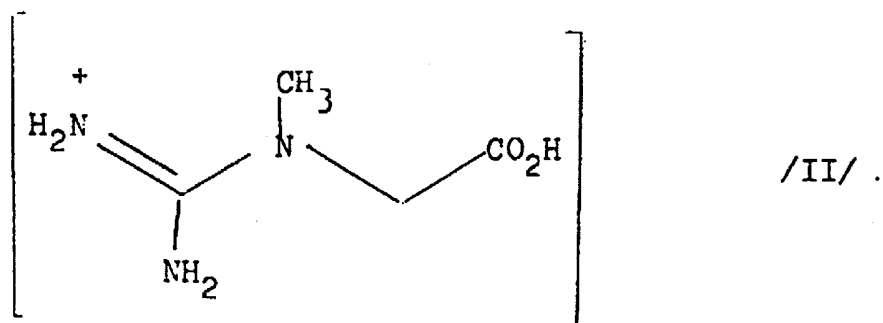
přičemž $x = 1$ až 100,
 $y = 1$ až 10 a
 $n = 0$ až 10.

40 Ve sloučeninách obecného vzorce I může být kreatin – v souladu se stechiometrickými požadavky – přítomen ve formě iontu bez náboje nebo jako kation a pyruvát jako kyselina pyrohroznová nebo jako anion.

45 S překvapením se ukázalo, že kreatinpyruváty podle vynálezu vykazují dobrou stabilitu při skladování, ačkoliv kyselina pyrohroznová je velice nestálá 2-oxokarboxylová kyselina a stálé soli kreatinu se velice snadno rozkládají za tvorby kreatininu. Vzhledem k tomu, že kreatin je přítomen jako vnitřní sůl a představuje jen slabou bázi, nedalo se počítat s tím, že se mohou vyrobit stálé soli kreatinu od monokarboxylových kyselin. V souladu se stavem techniky jsou totiž dosud známy pouze soli kreatinu silných dikarboxylových kyselin a polykarboxylových kyselin /srovnej WO 96/04 240/.

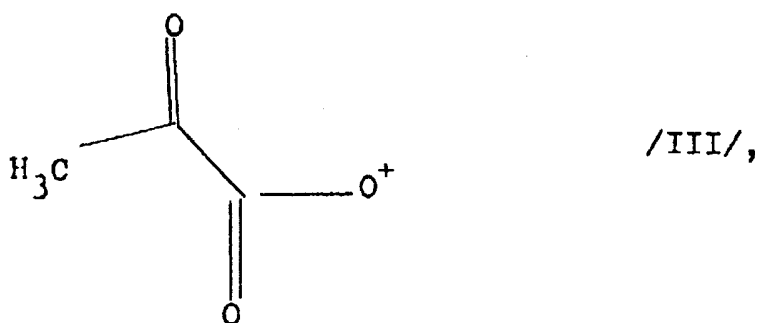
50

Kreatinpyruvát obecného vzorce I podle vynálezu obsahuje fyziologicky nezávadné kation kreatinu vzorce II

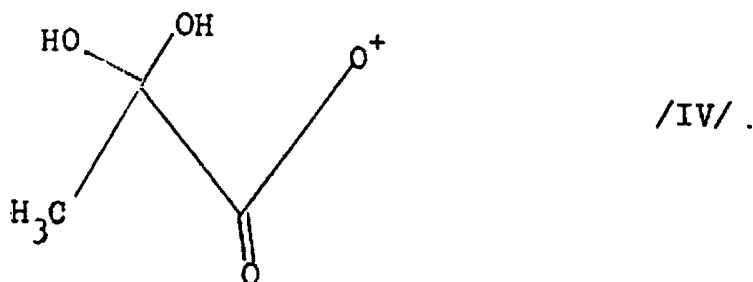


- 5 Kreatin je nejen látka, která je tělu vlastní a je cenným doplňkem potravin, nýbrž má i cenné terapeutické vlastnosti. Kreatin je znám více než 100 let jako svalová látka, přičemž slouží pro svaly jako zdroj energie. V řadě vědeckých prací bylo dokázáno, že se může užíváním kreatinu dosáhnout zvětšení svaloviny a výkonu svalů. Existují i vědecké poznatky o tom, že slinivka břišní uvolňuje vlivem kreatinu zvýšené množství inzulinu. Inzulin podporuje příjem glukózy a aminokyselin buňkou svalu a vyvolává syntézu proteinu. Kromě toho inzulin snižuje také množství odbourání proteinu.
- 10

Anion pyruvátu v kreatinpyruvátu podle vynálezu je přítomen obvykle se strukturou vzorce III.



- 15 v kreatinpyruvátu obsahujícím krystalickou vodu může být anion pyruvátu přítomný také v 2,2-dihydroxy-formě vzorce IV



- 20 Kreatinpyruváty podle vynálezu zahrnují soli, které obsahují kation kreatinu a anion pyruvátu, popřípadě anion 2,2-dihydroxypropionátu s výhodou v molárním poměru 1 : 1 nebo přibližně v molárním poměru 1 : 1. Sloučeniny podle vynálezu mohou popřípadě představovat i směsi těchto solí s kreatinem nebo kyselinou pyrohroznovou.

Výroba kreatinpyruvátu podle vynálezu může probíhat pomocí jednoduché reakce kreatinu s kyselinou pyrohroznovou v teplotním rozmezí - 10 až 90 °C, s výhodou v teplotním rozmezí

10 až 30 °C. Přitom se nechá zreagovat kreatin a kyselina pyrohroznová v molárním poměru 100 : 1 až 1 : 10 a s výhodou 5 : 1 až 1 : 2. Kreatin se přitom může používat ve formě prosté vody, jako monohydrát nebo jako vlhký produkt. Kyselina pyrohroznová se může používat jako bezvodá kyselina nebo jako vodný roztok.

5

Reakce se může provádět v nepřítomnosti rozpouštědla nebo v přítomnosti rozpouštědla nebo zředovacího prostředku, přičemž se jako rozpouštědlo nebo zředovací prostředek hodí široká paleta rozpouštědel. Vhodné jako alkoholy /jako methanol, ethanol, izopropanol, cyklohexanol/, ethery /jak diethylether, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, ethylendimethylether/, ketony /jako aceton, methylethylketon, cyklohexanon/ nebo estery /jako methylester kyseliny octové, ethylester kyseliny octové, ethylester kyseliny mravenčí/ nebo jejich směsi. Reakce se přitom může provádět ve známých technologických zařízeních jako míchačky, lopatkových sušárnách a nádržích s míchadlem.

15 Kreatinpyruvát obsahující krystalickou vodu se získá přidávkem vod během reakce nebo po reakci kyseliny pyrohroznové s kreatin a/nebo použitím vodného kreatinu a/nebo vodné kyseliny pyrohroznové. V rámci předloženého vynálezu je také možné přidávat při výrobě nebo po výrobě ještě jiné látky, jako farmaceutické formulační prostředky, vitaminy, minerální látky, stopové prvky, uhlohydráty jako glukózu, dextrózu, maltózu nebo aminokyseliny jako je L-karnitin nebo
20 jiné doplňkové prostředky pro potraviny.

Předmětem vynálezu je tedy i fyziologicky přijatelná kompozice, která obsahuje kreatinpyruvát spolu nejméně s jednou další fyziologicky přijatelnou látkou vybranou ze skupiny zahrnující farmaceutické pomocné prostředky nebo nosiče, vitaminy, minerální látky, sacharidy, amino-
25 kyseliny nebo jiné doplňkové prostředky pro potraviny.

Na základě svých optimálních vlastností, jako fyziologické nezávadnosti, vysoké stability při skladování, stejně tak jako dobré rozpustnosti ve vodě a vysoké biopoužitelnosti hodí se kreatinpyruvát podle vynálezu výborně pro terapeutická použití v lékařství a jako doplňkový prostředek
30 pro potraviny, přičemž tyto cenné biologické a lékařské vlastnosti mají jak pyruváty, tak i kreatin.

S překvapením ukazuje kreatinpyruvát podle vynálezu při použití v lékařství a jako doplněk pro potraviny zřetelný synergický účinek. Přitom se hodí zejména pro léčení stavů nedostatku kyslíku /ischemie/ stejně tak jako nadváhy a otylosti, neboť se během léčení snižuje odbourávání svaloviny, přičemž účinek kreatinpyruvátu na výstavbu svaloviny má zejména při dietních kúrách velké přednosti. Rovněž zabraňuje tvorbě volných radikálů a je schopen vychytat volné radikály nebo oxidující species kyslíku. Synergické účinky se ukazují také zejména při použití kreatinpyruvátu v oblasti sportu pro stupňování vytrvalostního výkonu.

40

Příklady provedení vynálezu

Následující příklady mají znázornit vynález.

45

Příklad 1

26,4 g /0,3 mol/ kyseliny pyrohroznové se rozpustí při teplotě místnosti ve 100 ml octanu ethylnatého. K tomuto roztoku se přidá 26,2 g /0,2 mol/ kreatinu a směs se 4 hodiny míchá. Potom se
50 odfiltruje bílá, jemně krystalická hmota a zbytek se dvakrát promyje 25 ml octanu ethylnatého. Produkt se suší 4 hodiny při 50 °C ve vakuové sušárně. Výtěžek činí 95,0 %. Kreatinpyruvát /1:1/ taje při 106 až 110 °C za rozkladu /kapilára/.

Elementární analýza $C_7H_{13}N_3O_5$: vypočteno : C 38,26 %, H 5,94 %, N 19,18 %; nalezeno: 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, MeN/, 4,06 /s, 2H, CH_2 /; obsah HPLC : kreatin 59,8 %, kyselina pyrohroznová 40,2 %.

Příklad 2

26,2 g /0,2 mol/ kreatinu se smíchá v třecí misce se 17,6 g /0,2 mol/ kyseliny pyrohroznové. Směs je stále tužší, až konečně ztuhne na bílou, jemně krystalickou hmotu. Výtěžek je kvantitativní /> 99 %/. Teplota tání kreatinpyruvátu /1:1/ je 109 až 114 °C za rozkladu /kapilára/.

Příklad 3

29,8 g /0,2 mol/ monohydrátu kreatinu se důkladně promíchá s 35,2 g /0,4 mol/ kyseliny pyrohroznové v kádince. Směs se ponechá sama sobě, přičemž konečně ztuhne na bílou, jemně krystalickou hmotu. Produkt se rozmělní v třecí misce a 4 hodiny se suší při 50 °C ve vakuové sušárně. Výtěžek je kvantitativní /> 99 %/. Takto získaný kreatinpyruvát /1 : 2/ taje při 90 až 95 °C za rozkladu /kapilára/.

Příklad 4

29,8 g /0,2 mol/ monohydrátu kreatinu se promíchá s 8,8 g /0,1 mol/ kyseliny pyrohroznové za přídavku 20 ml tetrahydrofuranu v třecí misce. Směs je stále tužší, až konečně ztuhne na bílou, jemně krystalickou hmotu. Produkt se suší 4 hodiny při 50 °C ve vakuové sušárně. Výtěžek je kvantitativní /99 %/. Kreatinpyruvát /2 : 1/ taje při 118 až 120 °C za rozkladu /kapilára/.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Kreatinpyruvát obecného vzorce I



přičemž znamenají
 $x = 1$ až 100,
 $y = 1$ až 10 a
 $n = 0$ až 10.

2. Kreatinpyruvát podle nároku 1, vzorce I, kde $x = 1$ až 5, $y = 1$ až 2 a $n = 0$ až 2.

3. Kreatinpyruvát podle jednoho z nároků 1 až 2, vzorce I, kde anion pyruvátu je přítomen jako anion, 2,2-dihydroxypropionátu.

4. Způsob výroby kreatinpyruvátu vzorce I podle jednoho z nároků 1 až 3, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se kyselina pyrohroznová a kreatin nechají reagovat v molárním poměru kreatinu ke kyselině pyrohroznové 100 : 1 až 1 : 10, při teplotách - 10 až + 90 °C.

5. Způsob podle nároku 4, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že molární poměr kreatinu ke kyselině pyrohroznové je 5 : 1 až 1 : 2.

6. Způsob podle jednoho z nároků 4 a 5, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že reakce se provádí při teplotách mezi 10 až 30 °C.
- 5 7. Způsob podle jednoho z nároků 4 až 6, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se reakce provádí v přítomnosti polárního rozpouštědla.
8. Způsob podle nároku 7, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se jako rozpouštědlo použijí alkoholy, ethery, ketony, estery nebo jejich směsi.
- 10 9. Fyziologicky přijatelná kompozice, která obsahuje kreatinpyruvát podle jednoho z nároků 1 až 3 nejméně s jednou další fyziologicky přijatelnou látkou vybranou ze skupiny zahrnující farmaceutické pomocné prostředky nebo nosiče, vitaminy, minerální látky, sacharidy, aminokyseliny nebo jiné doplňkové prostředky potravin.
- 15 10. Použití kreatinpyruvátu podle jednoho z nároků 1 až 3 pro výrobu prostředku ke zvyšování vytrvalosti a síly v oblasti sportu, k redukci hmotnosti a tělesné otylosti v oblasti zdravotnictví, při léčení stavů s nedostatkem kyslíku, jako ischemie, otylosti a nadváhy jako přísady pro potraviny a jako vychytávače radikálů.
- 20

25

Konec dokumentu
