



253183

253183

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

a favor de:

LABORATORIOS M. y F. FERRER & CIA. LTDA., de nacionalidad es
pañola, residente en Barcelona, Avda. Capitán López Varela,
106, por: "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DEL BROMHIDRATO DEL
GLUTAMATO DE MAGNESIO".

- - - - -

Memoria descriptiva

La presente invención se refiere a un procedimiento de
obtención del Bromhidrato del Glutamato de Magnesio acompaña
da de una explicación sobre las ventajas farmacológicas y clí
nicas del producto.

5

La dificultad en pasar la barrera hemato-encefálica del
ácido glutámico, ha sido motivo de los escasos resultados con
seguidos en clínica humana, quedando demostrada su poca efica
cia terapéutica a pesar de su actividad "in vitro" activando
el metabolismo de las neuronas.



10 Por ello iniciamos nuestras investigaciones sobre deri-
 vados del ácido glutámico y glutamatos, encontrando en el Bro-
 mohidrato del Glutamato de Magnesio la substancia que pasaba
 la barrera hematoencefálica comprobándose mediante una meti-
 culosa experimentación animal y numerosos ensayos clínicos su
 15 actividad terapéutica.

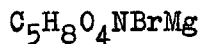
Por otra parte, por su contenido en bromo, modifica com-
 pletamente la acción estimulante de los glutamatos, consiguien-
 do una acción sedante del sistema nervioso central y neurove-
 getativo completamente distinta a otros sedantes, o tranqui-
 lizantes, ya que está desprovisto de acciones tóxicas y depri-
 mientes, ejerce un efecto estimulante en los retrasos mentales,
 20 y es anticonvulsivo en la epilepsia.

El Bromohidrato del Glutamato Magnésico por su acción se-
 dante y relajante muscular, es la medicación apropiada de las
 25 manifestaciones psicósomáticas provocadas por hiperexcitabili-
 dad nerviosa, angustia, etc. y de los estados convulsivos o
 preconvulsivos.

SINTESIS DEL BROMHIDRATO DEL GLUTAMATO DE MAGNESIO

Fórmula

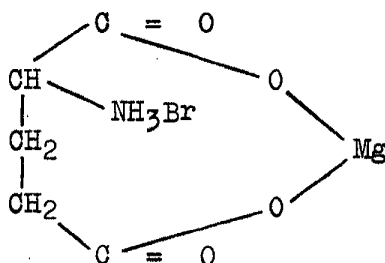
30 Se trata del bromhidrato del glutamato de magnesio, de
 fórmula empírica:



de peso molecular:

250

35 la fórmula desarrollada corresponde a una estructura estable
 de tipo quelato.





253183

Caracteres físicos

40 Sólido, cristalino, blanco o ligeramente amarillento, muy soluble en agua e insoluble en alcohol y éter en frío, soluble en caliente.

Calentado a 300° C (Koffler) no se observa fusión alguna. Mientras que calentado al aire, se descompone, desprendiendo vapores rojos y licuando a unos 200 C, quedando un residuo difícilmente carbonizable.

45 Muy delicuescente, por lo que debe guardarse al abrigo de la humedad, es estable a la luz.

Sus soluciones acuosas dan un pH alrededor de 8, poseyendo un poder rotatorio específico de -5'5°, y en solución de clorhídrico 2N, de + 32° (correspondientes al ac. D-glutámico).

50 Reacciones de identidad

La solución acuosa en medio de ácido (nitríco) precipita al añadir solución de nitrato de plata, blanco-amarillento voluminoso de bromuro de plata, soluble en amoníaco.

55 La solución acuosa con ácido sulfúrico y bióxido de manganeso desprende vapores rojos de bromo, que colorean el papel de fluoresceína. También se desprende bromo por adición de agua de cloro, el cual se disuelve por agitación en cloroformo que toma color pardo rojizo.

60 La solución acuosa con reactivo magnesón da prueba positiva de magnesio.

La solución acuosa, acidulada con ácido clorhídrico concentrado precipita un polvo cristalino, de punto de fusión 195-200° C (Koffler) con formación de gotas, característico del ácido glutámico



253183

65 Método de dosificación

Los ensayos deben efectuarse sobre productos secados a estufa, durante 2 horas a 80° C.

El bromo se determina por argentimetría con solución patrón de nitrato de plata, conteniendo entre un 30 y un 31%.

70 El magnesio se determina por complexometría con EDTA a pH=10 y Erio T como indicador, conteniendo 10 a 11%.

El ácido glutámico se determina por polarimetría, y por determinación del nitrógeno por el método Micro-Kjeldhal, refiriendo el resultado a ácido glutámico debe dar entre 58 y 60%.

75 Dado el interés terapéutico de este producto, su síntesis ha sido objeto de nuestro estudio investigando el mejor procedimiento para este tipo de sustancias. Con este objeto hemos buscado en la literatura una base para nuestras experiencias, no encontrando más que generalidades sobre el fundamento teórico de la síntesis de sustancias parecidas a la que motiva esta memoria. Se comprende por lo tanto, que siendo este proceso fruto de una extensa investigación, los datos que daremos más adelante, son los más aconsejables a seguir.

85 Tratándose el ácido glutámico de un aminoácido, y como tal, con un radical amino ($-NH_2$) en su molécula, es susceptible de formar el bromohidrato por adición de ácido bromhídrico. En ello se basan los dos procedimientos seguidos para la preparación del Bromohidrato del Glutamato de Magnesio que a continuación relatamos:

90 1º Una vez preparado el bromohidrato del ácido glutámico, éste se neutraliza con una sal de magnesio.



Ambos reaccionan estequiométricamente, cristalizando el bromhidrato del ácido glutámico a -10°C , tardando en formarse los cristales algunas horas. La temperatura debe controlarse debidamente para lograr el máximo rendimiento del producto. Es
120 tos cristales se lavan con alcohol o acetona, repetidas veces, para quitar el ácido bromhídrico que llevan y que les da un color ligeramente amarillo. Tanto el alcohol como la acetona se pueden recuperar fácilmente, por lo que se prefiere esta última, ya que en alcohol son algo solubles.

125 Posteriormente se disuelven estos cristales en agua y se neutraliza esta solución con una sal de magnesio hasta pH exactamente 6.; una pequeña variación en este valor de pH daría rendimientos inferiores a los obtenidos y una menor pureza del producto.

130 Se filtra la solución al vacío y el filtrado se concentra hasta que se forme en su superficie una película pastosa, momento a partir del cual se lleva la solución a un cristizador y se mantiene a una temperatura inferior a los 0°C durante 6 ó 7 horas, tiempo que normalmente tarda en cristalizar el Bromo
135 hidrato del Glutamato de Magnesio.

Lo hace en forma de agujas blancas muy pequeñas.

Para el segundo procedimiento neutralizamos una solución de ácido glutámico con sal de magnesio hasta pH 6.6.5. Filtra
140 mos y sobre el filtrado añadimos ácido bromhídrico lentamente y agitando en cantidad estequiométrica, procurando no echar un exceso, pues desplaza el magnesio del glutamato y obtendríamos en este caso junto con el producto buscado, bromuro magnésico.

A continuación concentramos la solución y seguimos como en el caso anterior.

253183



145 Para mejor comprender lo dicho exponemos a continuación
un par de ejemplos de realización de los dos procedimientos an
tes mencionados.

Ejemplo 1

150 Se toman 100 gr. de ácido glutámico, se colocan en un er
lenmeyer de 500 c.c., se añaden 60 c.c. de H₂O caliente, con
lo que se forma una pasta, y a continuación 25 gr. de ácido
bromhídrico; se agita hasta casi completa disolución del ácido
glutámico y se van echando otros 75 gr. de ácido bromhídrico
lentamente y sin dejar de agitar. Se deja una hora en reposo
155 para después cristalizar el bromohidrato del ácido glutámico
a -10^o C. Los cristales formados, que si están puros deben ser
completamente blancos, se filtran a la trompa, se escurren bien
y se lavan con 100 c.c. de acetona en 2 porciones.

160 Se pesan 150 gr. del bromohidrato del ácido glutámico ob-
tenido, se disuelven en 500 c.c. de agua, y se neutraliza con
carbonato magnésico hasta alcanzar exactamente pH 6. Se filtra
la solución y el filtrado se evapora a fuego directo hasta que
se forme una película pastosa en su superficie, llevando enton
ces esta solución a temperatura inferior a los 0^o C hasta que
165 cristaliza el producto.

De esta forma deben obtenerse unos 156 gr. de Bromogluta-
mato de magnesio con un rendimiento del 94%.

Ejemplo 2

170 En un erlenmeyer de 1.000 c.c. se disuelven 150 gr. de
ácido glutámico en 100 c.c. de agua hirviendo formándose una
pasta que se va neutralizando por adición de carbonato magné-
sico hasta pH 6.6'5. Esta operación requiere una vigorosa agi
tación. Se deja reposar unos minutos y se filtra. A continua-
ción sobre el filtrado y también agitando se vierte gota a go

253183



175 ta 100 gr. de ácido bromhídrico. Si la solución no quedase in
colora, en cuyo caso tomaría un color amarillento, se decolo-
ra con carbón activo y en frío.

Ahora concentramos la solución y seguimos operando como
en el caso anterior.

180 Es de enorme interés seguir las condiciones indicadas en
ambas síntesis, esencialmente en lo que respecta al control
de temperatura, agitación y control del pH, pues no sólo depende
de de ello la pureza del producto, sino que incluso la crista-
lización del mismo resulta también más fácil, lo cual aparte
185 de ser un hecho probado puede tener una explicación teórica
si se tiene en cuenta que estas cristalizaciones difíciles de
líquidos siruposos son debidas casi siempre a impurezas que
acompañan en la disolución al producto que se quiere hacer cris-
talizar, y que están constituidas por una pequeña parte de los
190 productos reaccionantes que no han entrado en reacción, o por
productos formados por otras reacciones que en cantidad muy pe-
queña tienen lugar al lado de la reacción principal y conducen
a otros productos. Así pues es lógico deducir que los datos que
exponemos son precisamente los más convenientes.

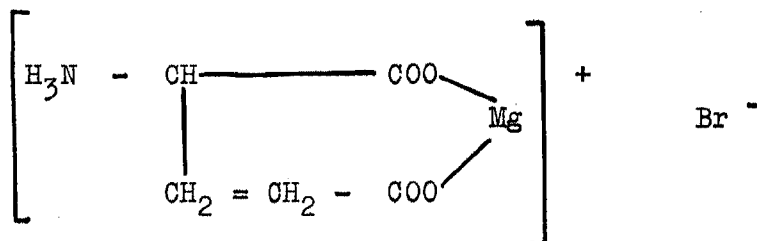
195 Habiendo descrito con los ejemplos anteriores las ideas
que presiden el presente procedimiento debe hacerse constar
que en su objeto podrán efectuarse cuantas variantes de detalle
lle la experiencia y la práctica puedan aconsejar siempre que
con ellas no se altere su esencialidad concretada en las rei-
200 vindicaciones que siguen.

REIVINDICACIONES
=====

1). Procedimiento de obtención del bromohidrato del glutamato
de Magnesio, caracterizado por la fórmula:



205



y que cristaliza con una molécula de agua.

210

2). Procedimiento de obtención del bromohidrato del glutamato de magnesio, según la reivindicación anterior, caracterizado por neutralizarse el bromohidrato del ácido glutámico previamente preparado, con una sal de magnesio hasta pH exactamente 6, realizándose la cristalización del producto lentamente y a temperatura inferior a los 0º C.

215

3). Procedimiento de obtención del bromohidrato del glutamato de magnesio según la reivindicación primera caracterizado porque se forma por adición de ácido bromhídrico sobre el glutamato de magnesio.

4). PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DEL BROMOHIDRATO DEL GLUTAMATO DE MAGNESIO.

220

Esta Memoria consta de nueve hojas foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, 5 de Noviembre de 1959