



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl.³: C 07 C 101/20

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



⑫ **PATENT SCHRIFT** A5

⑪

634 546

⑳① Gesuchsnummer:	11187/77	㉔③ Inhaber:	Verlapharm v. Ehrlich AG, Emmenbrücke
㉔② Anmeldungsdatum:	13.09.1977		
㉔③ Priorität(en):	05.05.1977 DE 2720288	㉔⑦ Erfinder:	Dr. med. vet. Joachim Helbig, Tutzing (DE)
㉔④ Patent erteilt:	15.02.1983		
㉔⑤ Patentschrift veröffentlicht:	15.02.1983	㉔⑦④ Vertreter:	A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG, Patentanwälte, Basel

㉔⑤④ Verfahren zur Herstellung von komplexen Verbindungen von Aminodicarbonsäuren mit Magnesium und Halogenen.

㉔⑤⑦ Durch Vermischen von Lösungen äquimolarer Mengen eines Magnesiumaminodicarbonsäuresalzes und eines Magnesiumhalogenids und Überführung des gebildeten gelösten Komplexes in feste Form erhält man einen Komplex aus Aminodicarbonsäure, Magnesium und Halogen der Zusammensetzung 1:1:1. Zusätzlich kann man ein oder mehrere Alkali- oder Erdalkalihalogenide einsetzen; in diesem Fall enthält der Komplex noch das entsprechende Alkali- oder Erdalkalimetall. Das vorliegende ist einfacher durchzuführen und ergibt höhere Ausbeuten als die bereits bekannten Verfahren. Die komplexen Verbindungen können therapeutisch verwendet werden, u.a. als Sedativa, z.B. in Tierfutterzubereitungen.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von komplexen Verbindungen von Aminodicarbonsäuren mit Magnesium und Halogenen der Bruttozusammensetzung 1:1:1, dadurch gekennzeichnet, dass Lösungen äquimolekularer Mengen eines Magnesiumaminodicarbonsäuresalzes und eines Magnesiumhalogenids vermischt werden und die gebildete gelöste komplexe Verbindung in eine feste Form überführt wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als Magnesiumaminodicarbonsäuresalz Magnesiumdi-aspartat oder Magnesiumdiglutamat verwendet wird.

3. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 2, dadurch gekennzeichnet, dass als Magnesiumhalogenid das Chlorid, Bromid oder Jodid verwendet wird.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass neben dem Magnesiumhalogenid eines oder mehrere Alkali- oder Erdalkalihalogenide eingesetzt werden.

5. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass wässrige Lösungen der Reaktionspartner eingesetzt werden.

6. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktion bei Raumtemperatur durchgeführt wird.

7. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Überführung der gebildeten gelösten komplexen Verbindung in die feste Form durch Sprühtrocknen erfolgt.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von komplexen Verbindungen von Aminodicarbonsäuren mit Magnesium und Halogenen der Bruttozusammensetzung 1:1:1.

Die erfindungsgemäss hergestellten Verbindungen können in Form pharmazeutischer Zubereitungen, welche diese Verbindungen gegebenenfalls zusammen mit anderen bekannten Verbindungen enthalten, sowie in Tierfutterzubereitungen, in welchen sie, gegebenenfalls zusammen mit anderen bekannten Verbindungen vorliegen, verwendet werden.

In der DE-PS 1 135 923 wird ein Verfahren zur Herstellung der als Magnesiumglutamat-hydrobromid bezeichneten Verbindung beschrieben, welches darin besteht, dass man Glutaminsäure-hydrobromid mit einem Magnesiumsalz neutralisiert und das Produkt kristallisiert. Eine andere Variante besteht darin, Magnesiumdiglutamat mit Bromwasserstoffsäure umzusetzen. Ferner ist es möglich, Magnesiumdi-aspartat mit der entsprechenden Halogenwasserstoffsäure umzusetzen, die ausgefallene Asparginsäure abzufiltrieren und aus dem Filtrat auszukristallisieren.

Diese Methoden sind jedoch mit einigen Nachteilen behaftet, die insbesondere ihre Durchführung in grösserem Massstabe erschweren. So muss zu ihrer Durchführung eine aggressive Halogenwasserstoffsäure eingesetzt werden, die insbesondere im Falle von Bromwasserstoffsäure oder Jodwasserstoffsäure schwer zu dosieren ist. Im Falle der bekannten Neutralisation von Glutaminsäurehydrobromid mit einem Magnesiumsalz, und zwar insbesondere Magnesiumcarbonat, liegt in der Reaktionsmischung zunächst das unlösliche Magnesiumsalz (Magnesiumcarbonat) in ungelöster Form vor, wodurch der Ablauf der Reaktion verzögert und erschwert wird. Insbesondere ist es schwierig, den zur Durchführung dieser Reaktion einzuhaltenden pH-Wert von genau 6 infolge der Inhomogenität der Reaktionsmischung einzustellen.

Bei der Durchführung der erwähnten Umsetzung von Magnesiumdi-aspartat mit einer Halogenwasserstoffsäure fällt Asparginsäure aus, wodurch sich eine thixotrope Masse bildet, welche sich nur schwer durchmischen lässt. Vor der Gewinnung des Endproduktes ist eine Filtration erforderlich, wobei ausserdem Verluste an dem Endprodukt durch ein Mitschleppen durch die Asparginsäure in Kauf zu nehmen sind.

Diese Nachteile werden durch die Erfindung beseitigt, die ein einfaches und rationell durchzuführendes Verfahren

zur Herstellung von komplexen Verbindungen von Aminodicarbonsäuren mit Magnesium und Halogenen der Bruttozusammensetzung 1:1:1 zur Verfügung stellt. Das erfindungsgemässe Verfahren besteht darin, Lösungen äquimolarer Mengen eines Magnesiumaminodicarbonsäuresalzes und eines Magnesiumhalogenids zu vermischen und anschliessend die gebildete komplexe Verbindung in eine feste Form zu überführen.

Dieses Verfahren bietet gegenüber den bekannten Methoden die Vorteile, dass keine teilweise schwer dosierbaren aggressiven Halogenwasserstoffsäuren eingesetzt werden müssen, keine pH-Steuerung der Reaktionsmischung erforderlich ist, keine inhomogenen Reaktionsmischungen vorliegen, da keine Festsubstanzen eingesetzt werden müssen oder während der Reaktion ausfallen, und keine Substanzverluste auftreten, so dass die erfindungsgemäss erzielten Ausbeuten praktisch quantitativ sind. Ferner sind erfindungsgemäss keine Filtrationen erforderlich, vielmehr lässt sich das Verfahren in einfacher Weise durch Zusammengiessen der angegebenen Lösungen und durch Überführen der nach dem Zusammengiessen gebildeten komplexen Verbindungen in die feste Form durchführen.

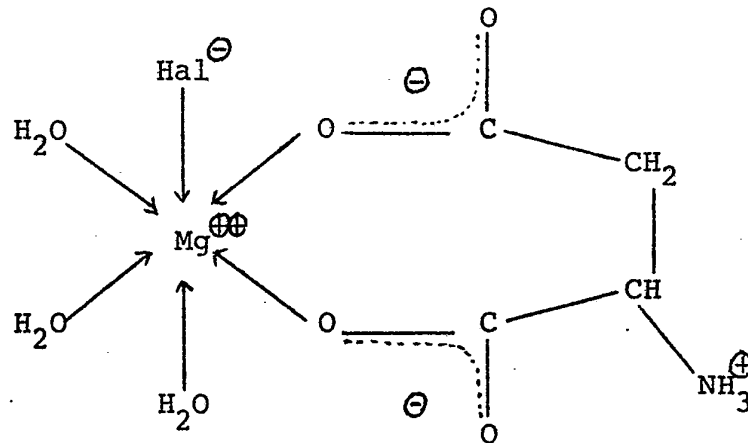
Vorzugsweise werden als Magnesiumaminodicarbonsäuresalze Magnesiumdiglutamat und Magnesiumdi-aspartat verwendet. Von den eingesetzten Magnesiumhalogeniden werden das Chlorid, Bromid und Jodid bevorzugt, insbesondere das Chlorid und Bromid.

Neben dem Magnesiumhalogenid kann man auch eines oder mehrere Alkali- oder Erdalkalihalogenide einsetzen, so dass man zu komplexen Verbindungen gelangen kann, die neben Magnesium auch noch eines oder mehrere Alkali- oder Erdalkalimetalle enthalten.

Normalerweise werden wässrige Lösungen der Reaktionspartner eingesetzt. Die Reaktion wird vorzugsweise bei Raumtemperatur durchgeführt, sie kann jedoch auch bei erhöhten Temperaturen zur Ausführung gelangen.

Die Überführung der gebildeten gelösten komplexen Verbindungen in die feste Form erfolgt vorzugsweise durch Sprühtrocknen, man kann jedoch auch auf alle anderen üblichen Methoden zur Überführung einer in einer Lösung gelösten Substanz in die feste Form zurückgreifen, beispielsweise auf ein Gefriertrocknen.

Die nach dem erfindungsgemässen Verfahren herstellbaren Magnesiummonoaspartat-hydrohalogenide entsprechen der Formel



worin Hal vorzugsweise für Cl, Br oder J steht.

Die vorstehende Formel wurde aus den physikalischen und chemischen Eigenschaften der drei Halogenide abgeleitet und entspricht mehreren Möglichkeiten der wahrscheinlichsten Form. Das Magnesiumion ist über die beiden Carboxylgruppen der Asparaginsäure an die Aminosäure gebunden. Das Halogenion sowie drei Wassermoleküle werden durch koordinative Bindungen an das Magnesiumion gebunden und somit fest im Komplex eingebaut. In dieser Form wird der Komplex durch eine Wasserstoffbrückenbindung zwischen der Aminogruppe und dem Halogenion weiter stabilisiert.

Magnesiummonoaspartat-hydrochlorid ist eine farblose kristalline Substanz (glasklare Platten und Säulen), die in Form einer 1%igen wässrigen Lösung einen pH von 4,5 bis 4,8 ergibt und als 6%ige 1n-HCl-Lösung eine spezifische Drehung von $+12,5 \pm 2$ besitzt. Der Mischschmelzpunkt dieser Verbindung mit Dicyandiamid beträgt 188°C . Die Löslichkeit in Wasser beträgt 1:5 (kalt), während die Verbindung in Alkohol, Aceton und Chloroform schwer löslich ist.

Diese Verbindung zeichnet sich durch eine sehr grosse Komplexstabilität aus. Diese Eigenschaft bietet die Gewähr für eine weitgehende Resorption und gute Organverteilung von Magnesium. Aufgrund dieser Eigenschaften eignet sich Magnesiummonoaspartat-hydrochlorid in hervorragender Weise als Infarktprophylaktikum.

Magnesiummonoaspartat-hydrobromid besitzt in wasserfreiem Zustand ein Molekulargewicht von 236,35. Diese Verbindung ist farblos und kristallin (glasklare Platten). Der pH-Wert einer 1%igen Lösung in Wasser beträgt 4,5 bis 4,8. Die spezifische Drehung einer 6%igen Lösung in 1n HCl beträgt $+12,5 \pm 2^\circ$. Der Mischschmelzpunkt mit Dicyandiamid wird zu 184°C ermittelt. Die Verbindung ist in Wasser gut löslich. In Alkohol, Aceton und Chloroform ist diese Substanz schwer löslich.

Auch diese Verbindung zeichnet sich durch eine sehr grosse Komplexstabilität aus. Auch sie wird zur Magnesiumtherapie verwendet, und zwar als Sedativum und Tranquillizer.

Magnesiummonoaspartat-hydrojodid besitzt in wasserfreiem Zustand ein Molekulargewicht von 283,34. Diese Verbindung ist farblos und weist einen leicht gelblichen Stich auf. Sie ist kristallin (glasklare Platten). Der pH-Wert einer 1%igen Lösung in Wasser beträgt 4,5 bis 4,8. Die spezifische Drehung einer 6%igen 1n-HCl-Lösung beträgt $+12,5 \pm 2$. Der Mischschmelzpunkt mit Dicyandiamid wird zu 188°C ermittelt. Die Löslichkeit in Wasser beträgt 1:5 (heiss). In Alkohol, Aceton und Chloroform ist die Verbindung schwer löslich.

Auch diese Verbindung zeichnet sich durch eine sehr gute Komplexstabilität aus und kann insbesondere zur Behandlung von Schilddrüsenerkrankungen eingesetzt werden. Bei dem Einsatz dieser Verbindung für diesen Zweck wird die klassische Therapie der Schilddrüsenerkrankungen mit Jodverbindungen mit der modernen Erkenntnis verbunden, dass Magnesium bei Schilddrüsenerkrankungen eine Rolle spielt. Ausserdem ist durch die Komplexbindung die Gefahr einer Jodallergie vermindert.

Nach dem erfindungsgemässen Verfahren lassen sich ferner beispielsweise auch die entsprechenden Glutaminsäureverbindungen herstellen.

Bei gleichzeitiger Verabreichung, insbesondere äquimolarer Mengen an Magnesiumdiglutamat oder Magnesiumdiaspartat und eines oder mehrerer Alkali- oder Erdalkalihalogenide, werden die gleichen therapeutischen Wirkungen wie bei der Verabreichung der vorstehend geschilderten komplexen Asparaginsäureverbindungen erzielt. Vorzugsweise werden als Alkali- und Erdalkalihalogenide Magnesiumchlorid, Magnesiumbromid, Kaliumchlorid, Kaliumbromid, Calciumchlorid oder Calciumbromid verwendet. Entsprechende Zubereitungen können in Form von Mehrschichtentabletten, getrennt in Kapseln oder als Gemisch in einer Kapsel oder beispielsweise auch als Trinkgranulat in einem Beutel, verabreicht werden. Ferner ist es möglich, Lösungen der erwähnten Wirkstoffe herzustellen. Die Verabreichung erfolgt wie im Falle von pharmazeutischen Zubereitungen, welche die Komplexe enthalten, oral oder parenteral. Diese aus den Einzelkomponenten, aus welchen die Komplexe hergestellt werden, bestehenden Zubereitungen können ebenso wie die Komplexe enthaltenden Zubereitungen als Sedativa, zur Infarktprophylaxe, zur Magnesiumsubstitution oder zur Therapie von Schilddrüsenerkrankungen eingesetzt werden.

Vorzugsweise enthalten diese Zubereitungen hydrophile und physiologisch unbedenkliche Zusätze, vorzugsweise gut wasserlösliche Kohlehydrate, Schleimstoffe, Eiweisse, Alkohole, Polyalkohole, Polyvinylpyrrolidon oder Kieselsäure in submikroskopisch feiner Verteilung.

Ausserdem können die therapeutischen Zubereitungen die herkömmlichen Träger- und Verdünnungsmittel sowie Zusätze enthalten.

Die komplexen Verbindungen werden vorzugsweise in täglichen Dosen von ungefähr 4 bis ungefähr 50 mg/kg Körpergewicht, bezogen auf den Magnesiumgehalt der Verbindung, verabreicht.

Im Falle der Zubereitungen, welche Magnesiumdiglutamat oder Magnesiumdiaspartat sowie eines oder mehrere Alkali- oder Erdalkalihalogenide enthalten, können bei einer oralen Verabreichung die Einzeldosen an Magnesiumdiglutamat bzw. Magnesiumdiaspartat zwischen 10 und 2500 mg

und an Alkali- oder Erdalkalihalogenen zwischen 1,5 und 1100 mg schwanken.

Die Tagesdosen können bei einer oralen Verabreichung zwischen 80 und 5000 mg Magnesiumdiglutamat bzw. Magnesiumdiäspartat und 50 und 2500 mg Alkali- oder Erdalkalihalogenuid schwanken.

Die parenteralen Einzeldosen liegen im allgemeinen zwischen 350 und 1000 mg Magnesiumdiglutamat bzw. Magnesiumdiäspartat und 140 und 350 mg Alkali- oder Erdalkalihalogenuid.

Die parenterale Tagesdosis bewegt sich in der Regel zwischen 350 und 2000 mg Magnesiumdiglutamat bzw. Magnesiumdiäspartat und 140 und 1000 mg Alkali- oder Erdalkalihalogenuid.

Ferner können Zubereitungen zur Behandlung von Tieren, insbesondere Schweinen, Rindern und Pferden, hergestellt werden, die einen nach dem erfindungsgemässen Verfahren herstellbaren Komplex (Magnesiumaminodicarbonsäurechlorid) einzeln oder in Kombination mit Magnesiumchlorid oder ein Magnesiumaminodicarbonsäuresalz enthalten.

Bei der Haltung und dem Transport von Nutztieren, insbesondere Schweinen, Rindern und Pferden, treten in Stresssituationen infolge ihrer leichten Erregbarkeit schwerwiegende Probleme auf. Je nach den Transportbedingungen und der Wetterlage gehen bis zu 10% zum Schlachten bestimmter Schweine beim Transport in die Schlachthäuser aufgrund eines starken Erregungszustandes ein. Erregungszustände sowie die damit verbundene Aggressivität sind wahrscheinlich auch der Grund für den Kannibalismus bei Schweinen bei ihrer Aufzucht und Haltung in Ställen. Auch bei grösseren Nutztieren, wie Pferden und Rindern, wirft ihre leichte Erregbarkeit beim Transport und Wiegen nicht unerhebliche Probleme auf. Man hat deshalb bereits an leicht erregbare Tiere, insbesondere Schweine, Pferde und Rinder, zur Dämpfung ihrer Erregungszustände in Stresssituationen Beruhigungsmittel und Psychopharmaka verabreicht. Derartige Mittel basieren unter anderem auf Acepromazin. Diese Mittel haben jedoch den Nachteil, dass sie meist injiziert werden müssen und sich, beispielsweise die Acepromazine bzw. deren Zersetzungsprodukte, in der Leber und teilweise auch in der Niere anreichern, so dass sich vor allem in diesen Organen bei einem Verzehr durch den Menschen ernsthafte Rückstandsprobleme ergeben, da beim Menschen ähnliche

Wirkungen wie beim Schlachtvieh zu erwarten sind und auch schädliche Wirkungen nicht ausschliessen lassen.

Abgesehen von denkbaren allergischen Reaktionen können Alkohole und andere, evtl. vom Menschen selbst angewandte Psychopharmaka zu einer Potenzierung der Wirkung führen.

Durch die vorstehend erwähnte Zubereitung zur Behandlung von Tieren wird ein gut resorbierbares und damit in geringen Mengen einsetzbares physiologisches Sedativum geschaffen, dessen Wirkstoffe oder Abbauprodukte in der Leber keinerlei Rückstände hinterlassen.

Vorzugsweise wird in den erwähnten Zubereitungen Magnesiummonoaspartathydrochlorid oder Magnesiumglutamathydrochlorid entweder allein oder in Kombination verwendet. Die Tatsache, dass Magnesiummonoaspartathydrochlorid selbst in hohen Dosen beim Menschen nicht zu Sedierung führt, obwohl die Plasma-Magnesium-Spiegel signifikant erhöht wurden (vgl. H. Ebel, H. G. Classen, P. Marquardt und M. Späth «Zur Pharmakologie und Pharmakokinetik von Magnesium» Münch. med. Wochenschrift 117, 29/30 (1975), 1243–1248, insbesondere Abbildung 4) liess keinen Schluss darauf zu, dass diese Verbindung in hervorragender Weise als Sedativum bzw. Psychopharmakon für Tiere einsetzbar ist.

Aus Tierversuchen ist ferner bekannt, dass Magnesiummonoaspartathydrochlorid, $MgCl_2$ und Magnesiumaspartat trotz ihrer guten Resorptionsquote bei Ratten auch bei einer Verabreichung in extrem hohen Dosen von 500 mg/mg⁺⁺ pro kg Körpergewicht trotz signifikanter Erhöhung der Plasma-Magnesium-Spiegel keine sedierende Wirkung ausübt (vgl. H. G. Classen, P. Marquardt, M. Späth, H. Ebel, K. H. Schuhmacher, J. Helbig und B. Gräblich «Magnesium Concentrations In Plasma And Bone Following Enteral Administration Of Br^-Cl^- and Mg^{++} In Form Of Different Compounds And Combinations», Arzneimittelforschung 26, 2 (1976) 249–253, insbesondere Tabelle I).

Es ist daher um so überraschender, dass eine gute sedierende Wirkung bei grösseren Tieren, wie Schweinen, Rindern und Pferden, festgestellt werden konnte, wenn der Plasma-Magnesium-Spiegel durch Verabreichung der beschriebenen Magnesiumverbindungen angehoben wird. Eine Übersicht über die Plasma-Magnesium-Gehalte bei Schweinen ist der folgenden Tabelle I zu entnehmen.

Tabelle I
Plasma-Magnesium-Gehalt bei Schweinen nach Fütterung magnesiumhaltiger Futtermischungen
(Durchschnittswerte von 2 Doppelbestimmungen)

	MgCl ₂ :40 mg/kg Mg ⁺⁺					
Zeitpunkt der Untersuchung	1. Tag vor Verfütterung	2. Tag nach Verfütterung	3. Tag nach Verfütterung	4. Tag ohne Verfütterung	Beruhigung 0 = keine B. 1 = ausreichend 2 = zu stark	
magnesiumhaltiger Futtermischungen						
vormittags ¹	2,1	2,0	1,95	2,9	1	
nachmittags	2,4	2,05	3,55	2,5		
vormittags ²	1,8	2,2	2,55	3,1	1	
nachmittags	2,5	2,55	3,35	2,7		
vormittags ³	2,1	2,95	2,7	2,55	1	
nachmittags	2,55	3,4	2,4	2,8		
vormittags ⁴	2,2	2,4	3,1	3,1	1	
nachmittags	2,7	2,55	2,9	2,6		
vormittags ⁵	2,35	3,15	4,35	2,9	1	
nachmittags	2,65	3,0	3,0	2,3		

Tabelle I (Fortsetzung)
Mg-Asp-HCl: 40 mg/kg Mg⁺⁺

Zeitpunkt der Untersuchung	1. Tag vor Verfütterung	2. Tag nach Verfütterung	3. Tag nach Verfütterung	4. Tag ohne Verfütterung	Beruhigung 0 = keine B. 1 = ausreichend 2 = zu stark
magnesiumhaltiger Futtermischungen					
9.00 Uhr ¹	2,40	2,59	2,65	2,49	1
11.00 Uhr	2,35	2,65	2,81	2,57	
9.00 Uhr ²	2,00	2,13	2,52	2,42	1
11.00 Uhr	2,02	2,46	2,53	2,43	
9.00 Uhr ³	2,16	2,34	2,69	2,62	1
11.00 Uhr	2,24	2,22	2,75	2,61	
9.00 Uhr ⁴	2,33	2,48	2,98	2,84	1
11.00 Uhr	2,31	2,40	2,84	3,28	
9.00 Uhr ⁵	2,12	2,13	2,59	2,49	1
11.00 Uhr	2,02	2,19	2,55	2,48	

Diese Ergebnisse liessen sich auch im Doppelblindversuch bestätigen.

Gemäss einer bevorzugten Ausführungsform enthält die Zubereitung zur Behandlung von Tieren ein Magnesiumaminodicarbonsäuresalz (Komplex), gegebenenfalls auch Magnesiumchlorid in Mischungen, in besonders bevorzugter Weise in äquimolekularen Mengen.

Ferner kann die Zubereitung vorzugsweise als Magnesiumaminodicarbonsäuresalz Magnesiumdiglutamat und/oder Magnesiumdiaspartat enthalten.

Diese Zubereitung wird vorzugsweise in Form von Pellets, Tabletten, Pulvern oder Lösungen zusammen mit üblichen Additiven hergestellt und verabreicht. Derartige Zubereitungen können oral verabreicht werden, man kann jedoch auch injizierbare Lösungen herstellen.

Gemäss einer weiteren bevorzugten Ausführungsform wird die Zubereitung in Form von Vormischungen von Tierfutter formuliert, wobei man neben den erfindungsgemäss hergestellten Wirkstoffen die üblichen Bestandteile für Tierfuttermischungen auswählen kann.

Die in diesen Zubereitungen zur Behandlung von Tieren eingesetzten Wirkstoffe werden einzeln oder in Kombination vorzugsweise in Dosen von 100 mg bis 2 g/kg Körpergewicht oral oder in Dosen von 50 bis 300 mg/kg Körpergewicht in Form von injizierbaren Lösungen verabreicht.

Zur Unterbindung von Transportverlusten oder zur Ruhigstellung der Tiere, beispielsweise zum Wiegen oder zur Durchführung von anderen Massnahmen, verabreicht man an die Tiere etwa 1 bis 2 Tage vor dem Transport bzw. der Behandlung die genannten Dosen. Zur Unterdrückung des Kannibalismus bei Schweinen kann auch eine längere Behandlung, gegebenenfalls mit geringeren Dosen als den angegebenen, durchgeführt werden.

Wie die weiter unten folgenden Beispiele zeigen, hat eine Behandlung von Tieren, insbesondere Schweinen, mit den erwähnten Zubereitungen eine drastische Herabsetzung von Kannibalismus sowie von Transportverlusten zur Folge, wobei noch hinzukommt, dass sich z. B. in der Leber der Versuchstiere keinerlei unphysiologische Rückstände befinden. Es bestehen daher keine Bedenken, die Leber von Tieren, die mit den Zubereitungen noch über längere Zeiträume hinweg behandelt worden waren, für den Verzehr durch Menschen zu verwenden.

Die folgenden Beispiele 1 bis 2 erläutern die Herstellung von Magnesiummonoaspartathydrochlorid bzw. Magnesiummonoglutamathydrobromid.

Beispiel 1

Herstellung von Magnesiummonoaspartathydrochlorid
(Bruttozusammensetzung 1 Mg · 1
(Asparaginsäure – 2H) · 1Cl)

25 Zu einer Lösung von 133,43 g Magnesium-L-diaspartat (Mg (Asp)₂ · 2,5 H₂O; Molekulargewicht 330,55) in 500 ml H₂O (40 °C) wird unter Rühren eine Lösung von 81,34 g Magnesiumchlorid (MgCl₂ · 6H₂O; Molekulargewicht 203,32) in 100 ml H₂O (40 °C) gegeben. Aus der erhaltenen
30 Lösung wird die Additionsverbindung direkt durch Sprühtrocknen bei 160 bis 180 °C als weisses Pulver mit einem Wassergehalt von etwa 4 bis 5% H₂O erhalten.

Im thermoanalytisch ermittelten Schmelzverhalten (Temperaturgradient 40 °C/min) zeigt die Substanz einen signifi-
35 kanten Temperatursprung bei 210 °C (Zersetzungsbeginn) und unterscheidet sich dadurch deutlich von Magnesiumdiaspartat, das bei 194 °C einen minimalen Temperatursprung aufweist, dann aber bis mindestens 300 °C beständig ist. An-
40 stelle der Sprühtrocknung kann die Isolierung der Substanz aus der ursprünglich erhaltenen Reaktionslösung auch durch Gefriertrocknung erfolgen. Führt man diese bei 20 °C und 10⁻² Torr durch und lässt anschliessend das erhaltene
45 Material zur Äquilibration mit Luftfeuchtigkeit offen stehen, so erhält man ein Produkt mit definiertem Wassergehalt der Zusammensetzung (Mg1 · Asp1 · Cl1-2H) · 3H₂O.

Elementaranalyse: C₄H₆NO₄MgCl · 3H₂O (245,91)

ber.: C 19,54 H 4,92 N 5,70 Mg 9,88 Cl 14,42,

gef.: C 19,72 H 4,87 N 5,83 Mg 9,99 Cl 14,37.

Das Schmelzverhalten dieser Substanz zeigt eine begin-
50 nende Zersetzung bei 168 °C. Im Gegensatz zu Magnesiumdiaspartat zeichnet sich diese Verbindung durch eine charakteristische konzentrationsabhängige Änderung der optischen Drehung mit Umkehr der Drehrichtung aus.

Spezifische Drehwerte

Konzentration 1: c = 2 in H ₂ O		Konzentration 2: c = 10 in H ₂ O	
60 [α] ₅₇₈ ²⁰ :	− 6,23°	[α] ₅₇₈ ²⁰ :	− 0,61°
[α] ₅₄₆ ²⁰ :	− 7,48°	[α] ₅₄₆ ²⁰ :	− 0,76°
[α] ₄₃₆ ²⁰ :	− 12,21°	[α] ₄₃₆ ²⁰ :	− 0,36°
65 [α] ₄₀₅ ²⁰ :	− 13,70°	[α] ₄₀₅ ²⁰ :	+ 0,25°
[α] ₃₆₅ ²⁰ :	− 15,70°	[α] ₃₆₅ ²⁰ :	+ 1,78°

Ebenfalls im Gegensatz zu Magnesiumdiaspartat zeigt der weitere Verlauf der optischen Rotationsdispersion zwischen 365 und 280 nm im Falle der Konzentration 2 ($c = 10$) einen kontinuierlichen Anstieg im positiven Drehbereich ohne Wendepunkte, während die Substanz bei der niedrigen Konzentration 1 ($c = 2$) ähnlich wie Magnesiumdiaspartat einen negativen Cotton-Effekt mit einem Tal bei 320 nm aufweist.

Beispiel 2

Herstellung von Magnesiummonoglutamathydrobromid der Bruttozusammensetzung $1\text{Mg} \cdot 1$ (L-Glutaminsäure-2H) $\cdot 1\text{Br}$

Zu einer Lösung von 148,25 g Magnesium-L-diglutamat ($\text{Mg}(\text{Glu})_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$; Molekulargewicht 370,61) in 500 ml H_2O (40 °C) wird unter Rühren eine Lösung von 116,89 g Magnesiumbromid ($\text{MgBr}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$; Molekulargewicht 292,23) in 100 ml H_2O (40 °C) gegeben. Aus der erhaltenen Lösung wird die Additionsverbindung durch Sprühtrocknen bei 160 bis 180 °C als weisses Pulver erhalten.

Im thermoanalytisch ermittelten Schmelzverhalten zeigt die Substanz einen signifikanten Temperatursprung bei 232 °C (Zersetzungsbeginn) und unterscheidet sich dadurch deutlich von Magnesiumdiglutamat, das einen Temperatursprung bei 119 °C aufweist.

Versuch 1

An 30 in einem Verschlach zusammenlebenden Schweine mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 30 kg wurde zur Unterdrückung von Kannibalismus während einer Zeitspanne von zwei Tagen Magnesiumchlorid in einer täglichen Dosis von 1 g pro kg Körpergewicht oral mit dem Tierfutter verabreicht. Das Ergebnis waren ruhige Tiere, die keinen Kannibalismus mehr zeigten.

Versuch 2

An einer Gruppe von 80 Schweinen mit einem Körpergewicht von etwa 75 kg, die in einem Verschlach gehalten wurden und sehr unruhig waren und Kannibalismus zeigten, wurde Magnesiumchlorid in Form einer Vormischung für Tierfutter in einer Menge von jeweils 1 g pro kg Körpergewicht verabreicht. Bereits nach 24 Stunden trat eine Beruhigung ein. Auch noch am dritten Tag nach der Verabreichung waren die Tiere friedlich und zeigten keine Rauflust.

Versuch 3

An zum Schlachten bestimmte Schweine, die in Gruppen von 30, 35, 51 bzw. 64 Stück gehalten und transportiert wurden, wurde jeweils abends an zwei aufeinanderfolgenden Tagen Magnesiumchlorid in einer Dosis von 1 g pro kg Körpergewicht zusammen mit dem Futter verabreicht. Am dritten Tag wurden die Tiere zum Schlachthof transportiert. Nach dem Eintreffen im Schlachthof wurde festgestellt, dass ein Tier aus der zweiten Gruppe und ein Tier aus der vierten Gruppe eingegangen waren. Bei insgesamt 180 Tieren bedeutet dieses einen Verlust von 2 Tieren.

Unter den gleichen Bedingungen wurden ebenfalls 180 Tiere, an die jedoch kein Magnesiumchlorid verabreicht worden ist, zum Schlachthof transportiert. In diesem Falle gingen 4 Tiere während des Transportes ein.

Versuch 4

Magnesiumaspartathydrochlorid wurde an 13 Schlachtschweinen an drei aufeinanderfolgenden Tagen in einer Dosis von 1 g/kg Körpergewicht verabreicht. Am vierten Tage wurden die Tiere zum Schlachthof transportiert. Die behandelten Tiere stammten aus Einzelverschlägen und wurden jeweils mit Tieren aus einer Gruppenhaltung in demselben Lastkraftwagen zum Schlachthof transportiert. Dabei zeigte sich, dass alle Tiere, an die Magnesiumaspartathydrochlorid verabreicht worden war, ruhig waren und unverehrt den Schlachthof erreichten.

Versuch 5

An Mastrinder in verschiedenen Verschlägen wurde Magnesiumaspartathydrochlorid an zwei aufeinanderfolgenden Tagen in einer Dosis von 1 g/kg Körpergewicht zusammen mit einem Kräuterfutter verabreicht. Zu Vergleichszwecken wurde an die gleiche Anzahl von Masttieren das gleiche Futter, jedoch ohne Magnesiumaspartathydrochlorid-Zusatz verfüttert. Während im ersten Falle die Tiere völlig ruhig waren, waren sie im letzteren Falle sehr nervös.

Beim Langzeitversuch in der Rindermast zeigte sich eine wesentlich bessere Gewichtszunahme der Tiere mit Magnesiumaspartathydrochloridzusatz im Vergleich zur Kontrollgruppe.