



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 313 920**

(51) Int. Cl.:
A61K 31/195 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **01108608 .9**
(96) Fecha de presentación : **05.04.2001**
(97) Número de publicación de la solicitud: **1142571**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **10.10.2001**

(54) Título: **Procedimiento para la obtención de formas sólidas de dosificación de creatina y formas de dosificación así obtenidas.**

(30) Prioridad: **06.04.2000 DE 100 17 102**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2009

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2009

(73) Titular/es: **Ocean Pharma GmbH**
Dieselstrasse 6
21465 Reinbek, DE

(72) Inventor/es: **Bogenstätter, Thomas;**
Scherr, Günter;
Kessel, Knut;
Breitenbach, Jörg y
Berndl, Gunther

(74) Agente: **Gil Vega, Víctor**

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

Procedimiento para la obtención de formas sólidas de dosificación de creatina y formas de dosificación así obtenidas.

La invención se refiere a un procedimiento para la obtención de formas de dosificación sólidas que contienen creatina y a las formas de dosificación así obtenidas.

La creatina, un derivado de aminoácido, se encuentra en la naturaleza principalmente en forma de fosfato de creatina en los músculos de los vertebrados. El fosfato de creatina sirve como fuente de energía en la célula para la contracción muscular. La creatina es absorbida de los alimentos o se sintetiza de forma endógena en el páncreas y el hígado. Se puede aislar de fuentes naturales o se puede sintetizar mediante guanilación de la sarcosina. La creatina se utiliza como complemento alimenticio en la terapia de enfermedades neuromusculares (por ejemplo distrofia muscular) y endocrinopatías, en las que se produce un pobre almacenamiento de creatina y un aumento de la excreción de la misma a través de la orina. Además de ser empleada en medios de cultivo y como potenciador de sabor, la creatina se utiliza cada vez más como complemento alimenticio en el deporte, para aumentar el rendimiento físico, y principalmente en el culturismo.

La creatina se presenta en forma de un monohidrato estable bajo condiciones ambientales. Todos los preparados farmacéuticos de creatina conocidos contienen esta forma monohidrato. Por ejemplo, el documento WO 99/00122 describe la obtención de un granulado de creatina mediante la mezcla de monohidrato de creatina con una solución acuosa de polivinilpirrolidona y otras sustancias auxiliares. El granulado húmedo se seca a 45°C y se comprime en tabletas. Este procedimiento tiene la desventaja de que, para la obtención de las tabletas, son necesarios varios pasos que son costosos y además requieren mucho tiempo. Las tabletas obtenidas, de un peso de 135 mg, tienen un contenido en monohidrato de creatina de 100 mg, lo que corresponde a 5,0 mmol/g de creatina con respecto al peso de la tableta.

También se pueden obtener en el mercado formas de dosificación de creatina en forma de cápsulas de gelatina de dos piezas, con un contenido en monohidrato de creatina de aproximadamente un 70%, lo que corresponde a 4,7 mmol de creatina con respecto a la masa de la cápsula en gramos. La producción y el llenado de las cápsulas de gelatina de dos piezas también son costosos y requieren mucho tiempo.

El contenido en creatina de estas formas de dosificación conocidas basadas en monohidrato de creatina no se puede aumentar sin más, ya que la proporción del ligante o de la envoltura de la cápsula en el peso total no se puede reducir por debajo de un valor crítico sin que se deterioren las propiedades mecánicas de la forma de dosificación. El monohidrato de creatina contiene un 12% en peso de agua de cristalización. Dado que el agua de cristalización no tiene ningún efecto fisiológico, se produjeron formas de dosificación sólidas con un mayor contenido molar de creatina utilizando un hipohidrato de creatina o una creatina anhidra. Sin embargo, estas formas de creatina no están bien definidas y además son higroscópicas. Por este motivo, conducirían a formas de dosificación inestables bajo el aire ambiental.

Para la producción de formas farmacéuticas sólidas, desde hace algún tiempo también se conoce el denominado "procedimiento de calandrado en fusión", en el que se extrude una masa fundida que contiene un principio activo y está esencialmente libre de disolventes, un ligante polimérico que contiene un principio activo, y el cordón extrudido se conforma en la forma medicamentosa deseada, por ejemplo en una calandria con cilindros de molde (véanse los documentos EP-A-240 904, EP-A-240 906, EP-A-337 256 y EP-A-358 105). Como ligantes poliméricos se utilizan principalmente polímeros de N-vinilpirrolidona o copolímeros de éstos, por ejemplo con acetato de vinilo. En general, la formación de la masa fundida que contiene el principio activo se consigue a una temperatura de aproximadamente 150°C.

La utilización del calandrado en fusión para producir formas de dosificación de creatina sólidas no ha sido descrita hasta ahora. En el calandrado en fusión es inevitable que el principio activo farmacéutico sea sometido a la acción de altas temperaturas. Dado que la creatina ya sufre una descomposición térmica a partir de temperaturas de aproximadamente 80°C, transformándose en particular en creatinina, la utilización del calandrado en fusión para producir formas de dosificación con contenido en creatina no era un método evidente.

Sorprendentemente se ha descubierto un procedimiento para producir formas de dosificación de creatina sólidas que se puede aplicar de forma rentable a escala industrial, que presenta pocos pasos de procedimiento y que posibilita la producción de formas de dosificación de creatina sólidas con una alta proporción molar en creatina.

La invención se refiere a un procedimiento para la obtención de formas de dosificación sólidas que contienen creatina, en el que

- a) se prepara una mezcla que incluye como mínimo un ligante polimérico termoplástico, fisiológicamente compatible, soluble o hinchable en agua, y creatina, y que contiene de 1 a 20 mol de agua por mol de creatina;
- b) la mezcla se plastifica a una temperatura igual o superior al punto de reblandecimiento del ligante polimérico, preferentemente bajo una evaporación como mínimo parcial del agua;
- c) la mezcla plastificada se conforma en formas de dosificación y se enfría.

La invención se refiere además a las formas de dosificación obtenidas mediante este procedimiento. También se refiere a una forma de dosificación sólida conteniendo creatina que incluye como mínimo 3,3 mmol de creatina, con respecto a la masa de la forma de dosificación en gramos, en una distribución finamente dispersa o molecularmente dispersa en una matriz de un ligante polimérico termoplástico, fisiológicamente compatible, soluble o hinchable en agua.

El concepto “forma de dosificación sólida” se refiere a una presentación farmacéutica con cualquier forma adecuada principalmente para la administración oral o rectal, por ejemplo tabletas, grageas, pastillas, píldoras, granulados y similares.

La mezcla preparada en el paso a) contiene de 1 a 20 mol, preferentemente de 1 a 15 mol, en particular de 3 a 10 mol, de agua por mol de creatina. El contenido de agua está compuesto por la porción unida a la creatina en forma de agua de cristalización y por el agua “libre” presente en la mezcla. Probablemente, esta agua a temperatura elevada actúa como agente de plastificación temporal para el ligante polimérico soluble o hinchable en agua y, por otro lado, limita la carga térmica de la creatina gracias a su entalpía de evaporación.

La mezcla se puede producir tomando los componentes secos, anhidros, y combinándolos con la cantidad necesaria de agua. No obstante, es más conveniente utilizar monohidrato de creatina, es decir, un hidrato de creatina con 1 mol de agua de cristalización por mol de creatina. También son adecuadas formas de monohidrato de creatina que, además de su contenido en agua de cristalización, contienen agua no ligada, por ejemplo adherida en forma de humedad a la superficie de los cristallitos o encerrada entre los cristales. Estas formas se obtienen cuando una suspensión acuosa de monohidrato de creatina, que en general se obtiene primariamente en la síntesis química de creatina, se filtra o centrifuga. El residuo de filtración o el residuo de centrifugación contiene, por ejemplo, entre un 5 y un 50% en peso, normalmente entre un 15 y un 30% en peso, de agua adherida que no está ligada como agua de cristalización. La utilización del residuo de filtración o del residuo de centrifugación con humedad remanente presenta además la ventaja de no precisar secado para obtener el monohidrato de creatina.

En general, la creatina se prepara técnicamente mediante guanilación de sarcosina, es decir, transferencia del radical guanilo (radical carbamimidóilo) a la sarcosina o a sus sales. Como agentes de guanilación entran en consideración sales de O-alkylisourea, en particular metilsulfato de O-metilisourea (véanse JP 59000, DE 197 48 696 o DE-A 198 60 048.8) o cianamida (véase EP 0754 679).

En general, el ligante polimérico se utiliza en una forma esencialmente anhidra, es decir, preferentemente no se utiliza en solución ni en dispersión. Muchos ligantes poliméricos solubles en agua o hinchables en agua absorben humedad durante su almacenamiento bajo condiciones ambientales. De este modo se establece un contenido en humedad en equilibrio de, por ejemplo, entre el 1 y el 5% en peso. Para los objetivos de la presente invención, estas formas se consideran como “esencialmente anhidras”.

En el procedimiento según la invención, la creatina se incluye en una dispersión fina o en una dispersión molecular en una matriz de un ligante polimérico soluble o hinchable en agua, preferentemente formando una solución sólida. De este modo se estabilizan los hipohidratos de creatina (es decir, hidratos con menos de 1 mol de agua de cristalización por mol de creatina) o la creatina anhidra, de modo que las formas de dosificación producidas según la invención también son estables bajo condiciones ambientales cuando contienen menos de 1 mol de agua por mol de creatina.

Normalmente, por cada mol de creatina se utilizan de 15 a 70 g, preferentemente de 40 a 70 g, de ligante polimérico termoplástico, fisiológicamente compatible, soluble o hinchable en agua. Preferentemente, la composición de la mezcla se elige de tal modo que, y/o durante la plastificación se evapora una cantidad tal de agua que, la mezcla plastificada contiene menos de 3,3 mmol, preferentemente menos de 4,2 mmol y en particular menos de 5,1 mmol, por ejemplo de 5,1 a 5,4 mmol, de creatina con respecto a la masa de la mezcla plastificada en gramos. Preferiblemente, la mezcla plastificada contiene menos de 1 mol de agua por mol de creatina. Estos valores son válidos correspondientemente para las formas de dosificación obtenidas.

Los ligantes poliméricos solubles o hinchables en agua contienen unidades monoméricas hidrófilas, en caso dado junto con unidades monoméricas hidrófobas. Se pueden clasificar, entre otros, como polisacáridos naturales o modificados; óxidos de polialquilenos sólidos a temperatura ambiente; homopolímeros y copolímeros de monómeros hidrófilos etilénicamente insaturados, como N-vinilamidas, ácidos monocarboxílicos y dicarboxílicos etilénicamente insaturados, (met)acrilamida, (met)acrilatos de hidroxialquilo y similares.

Ligantes adecuados son, por ejemplo,

Polivinilpirrolidona (PVP), copolímeros de N-vinilpirrolidona (NVP) y ésteres vinílicos, en particular acetato de vinilo, copolímeros de acetato de vinilo y ácido crotonico, acetato de polivinilo parcialmente saponificado, alcohol polivinílico, acrilatos de polihidroxialquilo, metacrilatos de polihidroxialquilo, copolímeros de metacrilato de metilo y ácido acrílico, poliacrilamidas, polietilenglicoles, polivinilformamida (en caso dado parcial o totalmente hidrolizada), ésteres de celulosa, éteres de celulosa, en particular metilcelulosa y etilcelulosa, hidroxialquilcelulosa, en particular hidroxipropilcelulosa, hidroxialquil-alquilcelulosas, en particular hidroxipropil-etilcelulosa, ftalatos de celulosa, en particular acetatoftalato de celulosa y ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, y mananos, en particular galactomanano.

ES 2 313 920 T3

Entre éstos son especialmente preferentes polivinilpirrolidona, polietilenglicol, copolímeros de N-vinilpirrolidona y ésteres vinílicos, acrilatos de polihidroxialquilo, metacrilatos de polihidroxialquilo, alquilcelulosas e hidroxialquilcelulosas, en particular polivinilpirrolidonas y los copolímeros de vinilpirrolidona y acetato de vinilo vendidos bajo la denominación comercial Kollidon®.

Para la utilización como ligante polimérico son ventajosos los ligantes que presentan un valor K (según Fikentscher, Cellulose-Chemie 13 (1932), páginas 58-64, 71-74) de entre 10 y 100, preferentemente entre 15 y 80, en particular de aproximadamente 30.

Las polivinilpirrolidonas con un valor K entre 20 y 60 son totalmente preferentes.

Preferentemente, las formas de dosificación según la invención contienen como mínimo uno de los ligantes poliméricos anteriormente descritos. Además pueden contener otros ligantes. Las propiedades de la forma de dosificación según la invención que contiene creatina sólida se pueden variar según el tipo de ligante elegido o la mezcla de diferentes ligantes. De este modo en particular se puede controlar la liberación de creatina.

El ligante polimérico debería poder pasar a un estado plástico en la mezcla total de todos los componentes a una temperatura de entre 50 y 150°C, preferentemente de entre 60 y 130°C. En caso necesario, la temperatura de reblandecimiento se reduce mediante las sustancias auxiliares plastificantes farmacológicamente aceptables habituales. No obstante, preferiblemente la mezcla no contiene ningún plastificante. Como ejemplos de plastificantes de este tipo se pueden mencionar los siguientes:

Alcoholes de cadena larga, etilenglicol, propilenglicol, glicerina, trimetilolpropano, trietilenglicol, butanodiolos, pentanoles como pentaeritrita, hexanoles, polietilenglicoles, polipropilenglicoles, polietilenpropilenglicoles, siliconas, ésteres de ácidos carboxílicos aromáticos (por ejemplo ftalatos de dialquilo, ésteres de ácido trimelítico, ésteres de ácido benzoico, ésteres de ácido tereftálico) o ésteres de ácidos dicarboxílicos alifáticos (por ejemplo adipatos de dialquilo, ésteres de ácido sebáico, ésteres de ácido acelaico, ésteres de ácido cítrico y de ácido tartárico), ésteres de ácidos grasos, como monoacetato, diacetato o triacetato de glicerina o dietilsulfosuccinato de sodio, de los cuales son preferentes los polietilenglicoles y los polietilenpropilenglicoles.

La utilización de un plastificante produce una disminución de la temperatura de reblandecimiento del ligante polimérico. De este modo, la formación de la mezcla plástica y la conformación pueden tener lugar a bajas temperaturas, con lo que se limita la degradación del peso molecular del polímero y la descomposición térmica de la creatina. Si se utilizan, los plastificantes se emplean en una cantidad inferior al 30% en peso, en general del 1 al 15% en peso, con respecto al componente polimérico.

En algunas formas de realización preferentes, las formas de dosificación producidas según la invención contienen como mínimo un alcohol de azúcar, por ejemplo manitol, sorbitol, xilitol y principalmente isomaltosa. El alcohol de azúcar se utiliza preferentemente en una cantidad de entre 10 y 60 g, en particular de entre 15 y 45 g, por mol de creatina. La utilización adicional de un alcohol de azúcar permite una regulación definida de la viscosidad de fusión de la mezcla plastificada en el intervalo de temperaturas indicado. Además, el alcohol de azúcar actúa como agente solubilizante y conduce a una rápida liberación de la creatina.

Las formas de dosificación obtenidas según la invención pueden contener sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables. Estas sustancias auxiliares pueden facilitar la producción de la forma de dosificación y/o modular las propiedades de ésta. Algunas sustancias galénicas habituales, cuya cantidad total puede ser de hasta el 100% en peso con respecto al ligante polimérico, son, por ejemplo,

Los plastificantes arriba mencionados.

Diluyentes o materiales de carga, como silicatos o sílice, óxido de magnesio, óxido de aluminio, óxido de titanio, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, talco, sacarosa, lactosa, almidón de cereales o de maíz, harina de patata, en particular en una concentración de entre el 0,02 y el 50% en peso, preferentemente de entre el 0,20 y el 20% en peso, con respecto al peso total de la mezcla.

Lubricantes, deslizantes y agentes de desmoldeo, como estearato de magnesio, aluminio y calcio, talco y silicona, y también grasas animales o vegetales, en particular en forma hidrogenada y grasas sólidas a temperatura ambiente. Estas grasas tienen preferentemente un punto de fusión de 30°C o más. Preferentemente se utilizan triglicéridos de los ácidos grasos C₁₂, C₁₄, C₁₆ y C₁₈. También se pueden emplear ceras, como cera de carnauba. Estas grasas y ceras se pueden utilizar ventajosamente de forma individual o se pueden mezclar con mono y/o diglicéridos o fosfátidos, en particular lecitina. Los mono y diglicéridos proceden preferentemente de los tipos de ácidos grasos arriba mencionados. La cantidad total de lubricantes y agentes de desmoldeo oscila preferentemente entre el 0,1 y el 10% en peso.

Disolventes, por ejemplo sílices, en particular los dióxidos de silicio de alta pureza vendidos bajo la denominación comercial Aerosil®, en una cantidad entre el 0,1 y el 5% en peso con respecto al peso total de la mezcla.

Disgregantes, por ejemplo glicolato de almidón de sodio.

ES 2 313 920 T3

Colorantes, como colorantes azoicos, pigmentos orgánicos o inorgánicos o colorantes de origen natural, siendo preferentes los pigmentos inorgánicos en una concentración del 0,001 al 10% en peso, preferiblemente de entre el 0,5 y el 3% en peso, con respecto al peso total de la mezcla;

- 5 Estabilizantes, como antioxidantes, fotoestabilizantes, agentes destructores de hidroperóxido, captadores de radicales, estabilizantes frente a ataques microbianos.

También se pueden añadir humectantes, conservantes, adsorbentes y agentes de desmoldeo, y también agentes tensioactivos, preferentemente aniónicos y no iónicos, por ejemplo jabones y agentes tensioactivos saponáceos, alquil sulfatos y alquilsulfonatos, sales de ácidos biliares, alcoholes grasos alcoxilados, alquilfenoles alcoxilados, ácidos grasos alcoxilados y ésteres glicéridos de ácidos grasos, que pueden estar alcoxilados, y agentes solubilizantes, como Cremophor (aceite de ricino polietoxilado), Gelucire, vitamina E-TPGS y Tween (ésteres de ácido graso de sorbitano etoxilados) (véase, por ejemplo, Sucker y col., Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart 1978).

15 La elección de sustancias auxiliares adecuadas se basa en conocimientos técnicos, tal como se describe por ejemplo en Fiedler, H.B., Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik, und angrenzende Gebiete, 4ª edición, Aulendorf: ECV-Editio-Cator-Verlag (1996).

20 En general, en el procedimiento según la invención para producir formas de dosificación sólidas que contienen creatina primero se mezclan entre sí los diversos componentes. Después se plastifica la mezcla, es decir se lleva a un estado plástico, preferentemente bajo evaporación como mínimo parcial del agua contenida. No obstante, el orden de los pasos de mezcla y plastificación no es obligatorio. La preparación y plastificación de la mezcla también se pueden encadenar de forma fluida o pueden tener lugar simultáneamente en dispositivos adecuados para ello.

25 La plastificación de la mezcla se lleva a cabo mediante calentamiento, generalmente aportando adicionalmente energía mecánica, por ejemplo mediante amasado, mezcla u homogeneización. Preferentemente, la mezcla se plastifica a temperaturas de 50 a 150°C, de forma especialmente preferente de 60 a 130°C. La plastificación tiene lugar en un dispositivo adecuado para ello. De forma especialmente preferente se utilizan extrusoras que presentan uno o más ejes giratorios provistos de elementos de amasado y/o transporte dentro de una carcasa cilíndrica. Alternativamente, se pueden utilizar recipientes térmicos con mecanismo agitador, por ejemplo amasadoras. No obstante, la formación de la mezcla plástica se lleva a cabo por extrusión. Los pasos de procedimiento de la plastificación se pueden llevar a cabo de forma conocida en sí, por ejemplo tal como se describe en los documentos EP-A-0 240 904, EP-A-0 337 256, EP-A-0358 108, WO 97/15290 y WO 97/15291. De este modo aquí se hace referencia al contenido de estas publicaciones y en particular a las explicaciones de la extrusión en fusión incluidas en las mismas.

40 El procedimiento según la invención permite utilizar como extrusoras máquinas monohusillo, máquinas de husillos engranados o extrusoras de varios ejes, en particular extrusoras de dos husillos con giros en el mismo sentido o en sentido contrario y en caso dado equipadas con discos de amasado. Dado que durante la extrusión generalmente se evapora como mínimo una parte del agua contenida en la mezcla, las extrusoras normalmente están equipadas con un elemento de evaporación. De forma especialmente preferente se utilizan extrusoras de la serie ZKS de Werner y Pfleiderer.

45 La conformación en la forma de dosificación antes de la solidificación puede tener lugar de muchos modos, dependiendo de la viscosidad de la mezcla plástica, por ejemplo por moldeado, fundición inyectada, prensado, aplastamiento o calandrado. Para ello, en el procedimiento según la invención, la mezcla plástica anteriormente descrita se conduce a uno o más pasos de conformación. El transporte puede tener lugar mediante prensado, bombeo, por ejemplo con bombas de engranajes, o preferentemente con una extrusora.

50 El primer paso de conformación tiene lugar preferentemente a la salida del producto de extrusión de la extrusora mediante boquillas, diafragmas u otras aberturas de salida con la forma adecuada, por ejemplo un diafragma perforado, una boquilla redonda o una boquilla de ranura ancha. Generalmente, de este modo se obtiene un cordón de extrusión continuo de sección transversal preferentemente constante, por ejemplo en forma de una cinta o un cordón, preferiblemente con sección transversal redonda, ovalada, redondeada o plana y ancha.

55 Algunos pasos de conformación posteriores adecuados para los productos de extrusión son, por ejemplo, la separación en frío, es decir, el corte o desmenuzamiento del cordón después de una solidificación como mínimo parcial; o la separación en caliente, es decir, el corte o desmenuzamiento del cordón todavía en estado plástico o el aplastamiento del cordón todavía plástico en un dispositivo de aplastamiento. Con la separación en caliente o frío se pueden obtener por ejemplo granulados (granulación en caliente o frío) o píldoras. La granulación en caliente conduce generalmente a formas de dosificación (tabletas o píldoras) con un diámetro de 0,1 a 10 mm, mientras que la granulación en frío conduce normalmente a productos cilíndricos con una relación entre la longitud y el diámetro de 1 a 10 y un diámetro de 0,5 a 10 mm.

65 De este modo se pueden producir presentaciones farmacéuticas monocapa, y si se utiliza la coextrusión también presentaciones farmacéuticas multicapa abiertas o cerradas, por ejemplo tabletas oblongas, grageas, pastillas y píldoras.

Si así se desea, las presentaciones farmacéuticas se pueden dotar de un revestimiento en un paso subsiguiente mediante los métodos habituales. Algunos materiales adecuados para películas de revestimiento son los polímeros mencionados como ligantes poliméricos, en particular poliacrilatos, como los diferentes tipos de Eudragit®, ésteres de celulosa, como los ftalatos de hidroxipropilcelulosa, y éteres de celulosa, como etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o hidroxipropilcelulosa, y gelatinas. También se pueden añadir otros pasos de procedimiento, por ejemplo el redondeado de las píldoras obtenidas a través de la separación en caliente o frío mediante dispositivos de redondeado, tal como se describe en el documento DE-A-196 29 753.

En una forma de realización adecuada, la mezcla plástica se conduce a una calandria moldeadora. En general, las calandrias moldeadoras adecuadas presentan como mínimo dos cilindros de molde y/o cintas, presentando como mínimo uno de los cilindros de molde y/o como mínimo una de las cintas cavidades para el alojamiento y la conformación de la mezcla plástica. Preferentemente se utiliza una calandria moldeadora con cilindros de molde que giran por parejas en sentidos contrarios, presentando como mínimo uno de éstos en su superficie exterior cavidades para el alojamiento y la conformación de la mezcla plastificada. Mediante esta calandria moldeadora se pueden producir granulados y tabletas de cualquier tamaño y forma. Por ejemplo, en los documentos EP-A-0 240 904, EP-A-0 240 906 y WO 96/19962, y también en el documento EP-A-0 358 105, a los que se hace referencia a este respecto, se describen calandrias moldeadoras adecuadas.

Las formas de dosificación según la invención se pueden utilizar por ejemplo como medicamentos para la terapia de enfermedades relacionadas con un almacenamiento deficiente de la creatina o con un aumento de la excreción de la misma. Las formas de dosificación que contienen creatina según la invención también son adecuadas como complemento alimenticio para aumentar el rendimiento físico en el deporte, en particular en deportes de fuerza.

La presente invención se explica más detalladamente, pero no se limita, mediante los siguientes ejemplos.

Los materiales utilizados en los ejemplos Kreatin-Monohydrat (BASF), Isomalt F (Palatinit), Kollidon®K30 (polivinilpirrolidona o polividona o PVP; BASF), Explotab (glicolato de almidón de sodio; Mendell, Patterson, New York) son productos comerciales.

Ejemplo 1

Se produjeron tabletas oblongas de 500 mg que contenían 5,1 mmol de creatina por 1,0 g de peso de tableta, de la siguiente manera:

784 g de creatina monohidrato, 200 g de Isomalt F y 100 g de Kollidon®K30 (polivinilpirrolidona) se mezclaron de forma homogénea durante 1 minuto, después se extrudieron y se calandrarón para producir tabletas oblongas de 500 mg. El calandrado de la masa en fusión extrudida se llevó a cabo tal como se describe en el documento EP-A 240 904.

La extrusión se llevó a cabo bajo las siguientes condiciones:

Inyección 1	44°C
Inyección 2	69°C
Inyección 3	120°C
Inyección 4	115°C
Inyección 5	110°C
Boquilla	114°C

La liberación del principio activo de las tabletas se examinó de acuerdo con el modelo Paddle (USA, cambio de pH). El resultado fue de un 60% después de 1 hora, un 80% después de 2 horas y un 98% después de 6 horas.

Ejemplo 2

784 g de creatina monohidrato, 200 g de Isomalt F, 80 g de Kollidon®K30 (polivinilpirrolidona) y 20 g de Explotab se mezclaron de forma homogénea durante 1 minuto, después se extrudieron y se calandrarón para producir tabletas oblongas de 500 mg.

ES 2 313 920 T3

La extrusión se llevó a cabo bajo las siguientes condiciones:

Inyección 1 37°C

5 Inyección 2 55°C

Inyección 3 130°C

10 Inyección 4 119°C

Inyección 5 120°C

Boquilla 115°C

15 La liberación del principio activo de las tabletas se examinó de acuerdo con el modelo Paddle (USA, cambio de pH). El resultado fue de un 75% después de 1 hora, un 90% después de 2 horas y un 99% después de 6 horas.

20 En todos los ejemplos, los subproductos de las reacciones de reagrupamiento o descomposición (por ejemplo creatinina) estaban por debajo del límite de detección del 0,5% con respecto al contenido de creatina.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la obtención de formas de dosificación sólidas que contienen creatina, en el que

- a) se prepara una mezcla que incluye como mínimo un ligante polimérico termoplástico, fisiológicamente compatible, soluble o hinchable en agua, y creatina, y que contiene de 1 a 20 mol de agua por mol de creatina;
- b) la mezcla se plastifica en un intervalo de 50 a 150°C bajo evaporación como mínimo parcial del agua en una extrusora a una temperatura igual o superior al punto de reblandecimiento del ligante polimérico;
- c) la mezcla plastificada se conforma en formas de dosificación y se enfría.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque la mezcla plastificada contiene como mínimo 3,3 mmol de creatina con respecto a la masa de la mezcla plastificada en gramos.

3. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque la mezcla plastificada se conforma en formas de dosificación mediante una calandria moldeadora con cilindros de molde que giran por parejas en sentidos contrarios, presentando como mínimo uno de éstos en su superficie exterior cavidades para el alojamiento y la conformación de la mezcla plastificada.

4. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque el ligante se selecciona de entre polivinilpirrolidona, polietilenglicol, copolímeros de N-vinilpirrolidona y ésteres vinílicos, acrilatos de poli(hidroxi)alquilo, metacrilatos de poli(hidroxi)alquilo, alquilcelulosas, hidroxialquilcelulosas y mezclas de éstos.

5. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque la mezcla contiene como mínimo un alcohol de azúcar.

6. Forma de dosificación sólida que contiene creatina, que se puede obtener mediante el procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5.

7. Forma de dosificación sólida que contiene creatina, que incluye como mínimo 3,3 mmol de creatina con respecto a la masa de la forma de dosificación en gramos, en distribución finamente dispersa o molecularmente dispersa en una matriz de un ligante polimérico termoplástico, fisiológicamente compatible, soluble o hinchable en agua.