

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 531 069**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/205** (2006.01)

**C07C 227/42** (2006.01)

**C07C 229/22** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.09.2011 E 11755275 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.12.2014 EP 2613778**

54 Título: **Proceso para la producción de tartrato de L-carnitina**

30 Prioridad:

**07.09.2010 US 380392 P**  
**06.09.2010 EP 10009218**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**10.03.2015**

73 Titular/es:

**LONZA LTD (100.0%)**  
**Lonzastrasse**  
**3930 Visp, CH**

72 Inventor/es:

**BÜCHNER, THOMAS y**  
**ZACHER, UWE**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 531 069 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Proceso para la producción de tartrato de L-carnitina

5 La invención se refiere a métodos para la producción de tartrato de L-carnitina.

### Antecedente de la invención

10 La carnitina (vitamina Bt; 3-hidroxi-4-trimetilamonio-butanoato) es un compuesto de amonio cuaternario biosintetizado a partir de los aminoácidos lisina y metionina. En células vivas, se requiere para el transporte de ácidos grasos desde el citosol a la mitocondria durante la descomposición de los lípidos para la generación de energía metabólica. La carnitina se encuentra en dos estereoisómeros. La forma biológicamente activa es L-carnitina, mientras que su enantiómero, D-carnitina, es biológicamente inactivo.

15 La carnitina se usa ampliamente como suplemento nutritivo en aplicaciones alimentarias y de alimentación. Sin embargo, la carnitina pura es muy higroscópica y su manipulación y almacenamiento son problemáticos. De esta manera, en muchas aplicaciones es ventajoso proporcionar y usar L-carnitina en la forma de una sal.

20 El documento EP 0 434 088 A1 describe que la sal de tartrato de L-carnitina es estable a una humedad normal del aire durante el almacenamiento y se puede procesar sin precauciones especiales. Forma un polvo cristalino, que se puede procesar fácilmente y es particularmente adecuada para procesarse rápidamente con máquinas en funcionamiento continuo ya que no tiende a pegarse o aglomerarse. Además, es inodoro y tiene un sabor refrescante debido al ácido tartárico. Los inventores sugieren producir tartrato de L-carnitina añadiendo cristales de L-carnitina a una solución de ácido L-tartárico en una solución acuosa de etanol al 90 %. El método requiere el uso de L-carnitina cristalina muy pura, que es relativamente complicada de fabricar e higroscópica.

25 El documento WO00/56701 describe un método para preparar tartrato de L-carnitina mezclando L-carnitina sólida con ácido tartárico en presencia de una baja cantidad de agua. Los cristales se obtienen tras calentar, enfriar y moler la mezcla.

30 Para mejorar el método del documento EP 0 434 088 A1, se sugiere en el documento CN 1167669-C obtener tartrato de L-carnitina en un proceso que se inicia a partir de una solución de L-carnitina bruta decolorada (p/v) al 10 % que contiene agua. Tras calentar la solución a una temperatura entre 70 °C y 78 °C, se añade una dosis calculada de ácido L-tartárico. La mezcla se calienta de 0,3 a 2 horas y se enfría a una temperatura por debajo de 10 °C. Tras filtrar, lavar y secar, se aíslan cristales de tartrato de carnitina precipitado. Los inventores incluyen un ejemplo comparativo que se refiere al documento EP 0 434 088 A1 y concluye que su novedoso proceso podría ser más sencillo, evitan los disolventes requeridos para la producción de cristales de L-carnitina pura y proporcionan rendimientos mayores.

40 Como el tartrato de L-carnitina es un importante producto industrial, existe una necesidad continuada de mejorar los procesos para su producción y para volverlos más eficaces. Puesto que se requieren grandes cantidades de reactivos en dichos procesos industriales, es importante convertir dichos procesos en más eficaces con respecto al consumo de energía. Además, es deseable reducir las cantidades de reactivos y disolventes y usar reactivos que estén fácilmente disponibles. El documento CN 1167669-C requiere una temperatura relativamente elevada entre 70 y 78 °C así como una temperatura relativamente baja por debajo de 10 °C, que requiere enfriamiento. Además, son necesarias cantidades relativamente elevadas de etanol para el proceso, y el rendimiento de la L-carnitina en la mejor realización (de acuerdo con los inventores) del ejemplo 3 fue de 89,6 % en combinación con un contenido de L-carnitina del 64,6 % en los cristales, lo que indica que una significativa cantidad de los compuestos de partida no reaccionó.

### Problema subyacente a la invención

55 El problema subyacente a la invención es proporcionar un proceso para la producción de tartrato de L-carnitina que supere los problemas anteriormente mencionados. Específicamente, el problema subyacente a la invención es proporcionar un proceso que sea más eficaz respecto al consumo de energía y evite las altas y bajas temperaturas. El proceso debería requerir cantidades relativamente bajas de reactivos y disolventes y un rendimiento de tartrato de L-carnitina en cantidades elevadas, así como cristales que comprendan un contenido de L-carnitina relativamente elevado. El proceso deberá ser relativamente sencillo y los reactivos deberán estar fácilmente disponibles.

### Divulgación de la invención

60 Sorprendentemente, el problema subyacente a la invención se resuelve mediante el proceso de acuerdo con las reivindicaciones. Se describen realizaciones inventivas adicionales a lo largo de la memoria descriptiva.

65 El sujeto de la invención es un proceso para la producción de tartrato de L-carnitina, en el que el tartrato de L-carnitina se precipita a partir de una mezcla de reacción que comprende L-carnitina y ácido tartárico, disolviéndose

la mezcla de reacción en etanol que tiene un contenido de agua de menos del 5 % (p/p).

En una realización preferida de la invención, el proceso comprende las etapas de

- 5 (a). proporcionar una solución de L-carnitina en etanol, y
- (b). añadir una solución de ácido tartárico o de un tartrato en etanol, o añadir ácido tartárico o un tartrato.

10 De acuerdo con la invención, se ha descubierto que el proceso global se puede llevar a cabo de forma más eficaz cuando el contenido de agua en la mezcla de reacción es relativamente bajo. Se ha descubierto que la reacción global se puede llevar a cabo posteriormente de forma más eficaz respecto al consumo de energía y tiene otras diversas ventajas que se han reseñado y se muestran adicionalmente a continuación. De esta manera, se prefiere seleccionar reactivos y condiciones de manera que se ajuste un contenido de agua bajo en la mezcla de reacción.

15 Se sabe que el etanol comprende bajas cantidades de agua, que son difíciles de eliminar durante el proceso industrial de producción y purificación del etanol. De acuerdo con la invención, el término "etanol" se refiere a un disolvente de etanol que comprende menos de aproximadamente un 5 % de agua (p/p). El etanol de calidad técnica comercialmente disponible comprende normalmente entre un 2 % y un 4 % (p/p) de agua, mientras que el etanol "puro" comprende aproximadamente un 0,2 % (p/p) de agua. En el proceso inventivo, el contenido de agua en la  
20 mezcla de reacción es principalmente resultado del contenido de agua en el etanol utilizado en las etapas (a) y (b).

Sin pretender quedar vinculado por teoría alguna, se supone que las fuertes mejoras del proceso inventivo están asociadas con la baja solubilidad del tartrato de L-carnitina en etanol que no comprende agua o solo bajas cantidades de agua. La solubilidad del tartrato de L-carnitina en etanol disminuye drásticamente cuando se reduce el  
25 contenido de agua por debajo del 5 %. En el esquema de la figura 1 se muestra la relación entre la solubilidad del tartrato de L-carnitina y el contenido de agua del etanol. Como la L-carnitina es casi insoluble en etanol que comprende menos de un 5 % de agua, la precipitación de la sal está fuertemente aumentada cuando se mezcla ácido tartárico y carnitina en dicho disolvente. Por lo tanto, se obtienen elevados rendimientos incluso cuando se evitan temperaturas extremas para el calentamiento y el enfriamiento.

30 En realizaciones preferidas de la invención, el contenido de agua del etanol en la mezcla de reacción es preferentemente menor de 4,5 % (en p/p) o menor de 4 % (en p/p). Más preferentemente, la mezcla de reacción comprende menos del 2 %, menos del 1 %, menos del 0,5 % (en p/p), menos del 0,2 % o menos del 0,1 % (en p/p) de agua. En línea con esto, se prefiere que el etanol en la etapa (a) y/o el etanol en la etapa (b) comprendan menos  
35 del 5 % o menos del 4 % (en p/p) de agua, o menos del 2 % (en p/p), menos del 1 % (en p/p), menos del 0,5 % (en p/p) o menos del 0,1 % (en p/p) de agua.

De acuerdo con la invención, se prefiere el uso de la sal interna de L-carnitina para preparar la solución de L-carnitina en la etapa (a). En la etapa (b), se prefiere añadir ácido tartárico o una solución de ácido tartárico en etanol.  
40 Como alternativa, se podría añadir un tartrato en la etapa (b), que sea diferente del tartrato de L-carnitina. Sin embargo, cuando se proporciona un tartrato a la mezcla de reacción, podría producirse una reacción de precipitación concurrente. Cuando se usa un tartrato en la etapa (b), debe tener una solubilidad en etanol que sea significativamente mayor que la del tartrato de L-carnitina. Los tartratos preferidos en la etapa (b) pueden ser tartratos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos, tales como tartrato de sodio o potasio.

45 En una realización preferida de la invención, el ácido tartárico es ácido L-tartárico y el tartrato es L-tartrato. La reacción se lleva a cabo a una temperatura mejorada. De esta manera, se prefiere proporcionar las soluciones en las etapas (a) y/o (b) a una temperatura mejorada.

50 Las cantidades de L-carnitina y ácido tartárico se ajustan de tal manera que se obtiene un elevado rendimiento de la sal. Preferentemente, las cantidades se seleccionan de tal manera que la relación molar de carnitina a tartrato sea de aproximadamente 2:1, que es la relación estequiométrica en la sal. La relación molar del tartrato de carnitina en la mezcla de reacción puede estar también entre 2:0,8 y 2:1,2.

55 En una realización preferida de la invención, la concentración de L-carnitina en la etapa (a) y/o la concentración de ácido tartárico en la etapa (b) y/o la concentración de L-carnitina y/o ácido tartárico en la mezcla de reacción son del 5 % al 50 % (en p/p), en función del peso total de cada solución. Más preferentemente, la concentración de L-carnitina en la mezcla de reacción está comprendida entre 5 % y 30 %, más preferentemente entre 12 % y 25 % (en p/p), en función del peso total de la mezcla de reacción. Preferentemente, la concentración de ácido tartárico en la  
60 mezcla de reacción está comprendida entre 3 % y 20 %, más preferentemente entre 5 % y 10 % (en p/p), en función del peso total de la mezcla de reacción. Las concentraciones en las soluciones en las etapas (a) y (b) se ajustan de tal manera que se obtienen estas concentraciones cuando se mezclan con las soluciones de carnitina y tartrato. Por ejemplo, una concentración preferida de la solución de L-carnitina en la etapa (a) está entre 5 % y 50 %, más preferentemente entre 15 y 40 % (en p/p), y una concentración preferida de la solución de ácido tartárico en la etapa (b) está entre 5 % y 50 %, más preferentemente entre 10 % y 30 % (en p/p). Las concentraciones y las temperaturas se ajustan de tal manera que la solución de carnitina en la etapa (a) y la solución de tartrato en la etapa (b) son  
65

5 soluciones transparentes. Cuando se preparan las soluciones, se agitan preferentemente hasta que son soluciones transparentes. Se puede obtener la solución de carnitina proporcionada en la etapa (a) disolviendo L-carnitina en etanol. En una realización preferida, la solución de carnitina es un producto de un proceso industrial para la producción de carnitina. En esta realización, no es necesario el aislamiento de cristales de carnitina y la posterior solución en etanol, que vuelve el proceso global más eficaz.

10 En una realización preferida de la invención, la mezcla de reacción se incuba al menos temporalmente a una temperatura entre 40 °C y 69 °C. Más preferentemente, la temperatura se ajusta entre 50 y 69 °C. Preferentemente, la temperatura es de aproximadamente 65 °C. El término "al menos temporalmente" refleja que la mezcla de reacción podría incubarse también temporalmente a una temperatura menor de 40 °C. Sin embargo, se ha encontrado que no es necesario obtener un rendimiento elevado para incubar la mezcla de reacción a temperaturas significativamente superiores a 69 °C. Específicamente, no es necesaria una incubación durante periodos extendidos a una temperatura entre 70 °C y 78 °C, como se requiere de acuerdo con el documento CN 1167669. De esta manera, en una realización preferida, la temperatura no aumenta por encima de 70 °C. Sin embargo, la reacción inventiva podría llevarse a cabo también a una temperatura de al menos 69 °C, por ejemplo entre 40 °C y 78 °C. Esta realización es menos preferida, ya que el consumo de energía es elevado y la mezcla de reacción es más difícil de manipular debido a que la temperatura está cercana al punto de ebullición del etanol.

20 En una realización preferida, la reacción no se lleva a cabo a una mayor presión.

En una realización preferida de la invención, se proporcionan la solución de L-carnitina en la etapa (a) y/o la solución de ácido tartárico en la etapa (b) a una temperatura de entre 40 °C a 69 °C.

25 En la etapa (b), se prefiere utilizar una solución de ácido tartárico en etanol. Preferentemente, esta se añade lentamente a la solución de carnitina. En una realización preferida de la invención, el ácido tartárico se añade en la etapa (b) en un periodo de tiempo comprendido entre 10 min y 4 horas. Más preferentemente, se añade la solución de tartrato en un periodo de tiempo comprendido entre 30 minutos y 2 horas, por ejemplo, en aproximadamente 1 hora. Se prefiere que la adición se lleve a cabo continuamente, pero también se puede llevar a cabo por etapas.

30 Cuando se añade el ácido tartárico, se observa que precipitan sólidos de color blanco. Sin embargo, se ha observado que la solución se puede seguir mezclando fácilmente. Después o durante la adición del ácido tartárico, la solución se convierte de esta manera en una suspensión que comprende cristales de L-carnitina suspendidos.

35 Tal como se usa en el presente documento, el término "solución" se refiere a soluciones transparentes así como a soluciones que comprenden los sólidos precipitados (suspensiones). Tal como se usa en el presente documento, el término "precipitado" se refiere al sólido formado durante el proceso a partir de la solución, que comprende elevadas cantidades de o consiste esencialmente en cristales de tartrato de L-carnitina. De esta manera, "precipitado" se usa de manera sinónima con "cristalizado" y el "precipitado" de tartrato de carnitina es una pluralidad de cristales. Tal como se usa en el presente documento, el término "ácido tartárico" se refiere también a las mezclas de ácido tartárico y la base conjugada desprotonada, es decir, tartrato. Como el ácido tartárico es un ácido débil, se produce a menudo al menos parcialmente en la forma de la base conjugada. Cuando se refiere a la mezcla de reacción, el término "ácido tartárico" se refiere a la cantidad total de ácido tartárico y tartrato. De manera similar, el término "carnitina" se refiere también a las formas conjugadas que están al menos parcialmente desprotonadas.

45 En el proceso inventivo, se pueden añadir cristales semilla de tartrato de L-carnitina. Sin embargo, se ha encontrado que el proceso es muy eficaz sin añadir cristales semilla. De esta manera, en una realización preferida, no se añaden cristales semilla.

50 Tras combinar las soluciones de carnitina y ácido tartárico, la mezcla de reacción se puede incubar adicionalmente a una temperatura mejorada. Durante la incubación, la solución se agita preferentemente. En una realización preferida de la invención, tras la adición del ácido tartárico o de la solución de ácido tartárico en la etapa (b), el proceso comprende una etapa

55 (c) incubar la mezcla de reacción a una temperatura entre 40 °C y 69 °C.

60 Preferentemente, la mezcla de reacción se incuba a una temperatura entre 50 °C y 69 °C, lo más preferente aproximadamente 65 °C. No es necesario de acuerdo con la invención incubar la mezcla de reacción a una temperatura superior a 70 °C. Preferentemente, la incubación en la etapa (c) se lleva a cabo por ejemplo durante un periodo de tiempo entre 1 min y 2 horas, más para un periodo de tiempo entre 10 minutos y 60 minutos, por ejemplo, durante aproximadamente 30 minutos.

65 Como se ha reseñado anteriormente, el proceso inventivo se basa en el hallazgo de que el tartrato de carnitina tiene una solubilidad muy baja en etanol que comprende bajas cantidades de agua. En el proceso inventivo, el tartrato de L-carnitina se hace precipitar a una temperatura elevada. Debido a la muy baja solubilidad del tartrato de L-carnitina, no es necesario enfriar la mezcla de reacción para obtener elevados rendimientos. Sin embargo, se sugiere enfriar la mezcla de reacción antes del aislamiento de los cristales por motivos prácticos, ya que los cristales calientes tienden

a agruparse y debido a que trabar con etanol a una temperatura elevada es peligroso para los trabajadores. De esta manera, en una realización preferida de la invención, el proceso comprende tras la etapa (b) o la etapa (c) una etapa posterior

- 5 (d) reducir la temperatura.

En realizaciones preferidas, la temperatura se reduce a aproximadamente 40 °C o a temperatura ambiente. Se prefiere además reducir la temperatura a una temperatura entre 20 °C y 40 °C. Preferentemente, la solución se agita durante la etapa (d). Aunque el rendimiento será ya elevado, podría aumentarse adicionalmente durante el enfriamiento. Se prefiere de esta manera que la temperatura se reduzca lentamente para la formación adicional de cristales uniformes. Se puede llevar a cabo la reducción de la temperatura a temperatura ambiente en un periodo de tiempo comprendido entre 10 minutos y 5 horas, preferentemente entre 30 minutos y 3 horas, más preferentemente entre 1 y 2 horas. El término "temperatura ambiente" que se usa en el presente documento se refiere a una temperatura entre 20 °C y 30 °C, o entre 25 °C y 30 °C. La temperatura ambiente puede referirse de forma específica a una temperatura de aproximadamente 20 °C o 25 °C. Cuando la temperatura del entorno es superior a 25 °C, el término "temperatura ambiente" se refiere más bien a una temperatura de aproximadamente 30 °C.

En una realización específica, se consigue la reducción de la temperatura dejando enfriar la mezcla de reacción sin medios de refrigeración eléctrica o sin un refrigerante, la temperatura del cual se mantiene por debajo de la temperatura ambiente con medios de refrigeración. Dichos medios son dispositivos o medidas que consumen energía de refrigeración. De acuerdo con la invención, no es necesario enfriar la mezcla de reacción adicionalmente a una temperatura inferior a la temperatura ambiente. Específicamente, la mezcla de reacción no se enfría además preferentemente a una temperatura inferior a 15 °C, inferior a 10 °C o igual a o inferior a 0 °C. De acuerdo con la invención, se ha descubierto que cuando el tartrato de L-carnitina precipita a partir del etanol que tiene un bajo contenido de agua, el rendimiento es elevado solamente cuando la solución se enfría a temperatura ambiente. Como el enfriamiento de procesos industriales a gran escala requiere elevadas cantidades de energía, el proceso inventivo es eficaz con respecto al consumo de energía. Por el contrario, el proceso del documento CN 1167669-C, que utiliza etanol con un elevado contenido de agua en la que el tartrato de L-carnitina es soluble, requiere enfriamiento a una temperatura inferior a 10 °C para obtener un buen rendimiento del producto.

Sin embargo, de acuerdo con la invención, el proceso de enfriamiento puede estar respaldado poniendo el reactor en contacto con un líquido de enfriamiento, tal como agua o aceite. El líquido de enfriamiento puede utilizarse para transportar y almacenar el calor. El tiempo requerido para el enfriamiento del reactor a temperatura ambiente puede estar comprendido entre 30 minutos y 24 h, dependiendo del tamaño del reactor, la temperatura, las condiciones circundantes y los medios de enfriamiento, tales como agua.

En una realización preferida de la invención, el proceso comprende separar los cristales del tartrato de L-carnitina precipitados de la mezcla de reacción y secar los cristales. Los cristales pueden separarse por medios conocidos, por ejemplo, mediante filtración, preferentemente con un filtro Nutsch o mediante centrifugación. Los cristales se secan por medios conocidos. Preferentemente, los cristales se lavan antes de secarse una vez o varias veces.

En una realización preferida de la invención, el proceso comprende las etapas de

- 45 (a). proporcionar una solución de L-carnitina del 5 % al 50 % (en p/p) en etanol a una temperatura de 40 °C a 69 °C,
- (b). añadir una solución de ácido L-tartárico del 5 % al 50 % (en p/p) en etanol para obtener una mezcla de reacción, teniendo el etanol en la mezcla de reacción un contenido de agua de menos del 5 % (en p/p), donde la temperatura de la mezcla de reacción es de 40 °C a 69 °C,
- 50 (c). incubar opcionalmente la mezcla de reacción adicionalmente a una temperatura entre 40 °C a 69 °C,
- (d). reducir opcionalmente la temperatura a una temperatura entre 20 °C y 40 °C,
- 55 (e). separar los cristales de tartrato de L-carnitina de la mezcla de reacción y secar los cristales.

Las etapas se llevan a cabo en el orden (a) a (e).

En una realización preferida de la invención, el etanol se recicla y se reutiliza en el proceso. Se ha descubierto que el proceso inventivo en presencia solo de bajas cantidades de agua, o de cantidades despreciables de agua, es ventajoso para reciclar y reutilizar el disolvente. Por ejemplo, en el proceso del documento CN 1167669-C, donde se utiliza etanol al 95 % que comprende al menos un 5 % de agua, debido a los diferentes puntos de ebullición del agua y el etanol, el reciclado mediante destilación daría como resultado un destilado con un contenido de agua diferente. Cuando se reutiliza el disolvente repetidamente, no sería posible de esta manera llevar a cabo el proceso de manera uniforme debido a las variaciones de la composición. Por el contrario, cuando se utiliza etanol que tiene un bajo contenido de agua de acuerdo con la invención, son despreciables las variaciones en el disolvente tras la destilación

y el disolvente se puede reciclar y reutilizar repetidamente. No son necesarias etapas adicionales para eliminar el agua del disolvente durante el reciclado.

5 En una realización específica, el etanol es etanol no decolorado. El uso de etanol decolorado, necesario de acuerdo con el documento CN 1167669-C, no está necesariamente de acuerdo con la invención.

10 Se ha encontrado que se pueden obtener elevados rendimientos de tartrato de L-carnitina de acuerdo con la invención. Además, el contenido de la L-carnitina en la sal es relativamente elevado. Esto es ventajoso ya que se utiliza normalmente tartrato de L-carnitina para suministrar L-carnitina, mientras que el tartrato es una sustancia portadora. En una realización preferida de la invención, el rendimiento del tartrato de L-carnitina, en función de la cantidad inicial de L-carnitina, es al menos del 90 %. Más preferentemente, el rendimiento del tartrato de L-carnitina es al menos del 92 % o al menos del 95 %. Preferentemente, el contenido de L-carnitina en los cristales es al menos del 65 %, al menos un 66 % o al menos un 67 % (p/p %). El exceso enantiomérico en los cristales depende del exceso enantiomérico de la L-carnitina utilizada. Cuando se utiliza L-carnitina pura, se pueden obtener excesos enantioméricos de al menos un 99 %, preferentemente más de un 99,5 % de e/e.

20 El proceso inventivo resuelve los problemas subyacentes a la invención. El proceso es relativamente sencillo y más eficaz que los procesos convencionales con respecto al consumo de energía y al uso de reactivos y disolventes. Se puede llevar a cabo la precipitación a temperaturas relativamente bajas y no es necesario enfriar la mezcla de reacción a temperaturas inferiores a la temperatura ambiente. El rendimiento es alto y los cristales comprenden elevadas cantidades de L-carnitina. Como el disolvente comprende solo bajas cantidades de agua, se puede reciclar y reutilizar en el proceso. De esta manera, disminuye el consumo global de materias primas y de disolvente. No es necesario proporcionar L-carnitina cristalina muy pura.

25 La Figura 1 muestra la solubilidad del tartrato de L-carnitina en etanol en relación al contenido de agua del etanol.

### **Ejemplo**

#### Preparación de la solución de L-carnitina:

30 Se cargó un reactor de laboratorio de 500 ml con 123,8 g de etanol. A continuación se añadieron 41,2 g de carnitina. Se cerró el reactor y se calentó hasta 65 °C hasta la disolución de todos los sólidos. El agitador se ajustó a 500 rpm.

#### Preparación de la solución de L-tartrato:

35 En un segundo recipiente o matraz se disolvieron 8,77 g de ácido L-tartárico en 66,5 g de etanol a temperatura ambiente.

#### Precipitación:

40 En un intervalo de tiempo de 60 min o más, se alimentó la solución de ácido tartárico a la solución de carnitina. La mezcla y la temperatura del reactor se controlaron y se mantuvieron constantes.

#### Refrigeración:

45 Después de completarse la adición del ácido tartárico, se agitó la suspensión durante otros 30 min y se enfrió durante 140 minutos a 30 °C o más con un líquido de refrigeración. A 30 °C, se agitó la suspensión de nuevo durante 30 minutos o más.

#### Aislamiento del producto:

50 Se eliminaron los sólidos por filtración mediante un embudo Buchner y se lavaron con 75 g de etanol a temperatura ambiente. A continuación se secaron los sólidos a 60 °C y < 100 mbar (10 kPa).

55 Se obtuvieron aproximadamente 55 g (91,7 %) de sólido seco. El contenido de D-carnitina es  $\leq 0,1$  % (en función de la carnitina total). Los cristales comprenden 67,2 % en p/p de L-carnitina.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Un proceso para la producción de tartrato de L-carnitina, en el que el tartrato de L-carnitina se precipita a partir de una mezcla de reacción que comprende L-carnitina y ácido tartárico, disolviéndose la mezcla de reacción en etanol que tiene un contenido de agua de menos del 5 % (p/p).
2. El proceso de la reivindicación 1, que comprende las etapas de
- 10 (a) proporcionar una solución de L-carnitina en etanol, y  
(b) añadir una solución de ácido tartárico o de un tartrato en etanol, o añadir ácido tartárico o un tartrato.
3. El proceso de las reivindicaciones 1 o 2, en el que el contenido de agua del etanol en la mezcla de reacción es menor del 4,5 % (p/p) o menor del 4 % (p/p).
- 15 4. El proceso de al menos una de las reivindicaciones anteriores, en el que el ácido tartárico es ácido L-tartárico y el tartrato es L-tartrato.
5. El proceso de al menos una de las reivindicaciones 2 a 4, en el que la concentración de L-carnitina en la etapa (a) y/o la concentración de ácido tartárico en la etapa (b) y/o la concentración de L-carnitina y/o ácido tartárico en la mezcla de reacción son del 5 % al 50 % (en p/p).
- 20 6. El proceso de al menos una de las reivindicaciones anteriores, en el que la mezcla de reacción se incuba al menos temporalmente a una temperatura de entre 40 °C y 69 °C.
- 25 7. El proceso de al menos una de las reivindicaciones 2 a 6, en el que la solución de L-carnitina en la etapa (a) y/o la solución de ácido tartárico en la etapa (b) se proporcionan a una temperatura de entre 40 °C a 69 °C.
8. El proceso de al menos una de las reivindicaciones 2 a 7, donde en la etapa (b) el ácido tartárico se añade en un periodo de tiempo de entre 10 min y 4 horas.
- 30 9. El proceso de al menos una de las reivindicaciones 2 a 8, que comprende después de la etapa (b) una etapa (c) de incubar la mezcla de reacción a una temperatura de entre 40 °C y 69 °C durante un periodo de tiempo de 1 min a 2 horas.
- 35 10. El proceso de la reivindicación 9, que comprende después de la etapa (b) o después de la etapa (c) una etapa (d) de reducir la temperatura a una temperatura de entre 20 °C y 40 °C.
11. El proceso de la reivindicación 10, que comprende tras la etapa (d) una etapa de
- 40 (e) separar los cristales de tartrato de L-carnitina precipitados a partir de la mezcla de reacción y secar los cristales.
12. El proceso de al menos una de las reivindicaciones anteriores, que comprende las etapas de
- 45 (a) proporcionar una solución de L-carnitina del 5 % al 50 % (en p/p) en etanol a una temperatura de 40 °C a 69 °C,  
(b) añadir una solución de ácido L-tartárico del 5 % al 50 % (en p/p) en etanol para obtener una mezcla de reacción,  
en donde el etanol en la mezcla de reacción tiene un contenido de agua de menos del 5 % (en p/p), donde la  
50 temperatura de la mezcla de reacción es de 40 °C a 69 °C,  
(c) incubar opcionalmente la mezcla de reacción adicionalmente a una temperatura de entre 40 °C a 69 °C,  
(d) reducir opcionalmente la temperatura a una temperatura de entre 20 °C y 40 °C,  
(e) separar los cristales de L-tartrato de L-carnitina precipitados de la mezcla de reacción y secar los cristales.
- 55 13. El proceso de al menos una de las reivindicaciones anteriores, en el que el etanol se recicla y se reutiliza en el proceso.
14. El proceso de al menos una de las reivindicaciones anteriores, en el que el rendimiento del tartrato de L-carnitina basado en la cantidad inicial de L-carnitina es al menos del 95 %, y/o en el que el contenido de L-carnitina en el tartrato de L-carnitina es al menos del 65 % (en p/p).
- 60

Figura 1

