



CONFEDERAZIONE SVIZZERA  
UFFICIO FEDERALE DELLA PROPRIETÀ INTELLETTUALE

Int. Cl.: C 07 C 101/30  
A 61 K 31/205

**Brevetto d'invenzione rilasciato per la Svizzera ed il Liechtenstein**  
Trattato sui brevetti, del 22 dicembre 1978, fra la Svizzera ed il Liechtenstein

**FASCICOLO DEL BREVETTO** A5

(11)

**642 619**

(21) Numero della domanda: 3111/80

(22) Data di deposito: 22.04.1980

(30) Priorità: 23.04.1979 IT 48816/79

(24) Brevetto rilasciato il: 30.04.1984

(45) Fascicolo del  
brevetto pubblicato il: 30.04.1984

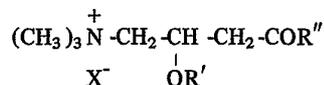
(73) Titolare/Titolari:  
Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite  
S.p.A., Roma (IT)

(72) Inventore/Inventori:  
Claudio Cavazza, Roma (IT)

(74) Mandatario:  
Dipl.-Ing. W. Steudtner, Hegnau, Volketswil

(54) **Esteri di acil carnitine, procedimento per la loro preparazione e composizioni farmaceutiche che li contengono.**

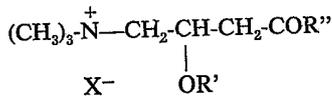
(57) Nuovi esteri di acil-carnitine di formula generale



ove R' è acetile, propionile, butirile (non sostituiti oppure alogeno-sostituiti), isobutirile, β-idrossi butirile, acetoacetile, pantotenile e linoleile, e R'' è un radicale alcossidico (non sostituito, tipicamente: isobutilossi, oppure sostituito, tipicamente: tricloroetilossi) sono terapeuticamente attivi nel trattamento della ipocontrattilità miocardica e quali farmaci antidepressivi.

## RIVENDICAZIONI

1. Esteri di acil carnitine rappresentati dalla formula generale (I):



ove

X<sup>-</sup> è un anione alogeno;

R' è: acetile; acetile alogeno-sostituito; propionile; propionile alogeno sostituito; butirrile; butirrile alogeno sostituito; isobutirrile; β-idrossi butirrile; aceto-acetile; pantotenile e linoleile, e

R'' è: radicale metossi, etossi, propilossi, butilossi (purché R' non sia acetile), isopropilossi, isobutilossi, tricloroetilossi, trifluoroetilossi, 3-carbetossi-2-propilossi, 3-piridil-metossi, 2-dietilammino-etossi, 2-acetammido-3-metil-butilossi, 2-acetammido-4-metil-pentilossi, 2-acetammido-3-metil-3-metil-pentilossi e 4-idrossimetil-5-idrossi-6-metil pirid-3-il-metossi.

2. Esteri secondo la rivendicazione 1 caratterizzati dal fatto che X<sup>-</sup> è Cl<sup>-</sup>.

3. Esteri secondo la rivendicazione 1 caratterizzati dal fatto che detto acetile alogeno-sostituito è scelto fra cloro-acetile, dicloro-acetile e bromo-acetile; detto propionile alogeno-sostituito è bromopropionile e detto butirrile alogeno-sostituito è clorobutirrile.

4. Procedimento per la preparazione degli esteri di formula (I), caratterizzato dal comprendere gli stadi di:

(a) aggiungere ad una soluzione di carnitina in un solvente scelto nel gruppo consistente di acidi organici e corrispondenti anidridi un alogenuro di acile di formula R'X ove R' ha il significato precedentemente indicato e X è un atomo di alogeno, e mantenere la temperatura della miscela così ottenuta a 15-60°C circa per 4-48 ore circa, ottenendo il corrispondente acil-derivato della carnitina;

(b) isolare l'acil-derivato della carnitina mediante aggiunta alla miscela dello stadio (a) di un agente precipitante e purificazione per ripetute cristallizzazioni;

(c) far reagire l'acil-derivato della carnitina dello stadio (b) con un eccesso di un agente alogenante a 25-60°C circa per 0,3-24 ore circa ed eliminare l'eccesso di agente alogenante, ottenendo il corrispondente alogenuro acido dell'acil-derivato della carnitina;

(d) condensare l'alogenuro acido dell'acil-derivato della carnitina dello stadio (c) con un alcool di formula R''H ove R'' ha il significato precedentemente indicato, mantenendo la miscela così ottenuta sotto agitazione a temperatura ambiente per 2-24 ore circa, con ottenimento dell'estere (I); e

(e) isolare l'estere (I) portando a secco la miscela dello stadio (d) e cristallizzando ripetutamente da solventi organici.

5. Procedimento per la preparazione degli esteri di formula (I), caratterizzato dal comprendere gli stadi di:

(a') sospendere la carnitina in un alcool di formula R''H, ove R'' ha il significato precedentemente indicato;

(b') far reagire la sospensione dello stadio (a') con un acido inorganico anidro fino a completa dissoluzione della carnitina sospesa, ottenendo l'estere corrispondente;

(c') far reagire l'estere dello stadio (b') con un eccesso di alogenuro di acile di formula R'X ove R' ha il significato precedentemente indicato e X è un atomo di alogeno, mantenendo la miscela così ottenuta ad una temperatura di 25-40°C circa per 2-24 ore circa, ottenendo il corrispondente estere dell'acil-derivato della carnitina di formula (I);

(d') trattare la miscela comprendente l'estere di formula (I) con un solvente organico in cui l'eccesso di alogenuro

di acile sia solubile per separare tale alogenuro di acile in eccesso dall'estere; e

(e') purificare l'estere di formula (I) mediante ripetute cristallizzazioni.

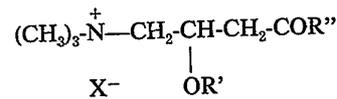
6. Composizione farmaceutica oralmente o parenteralmente somministrabile per il trattamento della ipocontrattilità miocardica, caratterizzata dal fatto di comprendere una quantità terapeuticamente efficace di un estere di formula (I) e un eccipiente farmacologicamente accettabile.

7. Composizione farmaceutica oralmente o parenteralmente somministrabile per il trattamento degli stati depressivi e dei disturbi del sonno, caratterizzata dal fatto di comprendere una quantità terapeutica efficace di un estere di formula (I) e un eccipiente farmacologicamente accettabile.

8. Composizione secondo le rivendicazioni 6 o 7 sotto forma di dosaggio unitario, caratterizzata dal comprendere da 5 a 500 mg di un estere di formula (I).

La presente invenzione riguarda una nuova classe di esteri di acil carnitine, i procedimenti per la loro preparazione e le composizioni farmaceutiche che li contengono.

Più particolarmente, la presente invenzione riguarda esteri di acil carnitine rappresentati dalla formula generale (I):



ove

X<sup>-</sup> è un anione alogeno, preferibilmente Cl<sup>-</sup>;

R' è: acetile; acetile alogeno-sostituito (ad esempio cloro-acetile, dicloro-acetile, bromo-acetile e simili); propionile; propionile alogeno-sostituito (ad esempio bromopropionile); butirrile; butirrile alogeno-sostituito (ad esempio cloro butirrile); isobutirrile; β-idrossi butirrile; aceto-acetile; pantotenile e linoleile; e

R'' è radicale metossi, etossi, propilossi, butilossi (purché R' non sia acetile) isopropilossi, isobutilossi, tricloroetilossi, trifluoroetilossi, 3-carbetossi-2-propilossi, 3-piridil-metossi, 2-dietilamminoetossi, 2-acetammido-3-metil-butilossi, 2-acetammido-4-metil-pentilossi, 2-acetammido-3-metil-pentilossi e 4-idrossimetil-5-idrossi-6-metil pirid-3-il-metossi.

È stato trovato che gli esteri di formula (I) possiedono interessanti proprietà farmacologiche e possono pertanto presentare utili applicazioni terapeutiche.

In particolare:

Gli esteri di formula (I) sono dotati di effetto inotropo ad azione prolungata nel tempo e sono privi di effetti depressivi sulla eccitabilità miocardica. Senza volersi vincolare ad alcuna interpretazione teorica, si ritiene che ciò sia dovuto alla capacità del legame estere di proteggere l'acil carnitina dalla rapida degradazione metabolica e dalla rapida caduta dei livelli ematici. I composti esercitano azioni neurochimiche cerebrali consistenti in modificazioni delle attività serotoninergiche centrali.

I composti possono pertanto essere utilizzati terapeuticamente:

a) nei casi di ipocontrattilità miocardica non accompagnata da turbe del ritmo, come ad es. nello shock cardiogeno determinato dall'assenza primaria della forza contrattile;

b) come farmaci antidepressivi utilizzabili nei disturbi del sonno.

Gli esteri di formula (I) vengono preparati, secondo l'in-

venzione, a partire dalla carnitina (cloridrato) seguendo due distinte vie di sintesi a seconda che venga dapprima trasformato in gruppo acilico il gruppo ossidrilico della carnitina e successivamente ne venga esterificato il gruppo carbossilico (Procedimento A), oppure venga dapprima esterificato il gruppo carbossilico della carnitina e successivamente il gruppo ossidrilico venga trasformato in gruppo acilico (Procedimento B).

Il procedimento A comprende i seguenti stadi:

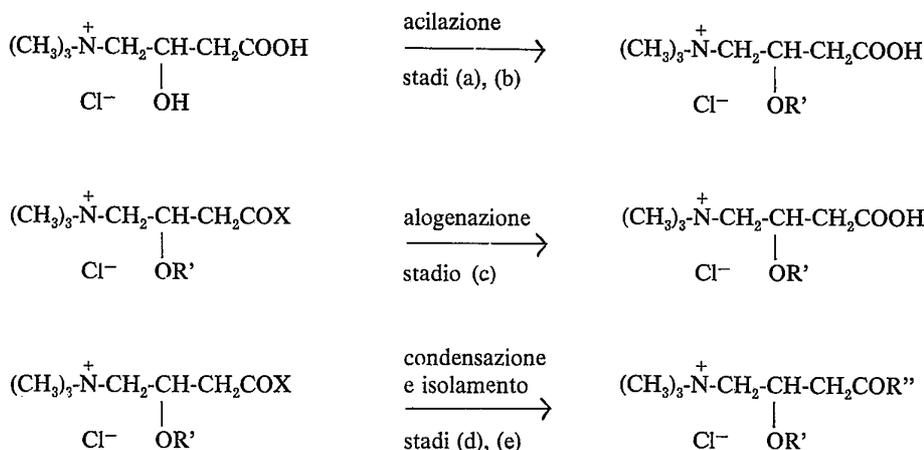
(a) aggiungere ad una soluzione di carnitina in un solvente scelto nel gruppo consistente di acidi organici e corrispondenti anidridi un alogenuro di acile di formula R'X ove R' ha il significato precedentemente indicato e X è un atomo di alogeno, e mantenere la temperatura della miscela così ottenuta a 15-60°C per 4-48 ore circa, ottenendo il corrispondente acil-derivato della carnitina;

(b) isolare l'acil-derivato della carnitina mediante aggiunta alla miscela dello stadio (a) di un agente precipitante e purificazione per ripetute cristallizzazioni;

(c) far reagire l'acil-derivato della carnitina dello stadio (b) con un eccesso di un agente alogenante a 25-60°C circa per 0,3-24 ore circa ed eliminare l'eccesso di agente alogenante, ottenendo il corrispondente alogenuro acido dell'acil-derivato della carnitina;

(d) condensare l'alogenuro acido dell'acil-derivato della carnitina dello stadio (c) con un alcool di formula R''H ove R'' ha il significato precedentemente indicato, mantenendo la miscela così ottenuta sotto agitazione a temperatura ambiente per 2-24 ore circa, con ottenimento dell'estere (I); e

(e) isolare l'estere (I) portando a secco la miscela dello stadio (d) e cristallizzando ripetutamente da solventi organici.



Nello stadio (a), l'acido organico o la corrispondente anidride in cui la carnitina viene disciolta sono preferibilmente alogenati. Solventi particolarmente preferiti sono l'acido trifluoroacetico e l'acido tricloroacetico.

Nello stadio (b), l'agente precipitante è scelto nella classe degli eteri e dei chetoni, l'etere etilico essendo particolarmente preferito.

Nella purificazione per cristallizzazione dell'acil-derivato della carnitina si impiega preferibilmente etanolo, acetone, isopropanolo e acetoneitrile.

Nello stadio (c), l'alogenazione consiste preferibilmente in una clorurazione. Preferibilmente la clorurazione viene effettuata con cloruro di tionile a 40-50°C circa per 20-40 minuti circa, oppure con ossalil cloruro a temperatura ambiente per 3-5 ore circa, o con pentacloruro di fosforo in fase organica (ad es. cloroformio) a temperatura ambiente per 22-26 ore circa.

Nello stadio (d), la condensazione ha luogo aggiungendo all'alcool prescelto gli alogenuri acidi degli acil-derivati della carnitina tal quali o disciolti in un solvente organico anidro inerte (ad esempio cloroformio o cloruro di metilene).

Il procedimento B comprende i seguenti stadi:

(a') sospendere la carnitina in un alcool di formula R'H, ove R'' ha il significato precedentemente indicato;

(b') far reagire la sospensione dello stadio (a') con un acido inorganico anidro fino a completa dissoluzione della carnitina sospesa, ottenendo l'estere corrispondente;

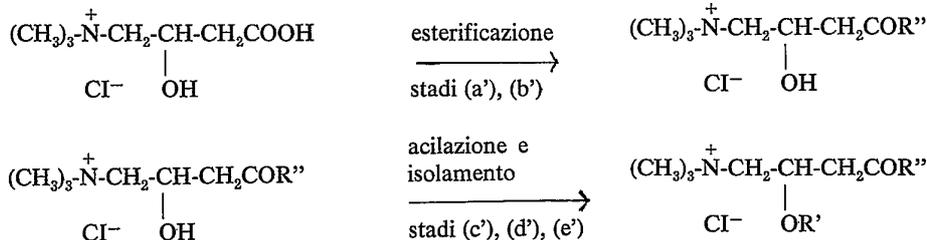
(c') far reagire l'estere dello stadio (b') con un eccesso di alogenuro di acile di formula R'X ove R' ha il significato precedentemente indicato e X è un atomo di alogeno, mantenendo la miscela così ottenuta ad una temperatura di 25-40°C circa per 2-24 ore circa, ottenendo il corrispondente estere dell'acil-derivato della carnitina di formula (I);

(d') trattare la miscela comprendente l'estere di formu-

la (I) con un solvente organico in cui l'eccesso di alogenuro di acile sia solubile per separare tale alogenuro di acile in eccesso dall'estere; e

(e') purificare l'estere di formula (I) mediante ripetute cristallizzazioni.

Il procedimento B è illustrato nel seguente schema di sintesi 2:



Nello stadio (b'), l'esterificazione viene preferibilmente condotta facendo gorgogliare nella sospensione di carnitina nell'alcool desiderato una corrente di HCl gassoso fino a scomparsa della fase sospesa, oppure aggiungendo alla sospensione di carnitina in alcool acido solforico concentrato e riscaldando la risultante miscela alla temperatura di ri-flusso fino a scomparsa della fase sospesa.

Nello stadio (c'), l'alogenuro di acile è normalmente il cloruro di acile (ad esempio cloruro di acetile, propionile, butirile, ecc.). L'eccesso del cloruro di acile rispetto all'estere di carnitina ottenuto nello stadio (b') è tale che il rapporto molare dei due componenti vari fra 3:1 e 1,5:1, e sia preferibilmente di 2:1.

Fra gli esteri di acil-carnitine di formula generale (I), i seguenti sono particolarmente preferiti:

estere isopropilico della acetil-carnitina;  
 estere isopropilico della propionil-carnitina;  
 estere dell'acetil carnitina con il β-idrossi butirrato di etile;  
 estere della propionil carnitina con il β-idrossi butirrato di etile;  
 estere tricloroetilico dell'acetil carnitina;  
 estere isobutilico della isobutiril-carnitina;  
 estere metilico della butirril-carnitina;  
 estere isopropilico dell'acetoacetilcarnitina.

I seguenti esempi non limitativi servono ad illustrare la preparazione di alcuni esteri di formula (I).

#### Esempio 1

##### Preparazione dell'estere isopropilico della acetil carnitina (Procedimento A)

Preparazione dell'acetil carnitina cloruro:

2 g di carnitina cloruro vennero sciolti in 20 ml di acido acetico glaciale, cui si aggiunse acetil cloruro (10 ml). La miscela di reazione fu mantenuta a temperatura ambiente per 48 ore. L'eccesso di acetil cloruro e il solvente furono allontanati sotto vuoto, riscaldando in bagno maria a 50°C. Il residuo fu cristallizzato da isopropanolo-etero etilico fornendo un prodotto puro.

P.F.: 188°C dec.

resa: 90%

A.E. C<sub>7</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>3</sub>  
 calcolato: C 42,53 H 8,16 N 7,09 Cl 17,94  
 trovato: C 42,39 H 8,18 N 7,20 Cl 17,63

NMR: δ 5,50 (M, 1H, -CH-); 3,82 (d, 2H, ≡N<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>-); 3,20  
 |  
 OCO

5

20 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>N<sup>+</sup>); 2,68 (d, 2H, -CH<sub>2</sub>-CO); 2,02 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>); D<sub>2</sub>O

Preparazione del cloruro acido dell'acetil carnitina cloruro:

25 dell'acetil carnitina cloruro (2 g; 0,01 moli), preparato come precedentemente indicato venne sospeso in ossalil cloruro (5 cc). La miscela di reazione venne tenuta sotto agitazione a temperatura ambiente per 4 ore. L'ossalil cloruro in eccesso venne quindi evaporato sotto vuoto. Il residuo  
 30 venne lavato (3 volte) con piccoli volumi (10 cc) di etero etilico anidro e tenuto sotto vuoto fino a scomparsa del solvente. Il residuo venne utilizzato tal quale per la reazione successiva.

Preparazione dell'estere isopropilico della acetil carnitina:

35 il cloruro acido precedentemente ottenuto (2 g) venne messo a reagire con un eccesso di alcool isopropilico (8 cc) a temperatura ambiente, sotto agitazione magnetica, per 3 ore. Alla miscela di reazione venne quindi aggiunto etero etilico (400 cc). Si depositò un olio denso. Si decantarono  
 40 le acque madri e si riprese il precipitato con CH<sub>3</sub>CN anidro. A freddo si separò dalla soluzione limpida l'acetil carnitina che non aveva reagito. Si filtrò e si evaporò il CH<sub>3</sub>CN. Il residuo, essiccato in ambiente di P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, risultò essere il  
 45 prodotto voluto.

Resa: 75%

A.E. C<sub>12</sub>H<sub>24</sub>ClNO<sub>4</sub>  
 calcolato: C 51,15 H 8,58 N 4,97  
 trovato: C 51,00 H 8,55 N 4,81

50 NMR: δ 5,6 (m, 1H, -CH-); 5,2 (m, 1H, -CH<); 3,7 (d, 2H, ≡N-CH<sub>2</sub>-); 3,2 [s, 9H, N (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]; 2,7 (d, 2H, -CH<sub>2</sub>-CO); 2,1 (s, 3H, -COCH<sub>3</sub>); 1,3 (d, 6H, CH<);  
 |  
 OCO  
 |  
 CH<sub>3</sub>  
 |  
 CH<sub>3</sub>  
 CD<sub>3</sub>CN

60

#### Esempio 2

##### Preparazione dell'estere della acetil carnitina cloruro con il β-idrossi butirrato di etile (Procedimento A)

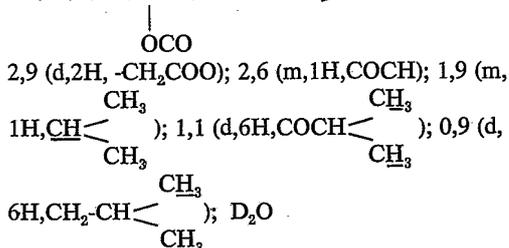
Preparazione dell'estere etilico dell'acido β-idrossi butirrico:

65 una soluzione di acido β-idrossibutirrico (2 g; 0,02 moli) in etanolo assoluto (50 cc) e acido solforico concentrato (2 cc) fu tenuta a ricadere per 15 ore. Quindi si evaporò



La miscela venne filtrata e portata a secco. Il residuo (2,3 g; 0,007 moli) risultò essere isobutirril carnitina isobutirril estere (resa 70%).

NMR:  $\delta$  5,7 (m, 1H, -CH-); 3,9 (m, 4H,  $\geq$ N-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-);



#### Attività farmacologiche

Le attività farmacologiche dei composti oggetto dell'invenzione sono state studiate con le seguenti tecniche:

##### a) Tossicità acuta (DL50)

È stato impiegato il metodo descritto da Weil C.S. in «Tables for convenient calculation of median-effective dose (LD50 or ED50) and instructions in their use», Biometrics, 249-263, 1952.

La tollerabilità delle sostanze oggetto di studio è stata studiata dopo somministrazione per via e.p. e per os nel topo. I risultati ottenuti indicano che gli esteri di formula (I) sono ottimamente tollerati (si veda la tabella).

##### b) Effetto inotropo

Cuori di coniglio isolati secondo Langendorff sono stati perfusi con una soluzione di Ringer ossigenata a 38,2°C. Le contrazioni isometriche, l'elettrocardiogramma ed il flusso coronarico erano registrati adoperando un poligrafo «Battaglia-Rangoni».

Togliendo l'ossigeno dal liquido di perfusione veniva indotto un danno metabolico nel muscolo cardiaco, fino alla riduzione dell'80% della forza delle contrazioni.

In queste condizioni di anossia prolungata la glicolisi aerobica del miocardio viene rallentata, con accumulo di cataboliti acidi, dovuti sia al ristagno di acido piruvico sia alla sua trasformazione in acido lattico che non può essere utilizzato a causa della depressione degli enzimi piridinici, come la latticoidegenasi. Ciò ha ripercussioni sulla glicolisi anaerobica interessando un numero sempre crescente di enzimi, con un progressivo e sempre più critico esaurimento del miocardio.

Si passa così attraverso tutta una serie di livelli di affaticamento del muscolo cardiaco che vengono visualizzati dal comportamento dei parametri presi in esame e cioè la forza delle contrazioni, la portata coronarica, la frequenza cardiaca, il ritmo cardiaco. Non appena la forza delle contrazioni si era ridotta dell'80%, il liquido di perfusione veniva nuovamente ossigenato senza aggiunta di altre sostanze (controlli) o con l'aggiunta delle sostanze oggetto di studio a varie concentrazioni.

È stata presa in esame la forza delle contrazioni del cuore, esprime un effetto inotropo positivo, dopo 10 minuti dall'interruzione del periodo di anossia (ristoro del miocardio).

I risultati valutati con il test del «t» di Student hanno mostrato che gli esteri di formula (I), inducono un effetto inotropo positivo statisticamente significativo rispetto ai controlli. Nella tabella sono riportati i valori percentuali di aumento rispetto ai controlli.

##### c) Effetto sul SNC (sistema nervoso centrale):

È stato impiegato il metodo descritto da Irwin S., Nodin J.H. Siegler P.E., in «Animal and Clinical Pharmacologic Techniques in Drug Evaluation», Year Book Medical Publ., Chicago, 1964, 36.

Il dosaggio della serotonina (5-HT) e dell'acido 5-idrossiindolacetico (5-HIAA) cerebrale è stato effettuato secondo la tecnica di Ansell e Beeson Anal. Biochem. 23, 196-206 (1968) Maickel e Cox Int. J. Neuropharmacol. 7 - 275 - 281/1968 utilizzando cervello prelevato a ratti a 1 ora dal trattamento ep. di 50-100 mg delle sostanze oggetto di studio (si veda la tabella).

#### Attività farmacologica di alcuni esteri della Carnitina

DL50 per via endoperitoneale e orale nel topo, attività inotropica nel cuore isolato di coniglio. Concentrazioni cerebrali di 5-HT e 5-HIAA nel ratto

| (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> N <sup>+</sup> -CH <sub>2</sub> -CH-CH <sub>2</sub> COR <sup>''</sup> | DL50 mg Kg <sup>-1</sup> |      | Effetto inotropo<br>(dose 10 <sup>-5</sup> g <sup>-1</sup> )<br>% del controllo | Contenuto cerebrale di      |                               |
|---|--------------------------|------|---|-----------------------------|-------------------------------|
|   | e.p.                     | os   |   | 5-HT (a)<br>% del controllo | 5-HIAA (a)<br>% del controllo |
| R' = acetile  |                          |      |   |                             |                               |
| R'' = triclوروetilossi  | 1500                     | 4000 | +70   | +15                         | -25                           |
| = isopropilossi   | 700                      | 2500 | +80   | +18                         | -29                           |
| = 3-carbetossi-2-propilossi   | 600                      | 2400 | +90   | +25                         | -30                           |
| R' = propionile   |                          |      |   |                             |                               |
| R'' = isopropilossi   | 800                      | 2700 | +75   | +31                         | -29                           |
| = 3-carbetossi-2-propilossi   | 170                      | 1200 | +59   | +16                         | -27                           |
| R' = isobutirrilile   |                          |      |   |                             |                               |
| R'' = isobutilossi  | 270                      | 1300 | +69   | +18                         | -29                           |
| R' = butirrilile  |                          |      |   |                             |                               |
| R'' = metossi   | 80                       | 1000 | +69   | +25                         | -28                           |
| R' = acetoacetile   |                          |      |   |                             |                               |
| R'' = isopropilossi   | 295                      | 1800 | +67   | +20                         | -25                           |

(a) = valori negli animali di controllo: 5-HT  $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1} = 732 \pm 18$ , 5-HIAA  $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1} = 430 \pm 7.5$ .  
N = 10.

I composti della presente invenzione vengono somministrati oralmente o parenteralmente, in qualsiasi delle usuali forme farmaceutiche che vengono preparate mediante procedure convenzionali, ben note agli esperti di queste tecniche. Queste forme comprendono forme di dosaggio unitario orale, sia solide che liquide, come ad esempio pastiglie, capsule, soluzioni, sciroppi e simili, e forme iniettabili quali ad esempio soluzioni sterili per ampolle e fiale.

Per tali forme farmaceutiche vengono impiegati gli usuali solventi diluenti ed eccipienti. Facoltativamente possono venir aggiunte sostanze conservanti, edulcoranti ed aromatizzanti. Esempi non limitativi di tali sostanze sono sodio carbossimetilcellulosa, polisorbato, mannitolo, sorbitolo, amido, talco ed altre che risulteranno evidenti agli esperti di tecnica farmaceutica.

La dose che viene somministrata verrà determinata dal

medico curante tenendo conto dell'età, peso e condizioni generali del paziente, sulla base di una appropriata valutazione professionale. Sebbene dei risultati efficaci possano venir notati perfino a delle dosi da 5 a 8 mg/kg di peso corporeo al giorno, una dose fra circa 10 e circa 50 mg/kg di peso corporeo risulta preferita. Qualora dovesse venire ritenuto necessario, si potranno somministrare delle dosi maggiori, a causa della scarsa tossicità dei composti dell'invenzione.

10 Non limitativamente, a seconda della forma farmaceutica di somministrazione, i dosaggi previsti sono i seguenti:

|    |                        |   |                |
|----|------------------------|---|----------------|
|    | per le fiale           | : | da 5 a 500 mg  |
|    | per le capsule         | : | da 15 a 50 mg  |
| 15 | per le compresse       | : | da 15 a 500 mg |
|    | per le soluzioni orali | : | da 15 a 50 mg  |