



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO  
DIREZIONE GENERALE PER LA TUTELA DELLA PROPRIETA' INDUSTRIALE  
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

# UIBM

<b>DOMANDA NUMERO</b>	<b>101997900586404</b>
<b>Data Deposito</b>	<b>01/04/1997</b>
<b>Data Pubblicazione</b>	<b>01/10/1998</b>

<b>Sezione</b>	<b>Classe</b>	<b>Sottoclasse</b>	<b>Gruppo</b>	<b>Sottogruppo</b>
A	61	K		

Titolo

COMPOSIZIONI SOLIDE ATTE ALLA SOMMINISTRAZIONE ORALE COMPRENDENTI SALI NON IGROSCOPICI DELLA L-CARNITINA E DELLE ALCANOIL L-CARNITINE CON L'ACIDO 2-AMMINO ETANSOLFONICO

La presente invenzione riguarda sali non igroscopici stabili della L-carnitina e di alcanoil L-carnitine inferiori farmacologicamente accettabili che si prestano favorevolmente alla preparazione di composizioni solide atte alla somministrazione orale. L'invenzione riguarda  
5 altresì le composizioni farmaceutiche così ottenute.

E' ben noto che la L-carnitina e i suoi alcanoil derivati si prestano a varie utilizzazioni terapeutiche. Ad esempio, la L-carnitina viene usata in campo cardiovascolare per il trattamento dell'ischemia miocardica acuta e cronica, dell'angina pectoris, dell'insufficienza e delle  
10 aritmie cardiache.

In campo nefrologico, la L-carnitina viene somministrata a pazienti uremici cronici sottoposti a regolare trattamento emodialitico per combattere l'astenia muscolare e l'insorgenza di crampi muscolari.

Altri usi terapeutici riguardano la normalizzazione del rapporto  
15 HDL/LDL + VLDL e l'alimentazione parenterale totale.

E' altresì noto che i sali fino ad oggi noti della L-carnitina e dei suoi alcanoil derivati presentano le stesse attività terapeutiche o nutrizionali dei così detti "sali interni" e possono venir pertanto utilizzati in loro vece, purchè tali sali siano "farmacologicamente accettabili", non  
20 presentino cioè effetti tossici collaterali.

In pratica quindi la scelta fra il "sale interno" e un sale vero e proprio della L-carnitina o alcanoil L-carnitina è fino ad oggi esclusivamente dipesa da quale composto fosse più facilmente o economicamente disponibile e da considerazioni di tecnologia farmaceutica piuttosto  
25 che da considerazioni di attività terapeutica o nutrizionale.

Lo scopo della presente invenzione è quello di fornire sali stabili e non igroscopici della L-carnitina e delle alcanoli L-carnitine inferiori che presentino inoltre un aumentato valore terapeutico e/o nutrizionale rispetto ai corrispondenti sali interni.

5 Va quindi chiaramente compreso che l'utilità dei sali della presente invenzione non consiste solo nella loro non igroscopicità e maggiore stabilità nei confronti dei corrispondenti sali interni, ma anche in quanto la loro parte anionica contribuisce al valore terapeutico e/o nutrizionale del sale nel suo complesso, valore che non è più quindi  
10 esclusivamente determinato dalla parte "carnitina" del sale.

La non igroscopicità di tali sali ne consente una più facile lavorabilità, particolarmente in vista della preparazione di forme di somministrazione solide orali.

Come è ben noto agli esperti di tecnologia farmaceutica, la  
15 lavorazione di prodotti igroscopici implica l'utilizzo di camere ad umidità controllata sia per l'immagazzinamento che per la lavorazione. Inoltre, il prodotto finito deve essere confezionato in blister a chiusura ermetica per evitare le spiacevoli conseguenze causate dall'umidità.

Tutto ciò implica sia maggiori costi di immagazzinamento delle  
20 materie prime che di lavorazione e confezionamento delle stesse.

Fra le popolazioni dei paesi industrializzati si va sempre più diffondendo l'uso di integratori alimentari o "nutraceuticals" sia da parte di sportivi (dilettanti o professionisti) che da parte di persone in buono stato di salute.

25 I primi utilizzano la L-carnitina o integratori alimentari conte-

menti carnitina perchè essa favorisce l'ossidazione degli acidi grassi e mette a disposizione del muscolo scheletrico una maggiore quantità di energia permettendo prestazioni migliori e determinando un minore accumulo di acido lattico nei muscoli degli atleti

5 Le persone in buono stato di salute utilizzano questi integratori alimentari come "Health food", cioè con lo scopo di favorire una diminuzione dei livelli serici dei grassi e la normalizzazione del rapporto tra le varie frazioni del colesterolo per prevenire patologie legate al dismetabolismo lipidico.

10 E' stato stimato che la quantità di L-carnitina e suoi derivati venduta per scopi non etici è doppia rispetto a quella venduta per scopi etici.

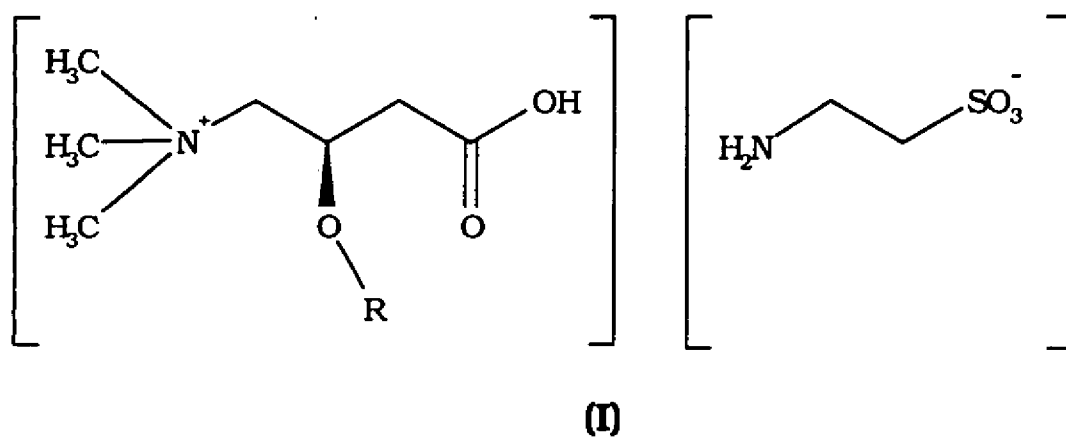
Il mercato statunitense degli integratori alimentari o nutraceuticals ammonta a circa 250 miliardi di dollari, mentre in Europa si è  
15 stimato un mercato di circa 500 miliardi di dollari (Food Labeling News, 1994, "Nutraceuticals" Market said to be a vast one, March, Vol. 2, N° 25; King Communications Group Inc., 1993, "Nutraceuticals" Foods, Drink in Global Market, Food and Drink Daily, April, Vol. 3, N° 503).

20 Alcuni sali non igroscopici della L-carnitina sono già noti.

Ad esempio il brevetto europeo 0 434 080 (Lonza) depositato il 21.12.1990 descrive l'uso di un sale non igroscopico della L-carnitina con l'acido L-(+)-tartarico (sale già descritto per altro da Müller e Strack in Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem., 353, 618-622, aprile 1972)  
25 per la preparazione di forme di somministrazione solide orali.

Tale sale presenta tuttavia degli inconvenienti, come ad esempio il rilascio di trimetilammina dopo prolungato immagazzinamento, che determina uno sgradevole effetto olfattivo dovuto al caratteristico odore di pesce di tale ammina. Inoltre l'acido L-(+)-tartarico non è in grado di  
5 fornire sali non igroscopici con le alcanoil L-carnitine come ad esempio l'acetil L-carnitina.

Lo scopo già precedentemente menzionato della presente invenzione e cioè di fornire nuovi sali farmacologicamente accettabili non igroscopici e stabili sia della L-carnitina che delle alcanoil L-  
10 carnitine inferiori nei quali la parte anionica contribuisce al valore terapeutico e/o nutrizionale del sale, viene conseguito mediante i sali di formula (I) nei quali l'anione è quello dell'acido 2-ammino-etansolfonico (o taurina):



15

in cui R è idrogeno o alcanoil inferiore, lineare o ramificato, a 2-5 atomi di carbonio.

Sono preferiti i sali in cui R è scelto nel gruppo comprendente  
20 acetile, propionile, butirile, valerile e isovalerile.

La taurina o acido 2-ammino-etansolfonico è uno degli amminoacidi più abbondanti nel corpo e si trova nel sistema nervoso centrale, nel muscolo scheletrico ed è inoltre concentrata nel cervello e nel cuore.

5           Essa è da tempo conosciuta come nutriente essenziale durante la crescita e lo sviluppo dei mammiferi, infatti è presente nel latte materno ed è importante specialmente per lo sviluppo del cervelletto e della retina.

10           La taurina ha anche una funzione metabolica molto importante; nella bile gli acidi biliari sono legati con la taurina a formare rispettivamente gli acidi glicocolici e taurocolici.

15           I sali degli acidi biliari hanno l'importante proprietà di abbassare la tensione superficiale delle soluzioni. Per questa ragione sono degli eccellenti emulsificanti ed esercitano una importante funzione nell'assorbimento e nella digestione dei lipidi nell'intestino.

Queste importanti caratteristiche metaboliche e nutrizionali fanno sì che la taurina quando è legata alla L-carnitina svolge un compito complementare a quello svolto da quest'ultima.

20           Infatti, la taurina favorendo l'emulsione e la digestione degli acidi grassi è complementare all'attività metabolica successiva esercitata dalla L-carnitina e cioè l'ossidazione degli acidi grassi per la produzione di energia.

25           Questa complementarità d'azione metabolica delle due sostanze risulta essere particolarmente utile nella alimentazione umana o di animali sia in condizioni fisiologiche, cioè di buono stato di salute, che

nelle sindromi di male assorbimento che si osservano nei bambini e negli adulti.

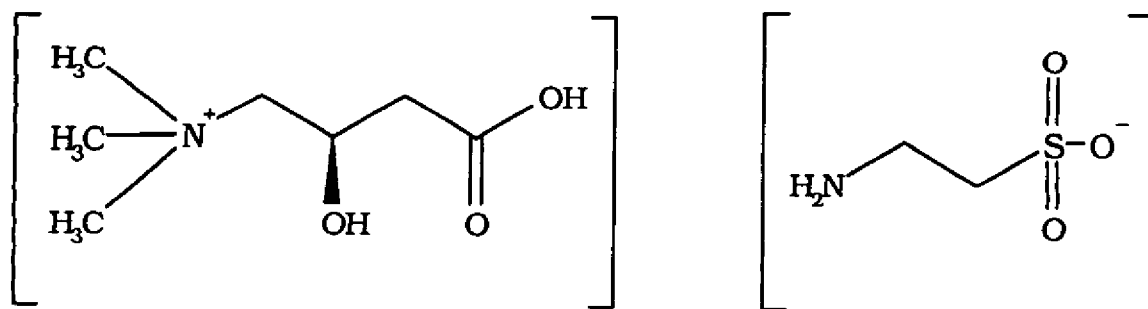
Inoltre, questo nuovo composto si rende particolarmente utile come integratore alimentare per sportivi (dilettanti o professionisti),  
5 grazie anche all'ulteriore apporto energetico favorito dalla taurina. In persone in buono stato di salute esso agisce come health food perchè aiuta la digestione dei grassi, inoltre è utile per la prevenzione di patologie legate al dismetabolismo lipidico.

I sali della L-carnitina e delle alcanoli L-carnitine inferiori  
10 secondo l'invenzione non sono igroscopici e sono altamente stabili all'immagazzinamento.

Vengono di seguito forniti alcuni esempi non limitativi sulla preparazione di sali non igroscopici secondo la presente invenzione.

### ESEMPIO 1

#### 15 Preparazione di L-carnitina 2-ammino etansolfonato (ST 1290)



L-carnitina sale interno (3,2 g; 0,02 moli) e taurina (2,5 g; 0,02  
20 moli) vennero sciolte in acqua (volume finale 100 mL). La soluzione venne concentrata sotto vuoto.

Il residuo venne ripreso con alcol isobutilico e concentrato

./.

ancora sotto vuoto per eliminare l'acqua. Il grezzo di reazione venne sospeso in acetone, mantenuto una notte sotto agitazione a temperatura ambiente e filtrato. Si ottennero 5,6 g di prodotto solido non igroscopico.

5 P.F.: 170°C dec.

$[\alpha]_D^{25} = -15,9$  (C= 1%, H<sub>2</sub>O)

HPLC:

10 fase stazionaria SGE-SAX (5µm) 250 X 4,0 mm T = 25°C

Eluente: CH<sub>3</sub>CN/KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 50 mM 72/28 pH 5,6

Flusso: 0,75 mL/min

R<sub>t</sub> L-carnitina: 11,9 min 51,3%

R<sub>t</sub> taurina: 9,7 min 44,3%

15 H<sub>2</sub>O (metodo K.F.): 5,7%

A.E.: C<sub>9</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S

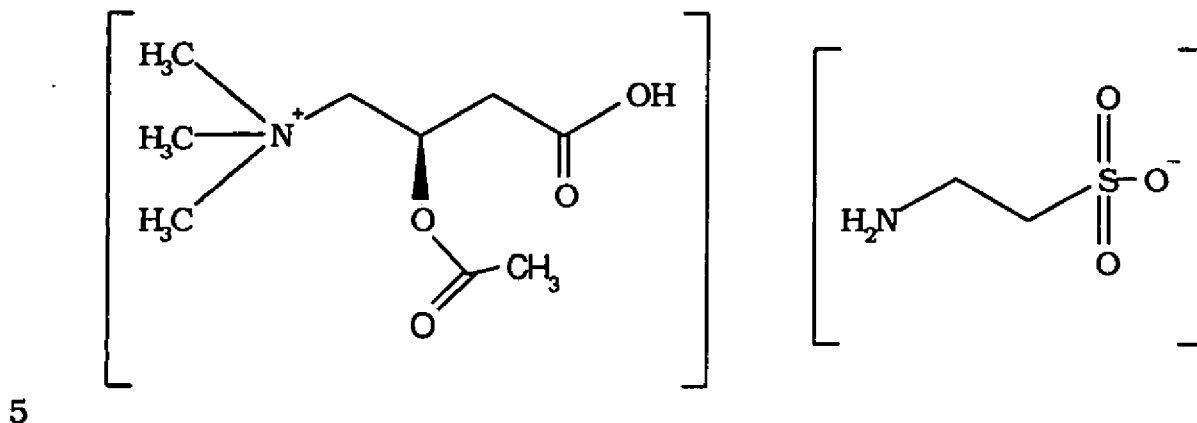
	C%	H%	N%
Calc. con 5,7% H <sub>2</sub> O:	35,72	7,63	9,25
Trov. :	35,32	8,31	9,10

20 NMR D<sub>2</sub>O δ 4,4(m, 1H, CHOH); 3,3(4H, m, N<sup>+</sup>CH<sub>2</sub>; NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>);

3,1-3,0(13H, d+s, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>N<sup>+</sup>; CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>); 2,2(2H, d, CH<sub>2</sub>COO)

**ESEMPIO 2**

**Preparazione di acetil L-carnitina 2-ammino etansolfonato (ST 1294)**



La acetil L-carnitina 2-ammino etansolfonato venne preparata come descritto nell'esempio 1.

Si ottenne un prodotto solido non igroscopico.

P.F.: 140°C dec.

10  $[\alpha]_D^{25} = -15,06$  (C= 1%, H<sub>2</sub>O)

HPLC:

15 fase stazionaria: Spherisorb SCX (5µm) 250 X 4 mm T = 25°C

Eluente: CH<sub>3</sub>CN/NH<sub>4</sub>H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 50 mM 60/40 pH 4

Flusso: 0,75 mL/min

R<sub>t</sub> acetil L-carnitina: 12,08 min 54%

R<sub>t</sub> taurina: 4,711 min 41%

20 H<sub>2</sub>O: 6,4%

A.E.: C<sub>11</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S

	C%	H%	N%
Calc. con 6,4%:	37,65	7,61	7,98
Trov.:	36,86	7,45	7,92

NMR D<sub>2</sub>O  $\delta$  5,6(1H,m,CHOCO); 3,9-3,4(2H,m,N<sup>+</sup>CH<sub>2</sub>); 3,4(2H,t,NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>);

5 3,3-3,1(2H,t,CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>;9H,s,(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>N<sup>+</sup>); 2,4-2,5(2H,m,CH<sub>2</sub>COO);

2,1(3H,s,COCH<sub>3</sub>)

I composti degli esempi citati non sono igroscopici e sono altamente stabili.

La presente invenzione comprende inoltre composizioni contenenti quale principio attivo almeno uno dei sali non igroscopici farmacologicamente accettabili precedentemente menzionati ed eventualmente uno o più eccipienti farmacologicamente accettabili e ben noti agli esperti di tecnica farmaceutica e alimentare.

In particolare risultano preferite le composizioni sotto forma solida adatte alla preparazione di forme di somministrazione per via orale come compresse, compresse masticabili o capsule comprendenti un sale della L-carnitina o di alcanoil L-carnitina di formula (I) corrispondente a 50-2000, preferibilmente 100-1000 mg di L-carnitina o alcanoil L-carnitina espressa come sale interno.

Ad esempio, una composizione adatta alla produzione di compresse è la seguente:

	Sale non igroscopico di L-carnitina secondo l'invenzione	mg 500
	Amido	mg 20
5	Talco	mg 10
	Ca-stearato	<u>mg 1</u>
		mg 531

Una composizione adatta alla produzione di capsule è la seguente:

	Sale non igroscopico di L-carnitina secondo l'invenzione	mg 500
10	Lattosio	mg 50
	Amido	mg 20
	Talco	mg 5
	Ca-stearato	<u>mg 2</u>
		mg 577

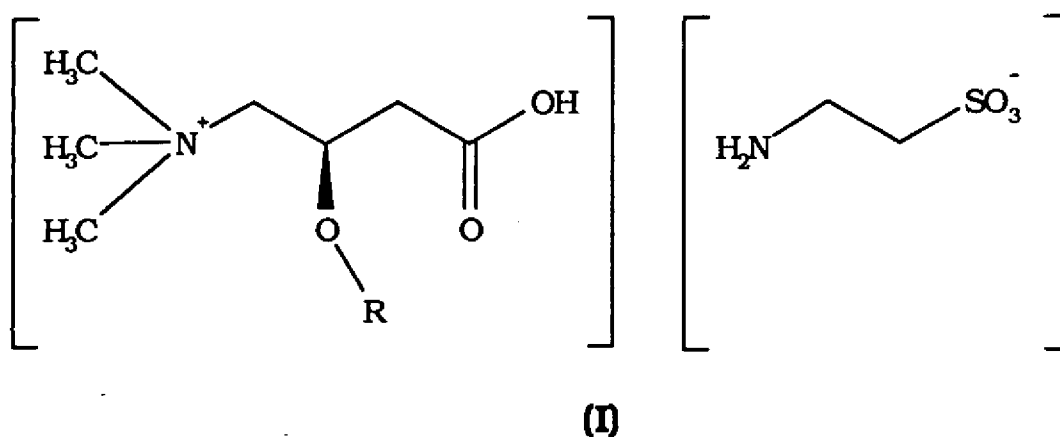
1 APR. 1997

SIGMA TAU  
IND. FARM. RIUNITE s.p.a.  
Viale Shakespeare, 47  
00144 ROMA

**RIVENDICAZIONI**

1. Sale della L-carnitina o di alcanoli L-carnitina con l'acido 2-ammino etansolfonico, di formula (I):

5



in cui R è idrogeno o alcanoli inferiore, lineare o ramificato, a 2-5 atomi di carbonio.

- 10 2. Sale secondo la rivendicazione 1, in cui R è scelto nel gruppo consistente di acetile, propionile, butirile, valerile e isovalerile.
3. Composizione comprendente quale principio attivo un composto di formula generale (I) come definito nella rivendicazione 1 o 2.
4. Composizione secondo la rivendicazione 3 comprendente ulteriormente una o più altre sostanze scelte fra eccipienti farmacologicamente accettabili e principi attivi.
- 15 5. Composizione secondo le rivendicazioni 3 o 4 sotto forma di compresse, compresse masticabili, capsule, granulati o polveri.

20

6. Composizione secondo le rivendicazioni 3-5 sotto forma di dosaggio unitario comprendente come principio attivo un sale della L-carnitina o di alcanoil L-carnitina di formula (I) contenente 50-2000, preferibilmente 100-1000 mg di L-carnitina o alcanoil L-carnitina espressi come sale interno.
7. Composizione secondo le rivendicazioni 3-6 per uso umano come integratore alimentare o prodotto dietetico.
8. Composizione secondo le rivendicazioni 7 per uso veterinario come integratore di mangimi.

10

1 APR. 1997

**SIGMA TAU**  
IND. FARM. RIUNITE s.p.a.  
Viale Shakespeare, 47  
00144 ROMA

