



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA LOTTA ALLA CONTRAFFAZIONE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

DOMANDA NUMERO	102000900820640
Data Deposito	10/02/2000
Data Pubblicazione	10/08/2001

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
C	07	C		

Titolo

PROCEDIMENTO MIGLIORATO DI PREPARAZIONE INDUSTRIALE DI MUCATI DELLA L-CARNITINA E DI ALCANOIL L-CARNITINE.
--

La presente invenzione riguarda un procedimento migliorato di preparazione industriale di mucati della L-carnitina e di alcanoil L-carnitine.

È noto da tempo che la L-carnitina, i suoi alcanoil derivati e i loro sali si prestano a varie utilizzazioni terapeutiche e nutrizionali.

È altresì noto che la L-carnitina e i suoi alcanoil derivati sono composti estremamente igroscopici e poco stabili quando si presentano come sali interni. Ciò comporta complessi problemi di lavorabilità, stabilità e conservabilità sia delle materie prime sia dei prodotti finiti.

Il brevetto statunitense US 5952379 (Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite) descrive, quali sali non igroscopici, i mucati di L-carnitina e di alcanoil L-carnitine.

Il brevetto US 5952379 descrive i sopradetti mucati come sali di L-carnitina o di alcanoil L-carnitine in cui il rapporto tra la L-carnitina o la alcanoil L-carnitina e l'acido mucico è di 2:1.

Questi sali non presentano gli inconvenienti di igroscopicità, scarsa stabilità all'immagazzinamento, difficoltà di lavorazione e problemi di confezionamento dei corrispondenti sali interni, non liberano tracce di trimetilammina neppure in condizioni di immagazzinamento estreme (per durata, temperatura e percentuale di umidità relativa). Inoltre, questi sali presentano lo stesso anione sia nel sale della L-carnitina sia nei sali delle alcanoil carnitine inferiori, in particolare con l'acetil L-carnitina.

a) Il procedimento descritto in US 5952379 utilizza come composto di partenza il sale interno della L-carnitina o di una alcanoil L-carnitina.

La preparazione del composto di partenza comporta i seguenti
5 stadi:

- a) dissoluzione in acqua della acetil L-carnitina cloruro;
- b) scambio ionico a dare acetil L-carnitina sale interno in soluzione acquosa;
- c) distillazione dell'acqua fino ad ottenimento di una
10 soluzione acquosa al 60 % in peso;
- d) distillazione azeotropica;
- e) precipitazione con acetone;
- f) filtrazione del precipitato;
- g) essiccamento con ottenimento di aacetil L-carnitina sale
15 interno polvere;

Il procedimento descritto in US 5952379 consente di preparare L-carnitina o una alcanoil L-carnitina mucato, come di seguito riportato.

Una opportuna quantità di prodotto di partenza, sale interno,
20 viene miscelata nella minima quantità di acqua necessaria ad ottenere un impasto di consistenza pastosa o semiliquida, si aggiunge all'impasto acido mucico a temperatura ambiente in una quantità molare che è la metà della quantità molare del composto di partenza e la miscela così ottenuta viene amalgamata a completezza;
25 quindi si conduce la reazione di solidificazione7disidratazione

lasciando la miscela di reazione all'aria, con un contenuto di umidità relativa non maggiore del 50%, oppure accelerando la reazione di solidificazione/disidratazione per mezzi di opportuni mezzi di essiccamento. Eventualmente, il prodotto finale solido può essere
5 macinato fino a dare il sale sotto forma di polvere o granulato.

Quando il processo di preparazione dei mucati descritti nel sopracitato brevetto US 5952379 viene condotto su larga scala, è opportuno utilizzare apparecchiature idonee per la miscelazione di fasi pastose o semisolide. Apparecchiature di questo genere sono
10 note nel campo cui la presente invenzione si riferisce e la loro scelta rientra nel normale ambito delle conoscenze del tecnico medio del settore. Ad esempio, possono essere utilizzate le impastatrici a bracci, o altri mezzi equivalenti, anche descritti in settori affini.

A livello pilota furono effettuate preparazioni su scala 1-50 Kg
15 utilizzando il metodo descritto in US 5952379.

Una opportuna quantità di acetil L-carnitina sale interno venne sospesa in poca acqua ed impastata fino ad ottenere uno sciroppo omogeneo, venne aggiunta una opportuna quantità di acido mucico finemente macinato (rapporto molare 2:1 tra acetil L-
20 carnitina e acido mucico) e la miscela così ottenuta venne amalgamata con delle impastatrici a bracci. La massa di reazione fu mescolata fino ad indurimento.

Si ottenne un solido compatto che dopo essiccamento, macinazione e ulteriore essiccamento fornì acetil L-carnitina mucato
25 polvere.

Nell'eseguire il procedimento descritto in US 5952379 si riscontrò che :

- la materia prima prevista di partenza è L-carnitina sale interno o un alcanoil L-carnitina sale interno, composti
5 notoriamente igroscopici, instabili e facilmente degradabili se non conservati in idonei ambienti a temperatura ed umidità controllata, e costosi. Inoltre, i sali interni utilizzati si ottengono dai rispettivi cloruri, con un processo che aggiunge un ulteriore costo al procedimento di preparazione della L-carnitina mucato o delle
10 alcanoil L-carnitine mucato;

- la reazione, che avviene in fase eterogenea in un mezzo molto viscoso (miscelazione della acetil L-carnitina con acqua), ha luogo solo grazie ad un'agitazione efficiente (processo controllato da un regime dinamico) realizzabile su scala industriale mettendo in gioco
15 una grossa potenza meccanica;

- dopo l'aggiunta di acido mucico, la massa amalgamata indurisce rapidamente, questo procedimento può essere effettuato solamente se si utilizza una apparecchiatura in grado di sopportare lo sforzo meccanico richiesto garantendo un mescolamento efficiente
20 ed una corretta movimentazione della massa reagita. Se le forze di pressione esercitate non sono sufficienti a riprodurre il comportamento dinamico del sistema, la reazione potrebbe non essere completa , col risultato di ottenere una semplice miscela meccanica costituita dai due reagenti e da prodotto parzialmente
25 reagito, o comunque una resa del sale non conveniente

Il blocco solido ottenuto, per poterlo utilizzare nelle successive trasformazioni, ad esempio formulazioni in unità di dosaggio, necessitava di essere frantumato, essiccato, e polverizzato.

È stato ora trovato, e costituisce oggetto della presente
5 invenzione, un procedimento migliorato per la preparazione della L-carnitina o alcanoil L-carnitine mucato che consente la preparazione su larga scala, senza dover ricorrere ad attrezzature ed impianti complessi e costosi, quali le impastatrici o altri idonei mezzi equivalenti.

10 Il procedimento in accordo con la presente invenzione prevede l'uso, come composto di partenza, della L-carnitina cloruro o di un'alcanoil L-carnitina cloruro, preferita è l'acetil L-carnitina, o la propionil L-carnitina cloruro, composti notoriamente più stabili ed economici.

15 Inoltre, tale procedimento viene effettuato attraverso una reazione in fase omogenea in condizioni di maggiore diluizione, in un normale reattore chimico con agitazione, in un processo in batch.

Grazie a questo nuovo procedimento sono stati superati sia i problemi legati all'uso di materie prime di partenza costose ed
20 instabili, ed ai problemi legati alle apparecchiature da utilizzare.

Il procedimento in accordo con la presente invenzione può essere schematizzato nel seguente schema di reazione :

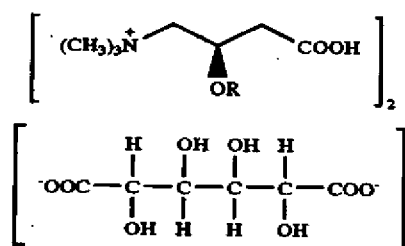
a) dissoluzione in acqua della L-carnitina o alcanoil L-carnitina cloruro;

- c) distillazione dell'acqua fino ad ottenimento di una soluzione

d) reazione di salificazione con acido mucico;

f) isolamento del precipitato;

10 per la preparazione di L-carnitina mucato o di un'alcanoil L-carnitina mucato di formula generale (I)



in cui R è idrogeno o un gruppo alcanoile lineare o ramificato

comprendente gli stadi di:

./.

(b) trattare la soluzione dello stadio (a) con una opportuna resina scambiatrice, a dare L-carnitina o alcanoil L-carnitina sale interno in soluzione acquosa;

(c) distillare la soluzione di L-carnitina sale interno o di alcanoil L-carnitina sale interno dello stadio (b) fino ad ottenere una soluzione acquosa contenente il 60 % in peso di L-carnitina sale interno o di alcanoil L-carnitina sale interno;

(d) aggiungere alla soluzione dello stadio (c) una idonea quantità di acido mucico a dare una soluzione in cui l'acido mucico è sciolto insieme alla L-carnitina o alcanoil L-carnitina;

(e) aggiungere alla soluzione dello stadio (d) una idonea quantità di solvente organico come agente precipitante, le due fasi liquide (acquosa ed acetonica) si trasformano sotto agitazione in una sospensione del sale;

(f) isolare il precipitato dello stadio (e); ed eventualmente

(g) essiccare il precipitato dello stadio (f).

La fase (b) dello schema può essere idoneamente effettuata utilizzando una resina scambiatrice anionica debole liquida, funzionalizzata con gruppi amminici secondari, oppure con una resina scambiatrice anionica solida o liquida funzionalizzata come sale ammonico quaternario o poliammina o analoghe.

La fase (e) dello schema può essere idoneamente effettuata anche utilizzando come agenti precipitanti eteri (es. T.H.F.), altri chetoni, esteri (es. acetato di etile), chetoesteri (es. acetoacetato di etile), alcoli (es. alcol isobutilico).

L'isolamento del prodotto finale (stadio (f) è condotto con le normali tecniche a disposizione dell'esperto medio del settore. Una tecnica preferita è la filtrazione, ma altre tecniche equivalenti sono ugualmente adatte. Il prodotto finale può essere ulteriormente
5 essiccato al grado desiderato di umidità residua, può anche essere ricristallizzato oppure, se lo si ritiene desiderabile, ancorchè non necessario per i normali usi cui il prodotto è destinato, ulteriormente purificato, ad esempio per ottenerne uno standard. Nel suo complesso, oltre ai vantaggi apparenti all'esperto del settore, la
10 presente invenzione risolve i citati problemi relativi alle apparecchiature da utilizzare per condurre la reazione di salificazione su larga scala, in particolare risolve i problemi tecnologici legati alla frantumazione della massa, quando necessario, alla sua movimentazione ed essiccamento.

15 Una realizzazione preferita dell'invenzione riguarda acetil L-carnitina mucato (2:1) e propionil L-carnitina mucato (2:1).

I seguenti esempi illustrano ulteriormente l'invenzione.

ESEMPIO 1

100 Kg di acetil L-carnitina cloruro vennero sciolti in 400 L di
20 acqua distillata.

La soluzione così ottenuta venne fatta scambiare con 1500 L di resina scambiatrice anionica Amberlite LA2/esano (1:1).

La fase acquosa così ottenuta venne concentrata in un reattore da 1500 L in acciaio, a 10-20 Torr di pressione assoluta, ed una

temperatura interna di 20-25 °C, fino ad ottenere una soluzione al 60% di acetil L-carnitina sale interno.

Nello stesso reattore vennero caricati 42,750 Kg di acido mucico e la soluzione così ottenuta venne mantenuta sotto
5 agitazione per 15 minuti.

Vennero aggiunti 800 L di acetone, inizialmente si separò una fase oleosa acquosa al di sotto di quella acetonica, poi, lasciando in agitazione per una notte si separò un solido cristallino filtrabile.

Il solido venne filtrato, lavato con acetone ed essiccato per una
10 notte a 35 °C, ottenendo 123 Kg di un solido bianco (resa molare = 92 %).

In tabella 1 vengono riportati alcuni dati analitici relativi al composto ottenuto.

Tabella 1

15

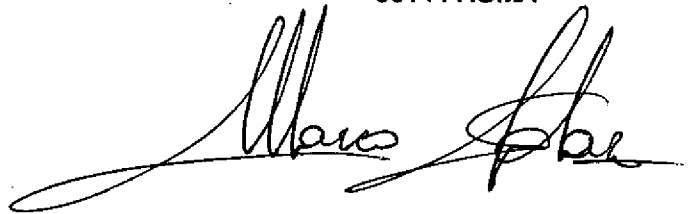
ASPETTO	POLVERE
Colore	Bianco
Solubilità in acqua	Poco solubile
Contenuto in acqua K.F. (%)	3.5
pH	3,8
HPLC	Conforme
Titolo HPLC (%) Acetil L-carnitina sale interno	63,8

ESEMPIO 2

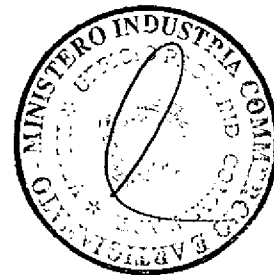
Analogamente all'esempio 1, con le ovvie varianti del caso, furono preparati i mucati di L-carnitina, propionil L-carnitina, butirril L-carnitina e isovaleril L-carnitina.

5 Pomezia, li 10.02.2000

SIGMA TAU
IND. FARM. RIUNITE S.p.A.
Viale Shakespeare, 47
00144 ROMA

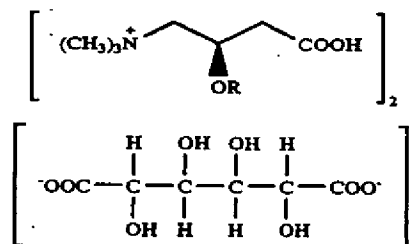


10



RIVENDICAZIONI

1. Procedimento di preparazione di L-carnitina mucato o di una alcanoil L-carnitina mucato di formula generale (I)



(I)

in cui R è idrogeno o un gruppo alcanoile lineare o ramificato
avente 2-6 atomi di carbonio,

comprendente gli stadi di:

- (a) sciogliere la L-carnitina cloruro o la alcanoil L-carnitina cloruro,
in acqua distillata ad una temperatura compresa fra la
temperatura ambiente e 100 °C a dare una soluzione;
- (b) trattare la soluzione dello stadio (a) con una opportuna resina
scambiatrice, a dare L-carnitina o alcanoil L-carnitina sale
interno in soluzione acquosa;
- (c) distillare la soluzione di L-carnitina sale interno o di alcanoil L-
carnitina sale interno dello stadio (b) fino ad ottenere una
soluzione acquosa contenente il 60 % in peso di L-carnitina sale
interno o di alcanoil L-carnitina sale interno;
- (d) aggiungere alla soluzione dello stadio (c) una idonea quantità di
acido mucico a dare una soluzione in cui l'acido mucico è
sciolto insieme alla L-carnitina o alcanoil L-carnitina;

(e) aggiungere alla soluzione dello stadio (d) una idonea quantità di solvente organico come agente precipitante, le due fasi liquide (acquosa ed acetonica) si trasformano sotto agitazione in una sospensione del sale;

5 (f) isolare il precipitato dello stadio (e); ed eventualmente

(g) essiccare il precipitato dello stadio (f).

2. Procedimento secondo la rivendicazione 1, in cui l'alcanoil L-carnitina cloruro è scelta nel gruppo consistente di acetil L-carnitina cloruro, o propionil L-carnitina cloruro.

10 3. Procedimento secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui l'agente precipitante è scelto nel gruppo consistente di acetone, alcol isobutilico, tetraidrofurano, acetato di etile, o acetoacetato di etile.

Pomezia, li 10.02.2000

SIGMA TAU
IND. FARM. RIUNITE S.p.A.
Viale Shakespeare, 47
00144 ROMA

15

20