

DESCRIÇÃO
DO
MODELO DE UTILIDADE

N.º 96 330

REQUERENTE: LONZA S.A., suíça, industrial, com sede em
Gampel/Vallese/Basileia, Suíça.

EPÍGRAFE: "Processo de preparação de preparados contendo
L-tartarato de L-carnitina"

INVENTORES: Willibald F. Kohl e Thomas Scholl.

**Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris
de 20 de Março de 1883.**

Suíça em 22 de Dezembro de 1989 sob o n.º. 4633/89

71 893

CASE: LP 1462

PATENTE Nº. 96 330



"Processo de preparação de preparados
contendo L-tartarato de L-carnitina"

para que

LONZA S.A., pretende obter privilégio
de invenção em Portugal.

RESUMO

O presente invento refere-se ao processo de preparação de preparados sólidos, não higroscópicos sob a forma de comprimidos, cápsulas e outras formas de apresentação utilizáveis por via oral, o qual compreende misturar L-tartarato de L-carnitina com os agentes auxiliares correspondentes à forma de preparado respectiva e seguidamente se converter na forma pretendida mediante prensagem, envolvimento ou granulação.

Estas composições sólidas em comparação com as de L-carnitina apenas, têm menor higroscopicidade, conservam-se mais tempo e resistem melhor à armazenagem.

MEMÓRIA DESCRITIVA"PREPARADOS CONTENDO L-CARNITINA"

O presente invento diz respeito a preparados contendo L-carnitina utilizáveis por via oral em comprimidos, cápsulas ou pó.

A L-carnitina tem um papel importante no metabolismo dos lípidos e é empregue sobretudo na alimentação dos desportistas, mas também para o tratamento de doenças com perturbações do metabolismo.

Os preparados contendo L-carnitina têm ampla utilização, na alimentação dos desportistas, já que contribuem com energia para os músculos e promovem a capacidade de resistência. Tais preparados têm grande significado, pois melhoram a actividade muscular e portanto conferem mais resistência e tolerância ao "stress", assim como retardamento do cansaço e tempo de recuperação mais curto.

A utilização dos preparados contendo L-carnitina não se limita porém à alimentação dos desportistas, podendo ainda ser utilizados para fins geriátricos e como aditivos gerais da alimentação.

A aplicação pode ser feita, fundamentalmente, por via entérica ou parentérica. Para a aplicação entérica, preferida, ou seja, aplicação por via oral, são necessárias formas de apresentação adequadas, preferivelmente comprimidos ou cápsulas, e, eventualmente, também como pó ou granulado. A preparação faz-se segundo métodos da tecnologia farmacêutica, independentemente de a forma de apresentação se destinar para fins alimentares ou terapêuticos. A preparação e o manuseamento de tais formas de apresentação têm sido dificultados pela alta higroscopicidade da L-carnitina. Assim, os comprimidos que contêm L-carnitina têm de ser preparados de modo a excluir a humidade e serem embalados individual e hermeticamente, já que mesmo à humidade normal do ar,

são rapidamente desfeitos. Além disso, muitas vezes a L-carnitina contém vestígios de trimetilamina, que causa repugnância ao utilizador devido ao seu odor de peixe.

O objectivo do presente invento é, portanto, preparar uma forma não higroscópica e inodora de L-carnitina, que não contenha quaisquer aditivos fisiologicamente críticos e que se preste, preferivelmente e em particular, à preparação de comprimidos ou cápsulas.

Segundo o invento, este objectivo é alcançado pela reivindicação 1 utilizando L-tartarato de L-carnitina. Por L-tartarato de L-carnitina entende-se aqui o sal de L-carnitina do ácido L-tartárico na razão molar de 2:1.

Verificou-se que à humidade normal do ar ($\leq 60\%$ de humidade relativa) o L-tartarato de L-carnitina é estável à armazenagem e pode ser trabalhado sem precauções particulares. O L-tartarato de L-carnitina forma um pó cristalino que pode ser facilmente trabalhado e que se presta, em particular, ao trabalho com máquinas de alta velocidade, já que não tende a formar grumos nem a pegar. Além disso, é inodoro e tem um sabor acidulado refrescante, devido ao ácido tartárico que lhe está associado.

O L-tartarato de L-carnitina é vantajosamente, utilizado na forma isolada ou em combinação com, por exemplo com outros agentes químicos, tais como vitaminas, aminoácidos, oligoelementos ou materiais minerais, bem como, eventualmente, com os adjuvantes habituais para a forma de apresentação respectiva. As formas de apresentação abrangem em particular, todos os tipos de comprimidos, tanto os que são para deglutir sem mastigar como os que são para mastigar ou chupar, incluindo os que são dissolvidos previamente num líquido. A estes pertencem, por um lado, os comprimidos não revestidos, com uma ou mais camadas ou não cobertos como os efervescentes, e por outro lado os comprimidos revestidos como os de película ou as drageias. São outras formas de apresentação preferidas as cápsulas de gelatina mole



ou dura. De entre estas prefere-se em particular as cápsulas de gelatina dura, na forma de cápsulas inclusas. Além disso, o L-tartarato de L-carnitina pode ser vantajosamente utilizado como pó, com, por exemplo, agentes libertadores de gás, tal como os pós efervescentes, ou como granulado. Os aditivos são por exemplo materiais de enchimento, ligantes, lubrificantes ou desmoldantes, reguladores do escoamento e aspersantes para a preparação dos comprimidos, bem como corantes e aromatizantes. Tais adjuvantes são conhecidos pelo especialista, assim como a sua utilização e a técnica de preparação das referidas formas de apresentação

A quantidade de ingrediente activo por unidade de dosa gem, calculada como L-carnitina, é adequadamente de 50 mg a 1000 mg, preferivelmente de 100 mg a 500 mg.

Os produtos auxiliares para fabrico de comprimidos podem consistir em materiais de enchimento, por exemplo lactose, sacarose, frutose, manitol, outros açúcares-álcoois e amido; materiais ligantes, por exemplo, amido, gelatina, éteres de celulose, carboximetilcelulose, polivinilpirrolidona e outros polímeros solúveis em água;

agentes dispersantes, por exemplo, amido, éteres de amido, alginatos ésteres de celulose, éteres de celulose e derivados da pectina;

agentes de separação e agentes de separação do molde, por exemplo, talco, estearatos, sílica altamente dispersa e silicones;

e opcionalmente, corantes alimentares, aromatizantes, vitaminas, aminoácidos, minerais, edulcorantes artificiais e

bicarbonato de sódio, no caso de comprimidos efervescentes. A quantidade de L-tartarato de L-carnitina usada nos comprimidos é, preferivelmente, de 20% a 70% (em peso, calculada como L-carnitina).

Os pós para uso em cápsulas ou para administração oral directa consistem em L-tartarato de L-carnitina e em agentes de regulação da escoabilidade, por exemplo, sílica altamente dispersa, talco e estearatos. Os grânulos para uso em cápsulas ou



em administração oral directa consistem em L-tartarato de L-car_nitina e em materiais ligantes. A quantidade de reguladores de escoabilidade ou de materiais ligantes é, adequadamente, de 0,1% a 10% (em peso), preferivelmente, de 0,5% a 5% (em peso).

A quantidade de materiais de enchimento e de materiais ligantes necessária ao fabrico de composições orais sólidas é, geralmente, muito mais pequena quando se usa L-tartarato de L-carnitina lugar de L-carnitina. Por exemplo, é impossível produzir cápsulas possuindo uma longa vida em prateleira sem u_tilização de materiais de enchimento.

Os exemplos a seguir explicam a concretização do inven_to.

Exemplo 1

Preparação de L-tartarato de L-carnitina

Dissolveu-se ácido L-tartárico na quantidade necessária de eta_nol aquoso a 90%, quente, adicionou-se a quantidade calculada de L-carnitina, fez-se cristalizar o sal por arrefecimento, sepa_rou-se por filtração e secou-se. O produto tinha as seguintes propriedades:

Cristais incolores

Ponto de fusão: 169 - 175°C

$[\alpha]_D^{25}$: $-10,9^\circ \pm 0,6^\circ$ (25°C, c = 1% em água)

Composição: Razão molar carnitina: ácido tartárico = 2:1
(^1H -RMN)

Solubilidade
em água: Cerca de 73 g/100 g de solução

Absorção de água à humidade do ar de 32%:

segue tabela



Horas passadas	Tartarato de L-carnitina	L-carnitina
1	0%	1,9%
2	0%	3,6%
4	0%	6,3%
8	0%	8,6%
24	0%	12,3%

Absorção de água à humidade do ar de 66%:

Horas passadas	Tartarato de L-carnitina	L-carnitina
1	0%	6,0%
2	0%	9,6%
4	0%	21,6%
8	0,1%	45,2%
24	0,1%	67,7%

EXEMPLO 2

Comprimidos de chupar com aroma de laranja

Preparou-se comprimidos de chupar de 2200 mg de peso unitário segundo a seguinte composição:

L-tartarato de L-carnitina	732 mg
Frutose	1089 mg
Aroma de laranja	30 mg
Laca de amarelo de quinoleína	4 mg
Carboximetilcelulose	25 mg
Polivinilpirrolidona	20 mg
Estearato de sacarose	100 mg
Talco	160 mg
Estearato de magnésio	40 mg



Misturou-se a frutose com a carboximetilcelulose e 3/4 do corante de laca, granulou-se com uma solução da polivinil-pirrolidona em etanol a 85%, secou-se e peneirou-se. Misturou-se o aroma de laranja e o restante corante de laca com 20% do L-tartarato de L-carnitina, peneirou-se, e seguidamente juntou-se ao restante L-tartarato de L-carnitina. Acrescentou-se o estearato de sacarose, misturou-se cuidadosamente e seguidamente peneirou-se a mistura.

Finalmente misturou-se primeiro o granulado de frutose e depois o talco e o estearato de magnésio e misturou-se até à homogeneidade.

Guardou-se a mistura num recipiente hermético até à conversão em comprimidos e depois fizeram-se comprimidos circulares e de faces planas com bordo facetado. O diâmetro dos comprimidos era de 20 mm, e a espessura cerca de 5,4 mm.

Para comparação, prepararam-se comprimidos de chupar, semelhantes, que em lugar do L-tartarato de L-carnitina continham 500 mg de L-carnitina e 232 mg de celulose microcristalina (para compensar o peso). A uma humidade relativa do ar constante determinou-se a absorção de água em comprimidos esfarelados.

Em armazenagem a uma humidade relativa do ar de 56% os comprimidos esfarelados, que continham L-tartarato de L-carnitina, não absorveram água, mesmo após 10 dias. Comparativamente, os comprimidos que continham L-carnitina apresentaram, nas mesmas condições, uma absorção de água de 12%. A utilização, segundo o invento, do L-tartarato de L-carnitina deu ainda comprimidos armazenáveis em condições extremas.

EXEMPLO 3

Comprimidos de chupar com aroma de hortelã-pimenta

Prepararam-se comprimidos de chupar com 2200 mg de peso unitário, segundo a seguinte composição:



L-tartarato de L-carnitina	732 mg
Manitol	1100 mg
Aspartame	13 mg
Aroma de hortelã-pimenta	10 mg
Carboximetilcelulose	25 mg
Polivinilpirrolidona	20 mg
Estearato de sacarose	100 mg
Talco	160 mg
Estearato de magnésio	40 mg

Misturou-se o manitol com carboximetilcelulose e o aspartame, granulou-se com uma solução de polivinilpirrolidona em etanol a 80%, secou-se e peneirou-se.

Misturou-se o aroma de hortelã-pimenta com cerca de 10% do L-tartarato de L-carnitina, peneirou-se e, seguidamente, adicionou-se ao restante L-tartarato de L-carnitina. Adicionou-se o estearato de sacarose, misturou-se cuidadosamente e peneirou-se todo o produto. Seguidamente, adicionou-se, primeiro, o granulado de manitol e, depois, o talco e o estearato de magnésio e misturou-se até à homogeneidade.

Guardou-se a mistura num recipiente hermético até à conversão em comprimidos e depois fizeram-se comprimidos de faces planas com bordo facetado. O diâmetro dos comprimidos era de 20 mm e a espessura cerca de 5,7 mm.

Para comparação, prepararam-se, novamente, como no Exemplo 2, comprimidos com L-carnitina e celulose microcristalina. Determinou-se, também como no Exemplo 2, a absorção de água por estes comprimidos.

A utilização, segundo o invento, do L-tartarato de L-carnitina deu comprimidos estáveis e armazenáveis, enquanto que comprimidos à base de L-carnitina formaram, após armazenagem de 1 semana, uma massa pegajosa devido à absorção de água.

Exemplo 4Comprimidos de deglutir inteiros

Preparou-se segundo a composição abaixo 12 000 comprimidos com 650 mg cada:

L-tartarato de L-carnitina	4,392 kg
Mono-hidrato de lactose	2,028 kg
Amido de trigo directamente convertível em comprimidos	420 g
Celulose microcristalina	360 g
Dióxido de silício (Aerosil ^R 200)	60 g
Talco	480 g
Estearato de magnésio	60 g

Misturou-se homogeneamente o L-tartarato de L-carnitina com o amido de trigo e a celulose e peneirou-se. Juntou-se a lactose, misturou-se uniformemente e peneirou-se mais uma vez a mistura. Misturou-se bem o talco, o estearato de magnésio e o dióxido de silício, peneirou-se e alternou-se na mistura de agentes químicos. Misturou-se mais uma vez e guardou-se num recipiente hermético até à conversão em comprimidos. Fizeram-se comprimidos circulares com bordo facetado e 13 mm de diâmetro e cerca de 3,9 mm de espessura. Estes apresentavam uma resistência à compressão de 60-70 N e após 15-17 minutos desfizeram-se em água a 20°C.

Exemplo 5Cápsulas para utilização como complemento alimentar (Suplemento)

Prepararam-se cápsulas de gelatina dura com L-tartarato de L-carnitina correspondendo à seguinte composição:

L-tartarato de L-carnitina	366 mg
Estearato de magnésio	4 mg

Passou-se o estearato de magnésio por uma peneira com malha de 0,5 mm, adicionou-se o L-tartarato de L-carnitina, e



misturaram-se intensivamente ambos os componentes durante 15 mi
nutos.

Seguidamente meteu-se em cápsulas CONI-SNAP^R de ta
manho 1. Obtiveram-se cápsulas que também eram armazenáveis em
condições tropicais.

A 366 mg de L-tartarato de L-carnitina, por cápsula, cor
respondia a uma quantidade de 250 mg de L-carnitina.

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a preparação de preparados sólidos não higroscópicos na forma de comprimidos, cápsulas, pó ou granulado utilizáveis por via oral, para fins dietéticos ou terapêuticos, com um teor eficaz de L-carnitina, caracterizado por se misturar L-tartarato de L-carnitina com os agentes auxiliares correspondentes à forma de preparado respectiva e por se guidamente se converter na forma pretendida mediante pressagem, envolvimento ou granulação.
2. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por os agentes auxiliares, no caso de comprimidos, serem materiais de enchimento, materiais aglutinantes, agentes dispersantes, agentes de separação e agentes de separação do molde e, opcionalmente, corantes alimentares, aromatizantes, vitaminas, aminoácidos, minerais e adoçantes artificiais.
3. Processo de acordo com as reivindicações anteriores, caracterizado por se adicionar ainda, na preparação de comprimidos efervescentes, bicarbonato de sódio.
4. Processo de acordo com as reivindicações 2 ou 3, caracterizado por o L-tartarato de L-carnitina se encontrar numa proporção de 20% a 70%, em peso, calculado como L-carnitina.
5. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por, no caso de pós para cápsulas ou para administração oral directa, os agentes auxiliares consistirem em agentes para a regulação da escoabilidade.
6. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por, no caso de grânulos para cápsulas ou para administração oral directa, os agentes auxiliares consistirem em materiais aglutinantes.

-12-

7. Processo de acordo com as reivindicações 5 ou 6, caracterizado por a quantidade de reguladores da escoabilidade ou de materiais aglutinantes ser, adequadamente, de 0,1% a 10% (em peso), preferivelmente de 0,5% a 5% (em peso).
8. Processo de acordo com as reivindicações anteriores, caracterizado por a unidade de dosagem conter adequadamente 50 mg a 1000 mg, preferivelmente, de 100 mg a 500 mg de ingrediente activo, calculado como L-carnitina.

Lisboa, 20 DE 1970

Por LONZA S.A.

-O AGENTE OFICIAL-

