(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 668 771**

(51) Int. Cl.:

C07C 227/34 (2006.01)
C07C 227/42 (2006.01)
C07C 229/22 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.11.2010 PCT/EP2010/006901**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **26.05.2011 WO11060903**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.11.2010 E 10782190 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.02.2018 EP 2501673**

(54) Título: **Métodos para la producción de L-carnitina**

(30) Prioridad:

18.11.2009 EP 09014403
18.11.2009 US 262367 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.05.2018

(73) Titular/es:

LONZA LTD. (100.0%)
Münchensteinerstrasse 38
4052 Basel, CH

(72) Inventor/es:

PARADIES, GESA y
BÜCHNER, THOMAS

(74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 668 771 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

Métodos para la producción de L-carnitina

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

Antecedentes de la invención

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 del citosol a la mitocondria durante la rotura de lípidos para la generación de energía metabólica. Se usa como un complemento nutricional.

La carnitina existe en dos estereoisómeros. La forma biológicamente activa es la L-carnitina, mientras que su enantiómero, la D-carnitina, es biológicamente inactiva. Cuando se produce L-carnitina en un procedimiento industrial, es deseable producir la forma L biológicamente activa con alta pureza. La L-carnitina muy pura se puede obtener por procedimientos microbiológicos. El documento EP 0195944 describe un procedimiento microbiológico, en el que se produce L-carnitina a partir de crotonobetaína y butirobetaína en un biorreactor con la ayuda de microorganismos específicos. Se obtiene una mezcla de la L-carnitina enantioméricamente pura con butirobetaína. Con el fin de eliminar la butirobetaína, el producto final se recristaliza en metanol e isobutanol.

Otro procedimiento microbiológico para obtener L-carnitina esencialmente pura se describe en el documento DD 296702. La disolución de cultivo se empobrece en L-carnitina por electrodiálisis y recristalización de la L-carnitina. En dichos procedimientos microbiológicos, esencialmente no se produce D-carnitina y por lo tanto no es necesaria una etapa de separación de enantiómeros. Se aplica una recristalización de L-carnitina en disolventes para separar otras sustancias.

La obtención de L-carnitina muy pura es más complicada cuando se usa un procedimiento no microbiológico o no enzimático. Mediante síntesis orgánica, normalmente se obtiene una mezcla de D y L-carnitina. Con el fin de obtener la L-carnitina pura, el documento DE 689 01 889 T2 sugiere aplicar un complejo de rutenio-fosfina en una hidrogenación asimétrica estereoselectiva. Dichos complejos son relativamente complicados y caros y por lo tanto no son aplicables para la preparación de grandes cantidades de L-carnitina en un procedimiento industrial.

Por lo tanto, se han desarrollado métodos para aislar la L-carnitina de una mezcla de L y D-carnitina. En general, los métodos se basan en la conversión de la carnitina en una sal con un ácido ópticamente activo y separación de la L y D-carnitina debido a diferentes propiedades físicas, tales como la solubilidad.

En relación con esto, el documento DD 93 347 describe un método para separar D y L-carnitina en presencia de ácido canfórico, ácido dibenzoil-tartárico o sus combinaciones, de disoluciones alcohólicas. La D-carnitina se separa da la L-carnitina debido a la diferente solubilidad de las sales.

El documento DE 35 36 093 describe un método para la preparación de L-carnitina a partir de una mezcla racémica, en el que la D y L-carnitina se convierten en sales ópticamente activas con ácido dibenzoil-L-tartárico seguido de una cristalización fraccionada.

El documento WO 2006/028068 A1 describe un método para producir L-carnitina muy pura a partir de cristales de L-carnitina bruta por recristalización.

Sin embargo, los métodos en los que la carnitina se convierte en una sal o ácido ópticamente activos son relativamente complicados, porque comprenden las etapas de añadir un agente de separación y eliminarlo después del procedimiento de separación. Esto hace que el procedimiento global sea eficaz en tiempo y trabajo de forma relativa.

Problema subyacente de la invención

El problema subyacente de la invención es proporcionar un procedimiento para la producción de L-carnitina, que supere los problemas mencionados antes.

El procedimiento debe ser aplicable para producir L-carnitina muy pura a partir de una mezcla enantiomérica que comprende L y D-carnitina. La pureza enantiomérica aumentará de esta forma significativamente y el rendimiento será alto.

El método se llevará a cabo de una forma sencilla. Específicamente, se evitará el uso de compuestos adicionales, tales como agentes auxiliares ópticamente activos, que deben eliminarse después. Además, el número de etapas del procedimiento será relativamente bajo y el procedimiento no requerirá aparatos complicados. En general, el procedimiento será eficaz en coste y trabajo.

Descripción de la invención

Sorprendentemente, el problema subyacente de la invención se resuelve por el método según las reivindicaciones. Se describen realizaciones de la invención adicionales a lo largo de la descripción.

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

(a) proporcionar una disolución que comprende al menos 5% (p/p) de carnitina en un primer disolvente, en donde la carnitina es una mezcla de D y L-carnitina,

(b) opcionalmente sembrar la disolución con cristales de L-carnitina,

(c) añadir un segundo disolvente, en el que la L-carnitina no es soluble o tiene una solubilidad baja,

(d) aislar cristales que comprenden L-carnitina.

La carnitina es un ion híbrido, que comprende un grupo carboxi y un grupo amonio cuaternario. La carnitina usada en la etapa (a) preferiblemente es esta carnitina de ion híbrido. Sin embargo, también se puede usar una sal, tal como una sal de cloruro, sulfato o nitrato. La carnitina usada en la etapa (a) preferiblemente no es una sal de una carnitina con un anión ópticamente activo.

Mediante los métodos de la invención, la L-carnitina se obtiene con mayor pureza. Por lo tanto, el método de la invención también es un método de purificación de L-carnitina, o un método para obtener L-carnitina muy pura, o un método para aumentar el exceso enantiomérico de la L-carnitina.

De acuerdo con la invención, la L-carnitina cristalina se obtiene de una disolución que comprende D y L-carnitina. En una realización preferida, la disolución en la etapa (a) consiste esencialmente en el disolvente y carnitina. En el método de la invención, se mejora el exceso enantiomérico (e.e.) de la L-carnitina. Preferiblemente, el exceso enantiomérico se mejora en más de 1% o más de 2%. El aumento del exceso enantiomérico depende del exceso enantiomérico en la disolución inicial en la etapa (a). El exceso enantiomérico (e.e.) se define como la diferencia absoluta entre las fracciones molares de cada enantiómero en porcentaje. Como un ejemplo, una muestra con 90% del isómero L y 10% del isómero D tiene un exceso enantiomérico de 80% del isómero L.

En la etapa (a) la carnitina comprende más de 80%, 90%, 95% o 98% (e.e.) de L-carnitina. Preferiblemente, la L-carnitina aislada en la etapa (d) comprende más de 90%, 98%, 99% o 99,5% (e.e.) de L-carnitina. Preferiblemente, cuando se usa una disolución en la etapa (a) que comprende más de 95% (e.e.) de L-carnitina, en la etapa (d) se obtienen cristales que comprende más de 99% (e.e.) de L-carnitina. El primer disolvente se selecciona del grupo que consiste en etanol, metanol, agua, acetonitrilo y sus mezclas. El disolvente es un buen disolvente para la carnitina. Esto significa que la solubilidad de la carnitina a temperatura ambiente es al menos 5%, preferiblemente al menos 10% o al menos 20% (p/p). Preferiblemente, el primer disolvente es etanol. En realizaciones específicas, el primer disolvente puede comprender hasta 0,5%, hasta 2% o hasta 5% (p/p) de agua. Por lo tanto, el disolvente puede ser de calidad técnica.

En una realización preferida, la disolución en la etapa (a) es una disolución saturada o una disolución sobresaturada. También se prefiere que la disolución esté cerca de la saturación, lo que significa que la concentración de carnitina es más de 80% o por encima de 90% de la concentración de saturación. En una realización preferida de la invención, la concentración de la carnitina total en el primer disolvente es de 5 a 75%. En etanol, la concentración preferiblemente es de 10 a 50% o de 15 a 40% (p/p). En metanol, la concentración preferiblemente es de 20 a 70% (p/p).

Preferiblemente, la carnitina disuelta en la disolución de la etapa (a) es carnitina pura o muy pura. En esta realización, la disolución en la etapa (a) comprende solo cantidades minoritarias de sustancias adicionales. Basado en la cantidad total de carnitina (D y L) en la disolución, la cantidad de sustancias adicionales puede estar por debajo de 0,5, por debajo de 1 o por debajo de 2% (p/p). En otra realización, la carnitina disuelta en la disolución en la etapa (a) comprende una determinada cantidad de productos secundarios u otros compuestos, tales como compuestos de partida del procedimiento de producción. En esta realización, la disolución en la etapa (a) puede comprender hasta 5%, hasta 10% o hasta 15% (p/p) de otros compuestos, basado en la cantidad total de carnitina. Por ejemplo, una carnitina sintética puede comprender menos de 1% (p/p) de ácido hidroxicrotónico.

En una realización preferida, la disolución en la etapa (a) está esencialmente exenta de agua. Esto significa que la carnitina y el disolvente deben estar esencialmente exentos de agua o comprender tan poca agua como sea posible. Se encontró que el método es más eficaz cuando está presente solo una pequeña cantidad de agua. Preferiblemente, el contenido de agua general en la disolución (a) es inferior a 2%, inferior a 1% o inferior a 0,5% (p/p). La etapa (a) comprende calentar la disolución, preferiblemente hasta que se disuelva toda la carnitina, a una temperatura superior a 40ºC o superior a 50ºC. Opcionalmente, la carnitina sólida residual y/o los sólidos residuales se pueden separar posteriormente, por ejemplo, por filtración. En la etapa (a) la temperatura se puede ajustar de 40 a 80ºC o de 50 a 75ºC. La temperatura se selecciona dependiendo del disolvente. Cuando se usa etanol, se prefiere una temperatura entre 50 y 75ºC, por ejemplo, aproximadamente 65ºC.

En la etapa (b), la disolución de la etapa (a) se puede sembrar con cristales de L-carnitina. Preferiblemente, la disolución que se siembra es una disolución saturada o sobresaturada. Una disolución sobresaturada se puede obtener cuando se prepara en la etapa (a) una disolución saturada a temperatura elevada y enfriando la disolución saturada lentamente, de modo que no se produce precipitación o cristalización de la carnitina.

Mediante la siembra de la disolución con cristales de L-carnitina e incubación, se induce el crecimiento de los cristales. Por lo tanto, cuando está comprendida en el procedimiento de la invención una etapa (b) de siembra, el tamaño medio de los cristales finalmente obtenidos es mayor. Sin embargo, los cristales de carnitina que tienen alta pureza con un rendimiento alto, también se pueden obtener sin añadir cristales de siembra en una etapa de siembra (b). Los cristales consisten esencialmente en L-carnitina o están enriquecidos en L-carnitina. Solo son necesarias cantidades pequeñas de cristales de siembra para la siembra. Los cristales de siembra deben ser muy puros y muy finos. Los cristales de siembra preferiblemente deben añadirse cuando la disolución todavía es transparente, es decir, cuando todavía no se han formado o no se han formado esencialmente de forma espontánea cristales o precipitados. Esto se puede lograr mediante la siembra a mayor temperatura. En una realización preferida de la invención, en la etapa de siembra (b) la disolución tiene una temperatura de 25 a 50ºC, preferiblemente entre 30 y 45ºC. Sin embargo, durante y después de la siembra y antes de añadir el segundo disolvente, la solubilidad de la carnitina es todavía comparablemente alta, y no se observa esencialmente o solo de forma limitada la formación rápida de cristales.

En una realización preferida, la temperatura de la disolución se reduce después de la siembra con los cristales. Preferiblemente, la temperatura se reduce a de 10 a 30ºC, por ejemplo, a aproximadamente 20ºC.

En una etapa (c), se añade un segundo disolvente, en el que la L-carnitina no es soluble o tiene una solubilidad baja. Durante y después de la adición del segundo disolvente, se observa la cristalización de la L-carnitina. Durante la cristalización de la L-carnitina, la disolución se empobrece en L-carnitina y se convierte en suspensión. Por lo tanto, después de cristalización la composición se puede considerar como una disolución o una suspensión. Cuando se hace referencia a una “disolución” con respecto a la etapa (b) y etapas consecutivas, se entiende esta disolución/suspensión. El segundo disolvente se selecciona de acetona, isopropanol, isobutanol, 2-propanol, 1-pentanol, 2-butanona, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de butilo, tetrahidrofurano, tolueno y sus mezclas. Preferiblemente, el segundo disolvente es acetona.

El segundo disolvente es un disolvente en el que la L-carnitina no es soluble o tiene solo una solubilidad baja. En una realización preferida de la invención, la solubilidad de la L-carnitina en el segundo disolvente es inferior a 3%, inferior a 2% o inferior a 1% (p/p) a 25ºC. Cuando se añade el segundo disolvente, la solubilidad global de la carnitina en la disolución disminuye, y la carnitina cristaliza. Por lo tanto, tras la adición del segundo disolvente, se forman cristales de carnitina sólidos en la disolución.

En una realización muy preferida de la invención, el primer disolvente es etanol y el segundo disolvente es acetona.

En una realización preferida de la invención, en la etapa (c) la relación del primer disolvente al segundo disolvente es entre 1:1 y 1:10 (p/p), más preferiblemente entre 1:1,5 y 1:6 o entre 1:2 y 1:4 (p/p). La relación debe ajustarse de modo que la solubilidad de la carnitina en la mezcla de disolventes disminuya significativamente, de modo que cristaliza una porción alta de la carnitina total.

En una realización preferida de la invención, después de la etapa de siembra (b) opcional, o antes o durante la etapa (c), o después de añadir el segundo disolvente en la etapa (c), la temperatura de la disolución se ajusta a entre 10ºC y 30ºC. Sin embargo, el segundo disolvente se puede añadir antes o después de reducir la temperatura de la disolución.

Preferiblemente, el segundo disolvente en la etapa (c) se añade lentamente, por ejemplo gota a gota. En una realización preferida de la invención, en la etapa (c) el segundo disolvente se añade a la disolución durante 20 min a 8 h, o durante 1 h a 6 h. Durante la adición de la acetona e incubación, la L-carnitina cristaliza. La cantidad de L-carnitina cristalizada normalmente se puede aumentar por incubación a baja temperatura.

Preferiblemente, después de la adición del segundo disolvente la composición se incuba a una temperatura reducida. Por ejemplo, la temperatura se puede reducir a de 5 a 20ºC, o por debajo de 15ºC. La composición se puede incubar a esta temperatura durante de 10 min a 2 días, o durante de 30 minutos a 24 horas. En una realización preferida de la invención, después de la adición del segundo disolvente en la etapa (c), la composición se incuba durante de 10 min a 2 días a una temperatura inferior a 20ºC.

En la etapa (d), los cristales sólidos se aíslan por medios conocidos, por ejemplo por filtración o sedimentación. Opcionalmente, los cristales se lavan, preferiblemente con el segundo disolvente. El disolvente se elimina por secado, opcionalmente a presión reducida. Por ejemplo, la acetona se puede eliminar por secado a 55ºC a una presión inferior a 100 mbar.

De acuerdo con la invención, la carnitina sólida total aislada en la etapa (d) se denomina “cristales”. Se encontró que el sólido tenía una estructura cristalina. Sin embargo, en especial tras la adición rápida del segundo disolvente, los “cristales” de carnitina sólida también pueden comprender, al menos en parte, un precipitado de carnitina.

El rendimiento global de L-carnitina, basado en la L-carnitina total en la disolución de partida, es preferiblemente superior a 80% o superior a 85%.

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

(a) proporcionar una disolución que comprende al menos 5% (p/p) de carnitina en etanol, en donde la carnitina comprende al menos 80% (e.e.) de L-carnitina, en donde la disolución se calienta hasta que toda la carnitina se ha disuelto,

(a1) ajustar la temperatura de la disolución a de 25 a 50ºC,

(b) sembrar la disolución con cristales de L-carnitina

(b1) opcionalmente ajustar la temperatura a de 10 a 30ºC.

(c) añadir acetona en una cantidad tal que la relación de etanol/acetona esté entre 1:1 y 1:10 (p/p),

(c1) opcionalmente enfriar la composición a una temperatura inferior a 20ºC,

(d) aislar los cristales que comprenden L-carnitina, preferiblemente por filtración.

En el método citado antes, las etapas (a) a (d) se llevan a cabo consecutivamente.

En una realización específica de la invención, el método global de la invención se repite con los cristales obtenidos en la etapa (d). En esta realización, se prepara una disolución de cristales en un primer disolvente. Cuando se repite el procedimiento global dos o más veces, se puede obtener una L-carnitina muy pura incluso a partir de una carnitina con pureza enantiomérica baja.

El procedimiento de la invención resuelve el problema mencionado antes. Se puede obtener una L-carnitina muy pura a partir de una mezcla de D y L-carnitina por el procedimiento de la invención. Cuando se separa la mezcla de la D y L-carnitina, no es necesario añadir compuestos ópticamente activos, como se describe por ejemplo en el documento DE 35 36 093 o DD 93 347. En el procedimiento de la invención, la carnitina no se convierte en una sal ópticamente activa en una etapa intermedia. Era sorprendente que el procedimiento de la invención fuera muy eficaz, porque se supone en general en la técnica que una separación eficaz de un ion híbrido es difícil sin aditivos ópticamente activos (véase el documento DD 93 347, columna 2, líneas 8-11). Por lo tanto, no se podía suponer que mediante el procedimiento relativamente sencillo de la invención se obtendría un aumento alto de la forma enantiomérica L.

El método de la invención se puede aplicar de una forma sencilla con un número bajo de etapas de procedimiento. El procedimiento no requiere la precipitación de sales ópticamente activas de la L-carnitina, aislamiento y descomposición por etapas de cristalización adicionales. El procedimiento proporciona L-carnitina con una pureza enantiomérica alta y también con rendimiento alto. El procedimiento es más barato y menos trabajoso, comparado con los procedimientos conocidos en la técnica. Se puede usar para purificar la L-carnitina de mezclas de enantiómeros, por ejemplo, las obtenidas por procedimientos de síntesis industriales.

Ejemplos

Ejemplo 1

Un reactor de laboratorio se carga con 100 g de carnitina y 300 g de etanol. El reactor se calienta hasta 65ºC y se agita hasta que se ha disuelto toda la carnitina. Después la temperatura del reactor de ajusta a 37ºC. A 37ºC se añaden cristales semilla de L-carnitina pura. La temperatura del reactor se enfría a 20ºC a una velocidad de -0,2 K/min. A 20ºC se añaden 900 g de acetona en el espacio de 2 horas. Después la suspensión se enfría a 10ºC. A 10ºC los sólidos se aíslan y se lavan con acetona y se secan a 55ºC y <100 mbar.

Como resultado, se obtuvieron 86,1 g de un sólido seco blanco cristalino. El sólido comprendía 99,036 % (p/p) de carnitina total. La pureza enantiomérica era 99,60% (e.e.). El contenido de disolvente residual era 349 mg/kg de etanol y 386 mg/kg de acetona. El rendimiento total de L-carnitina era 88,6%.

Ejemplo 2

Un reactor de laboratorio se carga con 60,2 g de carnitina y 60 g de metanol. El reactor se calienta hasta 50ºC y se agita hasta que toda la carnitina se ha disuelto. Después la temperatura del reactor se ajusta a 25ºC. A 25ºC se añaden 0,74 g de cristales semilla de L-carnitina pura. La temperatura del reactor se enfría a 20ºC a una velocidad de -0,2 K/min. A 20ºC se añaden 180 g de acetona en el espacio de 1 hora. Después la suspensión se enfría a 10ºC en el espacio de 50 min. La suspensión se agita a esta temperatura durante otros 30 min. Después los sólidos se filtran por un filtro Nutsh y se lavan dos veces con aproximadamente 60 g de acetona y posteriormente se secan durante 8 h a 55ºC y una presión de 250 mbar.

Como resultado, se obtuvieron 45,78 g de un sólido seco blanco cristalino. El sólido comprendía 98,94% (p/p) de carnitina total. La pureza enantiomérica era 99,78% (e.e.).

Ejemplo 3

Un reactor de laboratorio se carga con 30,1 g de carnitina y 90 g de etanol. El reactor se calienta hasta 65ºC y se agita hasta que toda la carnitina se ha disuelto. Después la temperatura del reactor se ajusta a 37ºC. A 37ºC se añaden 0,91 g de cristales semilla de L-carnitina pura. La temperatura del reactor se enfría a 20ºC a una velocidad de -0,2 K/min. A 20ºC se añaden 270 g de acetato de etilo en el espacio de 1 hora. Después la suspensión se enfría a 10ºC en el espacio de 50 min. La suspensión se agita a esta temperatura durante otros 30 min. Después los sólidos se filtran por un filtro Nutsh y se lavan dos veces con aproximadamente 30 g de acetato de etilo y posteriormente se secan durante 8 h a 55ºC y una presión de 250 mbar.

Como resultado, se obtuvieron 28,66 g de un sólido seco blanco cristalino. El sólido comprendía 98,51% (p/p) de carnitina total. La pureza enantiomérica era 99,46% (e.e.).

REIVINDICACIONES

1. Un método para la producción de L-carnitina, que comprende las etapas de

(a) proporcionar una disolución que comprende al menos 5% (p/p) de carnitina en un primer disolvente, en donde la carnitina es una mezcla de D y L-carnitina,

(b) opcionalmente sembrar la disolución con cristales de L-carnitina,

(c) añadir un segundo disolvente, en el que la L-carnitina no es soluble o tiene una solubilidad baja,

(d) aislar cristales que comprenden L-carnitina,

en donde el primer disolvente se selecciona del grupo que consiste en etanol, metanol, agua, acetonitrilo y sus mezclas,

en donde el segundo disolvente se selecciona de acetona, isopropanol, isobutanol, 2-propanol, 1-pentanol, 2-butanona, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de butilo, tetrahidrofurano, tolueno y sus mezclas,

en donde en la etapa (a) la carnitina comprende más de 80% (e.e.) de L-carnitina y

en donde la etapa (a) comprende calentar la disolución a una temperatura superior a 40ºC.

2. El método de la reivindicación 1, en donde en la etapa (a) la concentración de carnitina total en el primer disolvente es de 5 a 75% (p/p).

3. El método de al menos una de las reivindicaciones precedentes, en donde en la etapa (d) los cristales comprenden más de 95% (e.e.) de L-carnitina.

4. El método de al menos una de las reivindicaciones precedentes, en donde la solubilidad de la L-carnitina en el segundo disolvente es inferior a 2% (p/p) a 25ºC.

5. El método de al menos una de las reivindicaciones precedentes, en donde en la etapa de siembra (b) la disolución tiene una temperatura de 25 a 50ºC.

6. El método de al menos una de las reivindicaciones precedentes, en donde en la etapa (c) la relación del primer disolvente al segundo disolvente es entre 1:1 y 1:10 (p/p).

7. El método de al menos una de las reivindicaciones precedentes, en donde después de la etapa de siembra (b), antes o durante la etapa (c), o después de añadir el segundo disolvente en la etapa (c), la temperatura de la disolución se ajusta a entre 10ºC y 30ºC.

8. El método de al menos una de las reivindicaciones precedentes, en donde en la etapa (c) el segundo disolvente se añade a la disolución durante un espacio de tiempo de 20 min a 24 h.

9. El método de al menos una de las reivindicaciones precedentes, en donde después de la adición del segundo disolvente en la etapa (c), la composición se incuba durante 10 min a 2 días a una temperatura inferior a 20ºC.

10. El método de al menos una de las reivindicaciones precedentes, en donde en la etapa (d) los cristales comprenden mas de 99% (e.e.) de L-carnitina.

11. El método de al menos una de las reivindicaciones precedentes, en donde en la etapa (d) los cristales se aíslan por filtración o sedimentación.

12. El método de al menos una de las reivindicaciones precedentes, en donde el primer disolvente es etanol y el segundo disolvente es acetona.

13. El método de al menos una de las reivindicaciones precedentes, en donde el exceso enantiomérico mejora en más de 2%.