



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201217311 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：100132048

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 09 月 06 日

(51)Int. Cl. : C07C227/38 (2006.01)

C07C229/12 (2006.01)

(30)優先權：2010/09/06 歐洲專利局 10009218.8

2010/09/07 美國 61/380,392

(71)申請人：隆沙有限公司 (瑞士) LONZA LTD. (CH)

瑞士

(72)發明人：布克能 湯瑪斯 (DE)；賽賀 烏維 ZACHER, UWE (DE)

(74)代理人：閻啟泰；林景郁

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：14 項 圖式數：1 共 20 頁

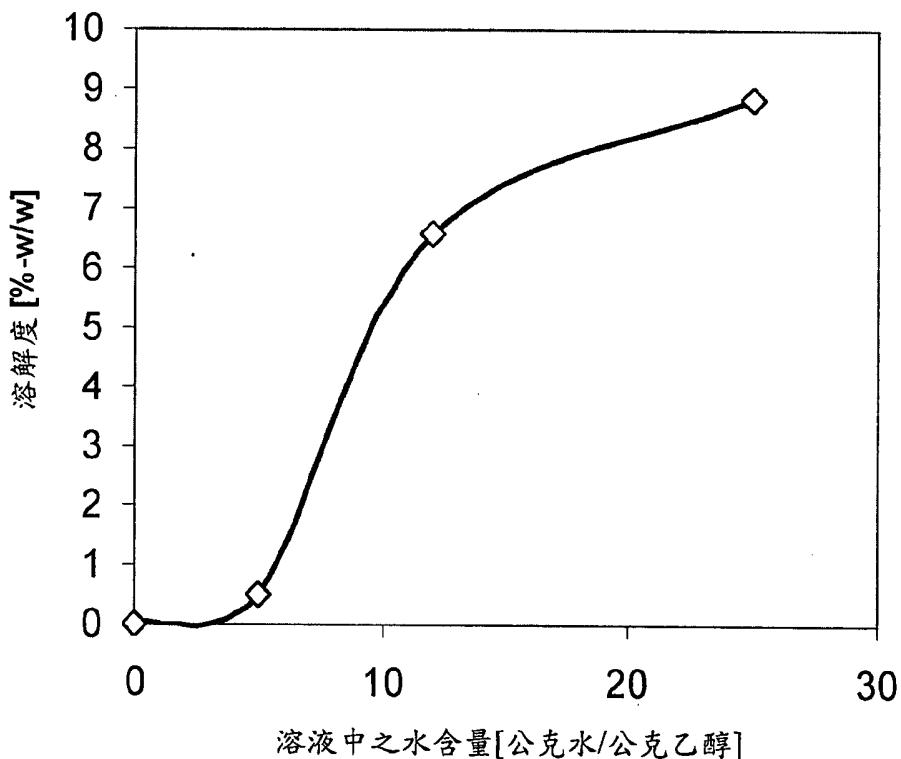
(54)名稱

製備左旋肉鹼酒石酸鹽之方法

PROCESS FOR THE PRODUCTION OF L-CARNITINE TARTRATE

(57)摘要

本發明係關於一種製備左旋肉鹼酒石酸鹽之方法，其中該左旋肉鹼酒石酸鹽自包含溶解於乙醇中之左旋肉鹼及酒石酸的反應混合物沈澱，該乙醇之水含量低於 5% (w/w)。





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201217311 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：100132048

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 09 月 06 日

(51)Int. Cl. : C07C227/38 (2006.01)

C07C229/12 (2006.01)

(30)優先權：2010/09/06 歐洲專利局 10009218.8

2010/09/07 美國 61/380,392

(71)申請人：隆沙有限公司 (瑞士) LONZA LTD. (CH)

瑞士

(72)發明人：布克能 湯瑪斯 (DE)；賽賀 烏維 ZACHER, UWE (DE)

(74)代理人：閻啟泰；林景郁

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：14 項 圖式數：1 共 20 頁

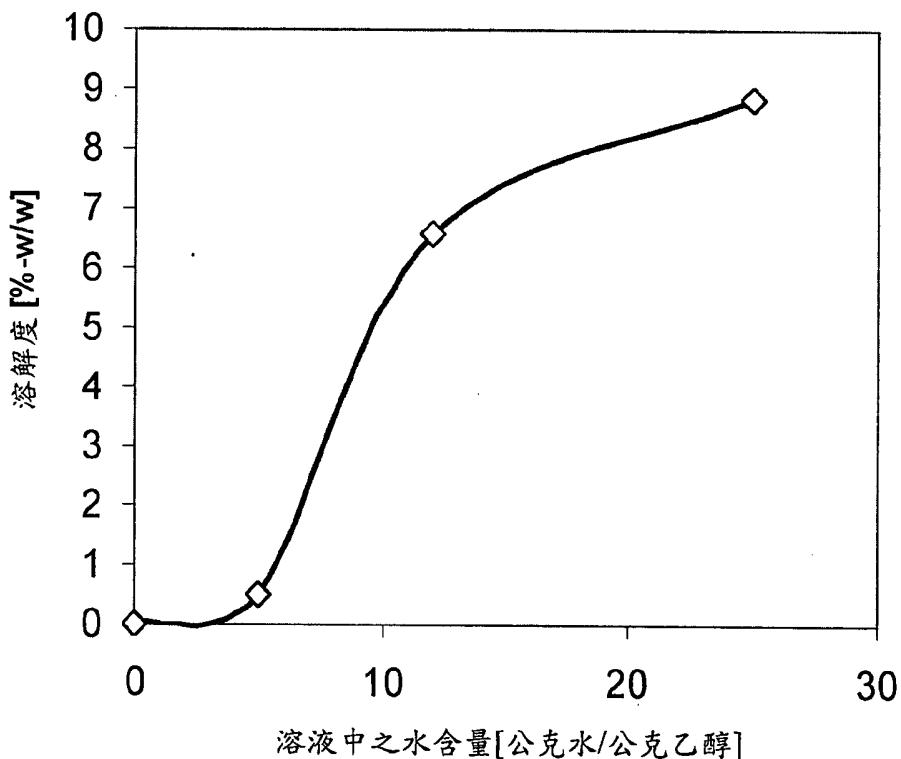
(54)名稱

製備左旋肉鹼酒石酸鹽之方法

PROCESS FOR THE PRODUCTION OF L-CARNITINE TARTRATE

(57)摘要

本發明係關於一種製備左旋肉鹼酒石酸鹽之方法，其中該左旋肉鹼酒石酸鹽自包含溶解於乙醇中之左旋肉鹼及酒石酸的反應混合物沈澱，該乙醇之水含量低於 5% (w/w)。



201217311

六、發明說明：

本發明係關於製備左旋肉鹼酒石酸鹽之方法。

發明背景

肉鹼（維生素 B_t；3-羥基-4-三甲銨基丁酸鹽）為自胺基酸離胺酸及甲硫胺酸生物合成之四級銨化合物。在活細胞中，在脂質分解產生代謝能期間，需要自細胞溶質向粒線體傳輸脂肪酸。肉鹼以兩種立體異構體形式存在。生物學活性形式為左旋肉鹼，而其對映異構體右旋肉鹼無生物學活性。

肉鹼廣泛用作食物及飼料應用中之營養補充劑。然而，純肉鹼高度吸濕且處理及儲存很麻煩。因此，對於諸多應用，宜提供及使用鹽形式之左旋肉鹼。

EP 0 434 088 A1 揭示左旋肉鹼左旋酒石酸鹽在儲存期間在標準空氣水分下穩定且可不使用特殊預防措施進行處理。其形成結晶粉末，從而可易於處理，且尤其適用於使用快速操作機器進行處理，因為其不易黏在一起或變成塊狀，。此外，其無氣味且由於酒石酸而具有清爽味道。該發明提出藉由將左旋肉鹼晶體添加到左旋酒石酸於熱 90% 乙醇水溶液之溶液中來製備左旋肉鹼左旋酒石酸鹽。該方法需要使用製造相對複雜且具有吸濕性之高純度結晶左旋肉鹼。

WO00/56701 揭示一種藉由將固體左旋肉鹼與酒石酸在

201217311

少量水存在下混合來製備左旋肉鹼酒石酸鹽之方法。在加熱、冷卻及研磨混合物後獲得晶體。

為改良 EP 0 434 088 A1 之方法，CN 1167669-C 中提出一種以含 10% (w/v) 脫色粗左旋肉鹼之水溶液作為起始物來獲得左旋肉鹼酒石酸鹽之方法。在加熱溶液至 70°C 至 78°C 之溫度後，添加計算劑量之左旋酒石酸。加熱混合物 0.3 至 2 小時且冷卻至低於 10°C 之溫度。過濾、洗滌且乾燥後，分離得到所沈澱之肉鹼酒石酸鹽晶體。該發明包括關於 EP 0 434 088 A1 之比較實施例，且得出結論：其新穎方法更簡單，避免使用製備純左旋肉鹼晶體所需之溶劑且提供更高產率。

因為左旋肉鹼酒石酸鹽為重要工業產品，故極需要改良其製備方法且使其更高效。因為在該等工業方法中需要大量反應物，故使該等方法在能量消耗方面更高效很重要。此外，宜降低反應物及溶劑之量且使用易於獲得之反應物。CN 1167669-C 需要 70°C 至 78°C 之相對高溫度以及冷卻所需之低於 10°C 之相對低溫度。此外，該方法需要相對大量之乙醇，且在實施例 3 之最佳具體實例（根據該發明）中，左旋肉鹼之產率為 89.6%，且晶體中左旋肉鹼之含量為 64.6%，表明大量起始化合物未反應。

本發明之潛在問題

本發明之潛在問題為提供一種克服上述問題之製備左旋肉鹼酒石酸鹽之方法。特定言之，本發明之潛在問題為提供一種具有高能效且避免高溫及低溫之方法。該方法所

需反應物及溶劑的量應相對較少且左旋肉鹼酒石酸鹽以及包含相對高含量之左旋肉鹼之晶體的產量應高。該方法應相對簡單且反應物應易於獲得。

發明揭露

令人驚訝地，本發明之潛在問題藉由申請專利範圍之方法解決。發明說明中揭示其他發明具體實例。

本發明之標的為製備左旋肉鹼酒石酸鹽之方法，其中該左旋肉鹼酒石酸鹽自包含左旋肉鹼及酒石酸之反應混合物沈澱，該反應混合物溶解於水含量低於 5% (w/w) 之乙醇中。

在本發明之一較佳具體實例中，該方法包含如下步驟：

- (a) 提供左旋肉鹼之乙醇溶液，及
- (b) 添加酒石酸或酒石酸鹽之乙醇溶液或添加酒石酸或酒石酸鹽。

根據本發明，發現當反應混合物中之水含量相對低時，整個方法可更高效地進行。發現隨後整個反應的能效可更高且具有下文進一步概述及展示之各種其他優點。因此，較佳選擇試劑及條件，以便可調節反應混合物中之低水含量。

已知乙醇包含少量水，其難以在工業乙醇製備及純化製程中移除。根據本發明，術語「乙醇 (ethanol)」係指包含少於約 5% (w/w) 水之乙醇溶劑。市售工業級乙醇通常包含 2% 至 4% (w/w) 水，而「純」乙醇包含約 0.2% (w/w) 水。在本發明方法中，反應混合物中之水含量主要來自步

驟 (a) 及步驟 (b) 中所用之乙醇的水含量。

在不受理論限制的情況下，假定本發明方法之高度改良與左旋肉鹼酒石酸鹽於不包含水或僅包含少量水之乙醇中的低溶解度有關。當水含量降至低於 5% 時，左旋肉鹼酒石酸鹽於乙醇中之溶解度顯著降低。左旋肉鹼酒石酸鹽溶解度與乙醇之水含量的關係展示於圖 1 之示意圖中。因為左旋肉鹼幾乎不溶於包含少於 5% 水之乙醇中，故當在該溶劑中混合酒石酸與肉鹼時可增強鹽之沈澱。從而獲得高產率，甚至避免使用極端溫度進行加熱及冷卻。

在本發明之較佳具體實例中，反應混合物中乙醇之水含量較佳低於 4.5% (w/w) 或低於 4% (w/w)。反應混合物更佳包含少於 2%、少於 1%、少於 0.5% (w/w)、少於 0.2% 或少於 0.1% (w/w) 之水。據此，步驟 (a) 中之乙醇及/或步驟 (b) 中之乙醇較佳包含少於 5% 或少於 4% (w/w) 之水，或少於 2% (w/w)、少於 1% (w/w)、少於 0.5% (w/w) 或少於 0.1% (w/w) 之水。

根據本發明，較佳使用左旋肉鹼之內鹽來製備步驟 (a) 中之左旋肉鹼溶液。在步驟 (b) 中，較佳添加酒石酸或酒石酸之乙醇溶液。或者，可在步驟 (b) 中添加不為左旋肉鹼酒石酸鹽之酒石酸鹽。然而，當向反應混合物中提供酒石酸鹽時，可能發生同時進行之沈澱反應。當在步驟 (b) 中使用酒石酸鹽時，該酒石酸鹽在乙醇中之溶解度應顯著高於左旋肉鹼酒石酸鹽。步驟 (b) 中之較佳酒石酸鹽可為

鹼金屬或鹼土金屬酒石酸鹽，諸如酒石酸鈉或酒石酸鉀。

在本發明之一較佳具體實例中，酒石酸為左旋酒石酸且酒石酸鹽為左旋酒石酸鹽。該反應在增高的溫度下進行。因此，較佳在增高的溫度下提供步驟(a)及/或步驟(b)中之溶液。

調節左旋肉鹼及酒石酸之量以便可獲得高產率之鹽。較佳選擇使得肉鹼與酒石酸鹽之莫耳比為約2:1的量，此莫耳比為該鹽中之化學計算比。反應混合物中之肉鹼:酒石酸鹽莫耳比亦可為2:0.8至2:1.2。

在本發明之一較佳具體實例中，步驟(a)中左旋肉鹼之濃度及/或步驟(b)中酒石酸之濃度及/或反應混合物中左旋肉鹼及/或酒石酸之濃度以各溶液之總重量計為5%至50%(w/w)。反應混合物中左旋肉鹼之濃度以反應混合物之總重量計更佳為5%至30%，更佳為12%至25%(w/w)。反應混合物中酒石酸之濃度以反應混合物之總重量計較佳為3%至20%，更佳為5%至10%(w/w)。調節步驟(a)及步驟(b)中溶液之濃度以便當混合肉鹼與酒石酸鹽溶液時可獲得此等濃度。舉例而言，步驟(a)中左旋肉鹼溶液之較佳濃度為5%至50%，更佳為15%至40%(w/w)，且步驟(b)中酒石酸溶液之較佳濃度為5%至50%，更佳為10%至30%(w/w)。調節濃度及溫度以使得步驟(a)中之肉鹼溶液及步驟(b)中之酒石酸鹽溶液為澄清溶液。當製備該等溶液時，較佳對其進行攪拌直至其為澄清溶液。步驟(a)中所提供之肉鹼溶液可藉由在乙醇中溶解左旋肉鹼獲得。在一

較佳具體實例中，肉鹼溶液為來自製備肉鹼之工業製程的產物。在此具體實例中，無需依序分離肉鹼晶體及乙醇溶液，從而使整個方法更高效。

在本發明之一較佳具體實例中，將反應混合物在 40°C 至 69°C 之溫度下至少短暫溫育(incubated)。該溫度更佳設置為 50°C 至 69°C。該溫度較佳為約 65°C。術語「至少短暫(at least temporarily)」反映反應混合物亦可在低於 40°C 之溫度下短暫溫育。然而，發現為獲得高產率而將反應混合物在顯著高於 69°C 之溫度下溫育並非必需的。特定言之，如 CN 1167669 所要求在 70°C 至 78°C 之溫度下長時間溫育並非必需的。因此，在一較佳具體實例中，溫度升高不超過 70°C。然而，本發明反應亦可在至少 69°C (例如 40°C 至 78°C) 之溫度下進行。此具體實例欠佳，因為能量消耗高，且反應混合物較難處理，因為溫度接近乙醇之沸點。

在一較佳具體實例中，反應不在高壓下進行。

在本發明之一較佳具體實例中，在 40°C 至 69°C 之溫度下提供步驟(a)中之左旋肉鹼溶液及/或步驟(b)中之酒石酸溶液。

在步驟(b)中，較佳使用酒石酸之乙醇溶液。較佳將其緩慢添加至肉鹼溶液中。在本發明之一較佳具體實例中，在步驟(b)中在 10 分鐘至 4 小時之時段內添加酒石酸。更佳在 30 分鐘至 2 小時之時段內(例如在約 1 小時內)添加酒石酸鹽溶液。較佳連續進行添加，但亦可逐步進行添加。

當添加酒石酸時，觀察到白色固體沈澱。然而，發現該溶液仍容易混合。在添加酒石酸後或期間，溶液由此變成包含懸浮之左旋肉鹼晶體的懸浮液。

如本文所用之術語「溶液 (solution)」指澄清溶液以及包含沈澱之固體的溶液（懸浮液）。如本文所用之術語「沈澱物 (precipitate)」指在製程中由溶液形成之固體，其包含大量左旋肉鹼酒石酸鹽晶體或基本上由左旋肉鹼酒石酸鹽晶體組成。因此，「沈澱 (precipitated)」與「結晶 (crystallized)」以相同意義使用，且肉鹼酒石酸鹽之「沈澱物」為複數種晶體。如本文所用之術語「酒石酸 (tartaric acid)」亦指酒石酸與去質子化共軛鹼（亦即酒石酸鹽）之混合物。因為酒石酸為弱酸，故其通常至少部分以共軌鹼之形式存在。當提及反應混合物時，術語「酒石酸」指酒石酸及酒石酸鹽之總量。類似地，術語「肉鹼 (carnitine)」亦指至少部分去質子化之共軌形式。

在本發明方法中，可添加左旋肉鹼酒石酸鹽之種晶。然而，發現在不添加種晶之情況下該方法具高效性。因此，在一較佳具體實例中，不添加種晶。

合併肉鹼與酒石酸溶液後，可進一步將反應混合物在增高的溫度下溫育。在溫育期間，較佳攪拌溶液。在本發明之一較佳具體實例中，在步驟 (b) 中添加酒石酸或酒石酸溶液後，該方法包含如下步驟：

(c) 將反應混合物在 40°C 至 69°C 之溫度下溫育。

較佳將反應混合物在 50°C 至 69°C、最佳為約 65°C 之溫

度下溫育。根據本發明，無需將反應混合物在高於 70°C 之溫度下溫育。步驟 (c) 中之溫育較佳進行例如 1 分鐘至 2 小時之時段，更佳 10 分鐘至 60 分鐘之時段，例如約 30 分鐘。

如上所述，本發明方法基於如下發現：肉鹼酒石酸鹽在包含少量水之乙醇中具有極低溶解度。在本發明方法中，左旋肉鹼酒石酸鹽在升高的溫度下沈澱。由於左旋肉鹼酒石酸鹽之溶解度極低，因此無需冷卻反應混合物以獲得高產率。然而，出於實務原因，建議在分離晶體前冷卻反應混合物，因為熱晶體易聚結成塊，且因為在升高的溫度下在乙醇存在下處理對於研究者很危險。因此，在本發明之一較佳具體實例中，該方法在步驟 (b) 或步驟 (c) 後包含如下後續步驟：

(d) 降低溫度。

在較佳具體實例中，使溫度降至約 40°C 或室溫。進一步較佳使溫度降至 20°C 至 40°C 之溫度。較佳在步驟 (d) 期間攪拌溶液。儘管產率已很高，但在冷卻期間可進一步提高。因此，較佳使溫度緩慢降低以均一地形成額外晶體。使溫度降至室溫可在 10 分鐘至 5 小時、較佳 30 分鐘至 3 小時、更佳 1 小時至 2 小時之時段內進行。如本文所用之術語「室溫 (room temperature)」指 20°C 至 30°C 或 25°C 至 30°C 之溫度。室溫亦可特指約 20°C 或 25°C 之溫度。當環境溫度高於 25°C 時，術語「室溫」更宜指約 30°C 之溫度。

在一特定具體實例中，藉由讓反應混合物漸漸冷卻而

不使用電冷卻方式或不使用以冷卻方式保持溫度低於室溫之冷卻劑來達成降溫。該等冷卻方式為消耗冷卻能量之裝置或措施。根據本發明，無需進一步冷卻反應混合物至低於室溫之溫度。特定言之，反應混合物較佳不進一步冷卻至低於 15°C、低於 10°C 或等於或低於 0°C 之溫度。根據本發明，發現當自具有低水含量之乙醇沈澱左旋肉鹼酒石酸鹽時，在溶液僅冷卻至室溫時，產率很高。因為大規模工業方法之冷卻需要大量能量，故本發明方法具有高能效。相比之下，使用可溶解左旋肉鹼酒石酸鹽之具有高水含量之乙醇的 CN 1167669-C 方法需要冷卻至低於 10°C 之溫度以獲得良好產物產率。

然而，根據本發明，冷卻方法可藉由使反應器與冷卻液（諸如水或油）接觸進行。冷卻液可用於傳輸及儲存熱。視反應器之尺寸、溫度、周圍條件及冷卻方式（諸如水）而定，冷卻反應器至室溫所需之時間可為 30 分鐘至 24 小時。

在本發明之一較佳具體實例中，該方法包含自反應混合物分離沈澱之左旋肉鹼酒石酸鹽晶體且將晶體乾燥。晶體可藉由已知方式（例如藉由過濾、較佳用吸濾器（Nutsch filter）或藉由離心）分離。晶體藉由已知方式乾燥。晶體較佳在乾燥前洗滌一次或數次。

在本發明之一較佳具體實例中，該方法包含如下步驟：

(a) 在 40°C 至 69°C 之溫度下提供 5% 至 50% (w/w) 左旋肉鹼之乙醇溶液，

(b) 添加 5% 至 50% (w/w) 左旋酒石酸之乙醇溶液以獲得反應混合物，該反應混合物中該乙醇之水含量低於 5% (w/w)，其中該反應混合物之溫度為 40°C 至 69°C，

(c) 視情況將反應混合物進一步在 40°C 至 69°C 之溫度下溫育，

(d) 視情況使溫度降至 20°C 至 40°C 之溫度，

(e) 自反應混合物分離沈澱之左旋肉鹼左旋酒石酸鹽晶體且將晶體乾燥。

該等步驟以 (a) 至 (e) 之次序進行。

在本發明之一較佳具體實例中，將乙醇再循環且再使用於方法中。發現在僅少量水或可忽視量之水存在下本發明方法宜進行溶劑之再循環及再使用。舉例而言，在 CN 1167669-C 之方法（其中使用包含至少 5% 水之 95% 乙醇）中，由於水及乙醇之沸點不同，藉由蒸餾再循環將產生具有不同水含量之餾出物。因此，由於組成變化，當反覆再使用該溶劑時，將不可能均衡地執行該方法。相比之下，當根據本發明使用具有低水含量之乙醇時，蒸餾後之溶劑變化可忽視且溶劑可再循環且反覆再使用。在再循環期間無需其他步驟自溶劑移除水。

在一特定具體實例中，乙醇不為脫色乙醇。根據 CN 1167669-C 需要使用之脫色乙醇，根據本發明為不需要的。

發現根據本發明可獲得高產率之左旋肉鹼酒石酸鹽。此外，鹽中之左旋肉鹼含量相對高。此為有利的，因為通常左旋肉鹼酒石酸鹽用於提供左旋肉鹼，而酒石酸鹽為載

劑物質。在本發明之一較佳具體實例中，以左旋肉鹼之初始量計，左旋肉鹼酒石酸鹽之產率為至少 90%。左旋肉鹼酒石酸鹽之產率更佳為至少 92%或至少 95%。晶體中左旋肉鹼之含量較佳為至少 65%、至少 66%或至少 67% (w/w)。晶體中之對映異構過量取決於所用左旋肉鹼之對映異構過量。當使用純左旋肉鹼時，可獲得至少 99%，較佳高於 99.5% e/e 之對映異構過量。

本發明方法解決本發明之潛在問題。該方法相對簡單且在能量消耗及反應物及溶劑使用方面比習知方法更有效。沈澱可在相對低溫下進行，且無需冷卻反應混合物至低於室溫之溫度。產率高且晶體包含大量左旋肉鹼。因為溶劑包含僅少量水，故可將其再循環且再使用於該方法中。因此可降低原材料及溶劑之總消耗。無需提供高純度之結晶左旋肉鹼。

實施例

製備左旋肉鹼溶液：

向 500 ml 實驗室反應器中饋入 123.8 g 乙醇。隨後添加 41.2 g 肉鹼。密封反應器且加熱至 65°C 直至所有固體溶解。攪拌器設置為 500 RPM。

製備左旋酒石酸鹽溶液：

在室溫下，在第二容器或燒瓶中，將 8.77 g 左旋酒石酸溶解於 66.5 g 乙醇中。

沈澱：

在 60 分鐘或 60 分鐘以上之時間內，將酒石酸溶液饋

201217311

入肉鹼溶液中。混合，控制反應器溫度且保持恆定。

冷卻：

完成酒石酸添加後，再攪拌懸浮液 30 分鐘且用冷卻液在 140 分鐘或 140 分鐘以上之時間內冷卻至 30°C。在 30°C 下再攪拌懸浮液 30 分鐘或 30 分鐘以上之時間。

產物分離：

經由布氏漏斗 (Büchner funnel) 濾出固體且在室溫下用 75 g 乙醇洗滌。隨後在 60°C 及低於 100 毫巴 (mbar) 下乾燥固體。

獲得約 55 g (91.7%) 乾燥固體。右旋肉鹼之含量不高於 0.1% (以所有肉鹼計)。晶體包含 67.2% w/w 左旋肉鹼。

【圖式簡單說明】

圖 1 展示左旋肉鹼酒石酸鹽於乙醇中之溶解度與乙醇之水含量的關係。

【主要元件符號說明】

無

201217311

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：100132048

※申請日：100. 9. 06

※IPC 分類：

C07C 227/38 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

C07C 229/12 (2006.01)

製備左旋肉鹼酒石酸鹽之方法

PROCESS FOR THE PRODUCTION OF L-CARNITINE
TARTRATE

二、中文發明摘要：

本發明係關於一種製備左旋肉鹼酒石酸鹽之方法，其中該左旋肉鹼酒石酸鹽自包含溶解於乙醇中之左旋肉鹼及酒石酸的反應混合物沈澱，該乙醇之水含量低於 5% (w/w)。

三、英文發明摘要：

The invention relates to a process for the production of L-carnitine tartrate, wherein the L-carnitine tartrate is precipitated from a reaction mixture comprising L-carnitine and tartaric acid dissolved in ethanol, the ethanol having a water content of less than 5% (w/w).

七、申請專利範圍：

1. 一種製備左旋肉鹼酒石酸鹽之方法，其中該左旋肉鹼酒石酸鹽自包含左旋肉鹼及酒石酸之反應混合物沈澱，該反應混合物被溶解於水含量低於 5% (w/w) 之乙醇中。

2. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其包含如下步驟：

(a) 提供左旋肉鹼之乙醇溶液，及

(b) 添加酒石酸或酒石酸鹽之乙醇溶液或添加酒石酸或酒石酸鹽。

3. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之方法，其中該反應混合物中之該乙醇之水含量低於 4.5% (w/w) 或低於 4% (w/w)。

4. 如申請專利範圍前述項中至少一項之方法，其中該酒石酸為左旋酒石酸且該酒石酸鹽為左旋酒石酸鹽。

5. 如申請專利範圍第 2 項至第 4 項中至少一項之方法，其中步驟 (a) 中左旋肉鹼之濃度及/或步驟 (b) 中酒石酸之濃度及/或該反應混合物中左旋肉鹼及/或酒石酸之濃度為 5% 至 50% (w/w)。

6. 如申請專利範圍前述項中至少一項之方法，其中將該反應混合物在 40°C 至 69°C 之溫度下至少短暫溫育。

7. 如申請專利範圍第 2 項至第 6 項中至少一項之方法，其中步驟 (a) 中之該左旋肉鹼溶液及/或步驟 (b) 中之該酒石酸溶液係以 40°C 至 69°C 之溫度提供。

8. 如申請專利範圍第 2 項至第 7 項中至少一項之方法，其中在步驟 (b) 中，在 10 分鐘至 4 小時之時段內添加該

201217311

酒石酸。

9.如申請專利範圍第2項至第8項中至少一項之方法，其在(b)後包含如下步驟：

(c)將該反應混合物在40°C至69°C之溫度下溫育1分鐘至2小時之時段。

10.如申請專利範圍第9項之方法，其在步驟(b)後或在步驟(c)後包含如下步驟：

(d)使該溫度降至20°C至40°C之溫度。

11.如申請專利範圍第10項之方法，其在步驟(d)後包含如下步驟：

(e)自該反應混合物分離沈澱之左旋肉鹼酒石酸鹽晶體且將該等晶體乾燥。

12.如申請專利範圍前述項中至少一項之方法，其包含如下步驟：

(a)提供溫度為40°C至69°C之5%至50%(w/w)左旋肉鹼之乙醇溶液，

(b)添加5%至50%(w/w)左旋酒石酸之乙醇溶液以獲得反應混合物，其中該反應混合物中該乙醇之水含量低於5%(w/w)，其中該反應混合物之溫度為40°C至69°C，

(c)視情況進一步將該反應混合物在40°C至69°C之溫度下溫育，

(d)視情況使該溫度降至20°C至40°C之溫度，

(e)自該反應混合物分離沈澱之左旋肉鹼左旋酒石酸鹽晶體且將該等晶體乾燥。

201217311

13.如申請專利範圍前述項中至少一項之方法，其中將該乙醇再循環且再使用於該方法中。

14.如申請專利範圍前述項中至少一項之方法，其中以左旋肉鹼之初始量計，左旋肉鹼酒石酸鹽之產率為至少95%，及/或其中該左旋肉鹼酒石酸鹽中該左旋肉鹼含量為至少65% (w/w)。

八、圖式：

(如次頁)

201217311

13.如申請專利範圍前述項中至少一項之方法，其中將該乙醇再循環且再使用於該方法中。

14.如申請專利範圍前述項中至少一項之方法，其中以左旋肉鹼之初始量計，左旋肉鹼酒石酸鹽之產率為至少95%，及/或其中該左旋肉鹼酒石酸鹽中該左旋肉鹼含量為至少65% (w/w)。

八、圖式：

(如次頁)

201217311

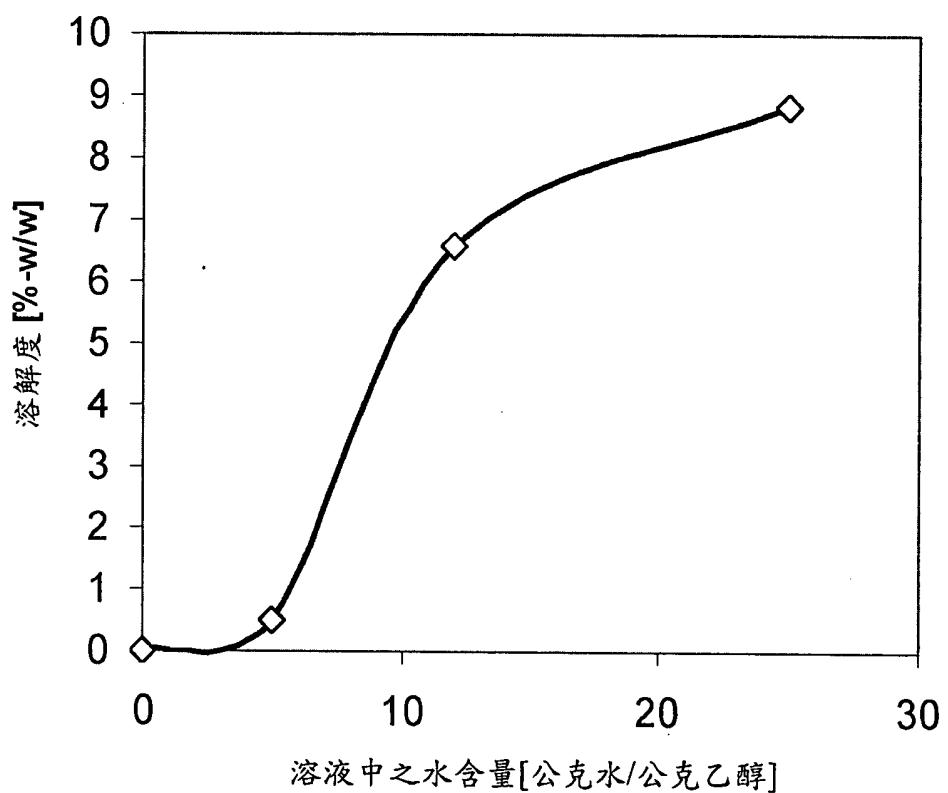


圖 1

201217311

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：圖 1。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於製備左旋肉鹼酒石酸鹽之方法。

【先前技術】

發明背景

肉鹼（維生素 B₁；3-羥基-4-三甲銨基丁酸鹽）為自胺基酸離胺酸及甲硫胺酸生物合成之四級銨化合物。在活細胞中，在脂質分解產生代謝能期間，需要自細胞溶質向粒線體傳輸脂肪酸。肉鹼以兩種立體異構體形式存在。生物學活性形式為左旋肉鹼，而其對映異構體右旋肉鹼無生物學活性。

肉鹼廣泛用作食物及飼料應用中之營養補充劑。然而，純肉鹼高度吸濕且處理及儲存很麻煩。因此，對於諸多應用，宜提供及使用鹽形式之左旋肉鹼。

EP 0 434 088 A1 揭示左旋肉鹼左旋酒石酸鹽在儲存期間在標準空氣水分下穩定且可不使用特殊預防措施進行處理。其形成結晶粉末，從而可易於處理，且尤其適用於使用快速操作機器進行處理，因為其不易黏在一起或變成塊狀，。此外，其無氣味且由於酒石酸而具有清爽味道。該發明提出藉由將左旋肉鹼晶體添加到左旋酒石酸於熱 90% 乙醇水溶液之溶液中來製備左旋肉鹼左旋酒石酸鹽。該方法需要使用製造相對複雜且具有吸濕性之高純度結晶左旋肉鹼。

WO00/56701 揭示一種藉由將固體左旋肉鹼與酒石酸在

少量水存在下混合來製備左旋肉鹼酒石酸鹽之方法。在加熱、冷卻及研磨混合物後獲得晶體。

為改良 EP 0 434 088 A1 之方法，CN 1167669-C 中提出一種以含 10% (w/v) 脫色粗左旋肉鹼之水溶液作為起始物來獲得左旋肉鹼酒石酸鹽之方法。在加熱溶液至 70°C 至 78°C 之溫度後，添加計算劑量之左旋酒石酸。加熱混合物 0.3 至 2 小時且冷卻至低於 10°C 之溫度。過濾、洗滌且乾燥後，分離得到所沈澱之肉鹼酒石酸鹽晶體。該發明包括關於 EP 0 434 088 A1 之比較實施例，且得出結論：其新穎方法更簡單，避免使用製備純左旋肉鹼晶體所需之溶劑且提供更高產率。

因為左旋肉鹼酒石酸鹽為重要工業產品，故極需要改良其製備方法且使其更高效。因為在該等工業方法中需要大量反應物，故使該等方法在能量消耗方面更高效很重要。此外，宜降低反應物及溶劑之量且使用易於獲得之反應物。CN 1167669-C 需要 70°C 至 78°C 之相對高溫度以及冷卻所需之低於 10°C 之相對低溫度。此外，該方法需要相對大量之乙醇，且在實施例 3 之最佳具體實例（根據該發明）中，左旋肉鹼之產率為 89.6%，且晶體中左旋肉鹼之含量為 64.6%，表明大量起始化合物未反應。

本發明之潛在問題

本發明之潛在問題為提供一種克服上述問題之製備左旋肉鹼酒石酸鹽之方法。特定言之，本發明之潛在問題為提供一種具有高能效且避免高溫及低溫之方法。該方法所

需反應物及溶劑的量應相對較少且左旋肉鹼酒石酸鹽以及包含相對高含量之左旋肉鹼之晶體的產量應高。該方法應相對簡單且反應物應易於獲得。

【發明內容】

令人驚訝地，本發明之潛在問題藉由申請專利範圍之方法解決。發明說明中揭示其他發明具體實例。

本發明之標的為製備左旋肉鹼酒石酸鹽之方法，其中該左旋肉鹼酒石酸鹽自包含左旋肉鹼及酒石酸之反應混合物沈澱，該反應混合物溶解於水含量低於 5% (w/w) 之乙醇中。

在本發明之一較佳具體實例中，該方法包含如下步驟：

- (a) 提供左旋肉鹼之乙醇溶液，及
- (b) 添加酒石酸或酒石酸鹽之乙醇溶液或添加酒石酸或酒石酸鹽。

根據本發明，發現當反應混合物中之水含量相對低時，整個方法可更高效地進行。發現隨後整個反應的能效可更高且具有下文進一步概述及展示之各種其他優點。因此，較佳選擇試劑及條件，以便可調節反應混合物中之低水含量。

已知乙醇包含少量水，其難以在工業乙醇製備及純化製程中移除。根據本發明，術語「乙醇 (ethanol)」係指包含少於約 5% (w/w) 水之乙醇溶劑。市售工業級乙醇通常包含 2% 至 4% (w/w) 水，而「純」乙醇包含約 0.2% (w/w) 水。在本發明方法中，反應混合物中之水含量主要來自步

驟 (a) 及步驟 (b) 中所用之乙醇的水含量。

在不受理論限制的情況下，假定本發明方法之高度改良與左旋肉鹼酒石酸鹽於不包含水或僅包含少量水之乙醇中的低溶解度有關。當水含量降至低於 5% 時，左旋肉鹼酒石酸鹽於乙醇中之溶解度顯著降低。左旋肉鹼酒石酸鹽溶解度與乙醇之水含量的關係展示於圖 1 之示意圖中。因為左旋肉鹼幾乎不溶於包含少於 5% 水之乙醇中，故當在該溶劑中混合酒石酸與肉鹼時可增強鹽之沈澱。從而獲得高產率，甚至避免使用極端溫度進行加熱及冷卻。

【實施方式】

在本發明之較佳具體實例中，反應混合物中乙醇之水含量較佳低於 4.5% (w/w) 或低於 4% (w/w)。反應混合物更佳包含少於 2%、少於 1%、少於 0.5% (w/w)、少於 0.2% 或少於 0.1% (w/w) 之水。據此，步驟 (a) 中之乙醇及/或步驟 (b) 中之乙醇較佳包含少於 5% 或少於 4% (w/w) 之水，或少於 2% (w/w)、少於 1% (w/w)、少於 0.5% (w/w) 或少於 0.1% (w/w) 之水。

根據本發明，較佳使用左旋肉鹼之內鹽來製備步驟 (a) 中之左旋肉鹼溶液。在步驟 (b) 中，較佳添加酒石酸或酒石酸之乙醇溶液。或者，可在步驟 (b) 中添加不為左旋肉鹼酒石酸鹽之酒石酸鹽。然而，當向反應混合物中提供酒石酸鹽時，可能發生同時進行之沈澱反應。當在步驟 (b) 中使用酒石酸鹽時，該酒石酸鹽在乙醇中之溶解度應顯著高於左旋肉鹼酒石酸鹽。步驟 (b) 中之較佳酒石酸鹽可為