



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 359 784**

51 Int. Cl.:
C07C 211/63 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05771150 .9**

96 Fecha de presentación : **20.07.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1776333**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.04.2007**

54 Título: **Salas de amonio y clatratos de sales de amonio y de sales minerales que constituyen una forma de transporte y una forma activa para aplicaciones médico-farmacéuticas y agentes de transferencia de fase para aplicaciones químicas.**

30 Prioridad: **21.07.2004 DE 10 2004 035 808**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.05.2011

73 Titular/es: **Helmut Kasch**
Hans-Berger-Str. 14
07747 Jena, DE

72 Inventor/es: **Reuter, Uwe;**
Oettmeier, Ralf y
Kasch, Helmut

74 Agente: **Tomás Gil, Tesifonte Enrique**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Sales de amonio y clatratos de sales de amonio y sales minerales que constituyen una forma de transporte y una forma activa para aplicaciones farmacéuticas y médicas y agentes de transferencia de fase para aplicaciones químicas.

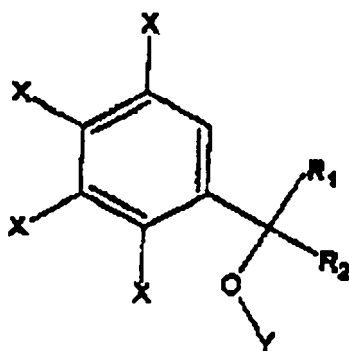
La invención se refiere a clatratos de sales de amonio/sales minerales aptos para el almacenamiento (grupos, compuestos de inclusión) con ésteres ácidos de ácido bibásico como el hidrógenocarbonato, un procedimiento para su fabricación así como aplicaciones farmacéuticas y médicas y químico-sintéticas para estos compuestos.

En el primer plano de las aplicaciones farmacéuticas y médicas está el uso de las sales de amonio en forma de sus sales ácidas y grupos de sales estables como tales referidos profármacos en combinación con la molécula de sustancia activa integrada, mientras en las aplicaciones químico-sintéticas el uso de las sales de amonio como catalizadores de transferencia de fases está en el centro de interés para la síntesis enantioselectiva o diastéreselectiva de sustancias activas y sustancias de valor como los carbonates cíclicos vía hidrinas de halógeno.

Una desventaja de muchas sustancias activas en aplicaciones farmacéuticas y médicas consiste a menudo en que a pesar de la eficacia *in vitro* en la mayoría de los itinerarios de aplicación no logran de ninguna manera su órgano meta, porque durante el transporte hacia allá son metabolizadas y se han vuelto ineficaces. Para evitar estas variaciones en una sustancia activa, se transforman generalmente en tales productos estables, que liberan según posibilidad antes la sustancia activa en sí en la célula o bien liberan la sustancia activa p. ej. durante el pasaje hepático bajo la influencia de diversas enzimas. Por lo tanto es importante liberar la sustancia activa de manera controlada y garantizar una alta biodisponibilidad. Muchas sustancias activas, p. ej. en caso de aplicaciones sistémicas, son transportadas por administración parenteral finalmente a través de la vía sanguínea a los órganos meta. La sustancia activa debe ser adaptada al medio circundante. En infusiones, pero especialmente en caso de una administración subcutánea y oral puede dar lugar a una disminución de la eficacia hasta incluso la falta de eficacia total. Esto último se observa sobre todo frecuentemente en caso de administración oral en el pasaje gástrico. En los ésteres básicos del tipo procaína conocidos como anestésicos locales es sabido que estos se disocian particularmente por las esterases como las esterases de colina. En la bibliografía no se conoce hasta ahora profármaco alguno para la procaína y productos comparables que han dado lugar a un efecto adecuado y a la biodisponibilidad, como han sido observados en infusiones, p. ej. con hidrocloreuro de procaína y bicarbonato sódico (Weber, Oettmeller, Reuter: PCT/EP 98/0174 y US 6,194,456 B1 Dhaliwal, Masih US 5149320; US 5209724, Shumakov, Onishchenko *et al.* SU 878297; Thut, Turner US 5505922) o en una solución de infusión preparada fresca de hidrocloreuro de procaína, carbonato de sodio o hidrógenocarbonato de sodio y CO₂ (Abel & Imray GB 349 640 A). Preparados conocidos como la novacaína, en la cual se comprobó un efecto hemolítico (E.R. Hammerland u. K. Pederson-Bjergard; J. pharm. Sci. 1961, 50, 24) y el diprocainium carbonato básico y limitadamente soluble que se produce en la hidrólisis catalítica tampoco satisfacen estos criterios como los conjugados de sustancias activas de procaína (Kasch, Goldschmidt: PCT/EP 00/13036). El uso de los citados modificadores (PCT/US 93/05631) en este caso no ha llegado al éxito. La procaína y su análoga poseen un efecto biológico múltiple que sin embargo en caso de administración parenteral no puede ser aprovechada suficientemente, porque estos fármacos son mal reabsorbidos y por consiguiente son mal biodisponibles. Esto se debe entre otras cosas a que su solubilidad es limitada y estos muestran la tendencia de ser precipitados. A esto se añade que las soluciones de infusión preparadas frescas solamente se conservan limitadamente p. ej. en combinación con bases y ya dentro de 30 minutos se metabolizan a temperaturas > 30°C, por lo cual se efectúa una precipitación en ácido p-aminobenzoico y dietilaminoetanol. Para contrarrestar una disgregación de una análoga de procaína, particularmente de un hidrocloreuro de procaína, se añaden estabilizadores como el alcohol bencílico, que pueden sin embargo dar lugar al desencadenamiento de efectos secundarios indeseados, p. ej. alergias. Otra causa en muchos casos consiste en una isotonía desequilibrada y perturbada y/o una isohidria.

En aplicaciones químico-sintéticas, p. ej. en la fabricación de carbonates cíclicos a partir de hidrinas de halógeno que se necesitan para sustancias activas y sustancias de valor, p. ej. para PET (tomografía por emisión de positrones), se sirvió hasta ahora de procedimientos costosos, contaminantes y poco efectivos (transformación con fosgeno, fabricación de uretano, reacciones de desplazamiento). Síntesis enantioselectivas o síntesis diastéreselectivas no han sido realizadas hasta ahora. Sales de transferencia de fases con ayuda de las cuales se producen carbonates cíclicos a partir de hidrinas de halógeno vicinales, no han alcanzado hasta ahora ninguna importancia técnica debido a explotaciones deficientes o utilización de disolventes acuosos inadecuados (C. Venturello, R. D. Aloisio, Síntesis 1985, pags. 33-34 US 1,907,891). Así, en caso de halogenuro de tetrabutilamonio (halogenuro = Cl⁻, Br⁻ o I) y NaHCO₃ solamente podía constatarse una cifra de negocios insignificante o ninguna.

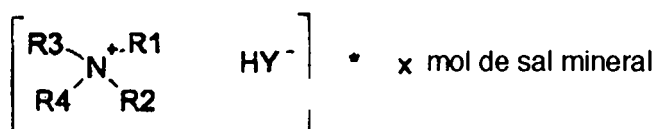
GB 349 640 A divulga la fabricación de soluciones terapéuticas de bases nitrogenadas que contienen los componentes del compuesto según la fórmula:



El principio de la preparación de soluciones de sustancia activa-bicarbonato-carbonato reconocido en este caso en los rasgos fundamentales no se imponía, en esto tampoco cambiaba nada con la reabsorción y solubilidad mejorada divulgada en US 6,194,456, porque en la transformación práctica quedó en la aplicación limitada a administraciones parenterales. Además hubo complicaciones graves en la aplicación, lo cual dio lugar a que los farmacólogos y las Autoridades de Autorización de Productos Farmacéuticos rechazaban la combinación con la justificación de que ni una sustancia activa definida ni un contenido definido son evidentes.

La invención se basa en la tarea de indicar compuestos y procedimientos para su fabricación así como aplicaciones farmacéuticas y médicas y químico-sintéticas que permiten un aprovechamiento mejor del potencial de bases nitrogenadas, de las formas eficaces en sí para aplicaciones farmacéuticas y médicas, como la procaina, la lidocaína o el dietilaminoetanol por una parte y por otra parte de aprovechar el potencial químico-sintético de los compuestos, y de superar con esto las desventajas conocidas del estado de la técnica, sobre todo las dudas de seguridad en la aplicación farmacéutica y médica. En este caso deben ponerse a disposición tanto las formas de presentación solubles en lípido como también hidrosolubles para la administración oral, dermal y anal.

Según la invención se logra esto mediante compuestos para aplicaciones farmacéuticas y médicas y químico-sintéticas, que comprenden clatratos de sales de amonio/sales minerales (compuestos de inclusión; grupos) con residuos ácidos de ácido bibásicos aniónicos de la fórmula general I,



I

en la cual R1, R2, R3 y R4 = alquilo y alquilo sustituido de cadena lineal o ramificada, en su caso con funciones adicionales de alcohol, de éter, de éter silítico, de éster, amino o amida, H o aril-alquilo, donde bajo arilo se entiende un anillo aromático o heteroaromático con sustituyentes eventualmente suplementarios, como el alquilo con 1 a 4 átomos C, OH, NR₂^{*} con R₂^{*} = alquilo con alquilo de 1 a 4 átomos C o H, COOH, COOR, CN, NO₂ y el N⁺ catiónico positivamente es eventualmente un componente de una sustancia activa,

Y = un residuo de ácido bibásico de un ácido dicarbónico orgánico o CO₃⁻, correspondiente a HY = HCO₃⁻.

y x = 0,5 a 30 representa el número de moléculas de sales minerales para la formación del clatrato.

Los compuestos según la invención pueden contener, además de las sales minerales favorables para la formación del clatrato, los dextranos, ésteres de celulosa o almidón, p. ej. almidón de maíz, como sustancias estabilizadoras.

Los compuestos según la invención pueden contener, como sales minerales favorables para la formación del clatrato, los cationes de sal metálica mono-, bi- y trivalentes como Na⁺, K⁺, Li⁺, Mg⁺⁺, Ca⁺⁺, Zn⁺⁺, Fe⁺⁺, Fe⁺⁺⁺, Mn⁺⁺ y como aniones Cl⁻, Br⁻, J⁻, F⁻, SO₄⁻, SO₃⁻, HSO₃⁻, HCO₃⁻, PO₄³⁻, HPO₄⁻, H₂PO₄⁻, SiO₄⁴⁻, AlO₂⁻, SiO₃⁻ y/o [(AlO₂)₁₂(SiO₂)₂]²⁻.

Como compuestos según la invención para fines farmacéuticos y médicos se usan clatratos de sales de amonio/sales minerales derivados de bases como componentes de sustancia activa, donde bajo bases de sustancia activa han de entenderse la procaína, procaínas sustituidas, la epinefrina, tetracaína, lidocaína, bupivacaína, pontocaína, propoxicaína, octacaína, mepivacaína, prilocaína, dibucaína, isocaína, marcaína, etidocaína, piridocaína, eucaína, butacaína, cocaína, articaína, N,N-Dietilaminoetanol, N,N-Dimetilaminoetanol, N-etilo, N-metil-aminoetanol o N,N-Dietilaminopropargil con función de alcohol libre y protegida, que puede ser esterificada, eterificada o sililada, para aplicaciones químico-sintéticas de sales de amonio/clatratos de sales minerales que contienen hidrógenocarbonatos de tetraalquilamonio como componentes de sal de amonio.

Los compuestos preferidos para aplicaciones farmacéuticas y médicas y químico-sintéticas de los compuestos según la invención relacionados anteriormente son:

Hidrógenocarbonato de procaína [ProcH]⁺ (de flúor, cloro, bromo o de yodo-procaína).

N-alquil-procaína [alquilo-Proc]⁺ hidrógenocarbonato.

Lidocaína-[lidocaínaH]⁺ hidrógenocarbonato, N-alquil-lidocaína-[alquil-lidocaína]⁺ hidrógenocarbonato.

Objeto de la invención es además un procedimiento para la fabricación de los compuestos según la invención, en el cual según la invención las sales de amonio ácidas minerales, como NR₄, HSO₄, NR₄ HSO₃, (NR₄)₂ HPO₄, NR₄H₂PO₄, NR₄ halogenuro, con halogenuro = Cl, Br, I, y/o sales de amonio organoácidas, como NR₄ tosilato, NR₄OCO (alquilo) -COOH, con R₄ en el significado arriba indicado para R1, R2, R3 y R4 y con alquilo = 0 a 12 átomos C con NaHCO₃, NH₄HCO₃, Ca(HCO₃)₂, Mg(HCO₃)₂ o KHCO₃ en un disolvente adecuado, en su caso bajo adición de CO₂ también en forma de hielo seco bajo presión y para la estabilización de sales necesarias, son transformados en los hidrógenocarbonatos de amonio mono-, di-, trisustituidos o cuaternarios correspondientes.

Los hidrógenocarbonatos de tetraalquilamonio según la invención como el hidrógenocarbonato de tetrabutilamonio o N-hidrógenocarbonato de alquil-procaína se obtienen preferiblemente por transformación de NR₄HSO₄ con NaHCO₃ o NH₄HCO₃, fabricando los hidrógenocarbonatos de tetraalquilamonio para aplicaciones químico-sintéticas preferiblemente *in situ* en un disolvente aprotónico, p. ej. el acetonitrilo, y utilizándolos directamente como reactivos para sustratos, como trans-1,2- o trans-1,3-hidrinas de halógeno racémicas y ópticamente activas, con halógeno = Cl, Br o I, para la fabricación estereoespecífica de carbonates cíclicos.

Los clatratos de hidrógenocarbonato de amonio/de sales minerales según la invención (compuestos de inclusión; grupos) de la fórmula general I arriba indicada, NR₄HCO₃ x sal mineral, por transformación de sales de amonio ácidas minerales u organoácidas débiles en presencia de hidrógenocarbonatos de metal⁺ y/o de metal⁺⁺, preferiblemente los carbonatos de hidrógeno alcalinos o alcalinotérreos y/o hidrógenocarbonatos de amonio bajo adición de ácido carbónico (H₂O/CO₂), que se representa bajo presión, y en su caso de otras sales minerales y/o dextranos, ésteres de celulosa o almidón primariamente en el frío son llevados a la transformación y a continuación son deshidratados por medios hidrófilos, p. ej. sales minerales, o por liofilización, por lo cual a causa del efecto estabilizante de las sales minerales en forma de clatratos (compuestos de inclusión; clústeres) también de dextranos, ésteres de celulosa o almidón se obtienen éstos como sustancias sólidas estables aptos para el almacenamiento, para aplicaciones farmacéuticas y médicas y químico-sintéticas.

Los hidrógenocarbonatos de alquilamonio mono-, di-, trisustituidos se pueden fabricar según la invención *in situ* en el frío por transformación de las aminas básicas, p. ej. la procaína, la lidocaína o el dietilaminoetanol, con hidrógenocarbonato de amonio (NH₄HCO₃) y/o ácido carbónico, también bajo adición de hielo seco/agua, pero deben ser adicionados a los mismos, a fines de la transformación en sales resistentes, estables y aptos para su almacenamiento, antes de la deshidratación, una sal mineral o dextrano, ésteres de celulosa o almidón, p. ej. almidón de maíz, como sustancia estabilizante con tendencia a la formación del clatrato.

Los clatratos de sales minerales (cluster = grupos) que contienen hidrógenocarbonato de procaína, de lidocaína o N,N-dietiléter,N-(1-hidroxietil)-amonio se pueden fabricar en el frío por transformación de procaína, lidocaína o dietilaminoetanol con hidrógenocarbonato de amonio y sales minerales estabilizadoras, obteniendo grupos de sales estables y resistentes después de la deshidratación.

Los compuestos según la invención pueden ser utilizados para aplicaciones farmacéuticas y médicas para el control de dolores y procesos inflamatorios, contra la acidosis, de enfermedades tumorales, enfermedades coronarias circulatorias, de enfermedades autoinmunes debido a la defensa huésped disminuida, para la convalecencia y para el "bienestar", para la profilaxis del estrés así como para el "antienvjecimiento" en la geriatría.

Los compuestos que se pueden fabricar según el procedimiento conforme a la invención pueden ser utilizados para aplicaciones farmacéuticas y médicas tanto en forma fija para la administración oral, dermal, nasal, anal y lingual o en forma disuelta, también en una suspensión, para la administración parenteral, peritoneal o para inhalaciones, adiciones de otras sustancias de soporte, estabilizadores, diluyentes y otros productos auxiliares, como son usuales en el sector de los productos farmacéuticos, pueden estar contenidos, y a ser posible durante la preparación pueden ser tratados bajo exclusión de disolventes próticos, teniendo que evitar un calentamiento extremo y la humedad, excepto en caso de aplicaciones breves, p. ej. infusiones, inyecciones o inhalaciones.

Los compuestos que se pueden fabricar mediante el procedimiento según la invención para aplicaciones farmacéuticas y médicas pueden aprovechar sustancias propias del cuerpo de la cadena respiratoria, como CO_2 y HCO_3^- así como bicarbonato excedente en el grupo de sales para el transporte de las sustancias activas, cuya biodisponibilidad se mejora por administración adicional de inhibidores de la carboanhidrasa.

Los compuestos fijos, los grupos de sal que son adecuados también para la preparación de infusiones y soluciones para inyecciones, para pastillas o polvos e implantes, y que se pueden fabricar mediante el procedimiento según la invención, encaman grupos de sustancia activa que contribuyen a un abordaje mejor y una biodisponibilidad mejorada debido a la liberación controlada dirigible de la sustancia activa.

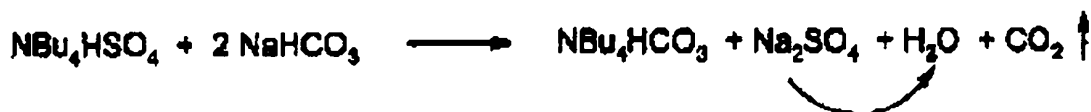
Los compuestos que se pueden fabricar mediante el procedimiento según la invención para aplicaciones farmacéuticas y médicas se utilizan en caso de una tolerancia y biodisponibilidad mejorada en cantidades de 0,01 mg a 2000 mg de sustancia activa efectiva.

Mediante adición de inhibidores de la carboanhidrasa se mejora el transporte y por lo tanto la biodisponibilidad de las sustancias activas. Esto se debe entre otras cosas a que las sustancias endógenas de la cadena respiratoria, como CO_2 y HCO_3^- así como el bicarbonato excedente en el grupo de sal se utilizan adicionalmente para el transporte de sustancias activas.

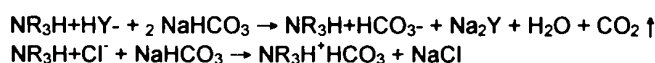
Sucesivamente aún algunas aclaraciones referentes a las etapas esenciales que dieron lugar para la superación sorprendente de los problemas relacionados en el estado de la técnica.

Se consideró sorprendentemente que las aminas sustituidas, las aminas primarias, secundarias, terciarias y cuaternarias que pueden funcionar también como componente de sustancias activas biológicamente activas, también las sales ácidas de estas, son transferibles en sales de amonio (NR_4HCO_3) con bicarbonato como anión y como tales o en forma de grupos estables representan una calidad nueva. Debido a sus características específicas pueden ser utilizados para aplicaciones médicas y químicas nuevas. Estas sales (clústeres o grupos de sal) se pueden fabricar conforme a las sucesivas ecuaciones bruto:

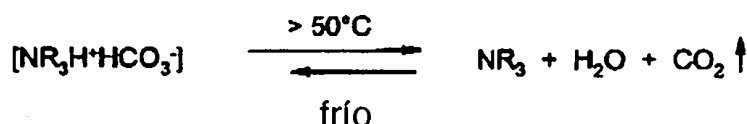
a)



b)



c)



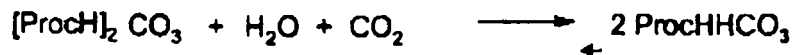
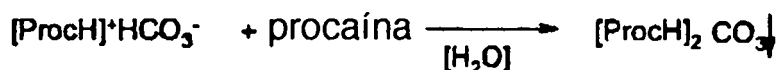
d)



e)



Las transformaciones formuladas en este texto en el ambiente anhidro o acuoso no representarían particularidad alguna, cuando no se sabe conforme al estado de la técnica, que los hidrógenocarbonatos de amonio y por lo tanto también correspondiente a los compuestos sustituidos con N se consideran muy inestables y hasta ahora se puso en duda su fabricación en forma fija. Se consideró ahora que los hidrógenocarbonatos de amonio sustituidos con N se forman conforme a las ecuaciones de cifras de negocio arriba citadas. Esto se puede justificar mediante datos analíticos fisicoquímicos como la determinación de la conductividad y la rebaja del punto de congelación, mediciones espectrométricas de masas, mediciones de UV e IR así como justificar los exámenes NMR en D_2O , que fueron utilizados para la aclaración de la estructura. De las ecuaciones arriba citadas sin embargo se puede deducir también, y esto se puede justificar mediante la verificación de las correspondientes sustancias, que la fabricación de las sustancias fijas estables y secas en una calidad necesaria para aplicaciones farmacéuticas y médicas y químicas no es posible sin la menor dificultad, ya que estas pueden descomponerse de nuevo en sus componentes. Esto se observa particularmente, cuando las condiciones de reacción específicas para el mantenimiento de las sustancias meta no se respetan escrupulosamente.



Si no se consigue mantener la proporción de procaína baja o a cero y/o simultáneamente alejar el agua del hidrógenocarbonato de procaína, se forma muy fácilmente el carbonato de diprocaína que precipita en la solución acuosa. A causa de la elevada basicidad del carbonato de diprocaína se inicia también la saponificación de la procaína. Para evitar o invertir este proceso en la fabricación de los grupos de sal de amonio, se añade ácido carbónico o CO_2 , también en forma de hielo seco, y agua.

Una solución según la invención representa una incorporación de los compuestos inestables de por sí como el hidrógenocarbonato de procaína o de lidocaína en sales minerales y/o dextranos, almidón o celulosa para los llamados clatratos o clústeres (grupos). Esto se consigue sorprendentemente ya con simples sales minerales como el cloruro sódico. En estas sales, clústeres, las sales de amonio bien están integradas de manera coordinativa en la rejilla de sal o bien son envueltas e inyectadas. Por modificación físico-química en comparación con las soluciones de infusión usadas hasta hoy, que han sido fabricadas mezclando soluciones acuosas de hidrócloruro de procaína y bicarbonato sódico a temperatura ambiente, la proporción de sustancias fuertemente básicas como la procaína y los carbonatos, p. ej. el carbonato de diprocaína pudo ser prácticamente rechazada. Ya unas cantidades pequeñas de carbonato catalizan la disgregación del hidrógenocarbonato de procaína en procaína o carbonato de diprocaína. Mediante el procedimiento de fabricación, la reducción del pH a por adición de CO_2 se crean las condiciones de aumentar el contenido en NR_4HCO_3 prácticamente a 100% y de conservarlo de una manera original y adecuada para sistemas biológicos por incorporación en sales u otros compuestos habilitados para la formación de clatratos.

Los hidrógenocarbonatos de amonio existentes en los grupos de sal contienen ácido carbónico latente, que no son liberados rápidamente bajo condiciones normales a temperatura ambiente, en soluciones acuosas y aún más pronunciado en soluciones orgánico-acuosas.

De los clatratos puede ser liberada de manera intencionada por una parte la sustancia activa y para fines médico-farmacéuticos puede ser aprovechado por otra parte el CO_2 o el hidrógenocarbonato para fines químico-sintéticos, p. ej. como reactivo para la fabricación estereoselectiva de carbonatos cíclicos.

Exámenes cinéticos referentes al metabolismo de los grupos de sustancia activa justifican que la estabilidad de los compuestos disueltos bajo condiciones fisiológicas es suficiente, para administrar la sustancia activa, p. ej. la procaína, sin embargo también de manera sistemática localmente y para garantizar un transporte óptimo hacia las células meta. La sustancia activa fijada en los grupos, incluido el ácido carbónico, forma durante la disolución en agua un par de bases de ácido típico que presenta una alta capacidad tampón también en presencia de un bicarbonato excedente. El par de bases de ácido puede ser utilizado para el mantenimiento o la corrección del pH fisiológico, p. ej. en caso de acidosis y dispone además de características extraordinarias. A esto pertenece la buena solubilidad que representa una condición básica para una buena biodisponibilidad. El sistema fisiológico ponderado de la sangre venosa incluido el balance de CO_2/HCO_3 no se ve perjudicado por los grupos de sal. El sistema es incluso favorable para la estabilización del par de bases de ácido.

Las esterasas de colina que pueden ser controladas de manera intencionada por los inhibidores de la esterasa, es decir también por los inhibidores de la carboanhidrasa, son perjudicados por el excedente de bicarbonato, lo cual conlleva una reducción de la eficacia enzimática y aumenta indirectamente la desintegración y con ello la vida o la disponibilidad de por ejemplo la sal procaínica.

La existencia de hidrógenocarbonatos de amonio estables e hidrosolubles sustituidos con N, del tipo de grupos de sal de hidrógenocarbonato de procaína en combinación con bicarbonato adicional en forma de por ejemplo bicarbonato sódico permite una aplicación de las sustancias activas más favorable para los pacientes y no queda limitado a inyecciones e infusiones. Debido a una composición definida, comprobable de manera analítica exacta de soluciones que se pueden fabricar a partir del grupo de sal resulta también en este caso una mejora en comparación con el estado de la técnica. La tolerancia fisiológica así como la inocuidad de los clústeres utilizables en el rango de dosis indicado se deduce de las mediciones del pH y de los análisis toxicológicos. En dependencia del bicarbonato empleado adicionalmente, el valor del pH de la solución de infusión puede ser ajustado y mantenido constante por el par de ácido-base del grupo de sal dentro de un margen del pH de 7,3 a 8,3. Esto permite además de las aplicaciones ya relacionadas la utilización terapéutica cuidadosa en caso de acidosis.

La falta de hemólisis en comparación con el hidrócloruro de procaína se debe entre otras cosas a la escasa toxicidad a causa de la alta capacidad tampón del grupo de sal con hidrógenocarbonato de procaína como componente de sustancia activa y de soporte. Los exámenes efectuados con el microscopio de campo oscuro comprueban que los eritrocitos permanecen intactos también en caso de un elevado excedente de sal y no revientan.

Los exámenes toxicológicos efectuados en el embrión de pollo muestran por una parte la eficacia cardíaca, que se percibe sin embargo solamente brevemente en caso de un aumento de la frecuencia cardíaca y disminuye de nuevo rápidamente, no por último a causa del efecto dilatorio del grupo de sal de hidrógenocarbonato de procaína, por otra parte también la buena tolerancia. Así se repararon los vasos sanguíneos defectuosos que se produjeron por una lesión, p. ej. durante la adición de una suspensión oleosa del grupo de sal, bajo la influencia de las sustancias activas.

En los exámenes de aplicación se comprobó el potencial del efecto de los grupos de sal, después de haberse asegurado de que la tolerancia está garantizada aún mejor que es el caso en la utilización del hidrocloreto de procaína. Por utilización del grupo de sal en forma de polvo, como cápsulas o pastillas, este umbral se rebaja aun más. Una envoltura de las pastillas a causa de una posible disgregación en el pasaje gastrointestinal no es indispensable, ya que durante el proceso de prensado se forma una capa protectora que se disuelve preferiblemente en el intestino.

Para aplicaciones nasales es adecuado por una parte el polvo que se puede administrar con un aerosol mediante gas propolente, por otra parte una inhalación del polvo disuelto en cloruro sódico (contenido en sustancia activa 65 mg de procaína/inhalación) o una pastilla correspondiente es un modo apropiado para una aplicación local (también aplicación sistémica insignificante) en la zona de la nariz y de las fosas nasales. De esta manera pueden ser tratados los dolores y las inflamaciones en la cavidad nasal y también puede ser evitada la propagación de dolores a las áreas adyacentes (dolores de cabeza; dolores dentales). Este tipo de aplicación se efectuó hasta ahora mediante procaína/inyecciones de bases y se puede realizar con la solución del grupo de sal como alternativa más favorable para los pacientes y óptima.

Para el tratamiento sistémico de inflamaciones, como la artritis reumática, la esclerosis múltiple (MS), enfermedades intestinales crónicas inflamatorias, inflamaciones de las sendas neurales o inflamaciones de la médula espinal se utilizan corticoides con todos sus efectos secundarios. Los grupos de procaína pueden suscitar también aquí en caso de aplicación sistémica o local un efecto antiinflamatorio en un tratamiento prolongado. Los efectos secundarios desagradables de los corticoides no se presentan en este caso.

La administración profiláctica de grupos de procaína reduce las consecuencias para la propagación o el origen de enfermedades debidas al estrés, p. ej. el tinitus. El efecto de los grupos de procaína se debe entre otras cosas al mismo tiempo al efecto neurógeno y antioxidante de las bases de las sustancias activas. El bicarbonato sódico excedente estimula este proceso, como lo justifican los exámenes efectuados en macrófagos (luminiscencia química en células PMNL).

La estabilización de hidrógenocarbonatos de amonio sustituidos con N por formación de grupos no sólo permite la fabricación de estos compuestos en forma fija clasificados hasta ahora como inestables, aquella abre una biodisponibilidad esencialmente mejorada a causa de las características múltiples, p. ej. como forma de soporte y de transporte adaptada fisiológicamente para la sustancia activa. Las soluciones acuosas pueden ser preparadas sin aditivos cargados de los clústeres o clatratos para inyecciones e infusiones. Otra preferencia de los compuestos es su aplicación química como reactivo para la síntesis estereoselectiva de 1,3- y 1,2-cis (Z) carbonates cíclicos para PET (tomografía de emisión de positrones).

Con ayuda de los sucesivos ejemplos de realización se describe la invención mas en detalle, sin limitarla de alguna manera:

I Para el uso químico-sintético de hidrógenocarbonatos de tetraalquilamonio (no según la invención)

Ejemplo 1

16 β ,17 β -Carbonildioxi-3-metoxi-estra-1,3,5(10)-trieno

11 g de 16 α -bromo,17 β -hidroxi-3-metoxi-estra-1,3,5(10)-trieno (30,11 mMol) se solucionan en 50 ml de acetonitrilo y después de la adición de 10 g de Bu₄NHSO₄ y 20 g de NaHCO₃ se agitan durante 16 horas a temperatura ambiente. El Bu₄NHCO₃ producido *in situ* reacciona de manera diastereoselectiva al carbonato cis (Z)-cíclico, con lo cual el Na₂SO₄ igualmente formado traza de manera responsable de que son ligadas las huellas de agua. Una vez efectuada la transformación se filtra la suspensión, se lava el residuo con acetonitrilo y se introduce agitando el producto filtrado en aprox. 100 ml de hielo finamente triturado. Para la cristalización completa se deja durante aprox. 16 horas en el frigorífico y se obtiene 8 g de carbonato 16 β ,17 β -cíclico, que puede ser recrystalizado a partir de metanol/cloruro de metileno.

F.: 145 a 150°C.

IR [cm⁻¹]: 1496, 1604 (compuesto aromático) 1788,1788 (carbonato cíclico).

MS [m/z]: ES 341,5 (M-H; ber.f. M = 342,48).

ES 2 359 784 T3

Ejemplo 2

16β,17β-Carbonildioxi-3-metoximetiloxi-estra-1,3,5(10)-trieno

5 3 g 16α-Bromo,17β-hidroxi-3-metoxi-estra-1,3,5(10)-trieno (7,6 mMol) se soluciona en 50 ml de acetonitrilo y después de la adición de 3 g de Bu₄NHSO₄ y 6 g de NaHCO₃ se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. Una vez efectuada la transformación, se filtra la suspensión, se lava el residuo con acetonitrilo y el producto filtrado se introduce agitando en aprox. 50 ml de hielo finamente triturado. Para la cristalización completa se deja durante
10 aprox. 16 horas en el frigorífico y se obtiene 2 g de carbonato 16β,17β-cíclico, que puede ser recrystalizado a partir de ésteres acéticos. El carbonato acíclico se utiliza para la fabricación de precursores para PET (tomografía de emisión de protones).

F.: 111 a 115°C.

15 IR [cm⁻¹]: 1496, 1604 (compuesto aromático) 1790,1790 (carbonato cíclico).

MS [m/z]: ES-357,5 (M-H; ber.f. M= 358,44).

20 Ejemplo 3

16α,17α-Carbonildioxi-3-metoximetiloxi-estra-1,3,5(10)-trieno

25 3 g de 16β-Bromo,17α-hidroxi-3-metoximetiloxi-estra-1,3,5(10)-trieno (7,6 mMol) se llevan a la transformación analógicamente al ejemplo 2. Tras la precipitación se frita el carbonato 16α,17α-cíclico en agua helada y se recrystaliza a partir de ésteres acéticos.

IR [cm⁻¹]: 1496, 1604 (compuesto aromático) 1789 (carbonato cíclico).

30 MS [m/z]: ES-357,5 (M-H; ber.f.M= 358,44).

Ejemplo 4

35 *16β,17β-Carbonildioxi-3-metoximetiloxi-5-androstano*

3 g de 16α-Bromo, 17β-hidroxi-3-metoximetiloxi-5-androstano (7,25 mMol) se disuelven en 50 ml de acetonitrilo y después de la adición de 3 g de N-etil-hidrógenocarbonato de procaína [se puede fabricar también *in situ* a partir de N-etilprocaína hidrógeno sulfato y NaHCO₃ o N-etil procaína yoduro, NaHSCO₄, NaHCO₃] se agita durante 30 horas a temperatura ambiente. Una vez efectuada la transformación, se filtra la suspensión, se lava el residuo con acetonitrilo y se añade agitando el producto filtrado en aprox. 50 ml de agua helada. Afín del aislamiento del esteroide se extrae con éter y se cromatografía el residuo de gel silícico restante después de la evaporación del disolvente. Como medio de elución se usa un tolueno/mezcla de éster acético (30:1). Se obtiene 900 mg del carbonato 16β,17β-cíclico a cristalizar de éster acético/hexano.

45 F.: 144 a 147°C.

IR [cm⁻¹]: 1789 (carbonato cíclico).

50 MS [m/z]: ES-375,6 (M-H; ber.f.M= 376,5).

II Para el uso farmacéutico y médico

55 Ejemplo 5

Clatrato de sal de hidrógenocarbonato de procaína

a) Proc*HCl (NaHCO₃ H₂CO₃ bajo presión)

60 5,456 g de hidrocloreuro de procaína (20 mMol) se mezclan a una temperatura de 0°C a 4°C con 100 ml de una solución acuosa enfriada y saturada con CO₂ bajo presión y a continuación se añaden 6,721 g de NaHCO₃. A continuación, la solución homogénea clara es congelada y liofilizada. La liofilización se efectúa hasta la obtención de la constancia de peso, e.d. hasta que ya no se puede constatar ninguna pérdida de peso. Se obtienen 11,9 g (97,7% d.Th.) del grupo de sal que contiene el hidrógenocarbonato de procaína, que puede ser utilizado directamente para aplicaciones farmacéuticas y médicas y químico-sintéticas. Para aplicaciones farmacéuticas y médicas, el grupo de sal por una parte es adecuado para tableteados, por lo cual se provee la pastilla con un recubrimiento durante el proceso de prensado que permite un pasaje gástrico. Por otra parte el grupo de sal es también adecuado para la preparación de inyecciones e

ES 2 359 784 T3

infusiones, con lo cual se puede elegir tanto una administración hipotónica por adición de agua como también una administración isotónica por adición de una solución de bicarbonato sódico o de una solución de sal común isotónica.

Termoanálisis (de 0,609 g = 1/20 de la fórmula): 22,2 ml CO₂ = 0,99 mMol correspondiente a 0,99 mMol de hidrógenocarbonato de procaína 1/20 de la magnitud de la fórmula se liberan.

¹H-NMR (D₂O)[ppm]: 7,86 (d); 6,83 (d); 4,59 (tr); 3,48 (tr), 3,21 (qu); 1,295 (tr).

¹³C-NMR (D₂O) [ppm]: 9,093 (2*CH₃) 48,583 (2*CH₂) 50,817 (1*CH₂) 60,14 (1*CH₂), 115, 143 (2* aromático CH), 132,258 (2*arom. CH), 160,781; 153,336 (2*cuat. arom. C), 168,655 (OC=O).

MS [m/z]: ES+: 237,7 (236+H); 259,7 (236+Na).

b) Procaína/ácido carbónico (NaHCO₃)

Se suspende 236 mg de procaína (1 mMol) en 30 ml de agua y bajo refrigeración a una temperatura de 0o C se introduce dióxido de carbono en la solución, hasta que esté disuelta toda la procaína. El final de la reacción, e.d. la formación de hidrógenocarbonato de procaína, se averigua por mediciones de la conductibilidad y por determinación de la rebaja del punto de congelación (conductividad aumentada por formación de sal, rebaja del punto de congelación evidente). Puesto que en la liofilización de la solución de hidrógenocarbonato de procaína/ácido carbónico se ocasiona una desintegración del hidrógenocarbonato de procaína en sus componentes procaína, CO₂ y agua, se añade en el frío una solución homogénea que contiene 4 mMol de NaHCO₃. La solución clara es congelada y a continuación liofilizada, retirando el CO₂ excedente al vacío. Se obtienen 0,65 g (95,6% d.Th.) del grupo de sal que contiene hidrógenocarbonato de procaína.

c) Procaína/H₂SO₄/NaHCO₃/CO₂

236 mg de procaína (1 mMol) se suspende en 5 ml de agua y se mezcla con 2 ml de 1 n H₂SO₄ bajo refrigeración a una temperatura de 0°C. A esta solución clara se añade 5 ml de una solución homogénea enfriada a una temperatura de 0°C a -4°C, saturada con CO₂ bajo presión y que contiene 0,336 g de NaHCO₃ (4 mMol). La solución clara es congelada y a continuación liofilizada hasta que ya no se puede constatar ninguna pérdida de peso. Se obtienen 0,57 g (94,2% d.Th.) del grupo de sal que contiene el hidrógenocarbonato de procaína.

d) Procaína/NaHSO₄/NaHCO₃/CO₂

236 mg de procaína (1 mMol) se mezcla con 7 ml de una solución acuosa que contiene 120,05 mg de NaHSO₄. A esta solución clara se añaden, a una temperatura de 0°C a -4°C, 5 ml de una solución homogénea enfriada y saturada con CO₂ bajo presión y que contiene 0,336 g de NaHCO₃ (4 mMol). La solución clara es congelada y liofilizada, hasta que ya no se puede constatar ninguna pérdida de peso. Se obtienen 0,54 g (91% d.Th.) del grupo de sal que contiene el hidrógenocarbonato de procaína.

e) Procaína/CO₂/agua/NaHCO₃/NaCl

4,72 g de procaína (20 mMol) se suspende bajo refrigeración, a una temperatura de aprox. 5°C, en 100 ml de agua, a continuación se mezcla con 5,04 g de NaHCO₃ (60 mMol) y 1,168 g de NaCl igualmente bajo refrigeración. A esta suspensión se añade a intervalos de 10 minutos respectivamente hielo seco en porciones de 0,25 cm³ bajo fuerte agitación. El procedimiento se repite tantas veces, hasta que toda la procaína se haya convertido en una solución. La solución clara enfriada es congelada y liofilizada. La liofilización tiene lugar hasta obtener la constancia de peso, e.d. hasta que ya no se puede constatar ninguna pérdida de peso. Se obtienen 12 g (98,3% d.Th.) del grupo de sal que contiene el hidrógenocarbonatos de procaína, que puede utilizarse directamente para aplicaciones farmacéuticas y médicas y químico-sintéticas.

f) 49,102 g de hidrocloreuro de procaína se disuelven en 2000 ml de ácido carbónico saturado con CO₂ y se trata en el frío con 60,49 g de NaHCO₃ y 172,6 g de NaCl. A continuación la solución homogénea clara es congelada y liofilizada. La liofilización tiene lugar hasta la obtención de la constancia de peso, e.d. hasta que ya no se puede constatar ninguna pérdida de peso. Se obtienen 281,24 g (99,63% d.Th.) del grupo de sal que contiene el hidrógenocarbonato de procaína, que puede ser utilizado directamente para aplicaciones farmacéuticas y médicas, sobre todo la preparación de una solución de infusión isotónica (1,15 g de Proc Cluster en 100 ml de agua).

ES 2 359 784 T3

Ejemplo 6

Clatrato de sal de hidrógenocarbonato de lidocaína

- 5 2,705 g de hidrocloreuro de lidocaína (10 mMol) se disuelven en aprox. 5 ml de agua y a una temperatura de 0°C a -4°C se mezclan con 40 ml de una solución homogénea enfriada y saturada con CO₂ bajo presión y que contiene 3,361 g de NaHCO₃ (40 mMol). A continuación la solución homogénea clara es congelada paulatinamente, retirando el CO₂ excedente al vacío. La mezcla reactiva es liofilizada, hasta que ya no se puede constatar ninguna pérdida de peso.
- 10 Se obtienen 5,65 g (93% d.Th.) del grupo de sal que contiene el hidrógenocarbonato de lidocaína.
- Termoanálisis (de 0,607 g = 1/10 de la fórmula): 21,2 ml CO₂ = 0,95 mMol correspondiente a 0,95 mMol de hidrógenocarbonato de lidocaína con 1/10 de la magnitud de la fórmula.
- 15 MS [m/z]: E+ 236 (M+H); 258 (M+Na).

Ejemplo 7

20 *Clatrato de sal de N,N-dietil,N-(1-hidroxietil)-amonio-hidrógenocarbonato*

- a) Se neutralizan 1,76 g (15,04 mMol) de N,N-dietil,N-(1-hidroxietil)-amina (Dietilaminoetanol) con cantidades equivalentes de ácido clorhídrico diluido y se mezcla a una temperatura de 0°C a 4°C con 100 ml de una solución de ácido carbónico saturada con CO₂. A continuación se añaden 6,721 g (80 mMol) de NaHCO₃ y se agita hasta la
25 disolución completa del bicarbonato. Luego, la solución homogénea clara es congelada y liofilizada. La liofilización se efectúa hasta la obtención de la constancia de peso, e.d. hasta que ya no se puede constatar ninguna pérdida de peso. Se obtienen 8,7 g (96,34% d.Th.) del grupo de sal que contiene N,N-dietil,N-(1-hidroxietil)-amonio-hidrógenocarbonato, que puede ser utilizado directamente para aplicaciones farmacéuticas y médicas y químicas. Para aplicaciones farmacéuticas y médicas es adecuado el grupo de sal para tableteados. Las pastillas han de almacenarse frescas, para
30 prevenir una desintegración.

 Liberación de CO₂: de los 0,0501 g del grupo de sal son liberados 1,85 ml de CO₂, que corresponde a un contenido de 100% del grupo de sal.

- 35 b) 1,76 g (15,04 mMol) de N,N-dietil,N-(1-hidroxietil)-amina (dietilaminoetanol) se mezclan a una temperatura de 0°C a 4°C con ml 100 de una solución de ácido carbónico saturado con CO₂. A continuación se añade a intervalos de 10 minutos unas porciones de aprox. 0,25 cm³ de hielo seco y se repite este procedimiento aproximadamente ocho veces y luego se añade 5,055 g de NaHCO₃ (60 mMol) y 0,879 g de NaCl (15,04 mMol) y se agita la mezcla reactiva hasta la disolución completa de las sales a una temperatura de aprox. 5°C. Luego, la solución homogénea clara es
40 congelada y liofilizada. La liofilización se realiza hasta la obtención de la constancia de peso, e.d. hasta que ya no se puede constatar ninguna pérdida de peso. Se obtienen 8,3 g (96,39% d.Th.) del grupo de sal que contiene N,N dietil,N-(1-hidroxietil)-amonio-hidrógenocarbonato, que puede ser utilizado directamente para fines farmacéuticos y médicos. Para aplicaciones farmacéuticas y médicas es adecuado el grupo de sal para tableteados. Las pastillas han de almacenarse frescas, para prevenir una desintegración.

45

50

55

60

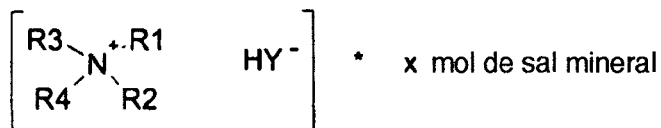
65

REIVINDICACIONES

1. Clatratos de sal de amonio/sal mineral con residuos ácidos aniónicos dibásicos de la fórmula general I

5

10



I

15

para aplicaciones farmacéuticas y médicas y químico-sintéticas, en los cuales

20

R1, R2, R3 y R4 = alquilo y alquilo sustituido de cadena lineal o ramificada, en su caso con función adicional de alcohol, éter, sililéter, amina o amida, H o alquilo de arilo, entendiéndose por arilo un anillo aromático o heteroaromático con sustituyentes eventualmente suplementarios, como el alquilo con 1 a 4 átomos C, OH, NR₂^{*} con R₂^{*} = alquilo con alquilo de 1 a 4 átomos C o H, COOH, COOR, CN, NO₂ y el N⁺ catiónico positivado es eventualmente componente de una sustancia activa,

25

Y = representa un residuo de ácido dibásico de un ácido dicarbónico orgánico o CO₃⁻, correspondiente a HY⁻ = HCO₃⁻

30

y x = 0,5 a 30 representa el número de las moléculas de sales minerales para la formación de clatrato y las sales de amonio y los grupos de sal de sales de amonio/sales minerales están derivadas de bases como componentes de sustancias activas, con lo cual bajo bases de sustancias activas han de entenderse procaína, procaínas sustituidas, la epinefrina, la tetracaína, la lidocaína, bupivacaína, pontocaína, propoxicaína, la octacaína, la mepivacaína, la prilocaína, la dibucaína, la isocaína, marcaína, etidocaína, piridocaína, eucaína, butacaína, cocaína, articaína, N,N-dietilaminoetanol, N,N-Dimetilaminoetanol, N-etilo, N-metil-aminoetanol o N,N-Dietilaminopropargil con una función de alcohol libre y protegida, que puede ser esterificada, eterificada o sililada.

35

2. Compuesto según la reivindicación 1, **caracterizado** por el hecho de que además de las sales minerales favorables para la formación de clatrato están contenidos dextranos, ésteres de celulosa o almidón, p. ej. almidón de maíz, como sustancias estabilizadoras con tendencia a la formación de clatrato.

40

3. Compuesto según la reivindicación 1 o 2, **caracterizado** por el hecho de que como sales minerales favorables para la formación de clatrato están contenidos cationes de sal metálica mono-, bi- y trivalentes como Na⁺, K⁺, Li⁺, Mg⁺⁺, Ca⁺⁺, Zn⁺⁺, Fe⁺⁺, Fe⁺⁺⁺, Mn⁺⁺ y como aniones Cl⁻, Br⁻, J⁻, F⁻, SO₄⁻, SO₃⁻, HSO₃⁻, HCO₃⁻, PO₄³⁻, HPO₄⁻, H₂PO₄⁻, SiO₄⁴⁻, AlO₂⁻, SiO₃⁻ y/o [(AlO₂)₁₂(SiO₂)₂]²⁻.

45

4. Procedimiento para la fabricación de compuestos según la reivindicación 1, 2 o 3, en el cual las sales de amonio ácidas minerales, como NR₄HSO₄, NR₄HSO₃, (NR₄)₂HPO₄, NR₄H₂PO₄, NR₄ halogenuro, con halogenuro = Cl, Br, I, y/o sales de amonio organoácidas, como NR₄ tosilato, NR₄OCO-(alquilo)-COOH, con R₄ en el significado arriba citado para R1, R2, R3 y R4 y con alquilo = 0 a 12 átomos C, con NaHCO₃, NH₄HCO₃, Ca(HCO₃)₂, Mg(HCO₃)₂ o KHCO₃ en un disolvente adecuado, eventualmente bajo adición de CO₂ también en forma de hielo seco, bajo presión y sales necesarias para la estabilización, se transforman en los hidrógenocarbonatos de amonio mono-, di-, trisustituidos o cuaternarios correspondientes.

50

5. Procedimiento para la fabricación de compuestos según la reivindicación 4, **caracterizado** por el hecho de que los clatratos de hidrógenocarbonato de amonio/sales minerales (compuestos de inclusión; grupo) de la fórmula general I arriba citada, NR₄HCO₃⁻ x sal mineral, se llevan primariamente a la transformación en el frío por transformación de sales de amonio ácidas minerales u organoácidas básicas en presencia de hidrógenocarbonatos de metal+ y/o metal⁺⁺, como los hidrógenocarbonatos alcalinos o alcalinotérreos y/o hidrógenocarbonatos de amonio bajo adición de ácido carbónico (H₂O/CO₂) que se representa bajo presión, y de otros sales minerales y/o dextranos, ésteres de celulosa o almidón, y a continuación se deshidratan mediante agentes hidrófilos, p. ej. sales minerales, o por liofilización, con lo cual, a causa del efecto estabilizante de las sales minerales en forma de clatratos (compuestos de inclusión; grupos) también dextranos, ésteres de celulosa o almidón, se obtienen estos como sustancias sólidas estables aptos para el almacenamiento para aplicaciones farmacéuticas y médicas y químico-sintéticas.

60

6. Procedimiento para la fabricación de compuestos según la reivindicación 5, **caracterizado** por el hecho de que los hidrógenocarbonatos de alquilamonio mono-, di-, y trisustituidos se pueden fabricar *in situ* en el frío por transformación de las aminas básicas, p. ej. la procaína, la lidocaína o el dietilaminoetanol, con hidrógenocarbonato de amonio (NH₄HCO₃) y/o ácido carbónico, también bajo adición de hielo seco/agua, mezclando estos sin embargo a

65

ES 2 359 784 T3

finés de la transformación en sales resistentes estables y aptos para el almacenamiento con un sal mineral o dextrano, éster de celulosa o almidón, p. ej. almidón de maíz, como sustancia estabilizante con tendencia a la formación de clatrato.

7. Aplicación de un compuesto según una o varias de las reivindicaciones 1 a 3 para la fabricación de productos farmacéuticos y médicos.

8. Utilización de un compuesto según la reivindicación 7 para la fabricación de productos médico-farmacéuticos para el control de dolores y procesos inflamatorios, contra la acidosis, de enfermedades tumorales, de enfermedades coronarias o circulatorias, de enfermedades autoinmunes a causa de la defensa de huésped disminuida, para la convalecencia y para el "bienestar", para la profilaxis del estrés así como para el "antienvejecimiento" en la geriatría.

9. Utilización de un compuesto según la reivindicación 7, **caracterizada** por el hecho de que estos se utilizan para la fabricación de formulaciones farmacéuticas tanto en forma fija para la administración nasal, oral, dermal, anal y lingual o en forma disuelta, también en suspensión, para la administración parenteral, peritoneal o para inhalaciones, pudiendo estar contenidas adiciones de otras sustancias de soporte, estabilizadores, diluyentes y otros agentes adyuvantes, como son usuales en el sector de productos farmacéuticos, y trabajando a ser posible durante la fabricación con exclusión de disolventes próticos, teniendo que evitar un calentamiento extremo y humedad, excepto en caso de aplicaciones breves.

10. Utilización según la reivindicación 7, **caracterizada** por el hecho de que se usan adicionalmente inhibidores de la carboanhidrasa.

11. Utilización según la reivindicación 7, **caracterizada** por el hecho de que los compuestos según las reivindicaciones 1 a 3 se usan en una cantidad de 0,01 mg a 2000 mg de sustancia activa efectiva.