

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

296 465

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

- (21) Číslo přihlášky: **1999-3478**
(22) Přihlášeno: **19.03.1998**
(30) Právo přednosti: **01.04.1997 IT 1997RM/184**
(40) Zveřejněno: **12.04.2000**
(Věstník č. 4/2000)
(47) Uděleno: **03.02.2006**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **15.03.2006**
(Věstník č. 3/2006)
(86) PCT číslo: **PCT/IT1998/000060**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 1998/043945**

(13) Druh dokumentu:

B6

(51) Int. Cl.:

C07C 229/22 (2006.01)
C07C 309/14 (2006.01)
A61K 31/205 (2006.01)
A23L 1/30 (2006.01)
A23L 1/305 (2006.01)
A23K 1/16 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01)
A61P 9/06 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 13/00 (2006.01)
A61P 21/02 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:

FR 2 529 545 A; US 4 602 039 B; EP 434 088 A.

(73) Majitel patentu:

SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE
RIUNITE S. P. A., Rome, IT

(72) Původce:

Scafetta Nazareno, Pavona di Albano, IT
Tinti Maria Ornella, Rome, IT

(74) Zástupce:

Ing. Jana Vandělíková, Petrská 12, Praha 1, 11000

(54) Název vynálezu:

**Přípravky pro orální použití obsahující
nehygroscopické soli L-karnitinu a alkanoyl-L-
karnitinu s kyselinou 2-aminoethansulfonovou**

(57) Anotace:

Nové stabilní a nehygroscopické soli L-karnitinu nebo nižších alkanoyl-L-karnitinů s kyselinou 2-aminoethylsulfonovou, které jsou vhodné pro přípravu tuhých přípravků vyhovujících jako dietní doplňková výživa pro humánní použití a jako doplňkové krmivo pro veterinární účely.

CZ 296465 B6

Přípravky pro orální použití obsahující nehygroskopické soli L-karnitinu a alkanoyl-L-karnitinu s kyselinou 2-aminoethansulfonovou

5 Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká stabilních farmaceuticky přijatelných solí L-karnitinu a nižších alkanoyl-L-karnitinů, které úspěšně vedou k přípravě tuhých přípravků, které lze podávat orálně. Předkládaný vynález se také týká takových přípravků.

10

Dosavadní stav techniky

15 Rozličné terapeutické využívání L-karnitinu a jeho alkanoyl derivátů je již známo. L-karnitin je například využíván v kardiovaskulární oblasti k léčbě akutní a chronické myokardiální ischemie, anginy pectoris, srdečních vad a srdečních arytmií.

20 V nefrologické oblasti se L-karnitin podává při chronické uremii po podstoupené běžné hemodialyzační léčbě proti myastenii a při inklinaci k svalovým křečím.

25 Další terapeutické využití se týká normalizace poměru HDL:LDL + VLDL a celkové parenterální výživy.

Je také známo, že soli L(-)-karnitinu a jeho alkanoylderivátů mají stejný terapeutický a nutriční účinek jako tak zvané vnitřní soli a mohou být tudíž použity místo nich za předpokladu, že půjde o soli "farmaceuticky přijatelné", tj. že nemají nežádoucí toxické nebo vedlejší účinky.

30 V praxi volba mezi komplexními – "vnitřními solemi" a pravými solemi L(-)-karnitinu nebo alkanoyl-L-(-)-karnitinovými solemi závisí nezbytně na jejich dostupnosti, ekonomickém a farmaceutickém zřeteli spíše, než na terapeutickém nebo nutričním významu.

35 Předmětem současného vynálezu je poskytnutí stabilních a nehygroskopických solí L-karnitinu a nižších alkanoyl-L-karnitinů, obdařených zesílenými terapeutickými a/nebo nutričními účinky s ohledem na jejich konkurenční vnitřní soli.

40 Musí tomu tedy být jasně rozuměno tak, že funkce solí podle tohoto vynálezu není omezena na jejich nehygroskopicitu a vyšší stabilitu v porovnání s vnitřními solemi, ale spočívá také v jejich příspěvku k celkové terapeutické a/nebo nutriční hodnotě solí v celé její šíři umožněné jejich anionickou skupinou. Tento hodnotový význam proto nebude již dále přisuzován výhradně "karnitinové" skupině této soli.

45 Pro svou nehygroskopičnost mohou být tyto soli snadno vázány do sloučenin, zvláště s výhledem na přípravu tuhých, orálně podávaných léčiv. Odborníkům ve farmacii je dobře známo, že při zpracování hygroskopických látek je nutné používání boxů s regulovanou vlhkostí, a to jak pro skladování, tak při samotném zpracování.

Konečné produkty musejí být navíc baleny v hermeticky uzavřených blistrech, aby se zamezilo nepříjemným důsledkům způsobeným vlhkostí. To všechno zahrnuje zvláštní náklady na skladování surovin a při zpracování a balení.

50

Mezi populací průmyslových zemí se čím dále tím více rozšiřuje používání doplňkové výživy nebo "nutraceutik", a to jak u sportovců (amatérů či profesionálů), tak u lidí s dobrým zdravím. Dříve používaný L-karnitin nebo doplňková výživa obsahující L-karnitin, z důvodu usnadnění oxidace mastných kyselin a vytváření většího množství energie dostupné pro kosterní svalstvo, zlepšuje výkon a umožňuje nižší akumulaci kyseliny mléčné ve svalectech atletů.

55

Lidé s dobrým zdravotním stavem používají tyto doplňky stravy jako zdravou výživu, tj. za účelem výhodného snižování hladiny tuků v séru a pro normalizaci poměru mezi různými cholesterolemými frakcemi za účelem prevence onemocnění týkajících se potíží s metabolismem lipidů.

Bylo zjištěno, že množství L-karnitinu a jeho derivátů prodávaných z neetických důvodů je dvojnásobné oproti prodeji z etických důvodů.

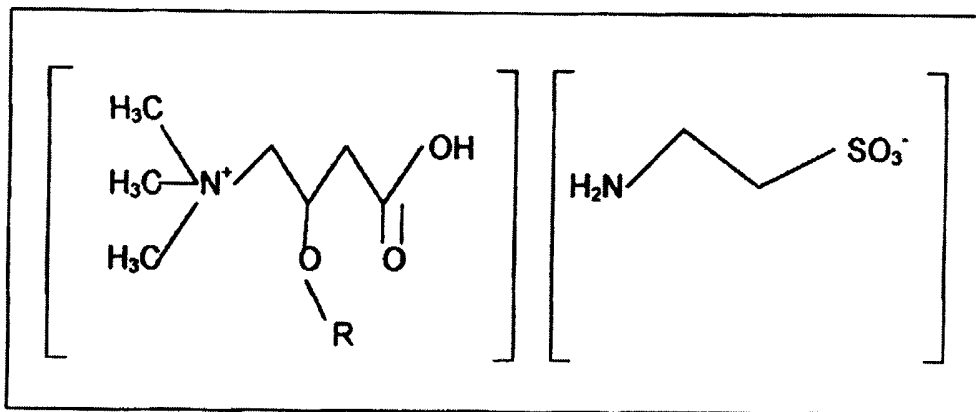
Objem amerického trhu doplňkové výživy nebo nutraceutik je okolo 250 miliard dolarů, zatímco čísla zjištěná na evropském trhu se pohybují přibližně na 500 miliardách dolarů (Food Labeling News, 1994, "Nutraceuticals" Market said to be a vast one, March, Vol. 2, č. 25; King Communication Group Inc., 1993, "Nutraceuticals" Food, Drink in Global Market. Food and Drink Daily, April, Vol. 3, č. 503).

Některé nehygroscopické soli L-karnitinu jsou již známy. Například EP 0 434 088 (LONZA) zveřejněná 26.6.1991 uvádí použití nehygroscopického L-(-)karnitin-L-(+)-tartarátu (2 : 1) (jehož příprava a fyzikálně-chemické vlastnosti popsal D. Müller a E. Strack v Hoppe Seyler's Z. Physiol. Chem., 353, 618-622. April 1972) pro přípravu tuhých forem vhodných pro orální podávání.

Tyto soli jsou ovšem poněkud na ústupu například z důvodu uvolňování stop trimethylaminu po prodlouženém skladování, který dává výrobku nepříjemný rybí zápach. L-(-)karnitin-L-(+)-tartarát (2 : 1) při relativní vlhkosti mírně nad 60 % navlhá. Kyselina L-(+)-vinná není schopná dávat nehygroscopické soli s alkanoyl-L-karnitiny, jako např. s acetyl-L-karnitinem.

Podstata vynálezu

Zajištění nových, stabilních a nehygroscopických farmaceuticky přijatelných solí jak L-karnitinu, tak nižších alkanoyl-L-karnitinů, kde aniontová skupina přispívá k terapeutické a/nebo nutriční hodnotě soli, je dosaženo předkládaným vynálezem, jehož předmětem jsou soli obecného vzorce I, kde aniontem soli je aniont kyseliny 2-aminoethansulfonové (nebo taurin):



(I)

kde R je vodík nebo přímý či rozvětvený nižší alkanoyl s 2 až 5 atomy uhlíku. Přednost se dává solím, kde se R vybírá ze skupiny sestávající z acetylu, z propionylu, butyrylu, valerylu a izovalerylu.

Taurin nebo kyselina 2-aminoethansulfonová je jedním z nejčtenějších aminokyselin v těle a má se nacházet v centrálním nervovém systému a v kosterním svalstvu a rovněž tak se koncentruje v mozku a srdci.

- 5 Již dlouho je známo, že je nezbytnou živnou látkou při růstu a vývoji savců a je ve skutečnosti přítomna v mateřském mléce a je zvláště důležitá při vývoji malého mozku a sítnice.

10 Taurin zastává také velmi důležitou metabolickou funkci: ve žluči se váže kyselina žlučová s taurinem za tvorby kyseliny glykocholové a taurocholové. Soli kyseliny žlučové mají tu důležitou vlastnost, že snižují povrchové napětí roztoků. Z tohoto důvodu jsou vynikajícími emulgátory a zastávají důležitou funkci při absorpci a trávení lipidů ve střevě.

15 Tyto důležité metabolické a nutriční charakteristiky umožňují taurinu při vazbě na L-karnitin vykonávat doplňkovou úlohu, kterou vykonává karnitin. Ve skutečnosti taurin umožňující emulzifikaci a trávení mastných kyselin vykonává činnost, která je doplňková k následné metabolické činnosti vykonávané L-karnitinem. tj. oxidaci mastných kyselin pro tvorbu energie. Tato doplňující metabolická činnost skupin dvou solí (tj. L-karnitinu a taurinu) je zvláště užitečná v lidské či zvířecí výživě jak za fyziologických podmínek, tj. při dobrém zdravotním stavu, tak při syndromu malabsorpce nastávajícího u dětí i dospělých.

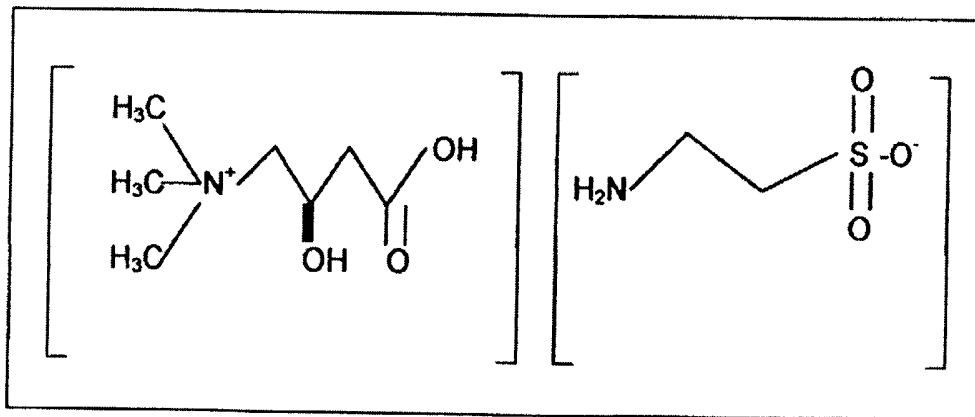
20 Nové soli se ukazují zvláště vhodné jako doplňková výživa pro sportovce (amatéry nebo profesionály) také mohutností další uvolněné energie dodané taurinem. U lidí v dobrém zdravotním stavu působí jako zdravá výživa, protože podporují trávení tuků a zabraňují onemocněním spojeným s poruchami metabolismu lipidů.

25 Soli obecného vzorce I jsou nehygroskopické a vysoce stabilní při prodlouženém skladování.

30 Následující příklady, které nejsou nikterak omezujícími rozsah, ukazují přípravu některých nehygroskopických solí podle tohoto vynálezu.

Příklady provedení

- 35 **Příklad 1**
Příprava L-karnitin-2-aminoethansulfonátu (ST 1290)



40 Komplexní sůl L-karnitin (3,2 g; 0,02 mmol) a taurin (2,5 g; 0,02 mmol) byly rozpuštěny ve vodě (konečný objem 100 ml). Výsledný roztok byl ve vakuu zkoncentrován.

Zbytek byl dán do izobutanolu a výsledná směs ve vakuu zkoncentrována k odstranění vody. Surový reakční produkt byl suspendován v acetonu, výsledná reakční směs ponechána za stálého míchání při laboratorní teplotě přes noc a potom zfiltrována.

- 5 Bylo získáno 5,6 g pevné nehygroscopické látky (t.t. = 170 °C).

$$[\alpha]_D^{25} = -15,9 \text{ (c = 1 \% , H}_2\text{O)}.$$

HPLC:

Stacionární fáze:	SGE-SAX (5 μm) 250 x 4,0 mm, t = 25 °C.	
10 Eluční činidlo:	CH ₃ CN/KH ₂ PO ₄ 50 mM, 72/28, pH 5,6.	
Průtok:	0,75 ml.min ⁻¹ .	
R _t L-karnitinu:	11,9 min.	51,3 %.
R _t taurinu:	9,7 min.	44,3 %.
H ₂ O (KF metoda):	5,7 %.	

15

Elementární analýza pro C₉H₂₁N₂O₆S

	C %	H %	N %
Vypočtená (s 5,7 % H ₂ O):	35,72	7,63	9,25
20 Nalezeno:	35,32	8,31	9,10.

20

NMR D₂O δ 4,4 (m, 1H, CHOH); 3,3 (4H, m, N⁺CH₂; NH₂CH₂); 3,1 – 3,0 (13H, d+s, (CH₃)₃a⁺; CH₂SO₃); 2,2 (2H,d,CH₂COO).

25 Příklad 2

Příprava acetyl-L-karnitin-2-aminoethansulfonátu (ST 1294)

Acetyl-L-karnitin-2-aminoethansulfonát byl připraven tak, jak je to popsáno v příkladu 1.

- 30 Byla získána pevná, nehygroscopická sloučenina, t.t. = 140 °C

$$[\alpha]_D^{25} = -15,06 \text{ (c = 1 \% , H}_2\text{O)}.$$

HPLC:

Stacionární fáze:	Spherisorb SCX (5 μm) 250 x 4,0 mm. t = 25 °C.	
35 Eluční činidlo:	CH ₃ CN/NH ₄ H ₂ PO ₄ 50 mM, 60/40, pH 4.	
Průtok:	0,75 ml.min ⁻¹ .	
R _t acetyl-L-karnitinu:	12,08 min	54 %.
R _t taurinu:	4,711 min	41 %.
H ₂ O:	6,4 %	

40

Elementární analýza pro C₁₁H₂₄N₂O₇S

	C %	H %	N %
Vypočtená (s 6,4 % H ₂ O):	37,65	7,61	7,98
45 Nalezeno:	36,86	7,45	7,92.

45

NMR D₂O δ 5,6 (1H,m,CHOH); 3,9–3,4 (2H, m, N⁺CH₂); 3,4 (2H,t,NH₂CH₂); 3,3 – 3,1 (2H, t,; CH₂SO₃; 9H,s, (CH₃)₃a⁺); 2,4 – 2,5 (2H,m,CH₂COO); 2,1 (3H,s,COCH₃).

- 50 Sloučeniny předchozích příkladů jsou nehygroscopické a vysoce stabilní. Předložený vynález se také týká složení sestávajícího z aktivních látek nejméně jedné z dříve uvedených nehygroscopických farmakologicky přijatelných solí a volitelně jednoho nebo více farmakologicky přijatelných excipientů a aktivních složek, které jsou odborníkům ve farmacii a potravinářské technologii dobře známy.

- 5 Zvláště se dává přednost tuhým orálně podávaným směsím, jako jsou tablety, žvýkácké tablety a tobolky, které sestávají ze soli L-karnitinu nebo alkanoyl-L-karnitinu obecného vzorce I v množství odpovídajícím 50 až 2000, přednostně 100 až 1000 mg komplexní soli L-karnitinu nebo alkanoyl-L-karnitinu.

Složení pro přípravu tablet je například toto:

Nehyroskopická sůl L-karnitinu obecného vzorce (I)	500 mg
Škrob	20 mg
Talek	10 mg
Stearát vápenatý	1 mg
	<hr/>
	531 mg

- 10 Vhodné složení pro přípravu tobolek je toto:

Nehyroskopická sůl L-karnitinu obecného vzorce (I)	500 mg
Škrob	20 mg
Laktóza	50 mg
Talek	5 mg
Stearát vápenatý	2 mg
	<hr/>
	577 mg

Průmyslová využitelnost

15

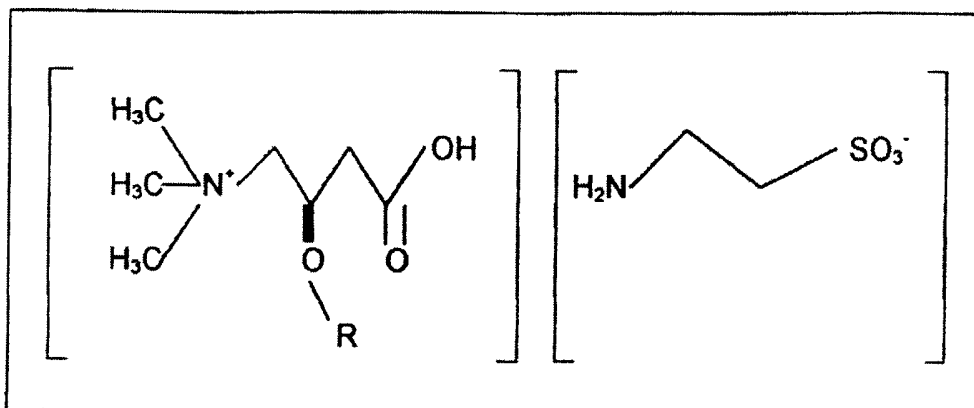
Složení podle předkládaného vynálezu lze použít jako dietní doplňkovou výživu pro humánní použití nebo jako doplňkové krmivo pro veterinární účely.

20

PATENTOVÉ NÁROKY

25

1. Sůl L-karnitinu nebo alkanoyl-L-karnitinu s kyselinou 2-aminoethylsulfonovou obecného vzorce (I),



(I)

kde R je vodík nebo přímý či rozvětvený nižší alkanoyl se 2 až 5 atomy uhlíku.

2. Sůl podle nároku 1, kde se R vybírá ze skupiny sestávající z acetylu, propionylu, butyrylu, valerylu a izovalerylu.
- 5 3. Přípravek, **vyznačující se tím**, že obsahuje jako aktivní součást soli L-karnitinu obecného vzorce I podle nároků 1 a 2, kde R má význam definovaný v nároku 1 a 2.
4. Přípravek podle nároku 3, **vyznačující se tím**, že obsahuje dále nejméně jednu látku vybranou z farmakologicky přijatelných excipientů a aktivních součástí.
- 10 5. Přípravek podle nároku 3 nebo 4, **vyznačující se tím**, že má formu tablet, žvýkacích tablet, tobolek, granulátů nebo prášků.
6. Přípravek podle nároků 3 a 4, **vyznačující se tím**, že v jednotkové dávkové formě obsahuje jako aktivní součást sůl L-karnitinu nebo alkanoyl-L-karnitinu obecného vzorce I v množství odpovídajícímu 50 až 2000, přednostně 100 až 1000 mg komplexní soli L-karnitinu nebo alkanoyl-L-karnitinu.
- 15 7. Přípravek podle nároků 3 až 6 jako dietní doplňková výživa pro humánní použití.
- 20 8. Přípravek podle nároků 3 a 4 jako doplňkové krmivo pro veterinární použití.

25

Konec dokumentu
