

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 424 448**

51 Int. Cl.:

A23L 1/305 (2006.01)

A61K 31/198 (2006.01)

A61K 8/44 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2008** **E 08869101 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.07.2013** **EP 2234506**

54 Título: **Preparado que comprende un componente de creatina, procedimiento para su producción y su uso**

30 Prioridad:

21.12.2007 DE 102007062288

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

02.10.2013

73 Titular/es:

**ALZCHEM AG (100.0%)
Dr.-Albert-Frank-Strasse 32
83308 Trostberg, DE**

72 Inventor/es:

**GASTNER, THOMAS;
WARRIKOFF, FRAUKE;
NIESS, BARBARA y
FUEST, JOSEF**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 424 448 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Preparado que comprende un componente de creatina, procedimiento para su producción y su uso

5 Objeto de la presente invención es un preparado que comprende un componente de creatina que posee una excelente biodisponibilidad y que conduce a una retención mejorada de creatina en el cuerpo humano y animal. Además, la presente invención se refiere a un procedimiento para la producción de este preparado, así como a su uso como suplemento dietético, alimento funcional, aditivo para alimentos para animales, medicamentos y como aditivo para formulaciones cosméticas y dermatológicas.

10 Desde finales de los años 70 del siglo pasado se examina sistemáticamente el efecto ergogénico de creatina. Hasta hoy en día, se llevaron a cabo más de 300 estudios en el campo deportivo, mostrando aproximadamente el 80% de estos estudios efectos positivos significativos de la creatina sobre la masa muscular, la fuerza muscular, la masa corporal exenta de grasa y el rendimiento con un esfuerzo muscular máximo y breve en diferentes modalidades deportivas. Creatina monohidrato es hoy en día el suplemento dietético más importante en el campo deportivo.

15 Sólo desde hace poco se han dado a conocer otras propiedades interesantes de la creatina. Así, en dos estudios se detectaron efectos positivos significativos de una suplementación oral con creatina sobre el rendimiento del cerebro y la capacidad de concentración. (Rae, Caroline et al.: Oral creatine monohydrate supplementation improves brain performance: a double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. Proceedings of the Royal Society of London, Serie B: Biological Sciences (2003), 270(1529), 2147-2150; Watanabe, Airi et al.: Effects of creatine on mental fatigue and cerebral hemoglobin oxygenation. Neuroscience Research (Oxford, Reino Unido) (2002), 42(4), 279-285).

20 Además, pudo demostrarse que creatina posee propiedades antioxidantes y neuroprotectoras y, por consiguiente, también puede ser empleada para la prevención de lesiones de las células por influencias del entorno (Sestili, Piero et al.: Creatine supplementation affords cytoprotection in oxidatively injured mammalian cells via direct antioxidant activity. Free Radical Biology & Medicine (2006), 40(5), 837-849; P. Klivenyi et al.: Neuroprotective effects of creatine in a transgenic animal model of amyotrophic lateral sclerosis. Nature Medicine 5, 347-350 (1999)). Por lo tanto, en el futuro, creatina adquirirá gran importancia también el sector del anti-envejecimiento.

25 Los efectos positivos de creatina se examinan actualmente también de forma intensa en el sector médico, encontrándose creatina en el tratamiento del Parkinson y de la esclerosis lateral amiotrofa (ALS – siglas en alemán) en la fase clínica 3, y en la enfermedad de Huntington en la fase 2 (documento EP 804 183 B1). Ya se informó también de un empleo con éxito de creatina como agente terapéutico contra el asma (documento EP 911 026 B1). En la constitución de los huesos, la creatina mostró efectos positivos tanto in vitro como in vivo. Se investigó el empleo para el refuerzo de los huesos y para el tratamiento y la prevención de enfermedades degenerativas de los huesos y de los cartílagos tal como, por ejemplo, osteoporosis, y proporcionó resultados muy positivos (documento EP 1 100 488 B1; Gerber, I et al.: Stimulatory effects of creatine on metabolic activity, differentiation and mineralization of primary osteoblast-like cells in monolayer and micromass cell cultures. European Cells and Materials (2005), 10, 8-22; Chilibeck, P.D. et al.: Creatine monohydrate and resistance training increase bone mineral content and density in older men. Journal of Nutrition, Health & Aging (2005), 9(5), 352-355).

30 Además, se conoce que una suplementación con creatina conduce a un aumento de la masa corporal. Esto ha de atribuirse, al principio, a una absorción incrementada de agua en el músculo. Visto a largo plazo, la creatina conduce, sin embargo, indirectamente mediante síntesis incrementada de proteínas o catabolismo reducido de proteínas en las miofibrillas, a un aumento de la masa muscular (Int J Sports Med 21 (2000), 139-145). Como resultado, se adquiere, por consiguiente, una masa corporal exenta de grasa, incrementada.

35 Junto a la propia creatina, es decir, la creatina monohidrato, se han manifestado asimismo como suplementos de la alimentación adecuados también numerosas sales de creatina tal como el ascorbato, citrato, piruvato de creatina, y otras. De manera representativa, se deben mencionar en este punto la patente europea EP 894 083 y la memoria de publicación alemana DE 197 07 694 A1 como estado conocido de la técnica.

40 El metabolismo y el modo de acción de creatina se han investigado muy bien. La biosíntesis parte de glicina y L-arginina. En el caso de mamíferos, ante todo en los riñones, pero también en el hígado y en el páncreas, el grupo guanidino de la L-arginina es disociado por la enzima aminotransferasa y es transferido un grupo N-C-N a la

glicina. En este caso, la L-arginina se transforma en L-ornitina. El ácido guanidinoacético, así formado, se transforma en la siguiente etapa, que en el caso de los vertebrados tiene lugar ante todo en el hígado, con ayuda de la enzima transmetilasa, en creatina. En este caso, como donante de grupos metilo sirve la S-adenosilmetionina. La creatina se difunde a continuación en el torrente sanguíneo y es transportada de esta forma a los órganos diana. El transporte a través de la membrana celular a las células sucede en este caso mediante un transportador de creatina específico, dependiente de NaCl (Speer O, Neukomm LJ, Murphy RM, Zanolla E, Schlattner U, Henry H, Snow RJ, Wallimann T. Creatine transporters: a reappraisal. Mol Cell Biochem. ene.-feb. 2004; 256-257(1-2): 407-24).

La creatina juega en el metabolismo energético de la célula un papel importante, representando como fosfocreatina rica en energía, junto al adenosintrifosfato (ATP), una reserva esencial de energía del músculo. En estado de reposo del músculo, ATP puede transferir un grupo fosfato a creatina, formándose fosfocreatina, la cual se encuentra luego en equilibrio directo con ATP. En el caso del trabajo muscular es de importancia decisiva reponer de nuevo lo más rápidamente posible las reservas de ATP. Para ello, en los primeros segundos de una sollicitación máxima del músculo se encuentra a disposición la fosfocreatina. Ésta puede transferir un grupo fosfato a adenosinadifosfato en una reacción muy rápida por parte de la enzima creatina quinasa y, por consiguiente, volver a formar ATP. Esto se designa también como reacción de Lohmann.

Además, creatina posee una función importante en la transmisión de energía a la célula. El así denominado sistema de lanzadera de creatina transporta energía desde las mitocondrias a los lugares en la célula en los que se requiere la energía.

En el caso de un trabajo intenso del músculo y que se mantiene durante un tiempo prolongado se agotan rápidamente las reservas de creatina existentes de forma natural en el cuerpo. Por este motivo, en particular en el caso de deportistas de competición han resultado positivas las administraciones preestablecidas de creatina sobre la resistencia y la capacidad de rendimiento, siendo desconocidos procesos de enriquecimiento indeseados en el cuerpo o productos de degradación desventajosos. El motivo de ello se ha de considerar en que creatina es secretada, en el caso de una aportación desmesurada por el cuerpo, a través de los riñones. Además, la creatina se transforma con una tasa constante en el producto de degradación cíclico creatinina, la cual es asimismo secretada a través de los riñones y, por consiguiente, representa una segunda vía de degradación metabólica.

La absorción de creatina a partir del intestino y el transporte a la musculatura son controlados por un transportador de creatina dependiente de NaCl y pueden verse positivamente afectados por la absorción simultánea de hidratos de carbono y proteínas. En este caso, se demostró que la combinación de creatina e hidratos de carbono puede conducir, en comparación con la ingesta única de creatina, a un aumento un 60% superior del contenido en creatina en el músculo (Green AL, Hultman E, Macdonald IA, Sewell DA, Greenhaff PL. Carbohydrate ingestion augments skeletal muscle creatine accumulation during creatine supplementation in humans. Am J Physiol. nov. 1996; 271 (5 Pt 1): E821-6). Se pudo demostrar que la secreción de insulina durante la absorción de creatina en las células musculares juega un papel importante. Entre el aumento de la concentración de creatina en la musculatura y la cantidad secretada de insulina existe una relación lineal (Steenge GR, Simpson EJ, Greenhaff PL. Protein and carbohydrate-induced augmentation of whole body creatine retention in humans. J Appl Physiol. sep. 2000; 89(3): 1165-71).

Para mejorar la absorción de creatina en el cuerpo se propusieron otras formulaciones. Así, la solicitud de patente DE 10 2006 050 931.5 describe un preparado alcalino sólido o acuoso que comprende un componente de creatina que contiene un sistema tampón que ajusta un valor del pH de 8,0 a 12,0.

El documento US 6 274 161 describe creatina monohidrato en sistemas tampón (citrato) con un pH de 2,5-6,5.

El documento US 2003215506 reivindica una formulación que mejora el transporte de creatina, la cual contiene sustancias moduladoras de IGF-1, en particular proteínas, calostro o IGF-1 recombinante.

Junto a sus propiedades fisiológicas positivas incuestionables, la creatina posee, sin embargo, también el inconveniente de que en las correspondientes disoluciones acuosas no posee ninguna estabilidad marcada. En este caso, la creatina se cicla mediante la disociación de agua para formar creatinina. La velocidad de ciclación depende del valor del pH de la disolución y de la temperatura, no jugando papel alguno la concentración. Particularmente en el intervalo de pH ácido entre 3 y 4, la transformación en creatinina discurre rápidamente. En virtud de la rápida degradación de creatina en este medio está excluido el empleo en formulaciones acuosas o

húmedas para la alimentación humana y animal. Ya el valor del pH del estómago de 1 a 2 puede conducir, en función del tiempo de permanencia, a una clara degradación de la creatina para formar creatinina. (Greenhaff, P.L.: Factors Modifying Creatine Accumulation in Human Skeletal Muscle. En: Creatine. From Basic Science to Clinical Application, Medical Science Symposia Series Volumen 14, 2000, 75-82).

5 A partir de los inconvenientes del estado conocido de la técnica descritos en relación con la absorción a partir del intestino y del transporte en el tejido diana o bien en relación con la estabilidad de la creatina, se ha establecido para la presente invención la misión de desarrollar preparados que protejan a la creatina mejor frente a la degradación para formar creatinina en el estómago y, a continuación, conduzcan a una absorción mejorada a partir del intestino. Sin embargo, es decisivo, en particular, una absorción óptima y, con ello, una retención de la creatina en el tejido diana. Por consiguiente, otra misión era el que la creatina absorbida a partir del intestino sea absorbida óptimamente en el tejido diana y no sea secretada como tal a través de los riñones ni sea transformada en creatinina la cual es inútil para el cuerpo y debe ser asimismo secretada a partir del cuerpo a través de los riñones. Además, los preparados deberían poseer buenas propiedades organolépticas. Los preparados de acuerdo con la invención deberían poseer, además, una biodisponibilidad mejorada en preparados dermatológicos y cosméticos y, por consiguiente, cooperar en una absorción mejorada del componente creatina en la piel.

20 Este problema se resolvió mediante la habilitación de un preparado que comprende un componente de creatina con 30-80% en peso referido al peso total del preparado y un sistema tampón, consistiendo el sistema tampón en al menos una sal sódica de un ácido orgánico, y estando presente en una cantidad de 0,1 a 90,0% en peso, referido al peso total del preparado, y en donde el preparado presenta un valor del pH de 2,5 a 7,9, encontrándose la relación molar del componente de creatina a iones sodio entre 1:1 y 10.

25 Se pudo demostrar que con estos preparados se podía cumplir por completo la misión establecida, a saber, el hecho de que creatina sea protegida mejor frente a una transformación en creatinina mediante el sistema tampón en el estómago. Sorprendentemente, se ha comprobado que las nuevas formulaciones conducen a una absorción claramente mejor a partir del intestino, presentan una biodisponibilidad claramente superior y, por consiguiente, son absorbidas mejor en el tejido diana. Además, el preparado de acuerdo con la invención posee muy buenas propiedades organolépticas.

30 En el caso del componente creatina se trata preferiblemente de creatina, creatina monohidrato, ácido guanidinoacético, ésteres de creatina, creatinol, creatinol-O-fosfato o bien mezclas a base de al menos dos de estos compuestos. Ácido guanidinoacético, ésteres de creatina, creatinol y creatinol-O-fosfato son transformados de manera conocida en creatina en el cuerpo y, de esta manera, pueden desplegar su efecto. En calidad de ésteres de creatina pueden emplearse, en particular, éster metílico de creatina y éster etílico de creatina. Como componentes de creatina particularmente preferidos en el sentido de la invención se han de considerar creatina monohidrato y ácido guanidinoacético.

40 En otra forma de realización preferida, el componente de creatina es una sal, un compuesto de adición o complejo de este componente, preferiblemente con ácido málico, ácido ascórbico, ácido succínico, ácido pirúvico, ácido fumárico, ácido aspártico, ácido adípico, ácido glucónico, ácido α -cetoglutárico, ácido tartárico, ácido α -lipoico, ácido oxálico, ácido piroglutámico, ácido 3-nicotínico, ácido maleico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido fórmico, ácido fosfórico, ácido clorhídrico, ácido 2-hidroxibenzoico, L-carnitina, acetil-L-carnitina, taurina, betaína, colina y metionina.

45 En relación con la sal sódica de un ácido orgánico comprendida por el sistema tampón se han manifestado particularmente adecuados como ácidos orgánicos, en particular, ácido málico, ácido ascórbico, ácido succínico, ácido pirúvico, ácido fumárico, ácido adípico, ácido aspártico, ácido glucónico, ácido α -cetoglutárico, ácido α -lipoico, ácido tartárico, ácido oxálico, ácido piroglutámico, ácido 3-nicotínico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido acético, ácido fórmico, ácido 2-hidroxibenzoico, ácido sórbico y ácido isoascórbico.

50 Se ha de considerar esencial para la invención que el sistema tampón ajuste un valor de pH de 2,5 a 7,9 y preferiblemente de 5,0 a 7,0. Como sistema tampón preferido, la presente invención prevé una mezcla a base de citrato trisódico y/o citrato disódico y/o citrato monosódico, siendo particularmente preferida una mezcla a base de citrato trisódico y citrato disódico. La relación de citrato trisódico y citrato disódico puede elegirse libremente dentro de amplios intervalos, eligiéndose ésta de modo que el valor del pH de la formulación se ajuste a 2,5 hasta 7,9, preferiblemente a 5,0 hasta 7,0. En este caso, es ventajoso que en el caso de la elección correcta de la relación de mezclado no quede prácticamente limitada la cantidad de partida. Así, en el caso de utilizar una mezcla 1:1 se

ajusta obligatoriamente un valor del pH de 6,4, siendo éste independiente de la cantidad total de tampón empleada.

5 Por consiguiente, desde un punto de vista organoléptico, se puede ajustar un valor del pH aceptable y, al mismo tiempo, proteger la creatina sorprendentemente bien frente a la influencia de ácidos, en particular de los ácidos gástricos, con lo que se evita una transformación en creatinina. El extraordinario efecto del sistema tampón que impide ampliamente una degradación de creatina en creatinina no era de modo alguno previsible en el intervalo de pH reivindicado.

10 La formulación no está limitada en relación con el componente tampón, no representando limitación alguna en particular la cantidad de componente tampón en el que puede presentarse el preparado. Por motivos fisiológicos alimentarios se aconsejan, no obstante, cantidades que oscilen entre 0,1 y 90,0% en peso, referido al peso total del preparado. Se prefieren particularmente cantidades entre 2,5 y 50,0% en peso y, en particular, de 15,0 a 40,0% en peso, referido al peso total del preparado.

15 Sorprendentemente, en el caso del uso de los sistemas tampón descritos, se ha comprobado que éstos no sólo conducen a una degradación menor de la creatina en el estómago, sino que la creatina administrada puede ser también absorbida mejor en las células. Así, en un experimento se pudo demostrar que las formulaciones de acuerdo con la invención conducen a un aumento claramente superior de las concentraciones de creatina en el músculo que lo que era el caso al utilizar creatina monohidrato.

20 A este respecto resultó, de manera sorprendente, que el contenido en sodio de la formulación tiene una influencia decisiva sobre la biodisponibilidad y la absorción de creatina en las células. El uso de una mezcla a base de creatina y sales sódicas para mejorar la absorción de creatina en la musculatura no se había descrito hasta ahora todavía y ofrece claras mejoras con respecto a la práctica actual del uso de elevadas dosis de hidratos de carbono o proteínas. En este caso, se manifestó ventajosa una relación molar de componente de creatina a iones sodio entre 1:1 a 10, en particular entre 1:1 a 3 y, de manera particularmente preferida, entre 1:2 a 3.

25 La presente invención prevé, por consiguiente, junto al sistema tampón, también opcionalmente la incorporación en los preparados de creatina de al menos otra sal sódica, que preferiblemente sea fisiológicamente aceptable. Para ello, entran en consideración, por ejemplo, cloruro de sodio, sulfato de sodio, acetato de sodio, adipato de sodio, citrato de sodio, gluconato de sodio, ascorbato de sodio, pantotenato de sodio, tartrato de sodio y lactato de sodio o mezclas de estas sales.

30 La proporción de estas sales sódicas es relativamente no crítica, pero se ha manifestado particularmente ventajoso emplear estas sales sódicas adicionales en una cantidad de 0,1 a 75,0% en peso, en particular de 1,0 a 55,0% en peso y de manera particularmente preferida de 5,0 a 10,0% en peso, referido al peso total del preparado.

35 El uso de los sistemas tampón descritos parece, por consiguiente, ideal, dado que, por una parte, se aumenta la estabilidad de la creatina frente a los ácidos y, por consiguiente, se evita la degradación de creatina en el estómago. Además, los iones sodio contenidos mejoran la absorción en las células, pudiendo reforzarse todavía este efecto también a través de la adición de sales sódicas adicionales.

40 Conforme a una forma de realización preferida, el preparado de acuerdo con la invención contiene todavía otros compuestos fisiológicamente activos tales como, p. ej., hidratos de carbono, grasas, aminoácidos, proteínas, vitaminas, sustancias minerales, oligoelementos, así como sus derivados y mezclas de los mismos. De manera particularmente preferida, los compuestos fisiológicamente activos adicionales se eligen del grupo de los hidratos de carbono, ácidos grasos saturados o insaturados, triglicéridos saturados o insaturados, aminoácidos, derivados de aminoácidos tales como taurina, carnitina, glutatión o proteínas tales como, p. ej., gelatina, vitaminas, 45 vitamínicos tales como, p. ej., ubiquinona, ácido α -lipoico, inositol, fosfolípidos, sustancias minerales y oligoelementos, así como mezclas de los mismos. La adición de ácido α -lipoico al preparado sirve para mejorar la biodisponibilidad.

50 Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para la producción del preparado de acuerdo con la invención, disponiéndose el componente de creatina preferiblemente en forma de polvo, incorporándose al menos un sistema tampón consistente en una mezcla de un ácido débil y de la correspondiente base y, eventualmente, añadiéndose sales sódicas adicionales, compuestos fisiológicamente activos y/o ácido α -lipoico. En una forma de realización preferida, la incorporación tiene lugar de forma homogénea. Además, se prefiere que el ácido débil sea 55

un ácido orgánico y que la base correspondiente sea una sal sódica del ácido débil.

La presente invención reivindica, además, el uso del preparado de creatina de acuerdo con la invención como suplemento dietético, alimento funcional, aditivo para alimentos para animales y/o medicamento.

5 En calidad de formas de administración se han manifestado particularmente adecuados polvos, granulados, pastillas, cápsulas, comprimidos, comprimidos efervescentes, disoluciones, zumos y/o productos de gelatina. En este caso, en función del caso de aplicación concreto respectivo puede ser absolutamente aconsejable emplear el preparado de creatina en combinación con otros principios fisiológicamente activos.

10 Los preparados de acuerdo con la invención despliegan los efectos positivos descritos también en animales, de modo que su empleo está previsto también en este sector. Si las formulaciones de creatina descritas se utilizan como aditivo para alimentos para animales, se ha de considerar en particular la administración a animales de crianza y de cebo, así como animales en deporte de competición y, a este respecto, de manera particularmente preferida, a cerdos, caballos, aves de corral y peces, manifestándose como particularmente adecuado el uso como sustitutivo para harina de origen animal y/o de pescado, así como de productos preparados a partir de las mismas. En este caso, la sustitución puede tener lugar como sustitución parcial o también completa.

15 Además, los nuevos preparados de creatina pueden emplearse también como suplemento alimenticio o componente alimenticio para animales domésticos tales como perros, gatos y pájaros.

20 Se ha manifestado particularmente ventajoso que los preparados contengan el componente de creatina en dosis diarias de 5 mg a 400 mg, preferiblemente 10 a 250 mg y de manera particularmente preferida de 30 mg a 100 mg por kg de peso corporal.

25 La proporción en el preparado completo puede variar dentro de amplios límites. El componente de creatina puede emplearse en cantidades de 5 a 90,0% en peso, en particular de 30 a 80,0% en peso y de manera particularmente preferida de 40,0 a 60,0% en peso, referido al peso total del preparado. Las dosis diarias pueden tomarse como dosis individual o en varias dosis repartidas a lo largo del día. Se ha manifestado ventajoso distribuir el preparado en al menos dos dosis individuales a lo largo del día.

30 De manera correspondiente a los sectores de uso conocidos para creatina, los preparados en el marco de la presente invención pueden utilizarse también en preparados cosméticos o dermatológicos. En este caso, mediante el sistema tampón y los iones sodio resulta un perfil de absorción claramente mejorado en la piel. Se ha manifestado ventajoso añadir a los preparados cosméticos o dermatológicos, junto al sistema tampón, adicionalmente una fuente para iones cloruro, en particular cloruro sódico. En contraposición a la absorción oral del preparado, en la que se habilitan los iones cloruro por parte de los ácidos gástricos, se optimiza con ello la absorción en la piel. Se han de considerar preferidos preparados que se presenten en forma de cremas, lociones, sprays, mouse, disoluciones acuosas o acuoso-etanólicas, medios de impregnación para paños, barritas anhidras o con contenido en agua, o microemulsiones. Como muy particularmente preferido se ha de considerar el sector de aplicación tópico.

35 De manera correspondiente a los sectores de uso conocidos para creatina, los preparados en el marco de la presente invención pueden utilizarse también en preparados cosméticos o dermatológicos. En este caso, mediante el sistema tampón y los iones sodio resulta un perfil de absorción claramente mejorado en la piel. Se ha manifestado ventajoso añadir a los preparados cosméticos o dermatológicos, junto al sistema tampón, adicionalmente una fuente para iones cloruro, en particular cloruro sódico. En contraposición a la absorción oral del preparado, en la que se habilitan los iones cloruro por parte de los ácidos gástricos, se optimiza con ello la absorción en la piel. Se han de considerar preferidos preparados que se presenten en forma de cremas, lociones, sprays, mouse, disoluciones acuosas o acuoso-etanólicas, medios de impregnación para paños, barritas anhidras o con contenido en agua, o microemulsiones. Como muy particularmente preferido se ha de considerar el sector de aplicación tópico.

40 En conjunto, los preparados propuestos y su uso representan un desarrollo ulterior del estado conocido de la técnica en relación con un aumento de la estabilidad de preparados de creatina y una mejora esencial de la biodisponibilidad, distinguiéndose los preparados, además, por buenas propiedades organolépticas.

45 En este caso, se prevé tanto el uso como suplementos dietéticos, alimentos funcionales y alimentos para animales como también en formulaciones dermatológicas y cosméticas.

50 Los siguientes Ejemplos explican las ventajas de la presente invención.

Ejemplos

1. Suplemento dietético

55 En lo que sigue se recogen composiciones típicas, cuyos componentes se incorporan a la temperatura ambiente en 500 ml de zumo de frutas, agua, yogurt y/o suero de la leche.

- 1.1 3.000 mg de creatina monohidrato
950 mg de citrato trisódico
1.050 mg de citrato disódico
- 5 1.2 1.000 mg de creatina monohidrato
1.430 mg de gluconato sódico
1.200 mg de ácido glucónico
- 10 1.3 1.500 mg de creatina monohidrato
1.800 mg de malato sódico
1.000 mg de hidrógeno-malato sódico
500 mg de ácido guanidinoacético
500 mg de betaína
300 mg de ácido α -lipoico
15 400 mg de $(\text{MgCO}_3)_4 \cdot \text{Mg}(\text{OH})_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ = aprox. 100 mg
- 20 1.4 1.500 mg de creatina monohidrato
900 mg de succinato sódico
600 mg de hidrógeno-succinato sódico
1.000 mg de glucosamina
300 mg de sulfato de condroitina
500 mg de metionina
- 25 2. Alimentos para animales
- 2.1 Una formulación consistente en 2 kg de creatina monohidrato, 5 kg de insulina, 600 g de citrato disódico y 655 g de citrato trisódico se incorporó en 100 kg de una receta típica para gránulos de piensos para el suplemento de piensos para caballos.
- 30 2.2 Como tanda patrón se incorporó homogéneamente en 500 g de una comida enlatada para gatos, usual en el comercio, la siguiente formulación: 3.000 mg de sulfato de creatinol, 3.000 mg de creatina monohidrato, 40 mg de estearato de magnesio, 25 mg de carboximetilcelulosa y 135 mg de lactosa, 500 mg de ácido glucónico y 1.000 mg de gluconato sódico.
- 35 3. Preparados para cremas cosméticas
- 3.1 En una crema a base de agua en aceite usual en el comercio se incorporaron homogéneamente 0,6% de creatina monohidrato, 0,19% de citrato disódico, 0,21% de citrato trisódico y 0,2% de cloruro de sodio.
- 40 La crema se adecúa, entre otros, para el tratamiento de estados de la piel sensibles, deficitarios e hipoactivos, así como contra un envejecimiento prematuro de la piel y variaciones negativas de la piel, condicionadas por el entorno.
- 45 4. Biodisponibilidad
- Tres grupos de voluntarios de en cada caso veinte personas se dispusieron de manera que en todos los grupos estaban presentes aproximadamente los mismos valores medios de partida de creatina en la masa seca del músculo.
- 50 A lo largo de seis semanas se administró a los tres grupos diariamente un preparado de acuerdo con la invención según el Ejemplo 1.1, creatina monohidrato o creatina monohidrato y 75 g de glucosa. En este caso, la dosis se eligió de manera que por parte de cada voluntario se absorbieran al día en cada caso 3,0 g de creatina monohidrato puro. Inmediatamente antes del estudio y seis semanas después de la toma, se midió el contenido de creatina en el músculo mediante la biopsia del músculo. Los resultados están representados en la Figura 1.
- 55

REIVINDICACIONES

- 5 1.- Preparado que comprende un componente de creatina con 30-80% en peso referido al peso total del preparado y un sistema tampón, consistiendo el sistema tampón en al menos una sal sódica de un ácido orgánico, y estando presente en una cantidad de 0,1 a 90,0% en peso, referido al peso total del preparado, y en donde el preparado presenta un valor del pH de 2,5 a 7,9, encontrándose la relación molar del componente de creatina a iones sodio entre 1:1 y 10.
- 10 2.- Preparado según la reivindicación 1, caracterizado por que el ácido orgánico se elige de ácido málico, ácido ascórbico, ácido succínico, ácido pirúvico, ácido fumárico, ácido adípico, ácido aspártico, ácido glucónico, ácido α -cetoglutárico, ácido α -lipoico, ácido tartárico, ácido oxálico, ácido piroglutámico, ácido 3-nicotínico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido acético, ácido fórmico, ácido 2-hidroxibenzoico, ácido sórbico y ácido isoascórbico.
- 15 3.- Preparado según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que en el caso del sistema tampón se trata de citrato trisódico, citrato disódico y/o citrato monosódico.
- 4.- Preparado según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que en el caso del sistema tampón se trata de citrato trisódico y citrato disódico.
- 20 5.- Preparado según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que en el caso del componente de creatina se trata de creatina, creatina monohidrato, ácido guanidinoacético, ésteres de creatina, creatinol o creatinol-O-fosfato o de una mezcla a base de al menos dos de estos compuestos.
- 25 6.- Preparado según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que en el caso del componente de creatina se trata de al menos una sal, al menos un compuesto de adición y/o al menos un compuesto complejo del componente de creatina.
- 30 7.- Preparado según la reivindicación 5, caracterizado por que la al menos una sal, el al menos un compuesto de adición y/o el al menos un compuesto complejo del componente de creatina está formado con ácido málico, ácido ascórbico, ácido succínico, ácido pirúvico, ácido fumárico, ácido aspártico, ácido adípico, ácido glucónico, ácido α -cetoglutárico, ácido tartárico, ácido α -lipoico, ácido oxálico, ácido piroglutámico, ácido 3-nicotínico, ácido maleico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido fórmico, ácido fosfórico, ácido clorhídrico, ácido 2-hidroxibenzoico, L-carnitina, acetil-L-carnitina, taurina, betaina, colina y/o metionina.
- 35 8.- Preparado según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que el componente de creatina está previsto para la administración en dosis diarias de 5 mg a 400 mg por kg de peso corporal.
- 40 9.- Preparado según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que el preparado contiene adicionalmente compuestos fisiológicamente activos elegidos del grupo de los hidratos de carbono, ácidos grasos saturados o insaturados, triglicéridos saturados o insaturados, aminoácidos, derivados de aminoácidos tales como taurina, carnitina, glutatión, o proteínas tales como, p. ej., gelatina, vitaminas, vitamínicos tales como, p. ej., ubiquinona, ácido α -lipoico, inositol, fosfolípidos, sustancias minerales y oligoelementos, así como mezclas de los mismos.
- 45 10.- Preparado según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que el preparado contiene adicionalmente una sal sódica o una mezcla de la misma y/o ácido α -lipoico.
- 50 11.- Preparado según la reivindicación 10, caracterizado por que la sal sódica o la mezcla de la misma se elige de cloruro de sodio, sulfato de sodio, acetato de sodio, adipato de sodio, citrato de sodio, gluconato de sodio, ascorbato de sodio, pantotenato de sodio, tartrato de sodio y lactato de sodio.
- 55 12.- Preparado según una de las reivindicaciones 10 u 11, caracterizado por que la sal sódica está presente en una cantidad de 0,1 a 75,0% en peso, referido al peso total del preparado.
- 13.- Preparado según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que el preparado está presente en forma de polvo, granulado, pastilla, cápsula, comprimido, comprimido efervescente, disolución, zumo y/o producto de gelatina.

- 14.- Uso del preparado según una de las reivindicaciones precedentes, como suplemento dietético, alimento funcional, aditivo para alimentos para animales y/o como aditivo para formulaciones cosméticas y/o dermatológicas, en particular en el sector de aplicación tópico.
- 5
- 15.- Uso según la reivindicación 14, caracterizado porque la formulación cosmética y/o dermatológica es una crema, una loción, un spray, un mouse, una disolución acuosa o acuoso-etanólica, un medio de impregnación para paños, una barrita anhidra o con contenido en agua, o una microemulsión.
- 10
- 16.- Medicamento, caracterizado por que se compone de un preparado según una de las reivindicaciones 1-13.
- 17.- Procedimiento para la producción del preparado según una de las reivindicaciones 1-13, que comprende las etapas:
- 15
- (a) habilitación de un componente de creatina,
 - (b) incorporación de al menos un sistema tampón, y
 - (c) eventual adición de compuestos fisiológicamente activos adicionales así como sus derivados y/o mezclas, de una sal sódica y/o de ácido α -lipoico.

Figura 1

