

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).

15

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.

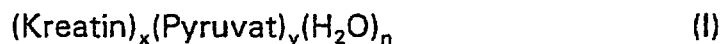
25

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,

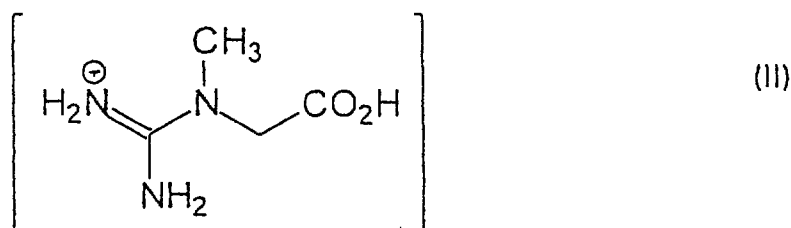
wobei $x = 1$ bis 100
 $y = 1$ bis 10 und
 $n = 0$ bis 10 bedeuten.

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).

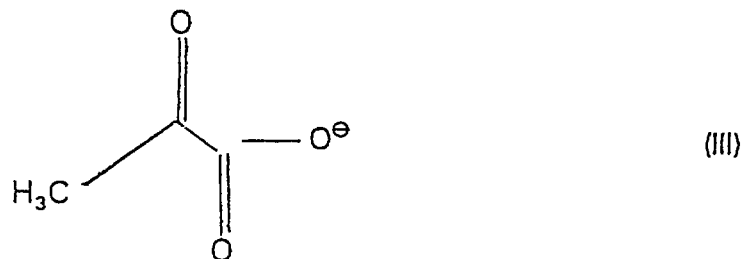
25 Die erfindungsgemäßen Kreatin-pyruvate der allgemeinen Formel (I) enthalten das physiologisch unbedenkliche Kreatin-Kation der Formel (II)



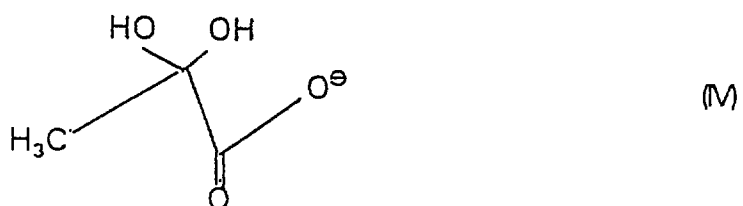
- 3 -

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 einfache Umsetzung von Kreatin mit Brenztraubensäure im Temperaturbereich 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 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 Verdünnungsmittel eine breite Palette von polaren Lösemitteln geeignet sind. Bevorzugt werden Alkohole (wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Cyclohexanol), Ether (wie Diethylether, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, Ethylendimethylether), Ketone (wie Aceton, Methyl ethylketon, Cyclohexanon) oder Ester (wie Essigsäuremethylester, Essigsäureethylester, Ameisensäureethylester) oder Gemische davon verwendet. Die Umsetzung kann hierbei in den bekannten verfahrenstechnischen Apparaten wie in Mischern, Schaufeltrocknern und Rührbehältern erfolgen.

Die Kristallwasser-haltigen Kreatin-pyruvate sind durch Zusatz von Wasser 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, 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, Mineral-
5 stoffe, Kohlenhydrate, Aminosäuren oder andere Nahrungsergänzungsmittel enthalten.

Aufgrund ihrer optimalen Eigenschaften wie physiologische Unbedenklichkeit, hohe Lagerstabilität sowie gute Wasserlöslichkeit und hohe
10 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.

15 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
20 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 synergisti-
25 schen 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,
10 feinkristalline Masse abfiltriert und der Rückstand zweimal mit 25 ml Ethylacetat gewaschen. Das Produkt wird 4 Stunden bei 50°C im Vakuum-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
25 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 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)

5



wobei $x = 1$ bis 100

$y = 1$ bis 10 und

10

$n = 0$ 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.

15

3. Kreatin-pyruvate nach einem der Ansprüche 1 und 2,

dadurch gekennzeichnet,

daß das Pyruvat-Anion als 2,2-Dihydroxypropionat-Anion vorliegt.

20

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.

25

5. Verfahren nach Anspruch 4,

dadurch gekennzeichnet,

daß das Molverhältnis von Kreatin zu Brenztraubensäure 5 : 1 bis 1 : 2 beträgt.

30



- 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.



Creatine pyruvates and a method of producing them

Specification

5 This patent application relates to creatine pyruvates and their production, the creatine pyruvates being anhydrous or hydrated salts of pyruvic acid and creatine as well as mixtures of these salts with creatine or pyruvic acid.

10 It is a well known fact that salts of pyruvic acid, which are referred to as pyruvates, have valuable physiological and therapeutic properties for the treatment of various diseases, for example obesity and overweight, and can also be used to prevent the formation of free radicals and to enhance long-term performance (cf. in this context: 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 and US 4,351,835).

15

Alkali and alkaline-earth pyruvates are known from the prior art, sodium and potassium pyruvate being unsuitable, however, for therapeutic applications or as food supplements on account of their sodium and potassium ion content respectively. Magnesium and calcium pyruvate, although safe from a physiological point of view, 20 have the distinct disadvantage of not having a sufficiently long shelf life, since magnesium and calcium ions strongly accelerate the decomposition of pyruvic acid and pyruvate ions to form dimers, polymers, cyclic compounds and so on.

25 The object of this invention is thus to develop forms of pyruvic acid which are physiologically safe and at the same time have a sufficiently long shelf life.

This object was established according to the invention by providing creatine pyruvates having the formula (1)

30 $(\text{creatine})_x(\text{pyruvate})_y(\text{H}_2\text{O})_n$ (I)

where $x = 1$ to 100
 $y = 1$ to 10 and
 $n = 0$ to 10.

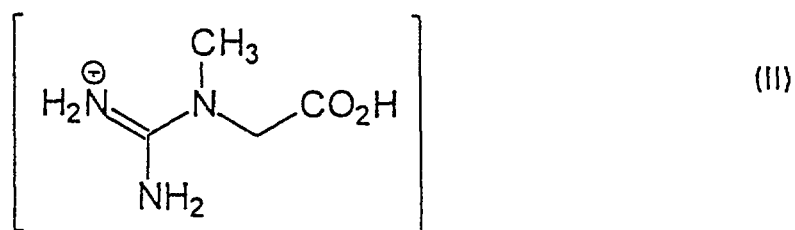
35

Depending on the stoichiometric requirements, creatine is present in the compounds of formula (I) in uncharged or cationic form and pyruvate as ascorbic acid or as anion.

5 Surprisingly, it was found that the creatine pyruvates of the invention have a long shelf life, although pyruvic acid is a very unstable 2-oxocarboxylic acid and the known salts of creatine decompose readily to form creatinine. Since creatine occurs as an internal salt and is only a weak base, it was not predictable that stable creatine salts can be prepared from monocarboxylic acids. According to the prior
10 art, namely, only creatine salts of strong di- and polycarboxylic acids were known hitherto (cf. WO 96/04 240)

The creatine pyruvates of the invention, having the general formula (I), contain the physiologically safe creatine cation of formula (II).

15



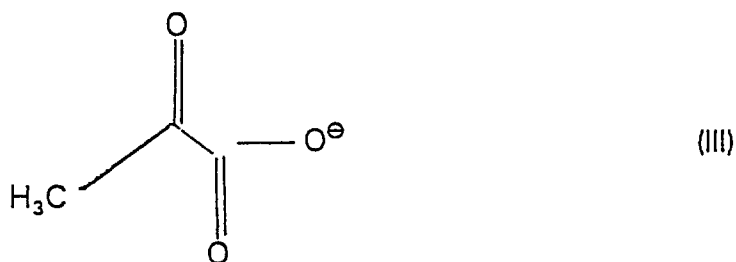
20

Creatine is not only an endogenous substance and a valuable food supplement but also has valuable therapeutic properties. It has been known for over 100 years as
25 a muscular substance and serves as a source of energy for the muscle. It was shown in a series of scientific studies that the intake of creatine can lead to an increase in muscular tissue and muscular performance. There are also scientific findings which indicate that the pancreas releases more insulin under the influence of creatine. Insulin promotes the uptake of glucose and amino acids by muscle
30 cells and stimulates proteinsynthesis. Insulin also lowers the rate of protein catabolism.

The pyruvate anion in the creatine pyruvates of the invention usually assumes the structure of formula (III).

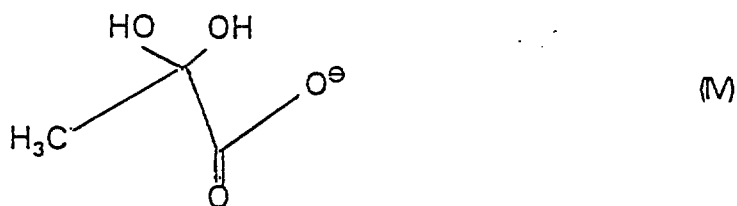
35

5



In those creatine pyruvates which contain water of crystallization the pyruvate anion can also assume the 2,2-dihydroxy form according to formula (IV):

10



15 The creatine pyruvates according to the invention comprise salts which preferably contain the creatine cation and the pyruvate anion or the 2,2-dihydroxypropionate anion in a molar ratio of 1 : 1 or a molar ratio of approximately 1 : 1. The compounds of the invention may also be mixtures of these salts with creatine or pyruvic acid.

20

The creatine pyruvates of the invention can be produced by way of the relatively simple reaction of creatine with pyruvic acid in the temperature range from -10 to 90°C, preferably in the temperature range from 10 to 30°C. The creatine and pyruvic acid are reacted here in a molar ratio of 100 : 1 to 1 : 10, preferably 5 : 1 to 1 : 2. For this reaction creatine can be used in the anhydrous form, as monohydrate or as wet product. The pyruvic acid may be used as anhydrous acid or in the form of an aqueous solution.

25

The reaction may be carried out in the presence or absence of a solvent or diluting agent. A broad range of polar solvents is suitable as solvent or diluting agent. Preference is given to alcohols (such as methanol, ethanol, isopropanol or cyclohexanol), ethers (such as diethyl ether, tetrahydrofuran, 1,4-dioxane or ethylene dimethyl ether), ketones (such as acetone, methyl ethyl ketone or cyclohexanone), esters (such as methyl acetate, ethyl acetate or ethyl formate) or mixtures thereof.

30

The reaction can be carried out using customary technical apparatus such as mixers, blade driers and agitating vessels.

5 The creatine pyruvates with water of crystallization are obtained by adding water during or after the reaction of pyruvic acid with creatine and/or by using aqueous creatine and/or aqueous pyruvic acid. The scope of this invention also allows for the addition - during or after production of the creatine pyruvates - of other substances too, such as pharmaceutical formulation additives, vitamins, mineral substances, trace elements, carbohydrates such as glucose, dextrose, or maltose and
10 amino acids such as L-carnitine or other food supplements.

The subject matter of the invention thus also comprises physiologically compatible compositions which contain creatine pyruvates and at least one additional, physiologically compatible substance selected from the group comprising pharmaceutical
15 adjuvants or carriers, vitamins, mineral substances, carbohydrates, amino acids or other food supplements.

By virtue of their optimum properties, such as that of being physiologically safe, having a long shelf life, being highly soluble in water and having good bioavailability,
20 ity, the creatine pyruvates of the invention are excellently suited for therapeutic applications in medicine and as food supplements, exhibiting the valuable biological and medical properties both of pyruvates and of creatine.

Surprisingly, when used in medicine and as food supplements, the creatine
25 pyruvates of the invention exhibit marked synergistic effects. They are especially suitable in this context for treating oxygen-deficiency conditions (ischemia), overweight and obesity, since the breakdown of muscular substance during the treatment is reduced; the muscle-enhancing effect of creatine pyruvate is particularly important in the case of dietary cures. These creatine pyruvates also
30 prevent the formation of free radicals, and act as a scavenger for free radicals and oxidizing species of oxygen. The synergistic effects are also especially evident when creatine pyruvate is used in the field of sport to enhance long-term performance.

35 The following examples serve to explain the invention in more detail.

Examples

Example 1

5

26.4 g (0.3 mol) pyruvic acid are dissolved at room temperature in 100 ml of ethyl acetate. 26.2 g (0.2 mol) creatine are added to this solution and the mixture agitated for 4 hours. Then the white, finely crystalline product is separated out by filtering and washed twice with 25 ml of ethyl acetate. It is dried for 4 hours at 50°C in a vacuum-drying chamber. The yield is 95.0%. The creatine pyruvate (1:1) melts at 106 to 110°C and decomposes (capillary).

10

Elemental analysis $C_7H_{13}N_3O_5$: calculated: C 38.36 %, H 5.94 %, N 19.18%; found: 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 content: creatine 59.8 %, pyruvic acid 40.2 %.

15

Example 2

20

26.2 g (0.2 mol) creatine are mixed with 17.6 g (0.2 mol) pyruvic acid in a mortar. The mixture becomes increasingly viscous and ultimately solidifies to a white, finely crystalline product. The yield is quantitative (> 99%). The creatine pyruvate (1:1) melts at 109 to 114°C and decomposes (capillary).

25

Example 3

30

29.8 g (0.2 mol) creatine monohydrate are mixed intimately with 35.2 g (0.4 mol) pyruvic acid in a glass beaker. The mixture is left to stand, ultimately solidifying to a white, finely crystalline product. It is ground in a mortar and dried for 4 hours at 50°C in a vacuum-drying chamber. The yield is quantitative (> 99%). The creatine pyruvate obtained in this way (1:2) melts at 90 - 95°C and decomposes (capillary).

Example 4

- 5 29.8 g (0.2 mol) creatine monohydrate are mixed in a mortar with 8.8 g (0.1 mol) pyruvic acid and 20 ml of tetrahydrofuran added. The mixture becomes increasingly viscous and ultimately solidifies to a white, finely crystalline product which is dried for 4 hours at 50°C in a vacuum-drying chamber. The yield is quantitative (99%). The creatine pyruvate (2:1) melts at 118 to 120°C and decomposes
- 10 (capillary).

Claims

1. Creatine pyruvates with the general formula (I)

$$5 \quad (\text{creatine})_x(\text{pyruvate})_y(\text{H}_2\text{O})_n \quad (\text{I})$$

where $x = 1$ to 100

y = 1 to 10 and

$n = 0$ to 10

2. Creatine pyruvates as claimed in claim 1,

wherein

$x = 1$ to 5 , $y = 1$ to 2 and $n = 0$ to 2 .

3. Creatine pyruvates according to one of claims 1 and 2,

wherein

the pyruvate anion is present as 2,2-dihydroxpropionate anion.

4. A method of producing creatine pyruvates according to one of claims 1 to 3,

wherein

pyruvic acid and creatine are reacted in a molar ratio of 100 : 1 to 1 : 10 creatine to pyruvic acid at temperatures of -10 to 90°C.

5. A method according to claim 4,

wherein

the molar ratio of creatine to pyruvic acid is 5: 1 to 1 : 2.

6. A method according to one of claims 4 and 5,

wherein

the reaction is carried out at temperatures between 10 and 30°C.

7. A method according to one of claims 4 to 6,

wherein

the reaction is carried out in the presence of a polar solvent.



THIS SHEET HAS BEEN
REPLACED

8. A method according to claim 7,

wherein

alcohols, ethers, ketones, esters or mixtures thereof are used as solvent.

5 9. Physiologically compatible compositions which contain the creatine pyruvates according to one of claims 1 to 3 and at least one additional physiologically compatible substance selected from the group comprising pharmaceutical adjuvants or carriers, vitamins, mineral substances, carbohydrates, amino acids or other food supplements.

10

10. The use of creatine pyruvates according to one of claims 1 to 3 for enhancing long-term performance and strength in the field of sport, for reducing weight and body fat in the field of health, in the treatment of oxygen-deficiency conditions (ischemia), body fat and overweight, as a food supplement and as
15 a scavenger for free radicals.

This Sheet Has Been Replaced



* C L M S *

Abstract

Creatine pyruvates are described which have the general formula (I)

$$5 \quad (\text{creatine})_x(\text{pyruvate})_y(\text{H}_2\text{O})_n \quad (\text{I})$$

where $x = 1$ to 100
 $y = 1$ to 10 and
 $n = 0$ to 10

These creatine pyruvates, which are produced by way of the relatively simple reaction of creatine with pyruvic acid, can be used to enhance long-term performance and strength in the field of sport, to reduce weight and body fat in the field of health, to treat oxygen-deficiency conditions (ischemia), obesity and overweight, as a food supplement and as a scavenger for free radicals. .

In my capacity of public translator for the English language, duly commissioned and sworn in by the President of the Regional Court of Ingolstadt, Bavaria, I hereby certify that:

the translation hereinbefore of the German-language copy submitted to me is exact and complete.

Steinkirchen, 21st October, 1998

J. Pockrandt

J. Pockrandt
Ilmstraße 1
85293 Steinkirchen
Tel. 0 81 37 / 9 23 72

Öffentlich bestellte und
beeidigte Übersetzerin
für die englische Sprache

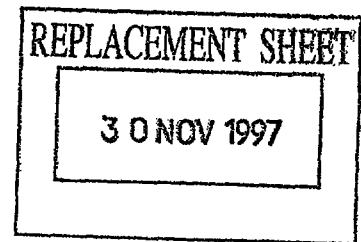
8. A method according to claim 7,
wherein

alcohols, ethers, ketones, esters or mixtures thereof are used as solvent.

- 5 9. Physiologically compatible compositions which contain the creatine pyruvates according to one of claims 1 to 3 and at least one additional physiologically compatible substance selected from the group comprising pharmaceutical adjuvants or carriers, vitamins, mineral substances, carbohydrates, amino acids or other food supplements.

10

10. The use of creatine pyruvates according to one of claims 1 to 3 for the manufacture of an agent for enhancing long-term performance and strength in the field of sport, for reducing weight and body fat in the field of health, in the treatment of oxygen-deficiency conditions (ischemia), body fat and overweight, and for scavenging of free radicals
15 and as a food supplement.





9806044-5

Ipos copy

PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07C 279/14, A61K 31/205, A23L 1/305	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/28263 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 2. Juli 1998 (02.07.98)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/07121 (22) Internationales Anmeldedatum: 18. Dezember 1997 (18.12.97) (30) Prioritätsdaten: 196 53 225.6 20. Dezember 1996 (20.12.96) DE 08/893,423 11. Juli 1997 (11.07.97) US (71) Anmelder: SKW TROSTBERG AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Dr.-Albert-Frank-Strasse 32, D-83308 Trostberg (DE). (72) Erfinder: PISCHEL, Ivo; Am Anger 14a, D-83342 Tacherting (DE). WEISS, Stefan; Sonnenleite 8, D-83308 Trostberg (DE). (74) Anwälte: WEICKMANN, H. usw.; Kopernikusstrasse 9, D-81679 München (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, CA, CN, CZ, GM, GW, HU, ID, IL, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SK, TR, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
(54) Title: CREATINE PYRUVATES AND METHOD FOR THEIR PRODUCTION (54) Bezeichnung: KREATIN-PYRUVATE UND VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG (57) Abstract The invention relates to creatine pyruvates of the general formula (I) (creatine)_x(pyruvate)_y(H₂O)_n, in which x = 1-100, y = 1-10 and n = 0-10. These creatine pyruvates can be produced by the relatively simple reaction of creatine with pyruvic acid. They can be used to increase stamina and strength in the field of sport, for weight and body fat reduction in health care, in the treatment of oxygen deficiency conditions (ischaemia), obesity and overweight, as a food supplement additive, and as a radical interceptor. (57) Zusammenfassung Es werden Kreatin-pyruvate der allgemeinen Formel (I) (Kreatin)_x(Pyruvat)_y(H₂O)_n beschrieben, wobei x = 1 bis 100, y = 1 bis 10 und n = 0 bis 10 bedeuten. Diese Kreatin-pyruvate, die sich durch relativ einfache Umsetzung von Kreatin mit Brenztraubensäure herstellen lassen, können zur Steigerung der Ausdauer und Kraft im Sportbereich, zur Gewichts- und Körperfettreduzierung im Gesundheitsbereich, bei der Behandlung von Sauerstoffmangelzuständen (Ischämie), Fettsucht und Übergewicht, als Nahrungsmittelergänzungszusatz und als Radikalfänger verwendet werden.		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						