



1980 2070

SECCION TECNICA  
CLASIFICACION I. P. C.  
CLASE \_\_\_\_\_  
SUBCLASE \_\_\_\_\_

P.- 51.495  
Dossier Nº 436/72

C07C, A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

404958

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de CENTRE D'ETUDES POUR L'INDUSTRIE  
PHARMACEUTIQUE

entidad francesa

con domicilio en 195, Route d'Espagne 31, Toulouse,  
Francia.

por "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UNA SAL DE MAGNESIO,  
ADMINISTRABLE TERAPEUTICAMENTE, DE UN ACIDO  $\alpha$ -ACILA  
MINO-CARBOXILICO"

(Clase Internacional C07c, A61k)

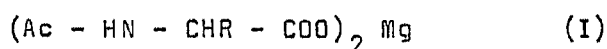


404958

La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de nuevas sales de magnesio, que tienen aplicación particularmente en terapéutica humana y veterinaria.

5 Los compuestos preparados según la invención son sales de magnesio, administrables en terapéutica, de ácidos  $\alpha$ -acilamino-carboxílicos.

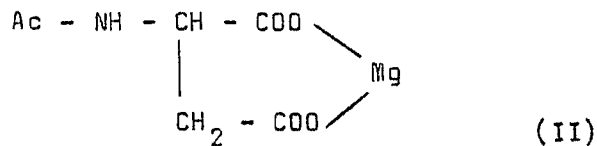
Según uno de los modos de realización de la invención, las sales de magnesio preparadas según la invención responden a la fórmula:



15 en la que Ac es un grupo acilo y R es hidrógeno o un radical hidrocarbonado eventualmente sustituido, preferiblemente un radical alcoholilo, sustituido o no.

Según otro modo de realización, las sales de magnesio preparadas según la invención responden a la fórmula:

20



25 en la que Ac es tal como se ha definido anteriormente





404958



5 por medio de acetona. El precipitado es secado bajo vacío. Se obtienen 25,2 g. (88,4%) de N-acetil-L-glutamato de Mg, que responde a la fórmula antes citada, precipitado en forma hidratada con 4 moléculas de agua.

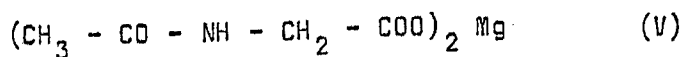
En lugar de MgO se puede emplear carbonato de Mg pentahidratado, carbonato de Mg trihidratado, carbonato de Mg anhidro, carbonato básico de magnesio, o hidróxido de magnesio.

10 Si se ponen los reactivos en suspensión en alcohol, se puede obtener el N-acetil-L-glutamato de magnesio en estado anhidro, que es soluble en los alcoholes inferiores.

15 Se puede igualmente poner en suspensión el ácido en metanol o etanol anhidros, y neutralizarlo con metilato o etilato de magnesio. Después de la evaporación del disolvente, la sal es solidificada en acetona.

20 EJEMPLO 2

Preparación de N-acetil-glicinato de magnesio



404958



Se disuelven 11,7 g. (0,1 mol) de N-acetil-glicina en 200 ml. de H<sub>2</sub>O, a los que se añaden 4,03 g. de MgO pulverulento.

5  
5 Después de treinta minutos se ha disuelto la totalidad de la base. Se elimina el disolvente, y se solidifica por medio de acetona. Se obtienen 19,17 g. (90%) de N-acetil-glicinato de Mg, que responde a la fórmula anterior, hidratado con 4 moléculas de agua.

10 Se puede proceder igualmente según las variantes del ejemplo 1.

15  
15 Los estudios toxicológico y farmacológico que han sido efectuados con uno de los derivados representativos de la serie, el N-acetil-L-glutamato de magnesio, se indican a continuación a modo ilustrativo, para demostrar el interés terapéutico de los derivados preparados según la invención.

20 I - ESTUDIO TOXICOLOGICO

(a) Toxicidad aguda : Las DL 50/24 h. (dosis letales medias en 24 h.) determinadas en ratones según el método de Miller y de Tainter, son de 150 mg/kg de peso corporal por vía intravenosa, y de más

25  
25

404958



de 6 g/kg por vía oral.

(b) Toxicidad subaguda : Este estudio se ha efectuado en ratas, durante un mes, en las condiciones normales de utilización.

5 (c) Toxicidad crónica : Ha sido efectuado en ratas por vía oral durante tres meses.

Estos estudios han puesto de manifiesto la débil toxicidad y la buena tolerancia del derivado de la invención.

10 Los exámenes efectuados sobre los animales experimentales han mostrado en efecto que su curva ponderal era normal y que su comportamiento no era perturbado; los exámenes histológicos practicados sobre la aorta, el corazón, las coronarias y los  
15 riñones no han permitido revelar ninguna anomalía.

## II - ESTUDIO FARMACOLOGICO

1- Protección contra la anoxia : Esta experimentación, efectuada en cobayas, consiste en provocar en el animal una anoxia brutal por medio de un doble neumotórax. Se observa entonces el tiempo de aparición de la muerte.

La sustancia a ensayar es inyectada, por  
25 vía intraperitoneal, treinta minutos antes de la inter

404958



vención. Se comprueba que el N-acetil-glutamato de magnesio prolonga el tiempo de supervivencia en proporciones importantes. Así, mientras que la muerte se produce al cabo de 10 min. 27 seg. en el grupo testigo (tiempo medio), sobreviene después de 13 min. 5 seg. en los animales que han recibido 100 mg/kg. del derivado de la invención (25% de aumento) y al cabo de 18 min 3 seg. (72% de aumento) en el grupo al que se ha administrado 150 mg/kg. de este derivado.

10                   2- Protección contra la fatiga muscular: Este estudio pone de manifiesto que el derivado de la invención, inyectado por vía intraperitoneal, retrasa la aparición de la fatiga producida artificialmente en un músculo estriado por medio de impregnación de una disolución de ácido láctico. Se comprueba que en el animal tratado (150 mg/kg), el músculo excitado por una corriente eléctrica de poco voltaje conserva parcialmente sus posibilidades de contracción.

15  
20                   3- Acción frente a la narcosis: La inyección intraperitoneal, en el ratón, de 100 mg/kg de N-acetil-L-glutamato de magnesio, treinta minutos antes de la administración intraperitoneal de 75 mg/kg de hexobarbital, acorta considerablemente el tiempo de estado latente de la narcosis inducida, y acrecienta, en la proporción del 50%, el tiempo de sueño.

404958



4- Acción frente a las convulsiones hiper-  
rómicas: El oxígeno hiperbárico produce en la rata  
blanca, crisis convulsivas de tipo epiléptico, aná-  
logas a las que se encuentran cuando existen pérdi-  
5 das cálcicas o magnésicas. La experimentación se ha  
efectuado en dos grupos de treinta ratas, habiendo  
recibido el grupo tratado sólo una inyección intra-  
peritoneal de 200 mg/kg. del derivado de la inven-  
ción.

10 Los animales son sometidos a continua-  
ción, en una cabina estanca, a una presión de 5 kg  
absolutos de oxígeno. Pasado un tiempo de estado la-  
tente de diez a treinta minutos, aparecen las crisis  
convulsivas excitomotrices. Las crisis son contadas  
15 en cada grupo, y se comprueba que se producen 226 con-  
vulsiones en los animales testigos, y 44 en los ani-  
males tratados.

Los resultados de este estudio muestran  
que los derivados preparados según la invención están  
20 dotados de interesantes propiedades terapéuticas.

Pueden emplearse para combatir los desór-  
denes creados por los déficits de magnesio.

Las carencias magnésicas producen en efec-  
to en el organismo trastornos neuromusculares que se  
25 traducen en manifestaciones:

404958



(a) centrales : hiperemotividad ansiosa, parestesia faríngea y laríngea, disnea, cefalea,...

(b) periféricas : parestesia, calambres, raquialgia, ...

5 (c) localizadas : desórdenes funcionales cardíacos, vasculares, etc...

Los derivados preparados según la invención, por su aportación de magnesio fácilmente asimilable, permiten realizar una magnesioterapia que regulariza rápidamente los desórdenes neuromusculares antes citados, aportando la presencia de un ácido  $\alpha$ -acilamino-carboxílico una acción terapéutica que se añade a la del propio magnesio.

10 Estos derivados pueden constituir el principio activo de un medicamento para el tratamiento de las manifestaciones de las deficiencias magnésicas.

15 Este medicamento puede ser formulado ventajosamente para su empleo en terapéutica en forma de solución inyectable. Puede ser presentado también para administración por vía oral, en forma de comprimidos, comprimidos en grageas, gránulos y jarabe.

20 El principio activo es asociado a los vehículos y excipientes apropiados a las formas farmacéuticas elegidas.

# 404958



Cada dosis unitaria puede contener ventajosamente de 0,250 g. a 1,000 g. de principio activo. Las dosis administrables en venticuatro horas pueden variar entre 0,250 y 5 g. de principio activo.

Se darán a continuación algunos ejemplos no limitativos de formulaciones farmacéuticas de este medicamento.

1- Solución inyectable.

N-acetil-L-glutamato de magnesio	1 g.
Disolvente isotónico, c.s.p.	5 ml.

2- Comprimidos en grageas

NUCLEO	{	N-acetil-L-glutamato de magnesio	0,500 g.
		Glucosa	0,005 g.
		Levulosa	0,005 g.
		Talco	0,002 g.

404958



5	ENVOLTURA	Goma laca	0,002 g.
		Goma arábica	0,002 g.
		Estearato de magnesio	0,005 g.
		Almidón de maíz	0,003 g.
		Cera	Indicis
		Colorante	Indicis
		Glucosa c.s.p.	—

10 3- Comprimidos

15	N-acetil-L-glutamato de magnesio	0,500 g.
	Azúcar	0,010 g.
	Celofonia	Indicis
	Polivinil pirrolidona	0,002 g.
	Almidón de maíz	0,002 g.
	Estearato de magnesio	0,005 g.

20 4- Jarabe.

20	N-acetil-L-glutamato de magnesio	10 g.
	Excipiente azucarado y aromatizado c.s.p.	100 ml

25 5- Granulado.

25	N-acetil-L-glutamato de magnesio	20 g.
	Excipiente azucarado y aromatizado c.s.p.	100 g. de granulado

404958



Se darán ahora los resultados de un estudio clínico efectuado con este medicamento.

5 Con él se ha puesto de manifiesto la eficacia terapéutica del mismo, tanto como tratamiento de ensayo como de mantenimiento de los déficits magnésicos.

10 Por su acción sobre la espasmofilia, regulariza la hiperexcitabilidad neuromuscular y permite así tratar, tanto en adultos como en niños, todas las manifestaciones de los déficits magnésicos.

Se darán ahora, a modo de ejemplos, algunas observaciones clínicas hechas con este medicamento.

OBSERVACION Nº 1

15

La Srta Claudine F...., de 22 años de edad, es una joven que se queja, desde la edad de 16 años, de sensaciones de constricción torácica con disnea, angustia, palpitaciones, y calambres en las pantorrillas. A veces, la enferma presenta crisis de tetania clara en los miembros superiores. Por otro lado, en el examen clínico se observa un temblor no muy intenso en las extremidades.

20

25 Se le prescribe el medicamento de la fórmula Nº 2 antes indicado, en la dosis diaria de 6 compri-

404958

17 JUL.



midos en grageas, en tres tomas durante un mes.

Observada de nuevo al final del tratamiento, la enferma ya no se queja de sensaciones de angustia, y las crisis de tetania han desaparecido.

5 El tratamiento se continúa durante dos meses más en la dosis de 4 comprimidos en grageas por día, y los últimos desórdenes ya no se reproducen.

Resultado y tolerancia excelentes.

10 OBSERVACION Nº 2.

La Srta. Juliette B..., de 33 años de edad, consulta por casos de cefalalgias intensas con temblor intenso en las extremidades, y manifestaciones paroxísticas que implican una pérdida del conocimiento durante algunos minutos, repitiéndose estas crisis frecuentemente (tres por semana).

15

Se le administra el medicamento de la fórmula Nº 3 antes indicado, en la dosis diaria de 6 comprimidos. Al cabo de dos meses de tratamiento, la frecuencia de las crisis ha disminuído mucho. Se prosigue el tratamiento y, al final del tercer mes, se comprueba la desaparición de las cefaleas, de los temblores y de las pérdidas de conocimiento.

20

25

Resultado y tolerancia excelentes.

404958



OBSERVACION Nº 3

La Sra. Arlette F..., de 32 años de edad,  
es hospitalizada por una crisis epileptiforme, con  
aparición, en la fase post-crítica, de manifestacio-  
nes espasmofílicas del tipo de mano de tocólogo.

Se le inyecta, por vía intravenosa, una  
ampolla del medicamento de la fórmula 1 antes cita-  
da. La sedación de la crisis se produce pocos minu-  
tos después de la inyección.

La crisis parece reanudarse al cabo de  
media hora, y se practica inmediatamente una segun-  
da inyección, que calma rápidamente las manifesta-  
ciones espasmofílicas.

Resultado y tolerancia excelentes.

OBSERVACION Nº 4

El niño Auguste M...., de 9 años de edad,  
sufre un prurigo estrofuloso que evoluciona desde ha-  
ce tres años por erupciones sucesivas, y al que se  
asocia un nerviosismo intenso.

Se le administra el jarabe de la fórmula  
Nº 4 antes citada, a razón de 2 cucharadas de café  
por día, durante un mes. Al cabo de tres o cuatro días,

404958



5 el prurigo ha desaparecido y el nerviosismo ha disminuído sensiblemente. Desde la interrupción del tratamiento, se observa un ligero recrudecimiento de los dos síntomas. Se reanuda entonces el tratamiento a razón de una cucharada de café por día durante un mes más.

Después de interrumpida esta segunda cura, los desórdenes no reaparecen ya.

10 Resultado y tolerancia excelentes.

OBSERVACION Nº 5

El niño Christian V..., de 11 años de edad, actualmente muy nervioso, sufre desde la infancia un asma con tos intensa.

15 Se le prescriben los granulados de la fórmula Nº 5 antes indicada, en la dosis de 6 cucharadas de café por día, durante un mes.

Al final del tratamiento, el asma, la tos y el nerviosismo han desaparecido totalmente.

20 Resultado y tolerancia excelentes.

OBSERVACION Nº 6

25 La Sra. Lucette L..., de 33 años de edad, sin antecedentes, presenta desde hace dos años vómi-

404958

17 JUL



tos frecuentes que sobrevienen después de las comidas, son fáciles, sin esfuerzo y en charros, crisis de angustia con opresión torácica y bato esofágico, hormigueos y calambres en las manos.

5 El examen clínico no revela ninguna anomalía.

Se le prescriben los comprimidos en grageas de la fórmula Nº 2, antes citada, en la dosis de 6 por día, durante un mes.

10 Después de ocho días de tratamiento, el mejoramiento es muy neto. Al final del tratamiento, la curación es total.

15 El estudio anterior muestra que los derivados preparados según la invención producen efectos excelentes en terapéutica y tienen la ventaja de una excelente tolerancia clínica y biológica.

20 Pueden emplearse en el tratamiento de las deficiencias magnésicas, particularmente la espasmofilia, en todas sus manifestaciones : neurológicas, psicológicas, digestivas, respiratorias y cardiovasculares; alergias respiratorias y cutáneas; alcoholismo crónico; senescencia, litiasis oxálica y ciertos trastornos tróficos: fragilidad ungular, capilar y dentaria.

25 La presente solicitud, que corresponde a

404958



la presentada en Francia, el 30 de Julio de 1971,  
bajo el Nº 7128119 se acoge a los beneficios del  
Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad  
Industrial.

5

- REIVINDICACIONES -

10

Los puntos de invención propia y nueva,  
que se presentan para que sean objeto de esta soli-  
citud de Patente de Invención en España, por VEIN-  
TE años, son los siguientes:

15

1. Procedimiento de preparación de una  
sal de magnesio administrable terapéuticamente de  
un ácido  $\alpha$ -acilamino-carboxílico, caracterizado por  
hacer reaccionar un ácido  $\alpha$ -acilamino-carboxílico  
con un óxido, hidróxido, alcoholato ó sal de un áci-  
do débil de magnesio, en un medio líquido.

20

2. Procedimiento según la reivindicación  
1, caracterizado porque el medio líquido es un me-  
dio acuoso o alcohólico.

25

8.7.72

- 18 -

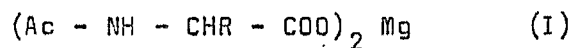
404958



3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se utiliza como ácido un ácido de fórmula



en la que Ac es un grupo acilo y R es hidrógeno o un radical hidrocarbonado, particularmente alcohol, eventualmente sustituido, y obtener una sal de fórmula:



en la que Ac y R tienen los significados antes citados.

4. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se utiliza como ácido un ácido de fórmula:



en la que Ac es un grupo acilo, y se obtiene una sal de fórmula

25

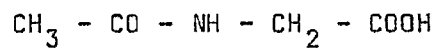


404958



utiliza un ácido en el que Ac es un grupo formilo, acetilo, cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo, fluoracetilo, difluoroacetilo, trifluoroacetilo, propionilo o butirilo.

5                    7. Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque se utiliza un ácido de fórmula:



10

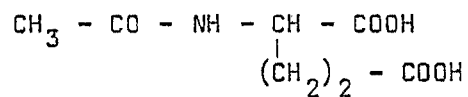
y se obtiene el N-acetilglicinato de magnesio, de fórmula



15

8. Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque se utiliza un ácido de fórmula

20



y se obtiene el N-acetil-glutamato de magnesio, de fórmula

25

8.7.72

