

193313



193313

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de una  
PATENTE DE INVENCION

a favor de BIOFARMAS, S.p.A., de nacionalidad italiana,  
residente en S.GIOVANNI A TEDUCCIO (Contrada Vigliena),  
Nápoles (Italia),

por:

" UN PROCEDIMIENTO QUIMICO PARA PREPARACION DE SOLUCIO-  
NES CONCENTRADAS DE METIONINA (ACIDO - $\gamma$ - TIOMETIL -  $\alpha$ -  
AMINO BUTIRICO) " = Con prioridad de la patente italia-  
na de 6 junio de 1949, núm. 37/340.

=:::==:::==:::==:::==:::==:::==:::==:::==:::==:::==

La presente invención tiene por objeto un  
procedimiento de preparación de soluciones concentra-  
das de ácido - $\gamma$ - tiometil -  $\alpha$ - aminobutírico que, en  
el resto de la presente descripción, será llamado con  
el nombre comercial de metionina.



Es sabido que la metionina es escasamente soluble en agua, por cuanto proporciona soluciones estables a temperaturas ambiente alrededor del 1%.

Este estado de hecho hace difícil el suministro por vía parentérica de dicho medicamento en dosis terapéuticas.

Ahora bien, se ha comprobado que desplazando el pH a más de 7,50, es decir, hacia la alcalinidad, la solubilidad de la metionina aumenta de manera no previsible a priori, de modo que pueden obtenerse soluciones estables incluso más allá del 15-20%.

Ello se explica considerando que en tal caso el grupo carboxílico no es neutralizado ya por el grupo amínico en posición de  $\alpha$ , dando lugar a la sal interna entre dos moléculas de metionina, sino que el álcali añadido se sustituye a dicho grupo amínico, salificándose el mismo con el carboxilo.

Se obtiene la solubilidad máxima haciendo reaccionar la metionina con la cantidad equimolecular de la base con la que se quiere salificar; por ejemplo, 1 mol. de metionina (150 grs.) con 1 mol. de sosa (40 grs.) y con 1 mol. de hidrato de colina (121 grs.).

Resultan fuertemente disociadas y muy solubles las sales obtenidas según la invención con los álcalis fijos con el amoníaco o con las aminas sustituidas o no que presentan un marcado carácter básico, como por ejemplo las mono-di-y tri-alkilaminas, los amino-alcoholes sustituidos o no, las aril-alkil-aminas,



los aminoaldehidos, las amino- ketonas y similares.

35

Son también muy solubles las sales obtenidas con los derivados amónicos orgánicos, como por ejemplo la colina y con derivados básicos del oxonio, del sulfonio, y similares.

40

Se dan a continuación a título de ejemplo algunos tipos de ejecución del procedimiento según la invención.

45

1). Se disuelven 150 grs. (1 mol.) de metionina en 500 cmc. de solución 2N de NaOH y se lleva la mezcla a un volumen de 1.000 cmc. con agua destilada. Se obtiene así una solución al 15%, estable incluso a 0° C. Dicha solución puede aun diluirse en todas las proporciones deseadas, obteniéndose siempre soluciones estables.

50

2). Se disuelven 150 grs. (1 mol.) de metionina en una solución molecular de hidrato de colina (121 grs.) y se lleva con agua destilada al volumen deseado.

55

3) Se disuelven 150 grs. (1 mol.) de metionina en una solución molecular de dietil-etanol-amina (117 grs.) y se lleva con agua destilada al volumen deseado.

60

4). Se disuelven 150 grs. (1 mol.) de metionina en una solución semimolecular de etilen-di-amina (30 grs) y se lleva con agua destilada al volumen deseado.

El procedimiento según la invención permite



la preparación de soluciones estables y tales de permitir una mejor administración del medicamento en dosis terapéuticas.

65

La presente invención ha sido descrita con referencia a algunos ejemplos preferidos de ejecución, pero queda entendido que en ella podrán introducirse en la práctica variantes de ejecución sin por ello rebasar los límites de protección del presente privilegio industrial.

70

N O T A

==:==:==:==:==:==:==:==:==

La PATENTE DE INVENCION que se solicita recaerá sobre las particularidades características de las siguientes reivindicaciones:

75

1ª = Un procedimiento de preparación de soluciones concentradas de metionina (ácido - $\gamma$ -tiometil- $\alpha$ -amino-butírico), caracterizado por el hecho de que, mediante sustancias orgánicas e inorgánicas de carácter básico, se desplaza el pH a más de 7,5, es de-



dir, hacia la alcalinidad.

80                    2<sup>a</sup> = Procedimiento según la reivindicación primera, caracterizado por el hecho de hacerse reaccionar la metionina con la cantidad equimolecular de la base con la que se quiere salificar.

85                    3<sup>a</sup> = Procedimiento, según la reivindicación primera, caracterizado por el hecho de que, como base para salificar la metionina, se emplean álcalis fijos o el amoníaco, o las aminas, sustituidas o no, que presentan un marcado carácter básico.

90                    4<sup>a</sup> = Procedimiento, según la reivindicación primera, caracterizado por el hecho de que, como base para salificar la metionina, se emplean los derivados amónicos orgánicos o bien los derivados básicos del oxonio, del sulfonio y similares.

95                    5<sup>a</sup> = Procedimiento, según la reivindicación primera, caracterizado por el hecho de que se disuelven 150 grs. (1 mol.) de metionina en 150 cmc. de solución 2N de NaOH y se lleva la mezcla a un volumen de 1.000 cmc. con agua destilada, obteniendo una solución al 15% estable incluso a 0° C.

100                   6<sup>a</sup> = Procedimiento, según la reivindicación primera, caracterizado por el hecho de disolverse 150 grs. (1 mol.) de metionina en una solución molecular de hidrato de colina (121 grs.) y llevarse con agua destilada al volumen deseado.

105                   7<sup>a</sup> = Procedimiento, según la reivindicación primera, caracterizado por el hecho de disolverse



150 grs. (1 mol.) de metionina en una solución molecular de dietil-etanol-amina (117 grs.) y llevarse al volumen deseado con agua destilada.

110

8<sup>a</sup> = Procedimiento, según la reivindicación primera, caracterizado por el hecho de disolverse 150 grs. (1 mol.) de metionina en una solución semimolecular de etilen-di-amina (30 grs.) y llevarse al volumen deseado con agua destilada.

115

9<sup>a</sup> = UN PROCEDIMIENTO QUIMICO PARA PREPARACION DE SOLUCIONES CONCENTRADAS DE METIONINA (ACIDO - $\gamma$ -TIO-METIL -  $\alpha$ -AMINO BUTIRICO).

Todo según queda expuesto en la precedente Memoria que consta de seis hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara.

Madrid, 5 junio de 1950.

BIOFARMAS, S.p.A.

P.A.