

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 579 964**

51 Int. Cl.:

A23K 10/00 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A23P 10/20 (2006.01)

A23L 33/175 (2006.01)

A23K 20/00 (2006.01)

A61K 31/205 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.12.2010 E 10790620 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.04.2016 EP 2509436**

54 Título: **Granulado de carnitina y métodos para su producción**

30 Prioridad:

11.12.2009 EP 09015339

11.12.2009 US 285805 P

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

17.08.2016

73 Titular/es:

LONZA LTD (100.0%)

Lonzastrasse

3930 Visp, CH

72 Inventor/es:

BÜCHNER, THOMAS

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 579 964 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

Granulado de carnitina y métodos para su producción

La invención se refiere a granulados de carnitina y a métodos para su producción

Antecedentes de la invención

5 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 las células vivas, se requiere para el transporte de ácidos grasos desde el citosol a la mitocondria durante la descomposición de lípidos para la generación de energía metabólica. La carnitina existe en dos estereoisómeros. La forma biológicamente activa es L-carnitina, mientras que su enantiómero D-carnitina, es biológicamente inactivo. Se puede obtener L-carnitina pura por procedimientos microbiológicos o por síntesis orgánica con etapas de purificación subsecuente.

Debido a su función del tipo de vitamina, la L-carnitina tiene un amplio espectro de aplicaciones farmacéuticas, alimentarias y cosméticas. Se sabe que la L-carnitina tiene efectos positivos en el metabolismo de la energía y el sistema cardiovascular, muscular y nervioso de seres humanos y animales. La L-carnitina también es útil para otros propósitos, por ejemplo, como nutriente para el crecimiento de levaduras y bacterias. La carnitina se puede administrar oralmente a seres humanos y animales.

La L-carnitina sólida tiene alta higroscopia. De este modo las mezclas en polvo tienen una baja estabilidad, en particular almacenabilidad, y son solo de uso limitado en la industria, especialmente en la industria alimentaria.

Se han realizado varios intentos en la técnica para superar el problema de la higroscopia. Para reducir la higroscopia, el documento EP 0434088 B1 sugiere el uso de una sal de L-carnitina con ácido L-tartárico en la preparación de comprimidos o cápsulas.

El documento US 2009/0082449 describe métodos para obtener polvos o granulados de carnitina. La carnitina se reviste sobre un soporte sólido para obtener un granulado revestido. En un primer método, se sugiere revestir el soporte sólido con una disolución acuosa de carnitina preparando una suspensión acuosa y secando por pulverización. Sin embargo, un procedimiento de secado por pulverización requiere grandes cantidades de agua en la disolución de secado por pulverización. Esto es problemático, porque el agua tiene que ser evaporada subsecuentemente, lo que requiere una gran cantidad de energía y también de tiempo. En un segundo método, se sugiere mezclar carnitina sólida con un vehículo sólido. En un tercer método, una disolución líquida de un material de partida que comprende una baja cantidad de carnitina, tal como un permeado o un producto de fermentación, se mezcla con un vehículo y se somete a un procedimiento de secado para obtener un granulado. De nuevo, se tiene que usar relativamente grandes cantidades de agua que posteriormente tienen que ser eliminadas en un procedimiento que consume tiempo y energía. Como se indica en la sección [0093], los gránulos tienden a formar partículas aglomeradas.

Un método para producir granulados revestidos con cloruro de carnitina se describe en el documento JP 08-012.569. Según este método, las disoluciones acuosas que comprenden usualmente de 30 a 60% en peso de cloruro de carnitina se mezclan con vehículos que son preferentemente vehículos de sílice. Después del secado, el producto se puede mezclar con aglomerantes orgánicos y prensar en forma de comprimidos y similares.

Sin embargo, los métodos conocidos en la técnica tienen varios inconvenientes. Al principio, la eliminación de grandes cantidades de agua de un granulado consume tiempo y energía. Además, los granulados producidos por métodos en la técnica por lo general tienen una fluidez limitada. La disminución de la fluidez con el tiempo es indicativa de la higrometría de la carnitina. La fluidez de un granulado y el mantenimiento de la fluidez durante un período de tiempo prolongado son importantes propiedades del producto. Una buena fluidez es importante para la manipulación de un granulado, por ejemplo, cuando se envasa y dosifica el granulado. Los granulados de baja fluidez tienden a adherirse a superficies, tales como las superficies interiores de los recipientes y dispositivos. Esto es problemático cuando un granulado se envasa y dosifica por medio de dispositivos mecánicos. Aún más, la higroscopia es problemática cuando la carnitina o un granulado de carnitina se mezclan con otros componentes, como por ejemplo en productos de pienso para animales. En los productos alimentarios, productos de pienso o aditivos alimentarios y de pienso, la carnitina se mezcla a menudo con otros nutrientes u otros aditivos alimentarios o de pienso. Debido a la higroscopia de la carnitina, se observa en tales mezclas una reducida fluidez y aglomeración.

Problema subyacente de la invención

50 El problema subyacente de la invención es proporcionar un granulado de carnitina y métodos para la producción de un granulado de carnitina, que superen los problemas antes mencionados.

Específicamente, la invención proporcionará un método simple y conveniente para obtener granulados de carnitina. El método requerirá un bajo número de etapas de procedimiento, bajas cantidades de energía, y se llevará a cabo durante un período de tiempo relativamente corto. Las etapas de energía intensa como el secado por pulverización y el secado a altas temperaturas durante tiempos prolongados se deberán evitar.

Un problema adicional subyacente de la invención es proporcionar una carnitina que tiene una baja higroscopia y alta fluidez. La carnitina será almacenable durante periodos de tiempo prolongados sin deterioro esencial del material. Específicamente, la aglomeración de la carnitina se reducirá o inhibirá incluso durante periodos de tiempo prolongados. Además, también mezclas de la carnitina con otros componentes, por ejemplo, en un producto de pienso, tendrán la deseada alta fluidez y baja tendencia a la aglomeración. Sería beneficioso si la carnitina o las formulaciones de carnitina se pudieran almacenar durante un período más largo de tiempo sin usar envasado especial de elevado coste para limitar o evitar la aglomeración.

Otro problema subyacente de la invención es proporcionar granulados de carnitina que tienen un tamaño de partícula relativamente grande. Esto es ventajoso, porque en general un tamaño de partícula más grande mejora la fluidez.

Otro problema subyacente de la invención es proporcionar un procedimiento para preparar un granulado de carnitina, en el que se evita la formación de polvo de los productos de partida o productos intermedios.

Descripción de la invención

Sorprendentemente, el problema subyacente de la invención se resuelve mediante los métodos, granulados de carnitina y usos según las reivindicaciones. Se describen realizaciones adicionales de la invención en toda la descripción.

El objeto de la invención es un método para la producción de un granulado carnitina, que comprende las etapas de

(a) proporcionar una disolución acuosa que comprende por lo menos 65% (peso/peso) de carnitina,

(b) proporcionar un vehículo en partículas que comprende sílice, teniendo el vehículo un tamaño medio de partícula de más de 150 μm , y

(c) mezclar la disolución acuosa y el vehículo.

La carnitina es un ion híbrido, que comprende un grupo carboxilo y un grupo amonio cuaternario. La disolución que comprende carnitina en la etapa (a) es generalmente obtenible disolviendo carnitina o una de sus sales en agua. La carnitina usada para preparar la disolución en la etapa (a) es preferentemente la carnitina de ion híbrido. Sin embargo, también es posible usar una sal de carnitina para la preparación de la disolución, tal como una sal cloruro, sulfato o nitrato. La carnitina usada en la etapa (a) para proporcionar la disolución acuosa no es preferentemente una sal de una carnitina con un anión ópticamente activo. Según la invención, una higroscopia baja es obtenible sin proporcionar carnitina en forma de una sal compleja, por ejemplo, una sal orgánica, especialmente una que comprende más de 3 átomos de carbono, tal como un tartrato o citrato.

La disolución acuosa en la etapa (a) comprende por lo menos 65% (peso/peso), preferentemente más de 70%, más de 75% o más de 76,5% (peso/peso) de L-carnitina. En realizaciones preferidas, la disolución está cerca de la saturación o de una disolución saturada o una disolución sobresaturada. Preferentemente, la disolución es una disolución transparente.

En general, las disoluciones acuosas que comprenden tales altos niveles de L-carnitina son obtenibles a mayor temperatura. En una realización preferida de la invención, la temperatura de la disolución acuosa es de por lo menos 60°C, preferentemente por lo menos 70°C o por lo menos 75°C. Preferentemente, la temperatura está entre 60 y 90°C, más preferentemente entre 75 y 85°C. Se encontró que el ajuste de tal temperatura mejorada también es ventajoso, porque se apoya la formación de gránulos estables en la etapa (c). Esto podría ser debido a la viscosidad reducida de la disolución calentada. De este modo después de preparar la disolución acuosa en la etapa (a) a una temperatura mejorada, se prefiere mezclar la disolución con el vehículo en la etapa (c) a la misma o esencialmente la misma temperatura, o sin enfriar la disolución entre medias.

Por ejemplo, la disolución en la etapa (a) se obtiene proporcionando de 15 a 35% (peso/peso) de agua en un recipiente, añadiendo de 65 a 85% (peso/peso) de carnitina o una de sus sales y agitando a temperatura elevada hasta que la carnitina se disuelve mientras se reduce la viscosidad de la disolución.

En una realización preferida, la disolución acuosa en la etapa (a) consiste esencialmente en agua y carnitina. Pueden estar presentes impurezas, por ejemplo, subproductos del procedimiento de producción. En base a la cantidad total de sólidos en la disolución acuosa, el nivel de sólidos no-carnitina puede estar por debajo de 5%, por debajo de 2% o por debajo de 1% (peso/peso). En otra realización de la invención, la carnitina se usa en combinación con por lo menos otro componente soluble. Por ejemplo, se pueden incluir agentes activos adicionales, dependiendo del uso del producto final. En un producto alimentario, podrían estar incluidos otros nutrientes, por ejemplo, vitaminas, aminoácidos, minerales dietéticos, por ejemplo, picolinato de cromo. Además o alternativamente, se pueden incluir agentes auxiliares, por ejemplo, aquellos que mejoran la estabilidad o la manipulación del granulado.

La disolución acuosa en la etapa (a) debe tener una viscosidad tal que puede ser vertida o pulverizada con aparatos

comunes. En una realización preferida de la invención, la viscosidad de la disolución de carnitina de la etapa (a) es de entre 0,5 y 150 mPas, más preferentemente entre 0,8 y 50 mPas, medida a 70°C, o a la temperatura a la que se prepara la disolución (a).

5 Según la invención, el diámetro medio de partícula del vehículo en partículas está por encima de 150 μm , preferentemente por encima de 180 μm , por encima de 200 μm o por encima de 220 μm . Sorprendentemente, se encontró que los granulados estables, que tienen una alta fluidez y baja higroscopia, son obtenibles cuando se usan vehículos con grandes diámetros de partícula en el procedimiento específico de la invención. En una realización preferida de la invención, el diámetro medio de partícula (d50) del vehículo está entre 150 y 1000 μm , más preferentemente entre 180 y 800 μm , o entre 220 y 500 μm . En una realización preferida específica, se encontró que un tamaño óptimo de vehículo, especialmente para un producto alimentario o aditivo alimentario, está entre alrededor de 200 y alrededor de 300 μm . El diámetro medio de partícula (d50 micras) se puede determinar según la norma ISO 13320:2009. Por el método de la invención, se pueden usar también vehículos que tienen diámetros medios de partícula por encima de 1000 μm , pero tales productos son generalmente menos aplicables en aplicaciones farmacéuticas, alimentarias o de pienso.

15 En una realización preferida, la relación de la carnitina seca a vehículo usada como compuesto de partida en el método de la invención es preferentemente de entre 0,5:1 y 5:1 o entre 1:1 y 2,5:1, más preferentemente entre 1,3:1 y 2:1 (peso/peso).

20 En una realización preferida de la invención, la superficie BET del vehículo es de entre 100 y 1000 m^2/g , más preferentemente entre 150 y 600 m^2/g , o entre 200 y 500 m^2/g como se determina por la norma ISO 5794-1. La superficie BET se refiere a la superficie específica de las partículas. En general las partículas que tienen una alta superficie BET (m^2/g) absorben mayores cantidades de agua.

25 El vehículo usado según la invención comprende sílice. En una realización preferida, el vehículo es un vehículo de sílice microgranulada. La sílice microgranulada se conoce en la técnica y está disponible comercialmente. Dependiendo del procedimiento de producción, las partículas son por lo general más o menos esféricas. Según la invención, los vehículos deberán ser capaces de absorber por lo menos una cierta cantidad de agua. Tales vehículos están disponibles comercialmente, por ejemplo, con la marca comercial Tixosil de Rhodia o con la marca comercial SIPERNAT de Evonik Industries. Por ejemplo, los vehículos de sílice útiles según la invención son Tixosil 68, Tixosil 38X y SIPERNAT 2200, teniendo cada uno un tamaño medio de partícula por encima de 150 μm . Preferentemente, el vehículo de sílice consiste esencialmente en SiO_2 . Puede comprender cantidades minoritarias de impurezas debidas a aniones y cationes, tales como sulfato y sodio, u otros óxidos metálicos, tales como óxido de hierro. Usualmente, el contenido de SiO_2 de las partículas está por encima de 95 o por encima de 98% en peso. En otra realización de la invención, el vehículo comprende sílice en combinación con por lo menos otro óxido metálico, por ejemplo, alúmina. En estos materiales de vehículo, el contenido de sílice puede estar por encima de 10%, por encima de 50% o por encima de 80% (peso/peso).

35 En una realización preferida de la invención, en la etapa (c) la disolución acuosa se alimenta a un mezclador que contiene el vehículo, mientras se agita el mezclador. El mezclador puede ser un dispositivo común, tal como un mezclador vertical, mezclador de tornillo vertical, mezclador de paletas, mezclador horizontal o mezclador esférico. La disolución acuosa se puede alimentar a la mezcla, por ejemplo, por medio de una boquilla de pulverización o un simple tubo abierto. Se prefiere que la alimentación de la disolución acuosa al mezclador se extienda durante un cierto intervalo de tiempo para asegurar que la disolución se absorbe uniformemente por el vehículo. Por ejemplo, la alimentación de la disolución acuosa se puede llevar a cabo durante un período de 20 minutos a 3 horas, preferentemente entre 30 minutos y 2 horas. En general, la velocidad de alimentación se debe ajustar de tal manera que la disolución pueda ser absorbida efectivamente por el vehículo para obtener un revestimiento uniforme. Durante la etapa (c), la disolución acuosa se mantiene preferentemente a una temperatura mejorada. Preferentemente, la temperatura o intervalo de temperatura se selecciona como en la etapa (a). Además, el mezclador se puede calentar. El procedimiento global se puede llevar a cabo en forma de un procedimiento discontinuo o de un procedimiento continuo.

50 En una realización preferida de la invención, se añade un agente antiaglomerante. Los agentes antiaglomerantes son aditivos que impiden que una composición se aglomere y forme de este modo aglomerados o un sólido continuo. Preferentemente, se selecciona un agente antiaglomerante que es aceptable para el consumo oral, según sea necesario en los productos alimentarios o farmacéuticos. Es especialmente preferido un agente antiaglomerante basado en dióxido de silicio. Para evitar una interacción del agente antiaglomerante con la disolución acuosa y el producto, se prefiere que el agente antiaglomerante sea hidrófobo y repelente del agua. En una realización preferida de la invención, el agente antiaglomerante son partículas de sílice hidrofobizada. Preferentemente, el agente antiaglomerante es un granulado de sílice hidrofobizada, por ejemplo, con un tamaño medio de partícula por debajo de 50 μm , por debajo de 30 μm o por debajo de 20 μm (d50 como se mide por la norma ISO 13320-1). Tales productos son conocidos en la técnica y están disponibles comercialmente, por ejemplo, con el nombre comercial SIPERNAT D17 o SIPERNAT 22 de Evonik Industries. En una realización preferida, la cantidad de agente antiaglomerante añadida es de 0,5 a 10%, más preferentemente de 1 a 5% (peso/peso), basado en la cantidad total de vehículo. Preferentemente, en el método de producción de la invención se añade el agente antiaglomerante después de la etapa (c), es decir, después de que la disolución acuosa y el vehículo se mezclaron, o por lo menos

después de la adición de por lo menos una porción importante de la disolución acuosa. Se encontró que el agente antiaglomerante mejora la fluidez del granulado adicionalmente.

5 Sorprendentemente, se encontró que la fluidez del producto final se puede mejorar aún más cuando se interrumpe la alimentación de la disolución acuosa mientras se agita continuamente la mezcla durante un tiempo determinado. En una realización preferida de la invención, en la etapa (c) la disolución acuosa se alimenta al mezclador durante por lo menos dos intervalos de tiempo, entre los que la alimentación se interrumpe mientras se agita continuamente la mezcla. Preferentemente, la disolución acuosa se alimenta a la mezcla durante dos intervalos de tiempo. Cada intervalo puede tener una duración de entre 5 minutos y 40 minutos, preferentemente entre 10 minutos y 30 minutos. Preferentemente, durante el primer intervalo se añade del 40 al 90%, más preferentemente del 50 al 80% de la disolución acuosa. En el segundo intervalo, se añade la disolución acuosa restante. La duración de la interrupción intermedia puede ser de entre 5 y 40 minutos, o entre 10 y 30 minutos. La duración de la interrupción debe ser suficiente para que la disolución de carnitina sea absorbida, o esencialmente absorbida, por el vehículo. Después de añadir toda la disolución acuosa, se prefiere que la mezcla se agite adicionalmente durante un cierto tiempo, por ejemplo, durante por lo menos dos minutos, preferentemente durante 3 a 20 minutos.

15 La duración de los intervalos de tiempo, la cantidad de disolución acuosa añadida durante cada intervalo, la cantidad de vehículo y la velocidad del mezclador están relacionados entre sí y se ajustan de tal manera que la disolución se absorbe uniformemente por el vehículo.

En una realización preferida de la invención, la etapa (c) comprende las etapas de

- (c1) alimentar una primera porción de la disolución acuosa al mezclador,
 - 20 (c2) agitar la mezcla durante por lo menos 3 minutos, mientras no se alimenta disolución acuosa al mezclador,
 - (c3) alimentar una segunda porción de la disolución acuosa al mezclador,
 - (c4) agitar la mezcla durante por lo menos 3 minutos, mientras no se alimenta disolución acuosa al mezclador,
- en la que opcionalmente, se añade un agente antiaglomerante después de la etapa (c3) o después de o durante la etapa (c4),
- 25 en la que el mezclador se agita durante las etapas (c1) a (c4).

El granulado de carnitina se puede someter a subsecuentes etapas de procesado, tales como tamizado, si se desea.

El objetivo de la invención es también un granulado de carnitina, obtenible por un método de la invención. El granulado de carnitina es estable y de baja higroscopia.

30 Otro objetivo de la invención es un granulado de carnitina, en el que los gránulos esencialmente consisten en un vehículo de sílice revestido con carnitina. Preferentemente, los gránulos tienen un tamaño medio de partícula de más de 160 μm , o más de 200 μm . Por ejemplo, el tamaño medio de gránulo puede ser de entre 200 y 700 μm , o entre 220 y 400 μm . El granulado de la invención puede comprender por lo menos 5% o por lo menos 10% (peso/peso) de carnitina. En una realización preferida de la invención, los gránulos de carnitina comprenden o esencialmente consisten en entre 30 y 95% (peso/peso) de vehículo de sílice y entre 70 y 5% (peso/peso) de carnitina, basado en la cantidad total de sólidos. Los gránulos de carnitina pueden comprender menos de 10%, menos de 5% o menos de 2% (peso/peso) de otros componentes, por ejemplo, debido a la presencia de impurezas.

40 En una realización preferida, el granulado comprende principalmente partículas de vehículo individuales con un revestimiento de carnitina. Los gránulos no son esencialmente aglomerados de partículas de vehículo revestidas. Esto asegura la uniformidad y alta fluidez del granulado de la invención. En esta realización, el granulado es de este modo diferente del granulado descrito en la sección [0093] del documento US 2009/0082449, cuyas partículas son aglomerados de partículas de vehículo revestidas.

En una realización preferida de la invención, la higroscopia del granulado es baja. La higroscopia se puede determinar por el método de la norma ISO 12571:2000.

45 El granulado de la invención tiene una buena fluidez. Preferentemente, el granulado tiene un ángulo de reposo por debajo de 45°, más preferentemente por debajo de 40° o por debajo de 35°. El ángulo de reposo se puede determinar por el método de la norma DIN ISO 4324.

En una realización preferida de la invención, la carnitina es L-carnitina pura o esencialmente pura. Pueden estar presentes pequeñas cantidades de D-carnitina debido a impurezas. En una realización menos preferida, la carnitina puede ser un racemato o D-carnitina.

50 Otro objetivo de la invención es el uso de un granulado de carnitina de la invención en una composición alimentaria, farmacéutica o cosmética. Tal como se usa aquí, el término "alimento" se refiere a cualquier alimento o pienso para seres humanos y animales. El granulado de carnitina se puede administrar a seres humanos o a animales, por

ejemplo, ganado vacuno, caballos, cerdos, aves de corral, peces o animales domésticos, tales como gatos y perros.

El granulado de carnitina se puede mezclar con compuestos de adición. Estos compuestos adicionales pueden ser sustancias que son apropiadas como ingredientes alimentarios o aditivos alimentarios. En el contexto de la presente invención la expresión "ingrediente alimentario" quiere decir una única sustancia o una mezcla de sustancias que opcionalmente puede contener uno o más aditivos y que sirve para la nutrición de seres humanos y puede ser consumido por seres humanos o animales en un estado sin procesar, procesado y/o formulado. Un "aditivo alimentario" es una sustancia que se añade a un producto comestible para alterar ciertas características de este producto comestible tal como el aspecto, constitución, consistencia, sabor, olor, capacidad de almacenamiento, trabajabilidad, etc., o por razones fisiológicas o nutricionales. Los ejemplos de aditivos alimentarios incluyen, sin estar restringidos a, edulcorantes, agentes de carga, agentes saborizantes, agentes acidificantes, agentes conservantes, materia mineral, vitaminas, aminoácidos, antioxidantes, enzimas, pigmentos, agentes emulsionantes, y agentes que mejoran la compactación.

Los compuestos adicionales pueden ser también sustancias o mezclas de sustancias que se usan convencionalmente para la preparación de una composición farmacéutica, sin ser ellos mismos ingredientes o agentes activos. Una "composición farmacéutica" es una sustancia o formulación que tras la aplicación en o dentro de un cuerpo animal o humano puede curar o sanar y/o aliviar y/o prevenir cierto estado, enfermedad, sufrimiento o lesión o que puede restaurar ciertas funciones de un tejido u órgano del cuerpo a la normalidad. Las sustancias que se usan comúnmente para la preparación de composiciones farmacéuticas y que ellas mismas no son agentes activos incluyen, sin estar restringidas a, excipientes, lubricantes, agentes saborizantes, desintegrantes, y agentes aglomerantes.

El granulado de carnitina la invención y el método de la invención resuelven los problemas mencionados anteriormente. El método de la invención permite la preparación de un granulado de carnitina de una manera relativamente simple. El método de la invención se puede llevar a cabo consumiendo bajas cantidades de energía y en un corto período de tiempo, aplicando equipo estándar simple.

En el método de la invención, el procedimiento, la disolución y el vehículo se pueden ajustar, de tal modo que el agua usada es absorbida esencialmente por los gránulos. De este modo, no es necesaria una etapa de secado que consume energía, tal como una etapa de secado por pulverización. Preferentemente, el método de la invención no comprende una etapa de secado por pulverización. Además, no es necesario secar el vehículo revestido a temperaturas mejoradas y/o durante un tiempo prolongado. En contraste, cuando se mezcla una disolución acuosa que comprende una alta concentración de carnitina a una temperatura elevada con un vehículo según la invención, es posible obtener un granulado de carnitina sin las subsecuentes etapas de calentamiento y secado. No se aplican temperaturas de secado por encima de 30°C o por encima de 50°C y/o tiempos de secado por encima de 10 o por encima de 30 minutos. Tal como se usa aquí, "seco" quiere decir que los gránulos no están esencialmente mojados o humedecidos en la superficie. Sin embargo, usualmente tienen un contenido de agua interna, porque una porción del agua usada en el procedimiento de revestimiento se adsorbe dentro del núcleo de las partículas.

Por el procedimiento de la invención, se obtiene un granulado de carnitina con propiedades altamente ventajosas. Sorprendentemente, el granulado de carnitina tiene una baja higrometría y sigue siendo fluido durante extensos períodos de tiempo de almacenamiento. Incluso cuando se almacena el granulado durante alrededor de 3 meses, la fluidez no se ve afectada negativamente. Es obtenible un granulado de carnitina que tiene un alto tamaño medio de partícula, lo que mejora la fluidez.

Según la invención, no es necesario introducir aditivos de mejora de la estabilidad, tales como aglomerantes orgánicos, en los revestimientos de gránulos. En una realización preferida, el granulado de carnitina de la invención consiste esencialmente en la carnitina, el vehículo y el agente antiaglomerante, que está preferentemente basado en sílice.

Ejemplo de trabajo

Preparación de disolución acuosa de carnitina

10,5 kg de agua se alimentan a un recipiente agitado.

34,2 kg de carnitina seca (levocarnitina) se añaden al recipiente.

El recipiente se calienta hasta 80°C y se agita hasta que los sólidos se han disuelto completamente.

Preparación de sílice microgranulada

23 kg de sílice microgranulada (Tixosil 68, Rhodia) se alimentan a un mezclador (por ejemplo, de tipo Nauta o un mezclador de paletas horizontal). Se enciende el mezclador.

Alimentación de la disolución acuosa de carnitina y mezcla

La disolución carnitina se alimentará a de 75 a 80°C en el mezclador en funcionamiento vía una boquilla de

ES 2 579 964 T3

pulverización o tubo/tubería abierta.

En la primera etapa de alimentación aprox.

2/3 de la disolución acuosa se alimentan al mezclador en 20 minutos o más.

5 Después de la terminación de la primera etapa de alimentación la sílice/carnitina/agua se mezcla durante 15 min sin la alimentación de la disolución de carnitina/agua.

En la segunda etapa de alimentación el resto de la disolución acuosa se alimenta al mezclador en 10 minutos o más.

684 g de un agente antiaglomerante (sílice) se añaden de una vez.

Después de otros 7 minutos de tiempo de mezcla se descarga el producto.

67 kg de carnitina granulada se obtienen.

10 Se obtuvo un granulado con buena fluidez y baja higroscopicidad. El diámetro de partícula medio d_{50} era de alrededor de 262 μm . El diámetro medio de partícula (d_{50} μm) se determinó según la ISO 13320:2009.

Se determinó que el ángulo de reposo del granulado era 34,5°, en comparación con 53,3° de una formulación de pienso disponible comercialmente. El ángulo de reposo se determinó por el método de la norma DIN ISO 4324.

15 Se determinó que el índice de Hausner era 1,18 (que indica flujo libre), en comparación con 1,41 (que indica no flujo) de una formulación de pienso disponible comercialmente. El índice de Hausner se determinó según la norma DIN 53194

REIVINDICACIONES

1. Un método para la producción de un granulado de carnitina, que comprende las etapas de
 - (a) proporcionar una disolución acuosa que comprende por lo menos 65% (peso/peso) de carnitina,
 - 5 (b) proporcionar un vehículo en partículas que comprende sílice, teniendo el vehículo un tamaño medio de partícula de más de 150 μm , y
 - (c) mezclar la disolución acuosa y el vehículo.

por lo que se excluye una etapa de secado.
2. El método de la reivindicación 1, en el que la temperatura de la disolución acuosa está por encima de 60°C.
- 10 3. El método de por lo menos una de las reivindicaciones precedentes, en el que la viscosidad de la disolución de carnitina en la etapa (a) está entre 0,5 y 150 mPas.
4. El método de por lo menos una de las reivindicaciones precedentes, en el que el diámetro medio de partícula del vehículo está entre 150 y 500 μm .
- 15 5. El método de por lo menos una de las reivindicaciones precedentes, en el que la superficie BET del vehículo está entre 100 y 1.000 m^2/g .
6. El método de por lo menos una de las reivindicaciones precedentes, en el que en la etapa (c) la disolución acuosa se alimenta al mezclador que contiene el vehículo mientras se agita el mezclador.
7. El método de por lo menos una de las reivindicaciones precedentes, en el que se añade un agente antiaglomerante.
- 20 8. El método de por lo menos una de las reivindicaciones precedentes, en el que el agente antiaglomerante es partículas de sílice hidrofobizada.
9. El método de por lo menos una de las reivindicaciones 6 a 8, en el que en la etapa (c) la disolución acuosa se alimenta al mezclador durante por lo menos dos intervalos de tiempo, entre los que se interrumpe la alimentación mientras se agita la mezcla.
- 25 10. El método de por lo menos una de las reivindicaciones precedentes, en el que la etapa (c) comprende las etapas de
 - (c1) alimentar una primera porción de la disolución acuosa al mezclador,
 - (c2) agitar la mezcla durante por lo menos 3 minutos, mientras no se alimenta disolución acuosa al mezclador,
 - 30 (c3) alimentar una segunda porción de la disolución acuosa al mezclador,
 - (c4) agitar la mezcla durante por lo menos 3 minutos, mientras no se alimenta disolución acuosa al mezclador,

en el que se añade un agente antiaglomerante durante o después de la etapa (c3) o (c4),
en el que el mezclador se agita durante las etapas (c1) a (c4).
- 35 11. Un granulado de carnitina, obtenible por un método de cualquiera de las reivindicaciones precedentes.
12. Un granulado de carnitina de la reivindicación 11 que tiene un tamaño medio de partícula de más de 150 μm , en el que los gránulos esencialmente consisten en un vehículo de sílice revestido con carnitina, en el que el granulado opcionalmente comprende un agente antiaglomerante.
- 40 13. El granulado de carnitina de la reivindicación 11 o 12, en el que los gránulos de carnitina comprenden de 30 a 95% (peso/peso) de vehículo de sílice y de 70 a 5% (peso/peso) de carnitina, basado en la cantidad total de sólidos.
14. El método o granulado de carnitina de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la carnitina es L-carnitina.
- 45 15. El uso de un granulado de carnitina de cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14 en una composición alimentaria o de pienso, una composición farmacéutica o una composición cosmética.