

P02

402

0360

A2

Javított eljárás L(-)-karnitin nem higroszkópos sóinak előállítására

## KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

### KIVONAT

A találmány tárgya eljárás stabil, nem higroszkópos, L(-)-karnitinsav-fumarát (1:1) és L(-)-karnitin-L(+)-tartarát (2:1) előállítására, melynek értelmében

- (a) szobahőmérsékleten bármilyen kívánt sorrendben elegyítünk (1) L(-)-karnitin belső sót; (2) a belső sóra vonatkoztatva ekvimoláris mennyiségben vett fumársavat vagy az ekvimoláris mennyiség felében vett L(+)-borkősavat; és (3) az (1)+(2)+(3) keverék tömegére vonatkoztatva 5-9 tömeg%, előnyösen 6-8 tömeg% vizet;
- (b) a fenti keveréket keverés közben 100-120 °C-ra melegítjük lényegében véve színtelen, átlátszó olvadt massa előállítása céljából;
- (c) az olvadt masszát hűtjük, amíg teljesen megszilárdul; és
- (d) a megszilárdult masszát őröljük a kívánt részecskemérettel rendelkező granulátum vagy por előállítása céljából.

A találmány tárgyát képezi továbbá az említett eljárással előállítható granulátum vagy por, amely lényegében véve legalább 0,8 g/ml ütögetés után mért sűrűséggel rendelkező L(-)-karnitinsav-fumarát (1:1)-ből áll.

TK

Képviselő:

Danubia Szabadalmi és

Védjegy Iroda Kft.

Budapest

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

**Javított eljárás L(-)-karnitin nem higroszkópos sóinak  
előállítására**

A találmány L(-)-karnitin nem higroszkópos sóinak előállítási eljárására vonatkozik. A találmány közelebbről L(-)-karnitinsav-fumarát (1:1) és L(-)-karnitin-L(+)-tartarát (2:1) javított előállítási eljárására vonatkozik "nedves olvasztással", ahogyan azt az alábbiakban tovább részletezünk.

Az L(-)-karnitin belső sójának nagymértékű higroszkópossága elismerten összetett problémákat okoz a feldolgozhatóság, stabilitás és tárolás területén mind a nyersanyagok, mind a késztermékek esetén. Az L(-)-karnitin belső sóit tartalmazó tablettákat például bliszterekbe kell csomagolni a levegővel való érintkezés elkerülése céljából, mivel másként még normális nedvességtartalmú körülmények jelenlétében is változáson mennének át, duzzadnának és pasztaszerűvé és ragadóssá válnának. Azonban a szilárd, orálisan beadható készítmények az előnyös beadási formák, mivel különösen könnyűvé teszik a felhasználók számára az

anyagok bevétele, és eleget tesznek az optimális adagolási rendeknek.

Az L(-)-karnitin belső sóinak higroszkóposságának problémáját mostanáig úgy közelítették meg, hogy a sókat gyógyászatilag elfogadható savakkal átalakították azzal a megkötéssel, hogy ezek a sók ugyanazzal a terápiás/táplálkozási aktivitással rendelkeznek, mint a belső sók, és nincsenek nemkívánatos mérgező vagy mellékhatásaik.

Terjedelmes irodalom, különösen szabadalmak gyűlteke össze az L(-)-karnitin stabil, nem higroszkópos sóinak előállítására vonatkozóan.

A 4 602 039 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban (Sigma-Tau) L(-)-karnitinsav-fumarát (1:1) sót ismertetnek, mint nem higroszkópos gyógyászatilag elfogadható L(-)-karnitinsót. A 0 434 088 számú európai szabadalmi leírásban (Lonza) L(-)-karnitin tartarát (2:1) alkalmazását ismertetik, míg ennek a vegyületnek az előállítási eljárását és fizikai-kémiai jellemzését D. Müller és E. Strack írta le a *Hoppe Seyler's Z. Physiol. Chem.*, **353**, 618-622 (1972. április) szakirodalmi helyen orális beadásra alkalmas szilárd formák, például tabletták, kapszulák, porok vagy granulátumok előállítása esetén, mivel az említett sók képesek ellenállni mintegy 60% relatív páratartalomnak.

A két fent említett só (mostanáig az egyedüli kifejlesztett és forgalmazott sók) ipari előállítására használt szokásos eljárásoknak jelentős hátrányai vannak abban az értelemben, hogy nagy mennyiségű víz vagy hidroalkoholos

oldatok alkalmazását kívánják meg az L(-)-karnitin és a megfelelő sav oldásához a sóképzés kivitelezése céljából, valamint nagy mennyiségű szerves oldószer (például metanol, etanol vagy izobutanol) alkalmazása szükséges az ezt követő kristályosításhoz. A korábban említett 0 434 088 számú európai szabadalmi leírás szerint például L(-)-karnitin belső sóit adagolnak L(+)-borkősav vizes, 90%-os etanollal készült forrásban lévő oldatához. Ez a kristályosítás végrehajtásához a kívánt L(-)-karnitint tartalmazó oldat nagy térfogatának töményítését teszi szükségessé 50-60 °C hőmérsékleten és csökkentett nyomáson (mintegy 200 torr, 26 664 Pa) jelentős energiaveszteséggel és kvantitatív hozam nélkül.

Az említett energiaveszteség drasztikus csökkentése, és a szerves oldószerek alkalmazásának elkerülése céljából a 98/38157 számú nemzetközi szabadalmi iratban egy olyan eljárást ismertetnek, amelyben L(-)-karnitin belső sóit szobahőmérsékleten minimális mennyiségű vízzel kevernek el félig folyékony/pasztaszerű állagú szuszpenzió előállítására céljából, amelyet szobahőmérsékleten az L(-)-karnitin belső sójára vonatkoztatva ekvimoláris mennyiségben vett fumársavhoz vagy ezen ekvimoláris mennyiség felében vett L(+)-borkősavhoz adnak (az L(-)-karnitinsav-fumarátban az L(-)-karnitin/fumarát molarány 1:1, míg az L(-)-karnitin tartarátban az L(-)-karnitin/tartarát molaránya 2:1). A fenti pasztaszerű keveréket (amely 10-30 tömeg% vizet tartalmaz) szobahőmérsékleten keverik a kívánt sóit tartalmazó



szilárd massa képzésével (hozam: 100%), amelyet ezután a kívánt részecskeméretre őrölnek.

A higroszkóposság hiánya és a kívánt részecskeméret-eloszlás azonban még nem elég ahhoz, hogy az említett vegyületeknek kiváló feldolgozhatóságot biztosítsunk szokásos eszközökben kész gyógyászati formák előállítására, mivel a fenti eljárások nem mindig biztosítanak reprodukálható, stacionárius és optimális sűrűségi adatokat a termékekben. Valójában ismert, hogy egy elégtelenül kis sűrűség (például L(-)-karnitinsav-fumarát esetén egy 0,7 g/ml alatti sűrűségérték) túl könnyű és pelyhes terméket szolgáltat, amely súlyos feldolgozhatósági problémákat von maga után. A főtömeg sűrűsége nem egy megbízható paraméter granulált vagy porszerű termékek esetén, mivel a vizsgálandó mintának akár az észrevehetetlen perturbációi is jelentősen különböző tömsűrűségi értékeket szolgáltatnak. Az említett anyagok sűrűségének jellemzésére az ütogetés után mért sűrűséget alkalmazzák előnyösen, ami az a határ-sűrűség, amelyet az anyag ütogetése után mérnek úgy, hogy a granulátumot vagy a port tartalmazó mérőhengert ütéseknek vetik alá, mégpedig úgy, hogy a hengert egy meghatározott magasságba emelik fel, majd meghatározott számú alkalommal leejtik.

Az ütogetés után mért sűrűséget általában az Amerikai Egyesült Államok-beli Gyógyszerkönyvben meghatározott módszerrel határozzák meg (U.S. Pharmacopoeia, National Formulary, Supplement, USP 23, NF 18, 1997. november 15.,

3976-3977. oldal). Az említett módszert a kitanítás részeként tekintjük.

Az anyagot egy 1 mm-es (névlegesen 18 mesh) szitán hajtják keresztül a tárolás során képződött bármiféle agglomerátum széttörése céljából. A vizsgálandó anyagból mintegy 100 g-ot (M) helyeznek ütogetés nélkül egy 250 ml-es mérőhengerbe.

Egy megfelelő berendezés alkalmazásával a mérőhengert felemelik, majd saját súlyánál fogva leejtik  $14 \pm 2$  mm magasságból 300 alkalom/perc leesési gyakorisággal. Az első 500 leesési ciklus után mérik az anyag térfogatát. Egy második 750 leesési ciklus után ismét megméri az anyag térfogatát, és ezt a végtérfogatnak ( $V_f$ ) tekintik, ha nem tér el az első térfogattól 2%-nál nagyobb mértékben. Egyébként egyszer vagy többször további 1250 leesési ciklust hajtának végre addig, míg a végtérfogat nem különbözik 2%-nál nagyobb mértékben az előzőtől. Az ütogetés után mért sűrűséget g/ml egységben az alábbi képlet alapján fejezik ki:  $M/V_f$ .

Míg az ismert eljárások nem szolgáltatnak reprodukálható ütogetés után mért sűrűség értékkel rendelkező, és szokásos eszközökben kielégítő feldolgozhatóságra alkalmas L(-)-karnitinsókat, különösen L(-)-karnitinsav-fumarát granulátumokat vagy porokat, a találmány szerinti eljárás eléri az említett célt, miközben más hátrányokat is kiküszöböl, ahogyan azt az alábbiakban tovább részletezzük.

A találmány szerinti eljárás stabil, nem higroszkópos, L(-)-karnitinsav-fumarát (1:1) és L(-)karnitin L(+)-tarta-

rát (2:1) közül választott L(-)-karnitinsó előállítására az alábbi lépéseket tartalmazza:

- (a) szobahőmérsékleten bármilyen kívánt sorrendben elegyítünk
  - (1) L(-)-karnitin belső sóit;
  - (2) fumársavat vagy L(+)-borkősavat az L(-)-karnitin belső sóra vonatkoztatva rendre ekvimoláris mennyiségben, illetve az ekvimoláris mennyiség felében; és
  - (3) az (1)+(2)+(3) keverék tömegére vonatkoztatva 5-9 tömeg%, előnyösen 6-8 tömeg% vizet;
- (b) a fenti keveréket keverés közben 100-120 °C-ra melegítjük lényegében véve szintelen, átlátszó olvadt massa előállítása céljából;
- (c) az olvadt masszát hűtjük, amíg teljesen megszilárdul; és
- (d) a megszilárdult masszát a kívánt részecskemérettel rendelkező granulátum vagy por előállítása céljából őröljük.

Az (a) lépésben az (1)+(2)+(3) összetevők keverékének tömegére vonatkoztatott 5-9 tömeg%, előnyösen 6-8 tömeg% víz nem tekinthető sem "félíg folyadék/pasztá állagú keverék előállításához szükséges minimális mennyiségű víznek", amely az L(-)-karnitin belső sóból és a fumársavból vagy L(+)-tartársavból képződik a fent említett 98/38 157 számú nemzetközi szabadalmi irat kitanítása értelmében (valójában az (a) lépésben kapott elegy nem ilyen formájú), sőt még kevésbé tekinthető az említett reagensek oldószerének.



A találmány szerinti eljárásban a víz inkább segédanyagnak tekinthető a következő olvasztási lépéshez (b), ami a víz jelenléte miatt alacsonyabb hőmérsékleten (100-120 °C-on) zajlik le, mint a két reagens és a végső só olvadáspontja. A találmány szerinti eljárás tehát "nedves olvasztási eljárásként" definiálható, figyelembe véve a folyadék (olvadék) massa (c) lépésben történő megszilárdulási mintáját is, amely üvegszerű szilárd anyaggá szilárdul, ahol az első megszilárdulási periódusban számos kristályosodási gócpont figyelhető meg.

A (c) lépésben a "hűtés" jelenti egyszerűen a folyékony massa hűlésének elősegítését például úgy, hogy egy hideg felületre öntjük (akár szobahőmérsékleten), és jelenthet hűtést (tehát annak gyorsítását) alkalmas szellőzési eszközzel, vagy a folyékony masszának egy hűtőköpenyvel ellátott tartályba való átvitelével, mely módszerek szakember számára jól ismertek.

A "teljes megszilárdulás" lehet a fenti hűtés (elősegített vagy gyorsított) közvetlen eredménye, vagy indukálható (és ezután tovább gyorsítható az egyszerű hűlési folyamathoz képest) a még folyékony masszához kristályosítás iniciátor hozzáadásával. Előnyösen az L(-)-karnitinsav-fumarát 1:1 vagy L(-)-karnitin-L(+)-tartarát 2:1 finom porának kevert tömegére vonatkoztatva 1-2 tömeg%-ot adunk hozzá. A hozzáadást előnyösen akkor hajtjuk végre, amikor a hűlő massa hőmérséklete mintegy 60-90 °C. A fent említett két különböző eljárás szerint dolgozva a megszilárdulási

lépés időtartama alkalmasan változhat 60 perctől (kristályosítás iniciátor nélkül) 1-5 percig.

Az őrlési lépést (d) végrehajthatjuk egyetlen műveletként, vagy két al-lépésben (d.1) és (d.2): a (d.1) lépésben egy első durva őrlést hajtunk végre a megszilárdult massa száradásának elősegítése céljából (amely nagyon gyorsan végbemegy, ha a képződött granulátumot 50-60 °C-on vákuum alatt tartjuk; a (d.2) lépésben folytatjuk a száraz termék őrlését a kívánt részecskeméret eléréséig.

Az ismert eljárások szerint dolgozva nem állíthatók elő olyan L(-)-karnitinsav-fumarát granulátumok vagy porok, amelyeknek az ütogetés után mért sűrűsége legalább 0,8 g/ml, tehát a találmány ilyen granulátumokra vagy porokra mint új termékekre is vonatkozik. Az ütogetés után mért sűrűségük előnyösen 0,82 és 0,86 g/ml közötti. Az említett ütogetés után mért sűrűségértékek, amelyek mindig reprodukálhatóak, ha a találmány szerinti eljárással állítjuk elő a vegyületet, optimálisak ahhoz, hogy a szóban forgó granulátum vagy por kitűnő feldolgozhatóságát biztosítsák.

### **1. példa**

#### **L(-)-karnitinsav-fumarát előállítása**

28,98 g (0,18 mol) L(-)-karnitin belső só, 21,15 g (0,18 mol) finoman elporított 99%-os fumársav és 4,30 ml víz elegyét (az elegyben a víztartalom mintegy 7,9%) egy lombikban keverés közben gyorsan 110-120 °C-ra melegítjük, míg 1-2 percen belül folyékony, átlátszó masszát kapunk. A melegítés leállítása után a folyadékot további 30 másod-

percig keverjük, majd egy hideg felületre öntjük (szobahőmérsékleten).

Néhány perc elteltével a folyadék üvegszerű szilárd anyaggá szilárdul, amelyben rövid időn belül kristályosodási göcök jelennek meg. A masszát 40-50 percig állni hagyjuk, míg teljesen meg nem szilárdul opak fehér szilárd anyaggá, amely azonnal őrölhető.

Az őrölt terméket statikus szárítóban 50-60 °C-on vákuum alatt szárítjuk. Ez nagyon gyorsan történik a sóképzési reakció hőmérsékletét figyelembe véve, amely nagyon alacsony víztartalmú terméket szolgáltat már őrlés után. A hozam kvantitatív.

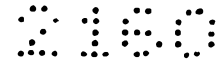
A cím szerinti vegyületet tovább őröljük a kívánt részecskeméret eléréséig, és gördülékeny, nem higroszkópos granulátumot kapunk, amely az időben változatlan marad anélkül, hogy tömörödne és/vagy aggregálna.

A granulátum ütögetés után mért sűrűsége (a fent említett Amerikai Egyesült Államok-beli Gyógyszerkönyvben ismertetett módszerrel meghatározva) 0,84 g/ml.

## **2. példa**

### **L(-)-karnitinsav-fumarát előállítás (kristályosítási iniciátor jelenlétében)**

Az 1. példa szerinti eljárást ismételjük meg azzal a különbséggel, hogy a hűtés leállítása után a folyadék masszát hagyjuk 80 °C-ra hűlni, és 50 mg szilárd, finoman elporított L(-)-karnitinsav-fumarátot adunk hozzá keverés közben. A keverék 1-2 perc alatt szilárdul meg kristályos szilárd anyagként, amely azonnal őrölhető (a fentiekkel a megszilárdulási idő az 1. példához képest 90%-kal csök-



ken). Ezt követően folytatjuk az 1. példában ismertetett eljárást. A hozam kvantitatív. A végtermék fizikai-kémiai jellemzői megegyeznek az 1. példa szerinti termékével.

### 3. példa

#### L(-)-karnitin tartarát (2:1) előállítás

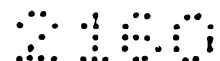
Az 1. példa szerinti eljárást ismételjük meg 32,2 g (0,2 mol) L(-)-karnitin belső só, 15,0 g (0,1 mol) L(+)-borkősav és 4,0 ml víz alkalmazásával (a keverékben a víztartalom 7,8%). Az egyedüli különbség az, hogy a folyékony massa nem teljesen átlátszó, mint az 1. példában. A hozam kvantitatív. A granulátum ütogetés után mért sűrűsége 0,83 g/ml.

A találmány szerinti eljárásnak jelentős előnyei vannak a korábban ismert eljárásokhoz képest.

Közelebbről, az oldatban végrehajtott sóképzésen és az ezt követő kristályosításon alapuló korábbi eljárásokhoz képest az alábbi előnyökkel rendelkezik:

- (a) nincs szükség szerves oldószerek felhasználására, tehát jelentősen csökkennek az előállítási költségek, és elkerülhető a környezetszennyezés, a visszaforgatás és a tűz- és robbanásveszélyességi problémák;
- (b) a hozam lényegében véve kvantitatív;
- (c) az őrlés a végtermék kívánt részecskeméretét biztosítja; és
- (d) az üzemi berendezések mérete csökkenthető, miközben a termelt mennyiség nem változik.

A 98/38157 számú nemzetközi szabadalmi iratban ismertetett eljáráshoz képest az előnyök az alábbiak:



- (e) szokásos berendezések alkalmazása, például a (b) lépésben egy szokásos, keverővel és melegítőköpennyel felszerelt reaktor;
- (f) a reagensek tökéletes elkeverése rövid időn belül,
- (g) tételenként nagy mennyiségekkel való dolgozás,
- (h) rövidebb szárítási lépések a kiindulási elegyben levő alacsony víztartalom miatt;
- (i) lehetőség arra, hogy a megszilárdítást bármiféle kívánt edényben hajtsuk végre; és
- (j) lehetőség arra, hogy a megszilárdulási időt kívánóság szerint változtassuk.

A találmány szerinti eljárás egyik legjelentősebb előnye bármely ismert eljárással szemben azonban az, hogy az említett L(-)-karnitinsók legalább 0,8 g/ml-es ütogetés után mért sűrűséggel rendelkező granulátumait vagy porait teljesen reprodukálható módon állíthatjuk elő, ami a flexibilis részecskeméret-eloszlással együtt lehetővé teszi, hogy legyőzzük az említett anyagok feldolgozhatósági problémáit szokásos eszközökben, például szokásos tablettázó eszközökben és más hasonlóknban.

Ez az eredmény különösen fontos L(-)-karnitinsav-fumarát (1:1) esetén, amely ha szokásos eljárásokkal állítják elő, nem megfelelő ütogetés után mért sűrűséggel rendelkezik, amely 0,4 és 0,6 g/ml között változik a tételtől, sőt, még a nem egyenletes részecskeméret-eloszlásától függően is, így súlyos, sőt leküzdhetetlen problémákat jelent a feldolgozást érintően, és ezáltal a végtermékké alakítást illetően.

### Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás stabil, nem higroszkópos, L(-)-karnitinsav-fumarát (1:1) és L(-)-karnitin-L(+)-tartarát (2:1) közül választott L(-)-karnitinsó előállítására, azzal jellemelve, hogy

(a) szobahőmérsékleten bármilyen kívánt sorrendben elegyítünk

(1) L(-)-karnitin belső sóit;

(2) fumársavat vagy L(+)-borkősavat az L(-)-karnitin belső sóra vonatkoztatva rendre ekvimoláris mennyiségben, illetve vagy az ekvimoláris mennyiség felében; és

(3) az (1)+(2)+(3) keverék tömegére vonatkoztatva 5-9 tömeg%, előnyösen 6-8 tömeg% vizet;

(b) a fenti keveréket keverés közben 100-120 °C-ra melegítjük lényegében véve színtelen, átlátszó olvadt massa előállítása céljából;

(c) az olvadt masszát hűtjük, amíg teljesen megszilárdul; és

(d) a megszilárdult masszát a kívánt részecskemérettel rendelkező granulátum vagy por előállítása céljából őröljük.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemelve, hogy a (c) lépésben a hűlő masszához a massa tömegére vonatkoztatva 1-2 tömeg% mennyiségben kristályosítási iniciátort adunk, amely L(-)-karnitinsav-fumarát



(1:1) vagy L(-)-karnitin-L(+)-tartarát (2:1) finom porából áll.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a kristályosítási iniciátor hozzáadását akkor hajtjuk végre, amikor a hűlő massa hőmérséklete 60-90 °C.

4. Az 1-3. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a (d) őrlési lépésben

(d.1) a megszilárdult massa szárításának elősegítése céljából egy első durva őrlést végzünk, adott esetben vákuum alatt, és 50-60 °C-on; és

(d.2) a szárított terméket tovább őrljük a kívánt részecskeméretű granulátum vagy por eléréséig.

5. Granulátum vagy por, amely lényegében véve L(-)-karnitinsav-fumarát (1:1)-ből áll, amelynek ütogetés után mért sűrűsége legalább 0,8 g/ml.

6. Az 5. igénypont szerinti granulátum vagy por, amelynek az ütogetés után mért sűrűsége 0,82-0,86 g/ml.

A meghatalmazott:

*mag nélkül*  
*2002. 02. 26*  
*JK*

**Danubia Szabadalmi és  
Védjegy Iroda Kft.**

*Kmethy*  
**Kmethy Boglárka**

szabadalmi ügyvivőjelölt