

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2003 -2965

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **17.05.2002**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **18.05.2001**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2001/01112236**

(33) Země priority: **EP**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **18.02.2004**
(Věstník č. 2/2004)

(86) PCT číslo: **PCT/EP2002/005435**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO2002/094255**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 C 51/295

C 07 C 59/01

(71) Přihlašovatel:
LONZA AG, Basel, CH;

(72) Původce:
Heyl-Frank Brigitta, Wisp, CH;
Irle Heike, Lalden, CH;
Pianzola Daniel, Brig-Glis, CH;
Zacher Uwe, Naters, CH;
Jackson Barry, Brig-Glis, CH;

(74) Zástupce:
Nowaková Naděžda RNDr. CSc., Nad Ohradou 3, Praha
3, 13000;

(54) Název přihlášky vynálezu:
**Způsob výroby pevných forem 3-hydroxy-3-
methyl-butyrate sodného**

(57) Anotace:

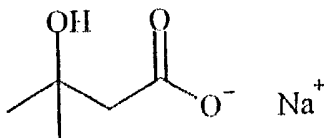
Vyrábějí se pevné formy 3-hydroxy-3-methylbutyrátu sodného tak, že se 4,4-dimethyloxetan-2-on hydrolyzuje vodným hydroxidem sodným za vzniku roztoku 3-hydroxy-3-methylbutyrátu sodného, a takto získaný roztok se nasákne na syntetickou kyselinu křemičitou. Formy jsou málo hygroskopické a dobře použitelné.

CZ 2003 - 2965 A3

Způsob výroby pevných forem 3-hydroxy-3-methylbutyratu sodného

Oblast techniky

Vynález se týká způsobu výroby pevných forem sodných solí kyseliny 3-hydroxy-3-methylmásečné (kyselina β -hydroxy- β -methylmásečné, HMB) vzorce



Dosavadní stav techniky

Kyselina 3-hydroxy-3-methylmásečná je účinná látka, která se používá jako léčivo a potravinový doplněk pro lidi a zvířata, například pro snížení obsahu cholesterolu v krvi (WO-A-94/06417) nebo ke snížení vylučování dusíku, zejména u nemocných a/nebo starých lidí (WO-A-94/14429). Obvykle se pro tyto účely nepoužívá volná kyselina, nýbrž physiologicky snášená sůl, například vápenatá sůl. Z ekonomických důvodů by bylo zejména pro krmení zvířat nebo ve veterinární medicíně příhodné moci používat také sodnou sůl. To se sice v literatuře již několikrát podotýkalo, přesto není žádný výrobní postup její výroby v pevné formě popsán a ukázalo se, že není stabilní při skladování a že je hygroskopická a tím špatně zpracovatelná.

Úkolem předloženého vynálezu bylo tedy poskytnout jednoduchý a hospodárný způsob výroby pevného (ve formě prášku) 3-hydroxy-3-methylbutyratu sodného stabilního při skladování a málo hygroskopického.

Úkol se podle vynálezu řeší způsobem podle patentového nároku 1.

Podstata vynálezu

Zjistilo se, že se roztok 3-hydroxy-3-methylbutyratu sodného po případném zahuštění, získaný hydrolysou 4,4-dimethyloxetan-2-onu s vodným hydroxidem sodným, může "natažením" (nasáknutím) na syntetickou kyselinu křemičitou, popřípadě s následujícím sušením, přeměnit na formu málo hygroskopickou, sypkou a dobře použitelnou.

Jako syntetické kyseliny křemičité jsou vhodné zejména komerčně dostupné nerozpustné kyseliny křemičité, jako například od firmy Degussa pod označením Sipernat®.

Výhodně se roztok 3-hydroxy-3-methylbutyrátu sodného oddestilováním vody za sníženého tlaku zahustí na koncentraci alespoň 50 % hmotn., obzvláště výhodně na 70 až 80 % hmotn. U posledně jmenovaných koncentracích se roztok účelně udržuje při teplotě 60-65 °C, aby se zabránilo vykrystalizování. Zahušťování se v laboratorním měřítku může provádět například v normálním destilačním zařízení nebo v provozním měřítku například v tenkovrstevném odpařovacím zařízení. Je však také možné přímo použít roztoky opakovaně vznikající při syntéze s obsahem například 20 až 30 % hmotn.

Nasáknutí roztoku 3-hydroxy-3-methylbutyrátu sodného se může uskutečnit v obvyklém míchacím zařízení, výhodně se pro to použije šetrné míchací zařízení jako například bubnový, radlicový nebo konusový míchač, rozprašovací míchač nebo také (pomalu běžící) intenzivní míchač. Příliš silné míchání může překvapivě vést ke tvorbě hrudek.

Výhodně se nasáknutí provádí tak, že je přítomna syntetická kyselina křemičitá a roztok 3-hydroxy-3-methylbutyrátu sodného se přidává po dávkách.

Ke snížení obsahu vody v hotovém produktu se tento produkt může sušit o sobě známým způsobem. Ale také bez sušení se dokonce i s obsahem vody do 30 % hmotn. ještě získají sypké a navenek suché produkty.

K dalšímu zlepšení tokových vlastností se může k produktu podle vynálezu popřípadě ještě přidat hydrofobní kyselina křemičitá (např. Sipernat® D17) nebo jiná látka zlepšující tokové vlastnosti. Ke konci míchání se mohou například přidat množství od 0,2 do 0,4 % hmotn., vztaženo na sušinu, hydrofobní kyseliny křemičité a po krátkou dobu (např. 30 min.) promíchat.

Pevné směsi získané způsobem podle vynálezu, které obsahují 3-hydroxy-3-methylbutyrát sodný a syntetickou kyselinu křemičitou, jsou rovněž předmětem vynálezu.

Výhodně obsahují směsi podle vynálezu alespoň 25 % hmotn. 3-hydroxy-3-methylbutyratu sodného, obzvláště výhodně 25 až 50 % hmotn., vztaženo na sušinu.

Následující příklady objasňují provedení vynálezu, aniž by v nich mohlo být spatřováno omezení.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Způsob výroby roztoku 3-hydroxy-3-methylbutyratu sodného

Roztok hydroxidu sodného (127,3 g; 3,15 mol) ve vodě (1,5 l) se ochladil na 0 °C. Pak se přikapával surový 4,4-dimethyloxetan-2-on (=β-isovalerolakton; 336,7 g; 3 mol; získaný reakcí ketenu s acetonem) v průběhu ca 2 ¼ hod. za silného míchání, přičemž se teplota udržovala mezi 1,5 a 2 °C. Reakční směs se dalších 15 min. míchala při 0 °C a pak se ještě 40 min. zahřívala při 22 °C. Pak se během ca 3 hod. při 30 kPa oddestilovalo 415 g vody. Tak se získalo 1533 g roztoku s ca 27,5 % hmotn. 3-hydroxy-3-methylbutyratu sodného.

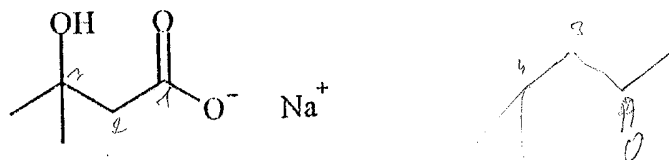
Příklad 2

Výroba pevné formy

Roztok z příkladu 1 se při 5 kPa a 56 °C zahustil na 57,5 % hmotn. V Eirichově intenzivním míchacím zařízení (typu R02) bylo 50 g syntetické kyseliny křemičité (Sipernat® 50, Degussa AG). Otáčení talíře se nastavilo na stupeň 2 (rotující nožová hlava byla mimo provoz) a 100 g roztoku se přidávalo pomocí hadice během 1 hod. Potom se ještě ½ hod. míchalo. Získal se homogenní, bezhrudkový, sypký a vně suchý produkt.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob výroby pevné formy 3-hydroxy-3-methylbutyratu sodného vzorce



v y z n a č u j í c í se t í m, že se v prvním kroku nechá reagovat 4,4-dimethyloxetan-2-on s vodným hydroxidem sodným za vzniku roztoku 3-hydroxy-3-methylbutyratu sodného, tento roztok se, po případném zahuštění, v dalším kroku nasákne na syntetickou kyselinu křemičitou a takto získaný produkt se popřípadě suší.

2. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í se t í m, že se roztok 3-hydroxy-3-methylbutyratu sodného za sníženého tlaku zahustí na koncentraci alespoň 50 % hmotn.

3. Způsob podle nároku 1 nebo 2, v y z n a č u j í c í se t í m, že se nasáknutí na syntetickou kyselinu křemičitou provádí v bubnovém, radlicovém nebo konusovém míchacím zařízení nebo intenzivním míchacím zařízení.

4. Způsob podle nároku 1 až 3, v y z n a č u j í c í se t í m, že se nasáknutí na syntetickou kyselinu křemičitou provádí tak, že se k syntetické kyselině křemičité přidává po dávkách roztok 3-hydroxy-3-methylbutyratu sodného.

5. Způsob podle nároku 1 až 4, v y z n a č u j í c í se t í m, že se pro zlepšení tokových vlastností přidává ještě hydrofobní kyselina křemičitá.

6. Pevná směs obsahující 3-hydroxy-3-methylbutyrat sodný a syntetickou kyselinu křemičitou, získatelná způsobem podle nároků 1 až 5.

7. Pevná směs podle nároku 6, v y z n a č u j í c í se t í m, že obsah 3-hydroxy-3-methylbutyratu sodného je alespoň 25 % hmotn., výhodně 25 až 50 % hmotn., vztaženo na sušinu.