



República Federativa do Brasil
Ministério da Indústria, Comércio Exterior
e Serviços
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0906451-6 B1

(22) Data do Depósito: 06/02/2009

(45) Data de Concessão: 24/01/2017



(54) Título: MÉTODO PARA PRODUZIR BICARBONATO DE ARGININA

(51) Int.Cl.: C07C 277/08; C07C 279/14; C07C 279/12

(30) Prioridade Unionista: 08/02/2008 US 61/027433

(73) Titular(es): COLGATE- PALMOLIVE COMPANY

(72) Inventor(es): RAJNISH KOHLI; RICHARD SCOTT ROBINSON; DONGHUI WU; WILBENS JOSIAS

“MÉTODO PARA PRODUIZIR BICARBONATO DE ARGININA”

[001] O pedido reivindica o benefício do pedido U.S. De Nº Ser. 61/027.433, depositado em 8 de fevereiro de 2008, cujo conteúdo é incorporado a este, a título referencial.

CAMPO DA INVENÇÃO

[002] A invenção refere-se a novos métodos para a produção de bicarbonato de arginina.

FUNDAMENTOS

[003] O bicarbonato de arginina encontra uso em várias aplicações industriais, incluindo o uso em composições para o cuidado pessoal, por exemplo, em composições para o cuidado oral. Vide, por exemplo, a patente US 6.524. 558. À medida que os requerimentos quanto ao bicarbonato de arginina aumentam, cresce, do mesmo modo, a necessidade quanto a processos e métodos aperfeiçoados para a manufatura dos mesmos.

[004] O bicarbonato de arginina pode ser produzido através do borbulhamento de gás de dióxido de carbono através de uma solução aquosa de arginina saturada. No entanto, a eficiência do processo existente necessita ser aperfeiçoada. O processo existente é lento, requerendo de 24 a 48 horas para que a reação seja completada. O dióxido de carbono possui uma solubilidade em água muito limitada, e a liberação do gás ao interior da solução produz uma concentração máxima de cerca de $1,2 \times 10^{-5}$ M em temperatura ambiente e em sua pressão parcial natural ($3,5 \times 10^{-4}$ atmosferas). A solubilidade de arginina em água é apenas de cerca de 15% peso/ peso, em temperatura ambiente. A produção de uma solução de bicarbonato de arginina concentrada (por exemplo, de cerca de 40%), requer a adição contínua de arginina à solução, deste modo aumentando o período de tempo de produção, e requer a monitoração contínua da reação. Deste modo, existe uma necessidade de que os métodos para a manufatura de bicarbonato de arginina sejam aperfeiçoados.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[005] A presente invenção é dirigida a um método aperfeiçoado para a manufatura de bicarbonato de arginina. O método representa um aperfeiçoamento significativo em relação às técnicas existentes, pois uma solução concentrada de arginina e de ânions de bicarbonato pode ser produzida em um período de tempo tão curto quanto de cerca de 10 minutos (contra cerca de 24- 48 horas usando os métodos da arte antecedente), seguido por processos de recuperação mais rápidos e mais fáceis do sal de bicarbonato de arginina a partir da solução, pois pode ser produzida uma solução de bicarbonato de arginina em uma concentração significativamente mais alta, por exemplo, de 60% p/p.

[006] A presente invenção inclui o Método 1.0, um método para a produção de bicarbonato de arginina, que compreende (i) reagir a suspensão de arginina com dióxido de carbono, sob condições de temperatura e de pressão controladas, de um modo a formar uma solução, que compreende um ânion de arginina e bicarbonato, e (ii) opcionalmente recuperar o bicarbonato de arginina a partir da solução.

[007] Os métodos adicionais da presente invenção incluem os Métodos:

- 1.1. Método 1.0, em que a suspensão de arginina compreende arginina e um solvente.
- 1.2. Método 1.1., em que a suspensão de arginina compreende de cerca de 10% a cerca de 90%, em peso, de arginina, por exemplo, cerca de 50%, em peso, de um solvente.
- 1.3. Método 1.1 – 1.2., em que o solvente é a água;
- 1.4. Método 1.0- 1.3, em que a arginina do estágio (I) compreende arginina em forma de base livre;
- 1.5. Método 1.0-1.4, em que a arginina é L- arginina;
- 1.6. Método 1.0- 1.5, em que a arginina do estágio (i) compreende um

sal;

- 1.7. Qualquer dos métodos precedentes, em que a arginina do estágio (i) compreende hidróxido de arginina;
- 1.8. Qualquer dos métodos precedentes, em que a arginina do estágio (i) compreende hidrocloreto de arginina;
- 1.9. Qualquer dos métodos precedentes, em que a arginina do estágio (i) é uma mistura que compreende a arginina em forma de base livre e o seu sal de arginina;
- 1.10. Qualquer dos métodos precedentes, em que o dióxido de carbono é adicionado à solução como um sólido, por exemplo, como gelo seco;
- 1.11. Métodos 1.0 – 1.9, em que o dióxido de carbono é adicionado à suspensão como um gás;
- 1.12. Qualquer dos métodos precedentes, em que a suspensão de arginina compreende de cerca de 10% a cerca de 90% de arginina em forma de base livre ou em forma de sal;
- 1.13. Qualquer dos métodos precedentes, em que a pressão parcial de dióxido de carbono é mantida em um nível de mais do que cerca de 1 psi (6,9 KPa);
- 1.14. Qualquer dos métodos precedentes, em que a pressão parcial de dióxido de carbono é mantida em um nível de mais do que cerca de 15 psi (103,5 KPa), por exemplo, de mais do que 30 psi (206,8 kPa);
- 1.15. Qualquer dos métodos precedentes, em que a pressão parcial de dióxido de carbono é de cerca de 5 psi (34,5 KPa) a cerca de 250 psi (1725 kPa), por exemplo, de cerca de 50 (344,7 KPa) a cerca de 150 psi (1034,2 KPa), por exemplo, de cerca de 60 (413,7 KPa) a cerca de 100 psi (689,5 KPa).
- 1.16. Qualquer dos métodos precedentes, em que a suspensão de

arginina e de dióxido de carbono é mantida sob pressão durante um período maior do que cerca de 1 minuto, por exemplo de cerca de 1 minuto a cerca de 120 minutos, por exemplo de cerca de 1 minuto a cerca de 30 minutos;

- 1.17. Qualquer dos métodos precedentes, em que a introdução de dióxido de carbono causa com que a suspensão de arginina seja resfriada;
- 1.18. Qualquer dos métodos precedentes, em que a introdução de dióxido de carbono causa com que a suspensão de arginina seja resfriada;
- 1.19. Qualquer um dos métodos precedentes, em que a suspensão de arginina é resfriada a de cerca de 0°C a cerca de 40°C, por exemplo de cerca de 0°C a cerca de 20°C;
- 1.20. Qualquer dos métodos precedentes, em que a suspensão de arginina e de dióxido de carbono é agitada;
- 1.21. Qualquer dos métodos precedentes, em que o dióxido de carbono forma ácido carbônico, quando dissolvido na suspensão de arginina;
- 1.22. Método 1.20, em que o ácido carbônico forma o ânion de bicarbonato na solução;
- 1.23. Qualquer dos métodos precedentes, em que a suspensão de arginina inicial possui um pH de cerca de 10 a cerca de 14;
- 1.24. Qualquer dos métodos precedentes, em que a solução de bicarbonato de arginina acabada possui um pH de cerca de 7 a cerca de 10;
- 1.25. Qualquer dos métodos precedentes, em que o bicarbonato de arginina é recuperado a partir da solução através de evaporação;
- 1.26. Método da reivindicação 1.24, em que a evaporação ocorre através de secagem por congelamento;

- 1.27. Método da reivindicação 1.24, em que a evaporação ocorre através de secagem por pulverização;
- 1.28. Qualquer dos métodos precedentes, em que o bicarbonato de arginina é recuperado a partir da solução através de precipitação;
- 1.29. Qualquer dos métodos precedentes, que compreende ainda a adição de um sal de bicarbonato, por exemplo, bicarbonato de sódio, à suspensão ou solução;
- 1.31. Qualquer dos métodos precedentes, em que o carbonato de cálcio é adicionado à suspensão ou solução;
- 1.32. Método 1. 27, em que o bicarbonato de arginina é co- precipitado com o carbonato de cálcio.
- 1.33. Qualquer dos métodos precedentes, em que a solução de bicarbonato de arginina é usada na formulação de um produto, sem a recuperação completa e a purificação do bicarbonato de arginina;
- 1.34. Qualquer das reações precedentes, em que o pH da solução é ajustado a um pH de cerca de 8 a cerca de 9;
- 1.35. Qualquer um dos métodos precedentes, em que a temperatura é inicialmente aumentada para mais do que cerca de 50°C, por exemplo de cerca de 50 a cerca de 70°C, por exemplo de cerca de 55°C (por exemplo, de um modo a aumentar a solubilidade da arginina), por exemplo, durante cerca de 5 a cerca de 60 minutos, e então reduzida a cerca de 0°C a cerca de 40°C, por exemplo de cerca de 0°C a cerca de 20°C (por exemplo, de um modo a aumentar a solubilidade do dióxido de carbono, conduzir a reação a que seja completada, e permitir com que o vaso da reação seja aberto sem a liberação excessiva de dióxido de carbono a partir da solução).
- 1.36. Qualquer dos métodos precedentes, em que o pH inicial da

solução é de cerca de 12.

- 1.37. Qualquer dos métodos precedentes, em que o pH final da solução é de cerca de 8 a cerca de 9,0.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[008] A presente invenção envolve uma reação surpreendentemente simples para produzir o sal de bicarbonato de arginina através da reação de dióxido de carbono e de uma suspensão de arginina, sob condições de temperatura e de pressão controladas, de um modo a formar uma solução de arginina e de ânion de bicarbonato, em que o sal é recuperado a partir da solução. A reação inicial é mais rápida do que a dos métodos existentes, de cerca de 10 minutos contra cerca de 24 horas, e fornece uma solução mais concentrada de arginina e de ânion de bicarbonato (cerca de 60% contra cerca de 40%).

[009] O presente método é iniciado com a formação de uma suspensão de arginina, que compreende arginina e um solvente, de um modo preferido a água. Uma arginina em forma de base livre é apenas ligeiramente solúvel em água em temperatura ambiente, a adição de arginina à água formando uma suspensão, em que a maior parte da arginina é insolúvel. Qualquer forma pode ser utilizada para formar a suspensão, por exemplo, a arginina em forma de base livre (em forma D ou L, usualmente em forma L), ou um sal de arginina. É entendido que vários sais de arginina, por exemplo, hidrocloreto, e os sais farmacologicamente aceitáveis, podem ser substancialmente mais solúveis em água do que a arginina em forma de base livre, e deste modo podem permitir a produção de uma solução de arginina mais concentrada e de ânion de bicarbonato.

[0010] A suspensão é produzida através da adição de cerca de 10% a cerca de 90%, em peso, da arginina ao solvente, por exemplo, de cerca de 20% a cerca de 80%, de cerca de 30% a cerca de 70%, de cerca de 40% a cerca de 60%. A suspensão pode ser então agitada de um modo a criar uma

mistura homogênea. O pH inicial da suspensão é, de um modo geral, de cerca de 12 para a arginina em forma de base livre, por exemplo de cerca de 10 a cerca de 13.

[0011] Em uma modalidade, a suspensão pode ser aquecida a cerca de 30°C a cerca de 80°C, por exemplo, a cerca de 40°C, a cerca de 50°C, a cerca de 55°C, a cerca de 60°C, a cerca de 65°C, a cerca de 70 °C, de um modo a aumentar a solubilidade da arginina.

[0012] A reação entre dióxido de carbono e água é bem conhecida na arte, na qual o ácido carbônico é formado inicialmente e dissociado em íons de hidrogênio e bicarbonato. O bicarbonato é então, em adição, dissociado em carbonato e íon de hidrogênio adicional. Na presente invenção, o dióxido de carbono é adicionado à suspensão de arginina em um vaso pressurizado de um modo a formar ânions de bicarbonato, resultando em uma arginina protonada (carbono) e em uma solução de ânion de bicarbonato.

[0013] A solubilidade de dióxido de carbono na solução pode ser aumentada através do decréscimo da temperatura da solução; no entanto, isto diminui a solubilidade da arginina. Deste modo, um equilíbrio cuidadoso precisa ser mantido entre a solubilidade de ambos os componentes. Deste modo, em uma modalidade, o vaso pressurizado pode ser controlado por temperatura. A suspensão de arginina está, de um modo preferido, em uma temperatura relativamente alta, por exemplo, de cerca de 30°C a cerca de 80°C, quando o dióxido de carbono é adicionado à suspensão de arginina, e , depois disso, a suspensão é deixada resfriar a uma temperatura relativamente baixa, por exemplo, de cerca de 0°C a cerca de 40°C.

[0014] Um método para diminuir a temperatura da suspensão de arginina de um modo a aumentar a solubilidade do dióxido de carbono na suspensão, por exemplo, através da introdução de dióxido de carbono como gelo seco, ou um gás resfriado. De um modo preferido, gás de dióxido de carbono é usado na presente reação. De um modo adicional, o resfriamento

direto da suspensão pode ser executado.

[0015] A solubilidade de dióxido de carbono na suspensão pode ser aumentada através do aumento da pressão parcial do dióxido de carbono no vaso de reação. Deste modo, a reação entre dióxido de carbono e a suspensão de arginina pode ocorrer a cerca de 5 psi (34,5 KPa) a cerca de 150 psi (1035 KPa), por exemplo a cerca de 50 (345 kPa), a cerca de 60 (414 kPa), a cerca de 70 (483 KPa), 80 (552 KPa), a cerca de 90 (621 KPa), a cerca de 100 (690 KPa), a cerca de 110 (759 KPa), a cerca de 120 (828 KPa), ou a cerca de 140 psi (966 KPa).

[0016] A reação entre a suspensão de arginina e dióxido de carbono é então deixada prosseguir durante de cerca de 1 a cerca de 120 minutos. O completamento da reação pode ser calibrado através da presença de arginina não dissolvida na suspensão, pois a arginina, na presença de ânions de bicarbonato, é altamente solúvel comparada à suspensão de arginina. Um outro método para monitorar a reação é o de medir o pH da solução diretamente no vaso de reação, ou coletar uma amostra da solução e medir o seu pH em um recipiente aberto, em temperatura ambiente.

[0017] Dependendo do completamento da reação, de um modo preferido, nas resta arginina sólida, e a solução de arginina e de ânion de bicarbonato está clara e incolor, dióxido de carbono adicional podendo ser adicionado ao vaso de reação.

[0018] Seguindo-se à produção da solução de bicarbonato de arginina, o sal de bicarbonato de arginina pode ser recuperado através de qualquer meio conhecido daqueles versados na arte. Em uma modalidade, o solvente é evaporado, por exemplo, através de aquecimento, secagem por pulverização, ou secagem por congelamento. Em ainda uma outra modalidade, o sal é precipitado a partir da solução através da adição de álcool.

[0019] Os presentes métodos podem ser utilizados para produzir o bicarbonato de arginina em bateladas únicas, ou podem ser usados em um

processo contínuo, tal que em reatores de tanque agitado contínuos, reatores de leito fluidizado, e reatores de fluxo de tampão.

[0020] Como usadas ao longo deste, as faixas são usadas como um atalho para descrever cada qual e todos os valores que estão dentro da faixa. Qualquer valor dentro da faixa pode ser selecionado como o término da faixa. De um modo adicional, todas as referências aqui citadas são incorporadas a este, a título referencial, em suas totalidades. No caso de um conflito em uma definição na presente exposição e naquela de uma referência citada, a presente exposição está no controle. É entendido que, quando são descritas formulações, elas podem ser descritas em termos de seus ingredientes, tal como é comum na arte, não obstante o fato de que estes ingredientes reagem, um com o outro, na formulação efetiva, tal como é produzida, armazenada e usada, e que tais produtos têm a intenção de ser abrangidos pelas formulações descritas.

[0021] Os exemplos que se seguem descrevem ainda e demonstram modalidades ilustrativas, dentro do escopo da presente invenção. Os exemplos são fornecidos unicamente a título ilustrativo e não devem ser construídos como limitações a esta invenção, pois são possíveis muitas variações sem que haja afastamento do espírito e do escopo dos mesmos. Várias modificações da invenção, em adição àquelas aqui mostradas e descritas, devem ser evidentes para aqueles versados na arte, e têm a intenção de recair dentro das reivindicações apenas.

EXEMPLO 1

[0022] Uma suspensão de pH 12, contendo 50% de L- arginina , em peso, e 50% de água, em peso, é preparada através da mistura de 85 g de L-arginina com 85 g de água, em temperatura ambiente. A suspensão é aquecida a 55°C, sob agitação suave. Aproximadamente 50% da L- arginina é determinada como sendo dissolvida através de observação visual.

EXEMPLO 2

[0023] 25 gramas de partículas de gelo secas são adicionadas à suspensão produzida no EXEMPLO 1, e a mistura é transferida a um vaso pressurizado. O gelo seco é então deixado ser sublimado, de um modo a purgar o ar atmosférico a partir do vaso, e então o vaso é vedado. A pressão no vaso é deixada aumentar a 80 psi (552 KPa), e a solução é mantida sob pressão durante 3 minutos. O vaso é aberto, e uma pequena quantidade de arginina não reagida é observada no fundo do vaso.

EXEMPLO 3

[0024] A solução do EXEMPLO 2 é agitada com uma espátula, de um modo a produzir uma suspensão. 10 gramas de gelo seco são adicionados ao vaso, e o vaso é vedado. A pressão é deixada aumentar para, e mantida a 90 psi (621 KPa). O vaso é aberto após 3 minutos, e uma solução incolor clara espessa é observada, sem precipitação. A solução caiu para 12°C, produzindo uma solução de bicarbonato de arginina de cerca de 60% de concentração, e um pH final de 8,79. O sal de bicarbonato de arginina é recuperado através de secagem por congelamento.

EXEMPLO 4

[0025] A suspensão produzida no EXEMPLO 1 é transferida a um vaso pressurizado, e aerada com gás de dióxido de carbono, de um modo a obter uma pressão parcial de dióxido de carbono de 15 psi (103,5 KPa) durante 5 minutos. A temperatura dos reagentes é reduzida para 10°C. Uma solução de ânion de bicarbonato de arginina é formada, e o sal de bicarbonato de arginina é recuperado através de secagem por pulverização.

REIVINDICAÇÕES

1. Método para produzir bicarbonato de arginina, caracterizado pelo fato de que compreende reagir uma suspensão de arginina com dióxido de carbono sob temperatura e pressão controladas, para formar uma solução que compreende arginina e ânion de bicarbonato, e recuperar o bicarbonato de arginina a partir da solução,

em que a pressão é de cerca de 5 psi (34,5 KPa) a cerca de 250 psi (1723,7 KPa), e

em que a suspensão de arginina é primeiramente aquecida de cerca de 30°C a cerca de 80°C durante a duração da reação, e então resfriada a partir de 0°C a cerca de 40°C, após o fim da reação.

2. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a suspensão de arginina compreende arginina e um solvente, em que a suspensão compreende de cerca de 10% a cerca de 90%, em peso, de arginina.

3. Método, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que o solvente é a água.

4. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que a arginina compreende uma base livre.

5. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que a arginina é selecionada a partir de L-arginina, D-arginina, ou uma mistura dos mesmos.

6. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que a arginina compreende um sal de arginina.

7. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que a arginina é selecionada a partir de hidróxido de arginina, hidrocloreto de arginina, ou uma mistura dos mesmos.

8. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que o dióxido de carbono é provido à reação

como um sólido.

9. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que o dióxido de carbono é provido à reação como um gás sob pressão.

10. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que a suspensão de arginina compreende cerca de 10% a cerca de 90% de arginina, em forma de base livre ou em forma de sal.

11. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que a suspensão de arginina e de dióxido de carbono são mantidas, sob pressão, por um período de cerca de 1 minuto a cerca de 120 minutos.

12. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo fato de que a suspensão de arginina está em uma temperatura a partir de cerca de 30°C a cerca de 80°C, quando o dióxido de carbono é adicionado à suspensão de arginina, e depois disso, a suspensão de arginina é deixada resfriar a uma temperatura a partir de cerca de 0°C a cerca de 40°C.

13. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizado pelo fato de que a suspensão de arginina possui um pH de cerca de 10 a cerca de 14.

14. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizado pelo fato de que a solução de bicarbonato de arginina possui um pH de cerca de 7 a cerca de 10.

15. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, caracterizado pelo fato de que o bicarbonato de arginina é recuperado a partir da solução através de evaporação.

16. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, caracterizado pelo fato de que o bicarbonato de sódio é provido à

suspensão para prover o ânion de bicarbonato.