

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **28.09.2001**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **31.10.2000**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2000/RM000567**

(33) Země priority: **IT**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13.08.2003**
(Věstník č. 8/2003)

(86) PCT číslo: **PCT/IT01/00503**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO02/036543**

(21) Číslo dokumentu:

2003 - 1041

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 C 229/22

C 07 C 229/08

C 07 C 309/14

A 61 K 31/205

A 23 L 1/305

A 61 P 9/00

A 61 P 3/04

(71) Přihlašovatel:

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

(72) Původce:

Tinti Maria Ornella, Pomezia, IT;

(74) Zástupce:

Vandělková Jana Ing., Hradební 3, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Tuhé přípravky obsahující nehygroscopické sole
L-karnitinu a alkanoyl L-karnitinů s
taurinchloridem a glycinchloridem pro orální
podávání

(57) Anotace:

Zde jsou popsány jak nehygroscopické sole L-karnitinu a alkanoyl-L-karnitinu a taurinchloridem (chlorid kyseliny 2-aminomethansulfonové), tak nehygroscopické sole L-karnitinu a alkanoyl-L-karnitinu s glycinchloridem, které jsou vhodné k přípravě tuhých přípravků vhodných pro orální podávání. Popsány jsou také přípravky obsahující jmenované sole.

Tuhé přípravky obsahující nehygroskopické sole L-karnitinu a alkanoyl-L-karnitinů s taurinchloridem a glycinchloridem pro orální podávání

Oblast techniky

Zde popisovaný vynález se týká fyziologicky přijatelných solí L-karnitinu a alkanoyl-L-karnitinů charakterizovaných tím, že jsou nehygroskopické a stabilní. Jmenované sole se samy výhodně nabízejí k přípravě tuhých přípravků vhodných k orálnímu podávání. Vynález se také týká farmaceutických a potravinářských či nutričních přípravků, ve kterých jsou obsaženy.

Dosavadní stav techniky

Je dobře známo, že karnitin a jeho alkanoylderiváty se samy nabízejí k různému terapeutickému využití. L-karnitin je například používán v kardiovaskulární oblasti k léčbě akutních a chronických myokardiálních ischemií, anginy pectoris, srdečního selhání a srdečních arytmíí.

V nefrologii se L-karnitin podává uremickým pacientům při běžných hemodialyzách proti svalové astenii a nástupu svalové křeče.

Další terapeutické využití se týká úpravy normálního poměru HDL/LDL + VLDL a celkové parenterální výživy.

Je též dobře známo, že až dosud známé sole L-karnitinu a jeho alkanoylderivátů mají stejné terapeutické nebo nutriční účinky jako tak zvané „vnitřní komplexní sole“ a mohou být tedy místo nich používány,

a že takové sole jsou „fyziologicky přijatelné“, což znamená, že nemají toxické účinky nebo nežádoucí vedlejší účinky.

V praxi to znamená, že volba mezi vnitřní komplexní solí a běžnou solí L-karnitinu nebo alkanoyl-L-karnitinu závisí dosud výhradně na tom, která ze sloučenin je snadněji nebo ekonomičtěji k dispozici a na úvaze technologa spíše než na úvaze o terapeutických nebo nutričních účincích.

Účelem zde popisovaného vynálezu je zajištění stabilních nehygroskopických solí L-karnitinu a nižších alkanoyl-L-karnitinů, které mají v porovnání s odpovídající vnitřní komplexní solí navíc zvýšenou terapeutickou a/nebo nutriční hodnotu.

Musí tomu být rozuměno tak, že vhodnost solí podle zde popisovaného vynálezu spočívá nejen v jejich nehygroskopicitě a jejich větší stabilitě v porovnání s odpovídajícími vnitřními komplexními solemi, ale také ve skutečnosti, že jejich aniont přispívá k terapeutické a/nebo nutriční hodnotě sole jako celku, a že tato hodnota není tudíž výhradně určována „karnitinovou“ součástí sole.

Nehygroskopicitu těchto solí je činí snadněji zpracovatelnými, zvláště z pohledu přípravy tuhých forem k orálnímu podávání.

Jak jistě odborníci ve farmaceutické technologii vědí, vyžaduje zpracování hygroskopických produktů používání boxů s regulovanou vlhkostí jak pro skladování, tak při zpracování.

Výsledný produkt musí být navíc balen v hermeticky uzavřených blistrových baleních, aby se zamezilo nepřiměřeným důsledkům působení vlhkosti.

Toto všechno vede k větším skladovacím nákladům na suroviny, jejich zpracování a balení.

Mezi populací průmyslových zemí se nejen u sportovců (amatérů i profesionálů), ale i u lidí s dobrým zdravotním stavem rozšiřuje používání potravinových doplňků či „nutraceutik“.

Sportovci používají L-karnitin nebo výživu obsahující karnitin, protože tato látka podporuje oxidaci mastných kyselin a vytváří v kosterním svalstvu větší množství dostupné energie, a tím umožňuje zvýšený výkon a snižuje se hromadění kyseliny mléčné ve svaích těchto atletů.

Lidé s dobrým zdravotním stavem používají doplňkovou výživu jako zdravotní výživu, tj. za účelem podpory snižování hladiny tuků v séru a obnovení normálního poměru mezi různými frakcemi cholesterolu s ohledem na prevenci onemocnění spojených s poruchami lipidového metabolismu.

Bylo zjištěno, že množství L-karnitinu a jeho derivátů prodané bez receptu je dvojnásobkem prodeje na recepty.

Americký trh zdravé výživy či nutraceutik představuje přibližně 250 miliard dolarů, zatímco číslo zjištěné na evropském trhu se pohybuje okolo 500 miliard dolarů (Food Labeling News: „Nutraceutical Market said to be a vast one, 2, (25), březen 1994; King Communications Group Inc.: „Nutraceuticals“ Foods, Drink in Global Market, Food and Drink Daily, 3, (503), duben 1993).

Známo je již mnoho nehygroskopických solí L-karnitinu nebo alkanoyl-L-karnitinů.

Například Evropský patent 0 434 080 (Lonza) podaný 21.12.1990 popisuje používání nehygroskopické sole L-karnitinu s kyselinou L-(+)-vinnou (sůl popsána již Mullerem a Strackem v Hoppe-Seylerově Z. Physiol. Chem., 353, 618 – 622, duben 1972) k přípravě tuhých forem k orálnímu podávání.

Tato sůl však má mnoho nevýhod, jako například uvolňování trimethylaminu po prodlužovaném skladování, což vytváří nepříjemný charakteristický zápach tohoto aminu po rybách.

Kyselina L-(+)-vinná není navíc schopná vytvořit s alkanoyl-L-karnitinem jako například s acetyl-L-karnitinem nehygroskopickou sůl.

Také je nutno poznamenat, že vinný aniont není sám o sobě schopen zvýšit terapeutickou a/nebo nutriční hodnotu karnitinu.

US patent 4,602,039 (Sigma Tau) popisuje fumaráty L-karnitinu, acetyl-L-karnitin a propionyl-L-karnitin.

Zatímco L-karnitin fumarát je velmi nehygroskopický a odolávající prostředí o vysoké relativní vlhkosti lépe než L-karnitin tartarát, zdá se, že tato vlastnost se zhoršuje se zvyšující se hmotností alkanoylového radikálu.

WO98/43945 popisuje tuhý přípravek obsahující nehygroskopické sole L-karnitinu a alkanoyl-L-karnitinů se 2 aminoethansulfonovými kyselinami (taurin) vhodný k orálnímu podávání.

WO98/45250 popisuje tuhé přípravky obsahující L-karnitin a alkanoyl-L-karnitin magnesium tartarát vhodné k orálnímu podávání.

WO98/44918 popisuje tuhé přípravky obsahující L-karnitin a alkanoyl-L-karnitin magnesium citrát vhodné k orálnímu podávání.

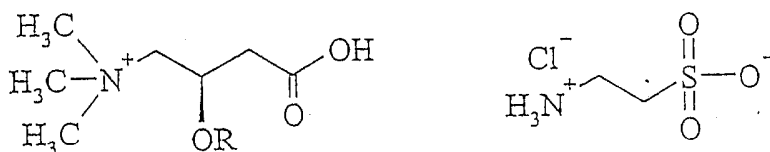
WO98/47857 popisuje tuhé přípravky obsahující L-karnitincholintartarát nebo alkanoyl-L-karnitincholintartarát vhodné k orálnímu podávání.

WO98/49134 popisuje tuhé přípravky obsahující L-karnitin a alkanoyl-L-karnitin magnesium fumarát vhodné k orálnímu podávání.

Účelem zde popisovaného vynálezu uvedeným již výše je tudíž forma farmakologicky přijatelné nehygroskopické stabilní sole jak L-karnitinu, tak alkanoyl-L-karnitinů, ve které by aniontová část přispívala k terapeutické a/nebo nutriční hodnotě sole.

Podstata vynálezu

Předmětem zde popisovaného vynálezu je tedy sůl L-karnitinu s taurin chloridem (chlorid kyseliny 2-aminoethansulfonové) obecného vzorce (I)



(I)

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

Přednost se dává solím ve kterých se R vybírá ze skupiny sestávající z acetylu, propionylu, butyrylu, valerylu a isovalerylu.

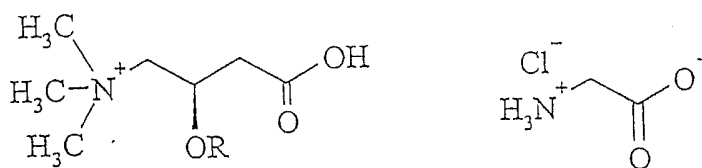
Jak je již výše uvedeno, mezinárodní patentová přihláška WO98/43945 podaná jménem přihlašovatele popisuje tuhé přípravky vhodné k orálnímu podávání obsahující nehygroskopické sole karnitinu s kyselinou 2-aminoethansulfonovou, zatímco sole vynálezu zde popisovaného jsou solemi karnitinu s chloridem kyseliny 2-aminoethansulfonové.

Pokud si odborník z oboru přečte WO98/43945, měl by očekávat, že obdrží sole karnitinu s chloridem kyseliny 2-aminoethansulfonové

vybavené podobnou hygroskopicitou jako je tomu u solí popisovaných ve WO98/43945.

Neočekávaně nižší hygroskopicita solí podle vynálezu zde popisovaného v porovnání se solemi popisovanými ve WO98/43945 je činí vhodnými pro přípravu tuhých orálních přípravků vhodných pro výše zmíněné účely.

Dalším předmětem zde popisovaného vynálezu je sůl L-karnitinu s glycin chloridem obecného vzorce (II)



(II)

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

Taurin je jednou z nejhojnějších aminokyselin v těle a vyskytuje se v centrálním nervovém systému a v kosterním svalstvu a nejvíce je soustředěn v mozku a srdci. Již po nějaký čas je známo, že je nezbytnou živinou při růstu a vývoji savců; je přítomen v mateřském mléce a je zvláště důležitým pro vývoj malého mozku a sítnice. Taurin má také velmi důležitou metabolickou funkci: ve žluči jsou žlučové

kyseliny vázány na taurin, čímž vytvářejí glykocholické a taurocholické kyseliny.

Sole žlučových kyselin mají důležitou schopnost snižovat povrchové napětí roztoků. Z tohoto důvodu jsou vynikajícím emulgátorem a mají důležitou funkci při absorpci a trávení lipidů ve střevu.

Tyto důležité metabolické a nutriční charakteristiky znamenají, že taurin, pokud je vázán na L-karnitin, vykonává komplementární funkci k funkci konané L-karnitinem. Podporou emulzifikace a trávení mastných kyselin je taurin komplementární k následnému metabolickému působení vyvolaného L-karnitinem, tj. oxidaci mastných kyselin za účelem vytváření energie.

Glycin je důležitou aminokyselinou široce využívanou jako doplňková výživa jak v humánní výživě, tak při krmení dobytka a domácích zvířat. Nehygroskopické sole karnitinu s glycinem tedy představují obohacení terapeutické a/nebo nutriční hodnoty v porovnání s odpovídající vnitřní komplexní solí v tom, jak již bylo dříve zmíněno, že aniontová součást (glycin) přispívá k terapeutické a/nebo nutriční hodnotě a „karnitinová“ součást sole není již tou výhradně určující hodnotou.

Nehygroskopické sole podle zde popisovaného vynálezu jsou vhodnými látkami v humánní či zvířecí výživě jak za fyziologických podmínek, tj. látkami pomáhajícími udržet dobrý zdravotní stav i malabsorpční syndromy pozorované u dětí i dospělých.

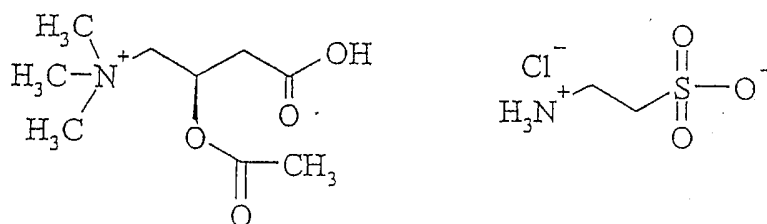
Sole L-karnitinu a nižších alkanoyl-L-karnitinů podle zde popisovaného vynálezu jsou nehygroskopické, snadno zpracovatelné a při skladování vysoce stabilní.

Dále budou uvedeny některé příklady přípravy nehygroskopických solí podle tohoto vynálezu.

Příklady provedení

Příklad 1

Postup přípravy sole acetyl-L-karnitinu s taurinchloridem (ST 1805)



2,5 g taurinu (0,02 mol) a 4,78 g acetyl-L-karnitinchloridu (0,02 mol) bylo rozpuštěno v minimálním množství vody a při 40 °C zkoncentrováno vakuem. Takto získaný zbytek byl extrahován acetonem a ponechán přes noc míchat, potom byl odfiltrován a vysušen.

Bylo získáno 7,1 g nehygroskopické bílé tuhé látky.

Výtěžek: 76 %.

DSC = rozklad při 186 °C

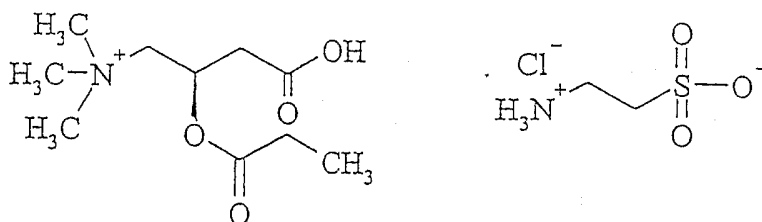
NMR v pevné fázi ^{13}C

ppm 67,0 (CH-O); 63,6 ($\text{N}^+-\text{CH}_2-\text{CH}$); 54,1 ($(\text{CH}_3)_3\text{N}^+$); 46,6 ($\text{N}^+\text{CH}_2-\text{CH}_2$); 36,4 (CH_2CO , CH_2S); 21,9 (CH_3)

NMR: D_2O δ 5,6 – 5,5 (1H, m, $-\text{CH}-$); 3,8 – 3,6 (2H, m, $\text{N}-\text{CH}_2$); 3,4 – 3,3 (2H, t, $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2$); 3,2 – 3,1 (2H, t, $\text{CH}_2-\text{SO}_3^-$); 3 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{N}$); 2,8 – 2,7 (2H, d, CH_2-COOH); 2 (3H, s, COCH_3).

Příklad 2

Postup přípravy sole propionyl-L-karnitinu s taurinchloridem (ST 1806)



2,5 g taurinu (0,02 mol) a 5,1 g propionyl-L-karnitinchloridu (0,02 mol) bylo rozpuštěno v minimálním množství vody a při 40 °C zkoncentrováno vakuem. Takto získaný zbytek byl extrahován acetonem a ponechán přes noc míchat, potom byl odfiltrován a vysušen.

Bylo získáno 7,2 g nehygroscopické bílé krystalické tuhé látky.

Výtěžek: 98 %.

DSC = rozklad při 175 °C

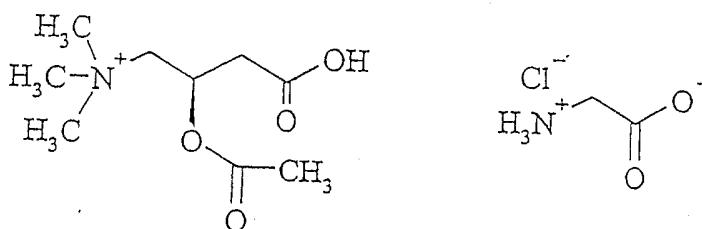
NMR v pevné fázi ^{13}C

ppm 69,5 (CH-O); 66,4 ($\text{N}^+-\text{CH}_2-\text{CH}$); 53,9 ($(\text{CH}_3)_3$); 46,5 ($\text{N}^+\text{CH}_2-\text{CH}_2$); 36,1 (CH_2CO , CH_2S); 29,6 (OCOCH_2); 10,4 (CH_3)

NMR: D_2O H δ 5,6 – 5,5 (1H, m, $-\text{CH}-$); 3,8 – 3,6 (2H, m, $\text{N}-\text{CH}_2$); 3,4 – 3,3 (2H, t, $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2$); 3,2 – 3,1 (2H, t, $\text{CH}_2-\text{SO}_3^-$); 3,1 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{-N}$); 2,7 – 2,6 (2H, m, CH_2-COOH); 2,4 – 2,3 (2H, q, CH_2CH_3); 1 – 0,9 (3H, t, CH_2-CH_3).

Příklad 3

Postup přípravy sole acetyl-L-karnitinu s glycinchloridem (ST 1803)



2,2 g glycin hydrochloridu (hygroscopická látka) (0,02 mol) a 4,06 g vnitřní komplexní sole acetyl-L-karnitinu (hygroscopická látka) (0,02 mol) bylo rozpuštěno v 50 ml vody a zkoncentrováno vakuem.

- Takto získaný zbytek byl extrahován acetone, ponechán přes noc míchat, potom byl odfiltrován a vysušen.

Filtrát byl vakuově vysušen při 30 °C.

Bylo získáno 6,1 g acetyl-L-karnitinové sole glycinhydrochloridu ve formě nehygroscopické bílé tuhé krystalické látky.

Výtěžek: 95 %.

DSC = rozklad při 177 °C

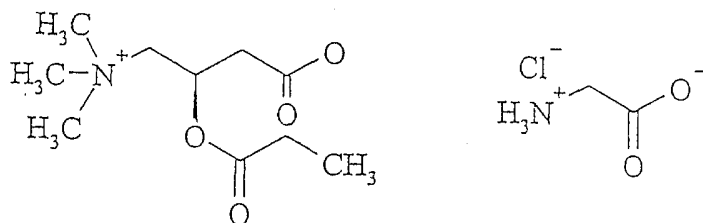
NMR v pevné fázi ^{13}C

ppm 67,0 (CH-O); 63,8 (N^+-CH_2); 54,5 ($((\text{CH}_3)_3\text{N}^+)$); 42,6 (NCH_2-CO); 36,3 (CH_2CO); 27,1 (CH_3)

NMR: D_2O H δ 5,6 – 5,5 (1H, m, $-\text{CH}-$); 3,7 – 3,5 (2H, m, $\text{N}-\text{CH}_2$); 3,5 (2H, s, $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2$); 3,1 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{-N}$); 2,6 – 2,4 (2H, m, CH_2-COOH); 2 (3H, s, COCH_3).

Příklad 4

Postup přípravy sole propionyl-L-karnitinu s glycinchloridem (ST 1804)



2,2 g glycinhydrochloridu (0,02 mol) (hygroscopická látka) a 4,35 g vnitřní komplexní sole propionyl-L-karnitinu (0,02 mol) bylo rozpuštěno v minimálním množství vody a při 40 °C zkoncentrováno vakuem. Takto získaný zbytek byl extrahován acetonem, ponechán přes noc míchat, potom byl odfiltrován a vysušen.

Bylo získáno 6,2 g nehygroscopické bílé tuhé krystalické látky.

Výtěžek: 94 %.

DSC = 163 °C

NMR v pevné fázi ^{13}C

ppm 69,5 (CH-O); 66,4 ($\text{N}^+\text{-CH}_2$); 53,8 ($(\text{CH}_3)_3\text{N}^+$); 43,1 ($\text{N-CH}_2\text{-CO}$); 35,1 (CH_2CO); 29,6 (OCOCH_2); 13,3 (CH_3)

NMR: D_2O H δ 5,6 – 5,5 (1H, m, -CH-); 3,7 – 3,5 (2H, m, N-CH_2); 3,5 (2H, s, $\text{H}_2\text{N-CH}_2$); 3,1 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{-N-}$); 2,7 – 2,6 (2H, m, $\text{CH}_2\text{-COOH}$); 2,4 – 2,3 (2H, q, CH_2CH_3); 1 – 0,9 (3H, t, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$).

Sloučeniny uvedené jako příklady jsou nehygroskopické a vysoce stabilní.

Vynález zde popisovaný zahrnuje také přípravky obsahující jako účinnou složku alespoň jednu z výše zmiňovaných farmakologicky přijatelných nehygroskopických solí dobře známých odborníkům ve farmacii a potravinářské technologii a případně jednu nebo více dalších účinných složek.

Přednost se dává zvláště přípravkům v tuhé formě vhodným pro přípravu orálních dávkových forem jako jsou tablety, žvýkáci tablety nebo tobolky obsahující sůl L-karnitinu nebo alkanoyl-L-karnitinu obecného vzorce (I) nebo (II) s obsahem odpovídajícím 50 až 20000, ale lépe 100 až 1000 mg L-karnitinu nebo alkanoyl-L-karnitinu v přepočtu na vnitřní komplexní sůl.

Jako příklad může sloužit toto složení vhodné k výrobě tablet:

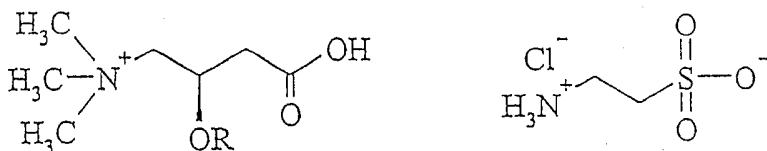
nehygrokopická sůl L-karnitinu podle vynálezu	500 mg
škrob	20 mg
talek	10 mg
stearan vápenatý	1 mg
	531 mg

Složení vhodné k výrobě tobolek je toto:

nehygrokopická sůl L-karnitinu podle vynálezu	500 mg
laktoza	50 mg
škrob	20 mg
talek	5 mg
stearan vápenatý	2 mg
	577 mg

Patentové nároky

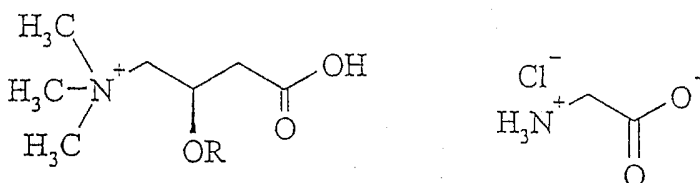
1. Sůl L-karnitinu nebo alkanoyl-L-karnitinu s taurinchloridem obecného vzorce (I):



(I)

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

2. Sůl L-karnitinu nebo alkanoyl-L-karnitinu s glycinchloridem obecného vzorce (II):



(II)

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

3. Sůl podle nároku 1 nebo 2 vyznačující se tím, že R vybírá ze skupiny sestávající z acetylu, propionylu, butyrylu, valerylu nebo isovalerylu.
4. Přípravek vyznačující se tím, že obsahuje jako účinnou složku sloučeninu obecného vzorce (I) nebo (II) podle definice v nároku 1, 2 nebo 3.

5. Přípravek podle nároku 4 vyznačující se tím, že obsahuje navíc jednu nebo více látek vybíraných z farmakologicky přijatelných excipientů a účinných složek.
6. Přípravek podle nároků 4 nebo 5 vyznačující se tím, že je ve formě tablet, žvýkacích tablet, tobolek, granulí nebo prášků.
7. Přípravek podle nároků 4 až 6 vyznačující se tím, že v jednotkové dávkové formě obsahuje jako účinnou složku sůl L-karnitinu nebo alkanoyl-L-karnitinu obecného vzorce (I) nebo (II) obsahující 50 až 2000, ale lépe 100 až 1000 mg L-karnitinu nebo alkanoyl-L-karnitinu v přepočtu na vnitřní komplexní sůl.
8. Použití přípravku podle nároků 4 až 7 jako doplněk výživy nebo dietní výrobek pro lidi.
9. Použití přípravku podle nároku 8 jako doplňkové krmivo pro zvířata.