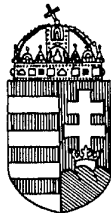


(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**ORSZÁGOS
TALÁL MÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

210 933 B

(21) A bejelentés ügyszáma: 8404/90

(22) A bejelentés napja: 1990. 12. 21.

(30) Elsőbbségi adatok:
04633/89 1989. 12. 22. CH

(51) Int. Cl.⁶

A 61 K 31/14

(40) A közzététel napja: 1992. 05. 28.

(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1995. 09. 28.

(72) Feltalálók:

dr. Kohl, F. Willibald, Muri/Bern (CH)

dr. Scholl, Thomas, Visp (CH)

(73) Szabadalmas:

LONZA Ag., Gampel/Wallis (CH)

(74) Képvisező:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.,
Budapest

(54) **Eljárás L-karnitin-tartalmú gyógyszerkészítmények előállítására**

(57) KIVONAT

Eljárás orálisan alkalmazható szilárd, nem higroszkópos, tablettá, kapszula, por vagy granulátum formájú, L-karnitint tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására, amelyre jellemző, hogy L-karnitin-L-tartarátot a

gyógyszergyártásban ismert és az adott készítménytípusnak megfelelő hordozó és egyéb segédanyagokkal összekevernek és granulálással, préseléssel és/vagy bevonással gyógyszerkészítménnyé alakítanak.

A találmány tárgya eljárás L-karnitin tartalmú gyógyászati készítmények előállítására, orálisan beadható tabletták, kapszulák, porok alakjában.

Az L-karnitinnak fontos szerepe van a zsírsavcsereben, ezért sportolók diétájában, de anyagcsere-zavarok kezelésében is alkalmazzák. Sportolók ételmezésében az L-karnitint tartalmazó készítményeket széles körben alkalmazzák, mert lényegesen hozzájárulnak az izmok energiaellátásához és a kitartó teljesítményt fokozzák. A készítmények azért fontosak, mert az izomtevékenységet javítják; ennek hatására a kitartósság, stresszel szembeni ellenállóság fokozódik, a kifáradás később következik be, és rövidebb pihenőszünetek szükségesek.

Az L-karnitin alkalmazása azonban nem korlátozódik a sport diétikára, hanem az L-karnitin tartalmú készítményeket a geriátriában, valamint általános étkezési adalékként is alkalmazzák.

Az alkalmazás enterálisan vagy parenterálisan történhet. Az előnyös enterális, azaz az orális alkalmazás céljára a legalkalmasabb forma pl. a tablettá vagy a kapszula, adott esetben por vagy granulátum. E kiszérelési formák előállítása a gyógyszerelőállítás technológiája szerint történik, függetlenül attól, hogy a készítmény táplálkozási vagy gyógyászati célokat szolgál.

A készítmények előállítását és kezelését az L-karnitin hatóanyag higroszkópossága teszi nehezzé. Az L-karnitin annyira vonzza a vizet, hogy L-karnitin tartalmú tabletták csak a nedvesség kizárása mellett állíthatók elő, és mindegyik szem tablettát külön-külön légmentesen kell csomagolni, mert máskülönben már a levegő normális páratartalma mellett rövid időn belül szétfolynának. Hátrányos az is, hogy az L-karnitin gyakran nyomokban trimetil-amint tartalmaz, amely halszerű szaga miatt visszataszítóan hat az alkalmazóra.

Kísérletek történtek az L-karnitin-hidroklorid kiszérelésére is, és bár ilyen készítmény a piacon van, az L-karnitinhoz képest nem jelent haladást, mert a hidrokloridja ugyanolyan higroszkópos, mint maga az L-karnitin.

A találmány feladata a fentiek miatt az L-karnitin egy nem higroszkópos és szagtalan formájának a megtalálása volt, amely nem tartalmaz fiziológiailag el nem viselhető szennyeződések, és amely főleg tabletták és kapszulák készítésére előnyösen alkalmazható.

A fenti feladatot olyan eljárással oldottuk meg, amelynek során L-karnitin-L-tartarát* hordozóanyagokkal és egyéb segédanyagokkal összekeverünk és gyógyszerkészítménnyé alakítunk. L-karnitin-L-tartarát itt az L-karnitin 2:1 molarányban L-borkósavval képzett sóját értjük.

Azt találtuk, hogy az L-karnitin-L-tartarát átlagos relatív páratartalom (60% alatt) mellett elváltozás nélkül tárolható, valamint külön óvintézkedések nélkül feldolgozható. Az L-karnitin-L-tartarát kristályos, könnyen feldolgozható port képez, amelyet nagy fordulatszámú gépeken is fel lehet dolgozni, mert nem csomósodik össze, nem ragacos.

* Hoppe-Sejlers Z. Physid. Chem. 1972, 553 (4) 618-22.

Ezen túlmenően a por teljesen szagtalan, és a kötött borkósav frissítő savanykás ízt kölcsönöz neki.

Az L-karnitin-L-tartarátot vagy önmagában, vagy egyéb hatóanyagokkal, így pl. vitaminokkal, aminosavakkal, nyomelemekkel vagy ásványi anyagokkal és az adott készítmény esetén szokásos segédanyagokkal készítménnyé alakítjuk. A legelőnyösebb készítmény a tablettá, mégpedig egészben lenyelendő tablettá, valamint szétrágásra vagy szopogatásra szánt, illetve egy pohár vízben feloldandó tablettá egyaránt. Ezek lehetnek bevont nélküli tabletták, egy- vagy többretegű bevonttal ellátott tabletták, pezsgőtabletták, filmmel bevont tabletták vagy draszték. Előnyben részesítjük a lágy vagy kemény zselatinból készült kapszulákat is. Főleg a kemény zselatinból készült, két fél részből összeállítható kapszula nagyon előnyös. Az L-karnitin-L-tartarát máskülönben por alakjában szerelhetjük ki, esetleg gázfejlesztő adalékkal; ilyen készítményből pezsgő üdítőital készíthető. A port granulálhatjuk is. Segédanyagként az alábbiakat említjük meg: töltőanyagok, kötőanyagok, csúsztató és formázási segédanyagok, a szétesést elősegítő anyagok, színezékek, aromaanyagok. A segédanyagok, alkalmazásuk és a felsorolt készítmények előállítása szakember számára ismert.

A találmányt az alábbi példákkal közelebről ismertetjük.

1. példa

30 L-Karnitin-L-tartarát előállítása

L-borkósavat a szükséges mennyiségű forró 90%-os vizes etanolban feloldunk, a számított mennyiségű L-karnitint adagolunk, és az oldatot hűtjük. A kivált kristályokat szűrjük és szárítjuk. A színtelen kristályok 169-175 °C-on olvadnak.

$$[\alpha]_D^{25} = 10,9^{\circ} \pm 0,6^{\circ} \quad (c = 1\%, \text{ víz})$$

Összetétel: karnitin és borkósav molaránya 2:1 (¹H-NMR)

Oldhatóság vízben: kb. 73 g/100 g oldat

Vízfelvétel 32%, illetve 66% páratartalom mellett

Idő (óra)	L-karnitin-L-tartarát		L-karnitin	
	32%	66%	32%	66%
1	0%	0%	1,9%	6,0%
2	0%	0%	3,6%	9,6%
4	0%	0%	6,3%	21,6%
8	0%	0,1%	8,6%	45,2%
24	0%	0,1%	12,3%	67,7%

2. példa

Szopogatásra szánt narancsízű tabletták

Darabonként 2200 mg tömegű tablettákat készítenek az alábbi receptúra alapján:

L-karnitin-L-tartarát	732 mg
fruktóz	1089 mg
narancs aroma	30 mg
kinolinsárga lakk	4 mg
karboximetilcellulóz	25 mg

polivinilpirrolidon	20 mg
szacharóz-sztearát	100 mg
talkum	160 mg
magnézium-sztearát	40 mg

A keveréket a szokásos módon előkészítjük, majd 20 mm átmérőjű tablettákká préseljük. Összehasonlítás céljára L-karnitin-L-tartarát helyett L-karnitint tartalmazó, máskülönbön azonos összetételű tablettákat állítunk elő, amelyek tablettánként 500 mg L-karnitint és (a hiányzó tömeg kiegyenlítésére) 232 mg kristályos cellulózt tartalmaznak. A tablettákat összetörjük és a levegőállandó értékű páratartalma mellett mérjük a vízfelvételt. Az L-karnitin-L-tartarátot tartalmazó tabletták 56% relatív páratartalom mellett 10 nap alatt nem vesznek fel vizet, míg az L-karnitint tartalmazó tabletták vízfelvétele azonos körülmények mellett 12%-ot tesz ki. Az L-karnitin-L-tartarátot tartalmazó tabletták szélsőséges körülmények mellett is tárolhatók.

3. példa

Szopogatásra szánt mentaízű tablettá

A 2. példa szerint az alábbi receptúra alapján tablettát készítünk:

L-karnitin-L-tartarát	732 mg
mannit	1100 mg
aszpartám	13 mg
menta aroma	10 mg
kinolinsárga lakk	4 mg
karboximetilcellulóz	25 mg
polivinilpirrolidon	20 mg
szacharóz-sztearát	100 mg
talkum	160 mg
magnézium-sztearát	40 mg

Akár csak az 2. példa szerint itt is összehasonlító L-karnitin-tartalmú tablettákat készítünk L-karnitinnal és mikrokristályos cellulózzal. Az 2. példa szerint mérjük a vízfelvételt.

L-karnitin-L-tartarát felhasználásával tárolható tablettákat kapunk, míg az L-karnitinnal készített tabletták egyhetes tárolás után vízfelvétel miatt ragacsos masszává váltak.

4. példa

Lenyelhető tablettá készítése

Az alábbi receptúra szerint 12 000 tablettát állítunk elő, 650 mg-os tömeggel:

L-karnitin-L-tartarát	4392 g
-----------------------	--------

laktóz-monohidrát	2028 g
tablettázható búzakeményítő	410 g
mikrokristályos cellulóz	360 g
szilíciumdioxid (Aerosil [®] 200)	60 g
talkum	480 g
magnézium-sztearát	60 g

Az L-karnitin-L-tartarátot a búzakeményítővel és a cellulózzal összekeverjük, és a homogén keveréket szitáljuk. A laktóz belekeverése után újabb szitálás következik. A talkumot, magnézium-sztearátot és szilíciumdioxidot szintén összekeverjük és szitáljuk. A második keveréket beleszórjuk a hatóanyag-előkeverékbe, az egészet még egyszer homogenizáljuk és a tablettakészítésség jól elzárt edényben tároljuk.

15 13 mm átmérőjű, recézett szélű, kör alakú, kb. 3,9 mm vastagságú tablettákat préselünk. Nyomószilárdságuk 60–70 N, 20 °C-os vízben 15–17 perc alatt szétesnek.

20 5. példa

Az élelmezés kiegészítéseként alkalmazható kapszulák (supplement)

Az alábbi receptúra szerint kemény zselatin kapszulákat készítünk:

25 L-karnitin-L-tartarát	366 mg
magnézium-sztearát	4 mg

A magnézium-sztearátot 0,5 mm-es lyukbőségű szitán át szitáljuk, hozzáadjuk az L-karnitin-L-tartarátot, és a két komponenst 15 percen át intenzíven elgyújtjuk. A keveréket 1-es méretű CONI-SNAP[®] kapszulákba töltjük. A kapszulák trópusos körülmények között is tárolhatók. Egy kapszula 366 mg L-karnitin-L-tartarátot tartalmaz, ami 250 mg L-karnitinnak felel meg.

35

SZABADALMI IGÉNYPONT

40 Eljárás orálisan alkalmazható szilárd, nem higroszkópos, tablettá, kapszula, por vagy granulátum formájú, L-karnitint tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy L-karnitin-L-tartarátot a gyógyszergyártásban ismert és az adott készítménytípusnak megfelelő hordozó és egyéb segédanyagokkal összekeverünk és granulálással, préseléssel és/vagy bevonással gyógyszerkészítménnyé alakítunk.

45