



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 10 2006 028 284 A1** 2007.12.27

(12)

Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2006 028 284.1**

(22) Anmeldetag: **20.06.2006**

(43) Offenlegungstag: **27.12.2007**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 31/714** (2006.01)

A61P 3/12 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/4415 (2006.01)

A61K 31/198 (2006.01)

A61K 31/205 (2006.01)

(71) Anmelder:

Sauermann, Gerhard, Dr., 15324 Letschin, DE

(72) Erfinder:

Erfinder wird später genannt werden

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: **Mittel zur Prophylaxe und Behandlung von Hyperammonämie**

(57) Zusammenfassung: Mittel zur Prävention und Behandlung von Hyperammonämie, Cobalamine enthaltend.

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft ein Mittel zur Prävention und Behandlung von Hyperammonämie sowie seine Verwendung.

[0002] Valproinsäure, ein Antiepilektikum, führt gelegentlich zu Hyperammonämie. Die Gründe dafür liegen vermutlich in einer Reihe von Störungen, die Valproinsäure an verschiedenen Teilprozessen des Harnstoffzyklus verursacht:

- Hemmung der Carbamoylphosphatsynthase (CPS);
- Hemmung der Synthese von Acetylglutamat, dem Aktivator von CPS;
- der Synthese von Citrullin etc..

[0003] Vitamin B12 ist essentieller Cofaktor von Methylgruppen übertragenden Enzymen wie Homocystein-methyltransferase, aber auch anderen -C-C-Bindungen umlagernden Enzymen wie Methylmalonsäure-Isomerase oder Leucin-Isoleucin-Isomerase. So führt z.B. ein Defizit an Vitamin B12 oder Cobalt-Mangel bei Schafen zu Hyperammonämie und zu erhöhten Anteilen an verzweigtkettigen Fettsäuren im Körperfett, vermutlich weil eine Isomerisierung von verzweigtkettigen oder ungeradzahligen Fettsäuren zu geradkettigen, geradzahligen Fettsäuren infolge Vitamin B12-Mangel gehemmt ist. Valproinsäure (Dipropylelessigsäure) ist eine verzweigtkettige Fettsäure und insofern ein ideales Beispiel für eine definierte verzweigtkettige Fettsäure.

[0004] Verstärkend auf die Erhöhung an Ammoniak im Serum wirkt die generell hemmende Wirkung von verzweigtkettigen Fettsäuren auf CPS. Vitamin B12 wird durch das aus Ammonium- und Nitrat-Ionen entstehende Distickstoffmonoxid zerstört, ein in der Anästhesiologie bekanntes Phänomen bei der Verwendung von Lachgas. Somit verstärkt Hyperammonämie den Verlust an Vitamin B12. Der wachsende Mangel an Vitamin B12 führt somit vermutlich über defiziente Isomerasen, Akkumulation von verzweigtkettigen Fettsäuren (→Acidurien) und der Hemmung von CPS zu wachsenden Konzentrationen an Ammoniak im Serum. Dies verursacht Störungen im Krebszyklus (Hemmung der Alpha-Keto-Glutarsäure-Dehydrogenase), drohendes Defizit an ATP, Abbau von körpereigenen Proteinen (→Encephalopathien, →Rhabdomyolyse) zur Generierung verzweigtkettiger Aminosäuren, Anorexie und Konvulsionen.

[0005] Aufgabe der Erfindung war es, diesen Kreislauf mit wachsend pathologischem Ausmaß zu unterbrechen und ein Mittel zur Prävention und Behandlung von Hyperammonämie zu schaffen, ausgehend von den vorstehenden Arbeitshypothesen.

[0006] Gelöst wird dies erfindungsgemäß durch ein Mittel zur Prävention und Behandlung von Hyperammonämie, Cobalamine enthaltend, wobei solche Mittel insb. oral, sublingual, per Infusion, topisch oder per Inhalation notwendige Mengen an Cobalamin (AdoCbl, Methyl- oder Cyano-Cbl u.a.) zuzuführen sind.

[0007] Erhöhung des endogenen Pegels an Vitamin B12 erhöht die Konzentration an aktiven Isomerasen (welches die Aktivität von CPS und die Bildung von N-Acetylglutamat erhöht), hebt so die Inhibierung der Harnstoff- und Arginin-Synthese auf, normalisiert den Methylgruppen-Stoffwechsel, verringert die Glutaminbildung, reduziert die Konzentration von Ammoniak im Serum, normalisiert den Energie-Stoffwechsel, macht die Freisetzung verzweigtkettiger Aminosäuren aus Proteinen überflüssig, normalisiert die Aufnahme von Tryptophan durch die Blut-Hirn-Schranke, reguliert die Synthese von Carnitin.

[0008] Sublinguale Zuführung ist bei Supplementierung mit Cobalamin besonders geeignet, weil die Resorption über den Magen-Darm-Trakt höchst komplex und störanfällig ist. So führt die Infektion des Magens mit *Helicobacter pylori* zu einem Defizit bei der Resorption: der Grund liegt vermutlich in der partiellen Zerstörung von Vitamin B12. Zur lokalen Abpufferung der Magensäure erzeugt *Helicobacter* Ammoniak (aus Harnstoff); mit anwesenden Nitrationen bildet sich daraus Distickstoffmonoxid, welches Vitamin B12 zerstört. Ammoniak produzierende Darmbakterien, nitrathaltige Nahrung und exzessive endogene Nitratproduktion z.B. durch Sepsis wirken in der gleichen Richtung.

[0009] Topische Applikation von Vitamin B12 erhöht die analog durch erhöhte cutane Ammoniak-Konzentration und den nachfolgenden Mangel an Cobalamin gehemmte cutane Harnstoff-Synthese. Die bei unphysiologisch hohen Konzentrationen an Ammoniak gehemmte neuronale Entwicklung wird stimuliert, ebenso der Vitamin B12-abhängige Metabolismus und die Syntheseleistungen von Propionibakterien in den Talgdrüsen. Diese produzieren eine Reihe von wichtigen Vitaminen, u.a. Vitamin B12, und versorgen damit auch cutanes Gewebe – ein sich verstärkender und erhaltender Kreislauf. Zahlreiche physiologische Prozesse der Epidermis setzen Ammoniak frei. Die blutgefäßsfreie Epidermis verfügt deshalb auch über das Potential, Harnstoff zu syn-

thetisieren. Dieser Zyklus kann auch lokal gestört und durch topisch appliziertes Vitamin B12 restauriert werden.

[0010] Diesem Zweck dienen erfindungsgemäß vorzugsweise Präparate, die Cobalamine in Konzentrationen von 0,0001–1% (Cremes, Lotionen, Sprays) bzw. 0,0001–0,01 g (sublinguale Applikationsformen, reguläre Tabletten, Inhalationssprays, Infusions- bzw. Inhalationspräparate, Mittel zur parenteralen Ernährung) enthalten.

[0011] Unter Cobalaminen werden insb. Adenosyl-, Cyano-, Hydroxy-, Methyl-, Halogeno- Cobalamin u.a. verstanden.

[0012] Die notwendige Dosis an Cobalamin kann sowohl in Form von Tabletten, Sprays, Infusionslösungen zur parenteralen Ernährung, Hautcremes verabreicht werden wie auch in Form von Nahrungsmitteln, Getränken etc.

[0013] Im Folgenden wird die Erfindung anhand von Beispielen erläutert, ohne sie damit unnötig einschränken zu wollen.

[0014] Eine Tablette entsprechend den o.g. Bedingungen weist folgende Zusammensetzung auf:

Cyanocobalamin	1 mg
Folsäure	1 mg
Cholin	200 mg
I-Isoleucin, I-Valin, I-Leucin (1:1:1)	1000 mg
Carnitin	500 mg
Milchzucker	100 mg
Talkum	50 mg
Mikrokristalline Zellulose	800 mg.

[0015] Eine Salbe entsprechend der Erfindung ist folgendermassen zusammengesetzt:

Cetylalkohol	2.4%
Sreareth-21	1.2%
Steareth-2	2.4%
Paraffinum liqu.	15%
Xanthan gum	0.2%
Glyzerin	10%
Cobalamin	0.5%
Folsäure	1%
I-Arginin	2%
I-Isoleucin, I-Valin, I-Leucin	3%
I-Carnitin	0.5%
Wasser ad.	100%.

[0016] Hyperammonämie kann unterschiedliche Ursachen haben: Störungen des Harnstoffzyklus, genetisch bedingt, als Folge einer Lebererkrankung oder medikamentöser Nebenwirkungen oder von einer Urämie als Folge von Nierenerkrankungen.

[0017] Auch die Aufnahme von Ammoniak aus der Atemluft z.B. beim Arbeiten in landwirtschaftlichen Betrieben, in Ställen, in Kläranlagen kann über die Bildung von Distickstoffmonoxid zu einem Defizit von Cobalamin führen, was via Hyperhomocysteinämie zu Herzkreislauf- und neurodegenerativen Erkrankungen führen kann.

[0018] Die empfohlene Tagesdosis an Vitamin B12 wurde in den letzten Jahren mehrmals erhöht und ist nicht international standardisiert. Da aber keine Hypervitaminose bei Vitamin B12 bekannt geworden ist, sind bei Hyperammonämie und bei verstärkter Aufnahme von Ammoniak über die Atemluft höhere Tagesdosen von Vitamin B12 von 1 mg und mehr angebracht. Diese sollte bei chronischer Hyperammonämie stetig eingenommen werden, auch bei stetiger Belastung über die Atemluft. Zur Prophylaxe bei gelegentlich auftretenden erhöhten Ammoniak-Konzentrationen im Serum sollte die Behandlung regelmässig durchgeführt werden, zumindest aber für die Dauer der Anomalie.

[0019] In der Literatur liegen Fallberichte an Tieren (Hunden) (I. A. Battersby et al, Journal Small Animal Practice, 46, 339–344 (2005)) vor, die genetisch bedingte Resorptionsdefekte für Cobalamin zeigen und an Hyperammonämie leiden. Die Zerstörung von Cobalamin durch Distickstoffmonoxid (Lachgas) ist in der Literatur zu Anästhesiologie häufig beschrieben, die endogene Synthese von N₂O aus Nitrat- und Ammoniumionen im Säugetierorganismus ist nicht berichtet und wird als Ursache von Vitamin B₁₂-Defiziten auch nirgendwo in Betracht gezogen, häufig aber die Bildung in Stickstoffgetränkten Substraten in Zusammenhang mit klimaaktiven Gasen.

Patentansprüche

1. Mittel zur Prävention und Behandlung von Hyperammonämie, Cobalamine enthaltend.
2. Mittel nach Anspruch 1, als topische (I), orale (II), Infusions-, Injektions- oder Inhalationsspray-Zubereitungen (III) oder als Mittel zur parenteralen Ernährung (IIII).
3. Mittel nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass Cobalamin in Konzentrationen von 0.0001–1% (topische Präparationen) bzw. in Mengen von 0.0001–100 mg (orale Präparationen, Infusions-, Inhalations- Injektions- oder parenterale Ernährungs-Präparate) enthalten ist.
4. Mittel nach einem der Ansprüche 1–3, dadurch gekennzeichnet, dass es Folsäure in Konzentrationen (I) von 0.0001–10%, bevorzugt von 0.2–1% enthält bzw. in Mengen (II–IIII) von 0.001–50 mg, bevorzugt von 0.01–2 mg.
5. Mittel nach einem der Ansprüche 1–4, dadurch gekennzeichnet, dass es Vitamin B₆ in Konzentrationen (I) von 0.0001–10%, bevorzugt von 0.2–1% enthält bzw. in Mengen (II–IIII) von 0.1–100 mg, bevorzugt von 1–70 mg.
6. Mittel nach einem der Ansprüche 1–5, dadurch gekennzeichnet, dass es Betaine in Konzentrationen (I) von 0.0001–10%, bevorzugt von 0.2–2% enthält bzw. in Mengen (II–IIII) von 0.1–1000 mg, bevorzugt von 10–800 mg.
7. Mittel nach einem der Ansprüche 1–6, dadurch gekennzeichnet, dass es L-Arginin, L-Ornithin und/oder L-Citrullin in Konzentrationen (I) von 0.01–10%, bevorzugt von 0.1–1% enthält bzw. in Mengen (II–IIII) von 1 mg–3000 mg, bevorzugt von 100–1000 mg.
8. Mittel nach einem der Ansprüche 1–7, dadurch gekennzeichnet, dass es L-Valin, L-Threonin, L-Leucin und/oder L-Isoleucin in Konzentrationen (I) von 0.01–10%, bevorzugt von 0.1–1% enthält bzw. in Mengen (II–IIII) von 1 mg–1000 mg, bevorzugt von 10–500 mg.
9. Mittel nach einem der Ansprüche 1–8, dadurch gekennzeichnet, dass es Carnitin in Konzentrationen (I) von 0.01–10%, bevorzugt von 0.1–5% enthält bzw. in Mengen (II–IIII) von 0.1 mg–1000 mg, bevorzugt von 10–500 mg.
10. Mittel nach einem der Ansprüche 1–9, dadurch gekennzeichnet, dass es Creatin oder Phosphocreatin in Konzentrationen (I) von 0.01–10%, bevorzugt von 0.1–5% enthält bzw. in Mengen (II–IIII) von 0.1 mg–1000 mg, bevorzugt von 10–500 mg.
11. Verwendung eines Mittels nach einem der Ansprüche 1–10 zur Vorbeugung und Behandlung von Hyperammonämie.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen