

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 474 614**

51 Int. Cl.:

C07C 323/58 (2006.01)

C07K 5/02 (2006.01)

C07K 14/00 (2006.01)

A61K 31/198 (2006.01)

A61K 38/10 (2006.01)

A61K 38/16 (2006.01)

A61P 9/06 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.05.2006** **E 06724695 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.04.2014** **EP 1881962**

54 Título: **Derivados del ácido tiosuccínico y el uso de éstos**

30 Prioridad:

18.05.2005 DE 102005022845

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

09.07.2014

73 Titular/es:

**BIOGEN IDEC INTERNATIONAL GMBH (100.0%)
LANDIS & GYR-STRASSE 3
6300 ZUG, CH**

72 Inventor/es:

**SCHMIDT, THOMAS J.;
ULRICHOVÁ, JITKA;
STREBEL, HANS-PETER y
JOSHI, RAJENDRA KUMAR**

74 Agente/Representante:

SUGRAÑES MOLINÉ, Pedro

ES 2 474 614 T3

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

Derivados del ácido tiosuccínico y el uso de éstos

La presente invención se refiere a derivados del ácido tiosuccínico y al uso de éstos para preparar un fármaco así como fármacos que contienen estos derivados.

- 5 Durante mucho tiempo, los ésteres de dialquilo del ácido fumárico, ésteres monoalquilo del ácido fumárico y las sales de éstos se han usado con éxito para tratar la psoriasis. Dicho uso se describe en varias patentes, por ejemplo EP-B-0 312 697.

- 10 El uso de mono y diésteres del ácido fumárico también se describe para el tratamiento de enfermedades autoinmunes tales como poliartritis, también denominada artritis reumatoide, o esclerosis múltiple (véase DE 197 21 099.6 y DE 198 53 487.6), pero también para uso en medicina de trasplante (véase DE 198 53 487.6 y DE 198 39 566.3). El uso de mono y diésteres del ácido fumárico para el tratamiento de enfermedades mediadas por NF-kappaB tal como el tratamiento de enfermedades mitocondriales también se conoce a partir de DE 101 01 307.8 y DE 100 00 577.2. Todos los documentos citados describen mono y diésteres del ácido fumárico, opcionalmente en la forma de determinadas sales.

- 15 Debido a su volatilidad o sublimabilidad, sin embargo, los ésteres del ácido fumárico mencionados anteriormente tienen la desventaja de ser difíciles de manejar cuando se preparan productos farmacéuticos, especialmente aquellos en forma sólida para administración oral. Específicamente, la preparación de dichos productos requiere medidas protectoras tales como el uso de máscaras para respirar, guantes, ropa protectora, etc.

- 20 Además, los ésteres del ácido fumárico se absorben en el tracto gastro-intestinal después de la administración oral y son captados inespecíficamente del torrente sanguíneo por todas las células corporales. Por lo tanto, es necesario administrar altas dosificaciones. Dichas altas dosificaciones dan lugar, a su vez, a los efectos secundarios conocidos de una terapia con ácido fumárico como síntomas de rubor (enrojecimiento) o irritación gastrointestinal (náusea, diarrea, gases). Aunque dichos efectos secundarios pueden reducirse considerablemente por la administración del ingrediente activo en la forma de micro-comprimidos como se describe en la técnica anterior citada anteriormente, no pueden evitarse completamente.

- 25 Al mismo tiempo, los ésteres del ácido fumárico se hidrolizan rápidamente en la sangre y los productos de dicha hidrólisis, alcohol y ácido fumárico o monoéster del ácido fumárico, se metabolizan. Con el fin de mantener niveles terapéuticamente eficaces es necesaria, por lo tanto, una administración repetida. Aunque se observa una determinada adaptación respecto a los efectos secundarios después de la administración repetida, sería deseable una reducción adicional de la proporción de efectos secundarios.

- 30 Con el fin de evitar estas desventajas, se han usado mono y diamidas del ácido fumárico como se conoce a partir de DE 101 33 004. Estas amidas se forman con aminoácidos y preferiblemente con determinados péptidos. La unión de éstos a un péptido también permite transportar específicamente el derivado del ácido fumárico a células diana individuales. Sin embargo, los derivados amida del ácido fumárico mencionados anteriormente tienen la desventaja de que son caros de producir.

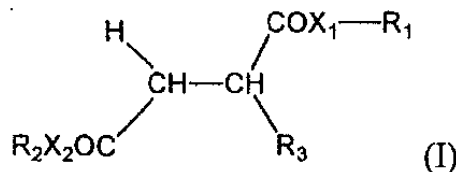
- 35 Además, DE 102 17 314.1 ha propuesto oligómeros carbocíclicos y oxacarbocíclicos del ácido fumárico. Esta patente se refiere a oligómeros carbocíclicos y oxacarbocíclicos del ácido fumárico que comprenden 2 a 10 unidades derivadas de ácido fumárico y/o ésteres y/o amidas de éste como unidades repetitivas. Dichos derivados del ácido fumárico son más estables frente a la hidrólisis, es más fácil producirlos que las amidas y menos difíciles de manejar que los ésteres del ácido fumárico y las sales de éstos.

- 40 En primer lugar, los derivados del ácido fumárico mencionados anteriormente tienen la desventaja de tener un pKa en el intervalo ácido. En segundo lugar, se hidrolizan rápidamente, liberando el esqueleto básico del ácido fumárico o un monoéster pertinente. Ambas propiedades contribuyen a los efectos secundarios conocidos de una terapia con ácido fumárico tales como rubor y problemas gastrointestinales después de administración oral.

- 45 Por lo tanto, es un objeto de la presente invención proporcionar compuestos que sean fáciles de preparar, bien tolerados y más resistentes a la hidrólisis y que, al mismo tiempo, puedan administrarse por cualquier ruta deseada. En particular, se pretende administrar los derivados del ácido fumárico por la ruta parenteral (por inyección).

Resumen de la invención

- 50 Este objetivo se consigue mediante varios derivados del ácido tiosuccínico. El solicitante ha encontrado sorprendentemente que el efecto de dichas sustancias es similar al de los derivados del ácido fumárico. Los inventores asumen que esto se debe a la conversión de los derivados del ácido tiosuccínico en los derivados activos del ácido fumárico en condiciones fisiológicas. En un primer aspecto, la presente invención se refiere por lo tanto a compuestos de la fórmula (I)



en la que X_1 y X_2 se eligen independientemente de O, NH y S,

R_1 y R_2 son ambos metilo, y

R_3 es -S-CH₂-CH(NH₂)(COOH)(cisteína-S-ilo) o N-acetil cisteína-S-ilo,

5 o una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende estos compuestos o una sal farmacéuticamente aceptable de éstos y a fármacos que contienen estos compuestos, el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de éste o la composición farmacéutica de la invención para tratar una enfermedad como se muestra en las reivindicaciones adjuntas.

10 Descripción breve de los dibujos

Fig. 1: Estructura y espectros de fragmentación de los productos de la interacción de fumarato de dimetilo con cisteína.

Fig. 2: Dependencia del tiempo de la formación de productos en mezclas equimolares de cisteína y fumarato de dimetilo medida por el método de inyección de flujo APCI/MS (cisteína) y ESI/MS.

15 Descripción detallada de la invención

Específicamente, un primer aspecto de la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) como se ha definido anteriormente. Estos compuestos de ácido tiosuccínico pueden considerarse aductos de tioles en el enlace doble de un ácido fumárico o un derivado del ácido fumárico. Esta adición es reversible. La presente invención se basa en el descubrimiento de que esta reversibilidad puede usarse como una ventaja para reducir los efectos secundarios de una terapia con ácido fumárico.

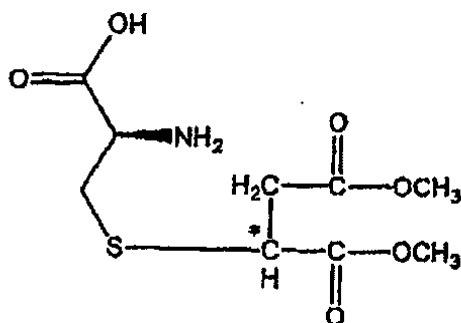
25 Sin pretender la vinculación a una determinada teoría, los inventores asumen que, mediante la separación del grupo R_3 y un átomo de hidrógeno en el átomo de carbono adyacente en condiciones fisiológicas, los compuestos de la invención liberan el derivado del ácido fumárico correspondiente tal como mono o dialquil éster del ácido fumárico ($X_1 = X_2 = \text{O}$; $R_1 + R_2 = \text{H}$ o alquilo C₁₋₃₀). Por lo tanto, se asume que la eficacia de los ácidos tiosuccínicos reivindicados se debe a la liberación de un derivado del ácido fumárico.

30 Los derivados del ácido tiosuccínico de la fórmula (I) son ésteres de ácido, amidas y tioésteres de ácido succínico o formas mixtas (cuando X_1 no es igual a X_2) que están sustituidos con un tiol (R_3) en la posición 2 (es decir, en posición α respecto a un grupo carboxilo). La cisteína o un péptido o proteína, respectivamente, que contiene cisteína tiene la ventaja de que se libera una molécula endógena, no tóxica además del derivado del ácido fumárico cuando se separa el tiol. Opcionalmente, esta molécula puede tener sus propios efectos terapéuticos deseables.

En una primera realización, X_1 y X_2 son oxígeno (diéster). En una segunda realización, X_1 y X_2 son NH (diamida). En una tercera realización, X_1 o X_2 puede ser oxígeno, siendo el X_1 o X_2 restante NH (amidas de éster). Más preferiblemente, R_1 y R_2 son metilo. X_1 y X_2 son lo más preferiblemente oxígeno.

R_3 es un residuo de cisteína-S-ilo o N-acetil cisteína.

35 La invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) en la que R_3 es -S-CH₂-CH(NH₂)(COOH) (cisteína-S-ilo) o N-acetil cisteína-S-ilo. A su vez, se prefieren los mono y diésteres entre estos derivados de ácido cisteína-S-il succínico. El compuesto especialmente preferido es dimetil- α -cisteína-S-il diéster del ácido succínico. Éste corresponde a la fórmula III.



(III)

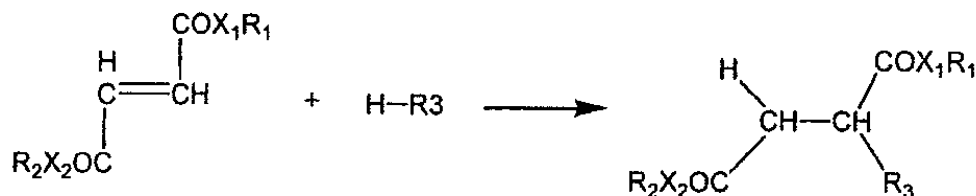
Además, la presente invención proporciona el uso de los compuestos de la fórmula (I) como fármacos. Los compuestos de la fórmula (I) pueden usarse preferiblemente para preparar una composición farmacéutica:

- 5 - para la terapia de una enfermedad autoinmune seleccionada del grupo que consiste en poliartritis, también denominada artritis reumatoide, esclerosis múltiple, reacciones de injerto frente a huésped, diabetes de inicio juvenil, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Grave (enfermedad de Basedow), lupus eritematoso sistémico (SLE), síndrome de Sjogren, anemia perniciosa y hepatitis crónica activa (= lupoide);
- para uso en medicina de trasplante;
- 10 - para la terapia de enfermedades mitocondriales seleccionadas del grupo que consiste en síndrome de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Corea de Huntington, retinopatía pigmentosa o formas de encefalomiopatías mitocondriales; así como
- para la terapia de enfermedades mediadas por NF-kappaB seleccionadas del grupo que consiste en esclerodermia sistémica progresiva, osteocondritis sifilítica (enfermedad de Wegener), cutis marmorata (*livedo reticularis*),
- 15 enfermedad de Behcet, panarteriitis, colitis ulcerosa, vasculitis, osteoartritis, gota, arteriosclerosis, enfermedad de Reiter, granulomatosis pulmonar, tipos de encefalitis, choque endotóxico (choque séptico-tóxico), sepsis, neumonía, encefalomiелitis, anorexia nerviosa, hepatitis (hepatitis aguda, hepatitis crónica, hepatitis tóxica, hepatitis inducida por alcohol, hepatitis viral, ictericia, insuficiencia hepática y hepatitis citomegaloviral), T-linfomatosis de Rennert, nefritis mesangial, restenosis post-angioplástica, síndrome de reperfusión, retinopatía citomegaloviral, enfermedades
- 20 adenovirales tales como resfriados adenovirales, fiebre faringoconjuntival adenoviral y oftalmia adenoviral, SIDA, síndrome de Guillain-Barré, neuralgia post-herpética o post-zóster, polineuropatía inflamatoria desmielinizante, mononeuropatía múltiple, mucoviscidosis, enfermedad de Bechterew, esófago de Barrett, infección por EBV (virus de Epstein-Barr), remodelado cardíaco, cistitis intersticial, diabetes mellitus tipo II, radiosensibilización de tumores malignos, multiresistencia de células malignas a agentes quimioterapéuticos (resistencia a múltiples fármacos en quimioterapia), granuloma anular y cánceres tales como carcinoma de mama, carcinoma de colon, melanoma, carcinoma de células hepáticas primario, adenocarcinoma, sarcoma de Kaposi, carcinoma de próstata, leucemia tal como leucemia mieloide aguda, mieloma múltiple (plasmocitoma), linfoma de Burkitt y tumor de Castleman,
- 25 - para la terapia de psoriasis, artritis psoriásica, neurodermitis y *enteritis regionalis* Crohn,
- para la terapia de insuficiencia cardíaca, especialmente fallo ventricular izquierdo, infarto cardíaco, como un fármaco frente a la parada cardíaca (*cardioplebicum*), como un fármaco anti-isquémico y como un fármaco frente a angina de pecho,
- 30 - para la terapia de enfermedades pulmonares obstructivas crónicas y asma, especialmente asma inducido por el trabajo o inducido por el estrés o asma cardíal y para inhibir la proliferación celular de los músculos no estriados de los bronquios.
- 35 Según la invención, es posible usar una combinación de dos o más de los compuestos mencionados anteriormente.

Aunque los compuestos de la fórmula (I) no están limitados a determinados estereómeros tales como enantiómeros o diastereómeros, se prefieren aquellos estereómeros que producen un derivado del ácido fumárico en lugar de un derivado del ácido maleico cuando R₃ y H están separados. Sin embargo, la eficacia no está limitada a determinados polimorfos, enantiómeros o diastereómeros del compuesto reivindicado. Al contrario - ambos enantiómeros que

resultan del centro de quiralidad del átomo de carbono del ácido succínico, centro que está ligado a R₃, se incluyen expresamente en la invención.

Los compuestos de la invención pueden prepararse por adición. En general, la adición puede realizarse según el esquema siguiente:



Los mecanismos adecuados de adición son la adición nucleofílica (o adición de Michael), la adición electrofílica o la adición de radicales libres. Estas reacciones son conocidas y se describen, por ejemplo, en "Organic Chemistry of Sulfur", editado por S. Oae, Plenum Press, Nueva York y Londres. En cada caso, el derivado del ácido fumárico correspondiente que se convierte en un derivado del ácido succínico de la fórmula (I) por la adición del tiol actúa como el compuesto insaturado. La preparación por adición es un método preferido de producción, pero también pueden usarse otros métodos conocidos para el experto en la técnica.

En el caso de la adición nucleofílica, el tiol se desprotona en condiciones básicas y el anión tiolato se añade al derivado del ácido fumárico. Este tipo de adición también se denomina adición de Michael. Las condiciones adecuadas de reacción son obvias para el experto en la técnica y pueden seleccionarse por experimentación rutinaria.

En el caso de una adición electrofílica, el derivado del ácido fumárico se desprotona y el tiol reacciona con la etapa intermedia carbocatiónica. Las condiciones de reacción para este tipo de reacción también son obvias para un experto en la técnica y pueden determinarse por experimentación rutinaria.

Si se pretende preparar un compuesto de la invención en el que $\text{R}_3\text{-H}$ es cisteína o unido al derivado del ácido succínico a través de un residuo de cisteína, la adición nucleofílica o electrofílica del radical cisteína al derivado del ácido fumárico es el método preferido. Puede usarse un disolvente adecuado tal como DMSO o THF y un catalizador básico tal como una amina, preferiblemente trimetil amina o trietil amina, para la adición nucleofílica. Sin embargo, la reacción también puede realizarse en un medio acuoso usando una base suave. Si se pretende realizar la adición electrofílica, se recomienda usar un ácido, un ácido de Lewis o ácido halogenado, como el catalizador. Se prefiere el cloruro de tionilo.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere finalmente a un fármaco que comprende uno o más de los compuestos de la fórmula (I), preferiblemente como el único ingrediente activo. Se prefiere que el fármaco esté presente en una forma adecuada para inyección. El fármaco también puede estar presente en una forma adecuada para administración oral, rectal, transdérmica, oftalmológica, nasal o pulmonar. Además del ingrediente activo, el fármaco puede contener los adyuvantes habituales.

Para la administración oral, el fármaco puede estar presente, por ejemplo, en la forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas, granulados, disoluciones para beber, liposomas, nano-partículas, nano-cápsulas, micro-cápsulas, micro-comprimidos, gránulos o polvos así como granulados como relleno en cápsulas, micro-comprimidos como relleno en cápsulas, gránulos como relleno en cápsulas, nano-partículas como relleno en cápsulas o polvo como relleno en cápsulas. El fármaco está presente preferiblemente en la forma de nano-partículas, micro-gránulos o micro-comprimidos que pueden utilizarse opcionalmente como relleno en sobres o cápsulas. Estos micro-gránulos o micro-comprimidos tienen habitualmente un diámetro (sin recubrimiento) de aproximadamente $\leq 5.000 \mu\text{m}$, preferiblemente 300 a $2.000 \mu\text{m}$.

Todas las formas de dosificación sólidas orales pueden proporcionarse preferiblemente con un recubrimiento entérico. Éste puede aplicarse, por ejemplo, a comprimidos, micro-comprimidos, micro-gránulos, etc., o puede aplicarse a las cápsulas que contienen los mismos.

Como principio básico, las formas de fármaco de la invención pueden prepararse por el método de compresión clásico, pero también por compresión directa de comprimidos y como dispersiones sólidas por el método de fusión o el método de secado por pulverización. Si se desea, puede aplicarse un recubrimiento entérico por procesos conocidos en una bandeja clásica de recubrimiento o un dispositivo de lecho fluido. Después de terminar el secado, puede aplicarse un recubrimiento en película en el mismo aparato. Cuando se usa una mezcla de ingredientes activos, es posible preparar gránulos de los ingredientes activos individuales y mezclar éstos en la cantidad deseada, opcionalmente después de proporcionarles un recubrimiento en película.

En el caso de la aplicación parenteral, el fármaco está disponible en una forma adecuada, por ejemplo como una disolución o emulsión estéril. Las formulaciones correctas y adyuvantes adecuados son conocidos para el experto en la técnica. Una disolución de sal fisiológica que puede tamponarse opcionalmente con fosfato es adecuada para administración parenteral por inyección, por ejemplo. La disolución para inyección también puede contener

estabilizantes tales como albúmina de suero humano o PVP, medios para ajustar la osmolalidad tal como manitol, tampones tales como citrato, fosfato o carbonato, y semejantes. También son adecuadas las formulaciones en liposoma o vesícula.

5 El fármaco de la invención contiene una cantidad del o de los compuestos según la invención que es apropiada para el propósito terapéutico. Esta cantidad puede determinarla el experto en la técnica por experimentación rutinaria. Como norma, el fármaco contendrá una cantidad de derivados del ácido succínico que corresponde a 10 a 500 mg de ácido fumárico, preferiblemente 30 a 200 mg de ácido fumárico y lo más preferiblemente 100 mg de ácido fumárico.

10 En comparación con los derivados del ácido fumárico farmacéuticamente activos conocidos, el uso de los derivados del ácido succínico de la invención tiene la ventaja de que generalmente se toleran más fácilmente. Por lo tanto, los derivados del ácido succínico de la invención son adecuados para todas las formas comunes de administración, especialmente para inyecciones. En particular, los usos según la invención son menos irritantes y por lo tanto causan menos efectos secundarios.

La invención se ilustrará ahora, pero no se limitará, por los ejemplos siguientes.

15 Ejemplos

Ejemplo 1

Se mezcla un exceso de diez veces de un derivado del ácido fumárico A con una disolución de acetato de amonio acuosa 0,01 M a un pH de 7,4 y una disolución B de tiol 0,001 M a 37°C. Inmediatamente después de mezclar y después de dos horas de agitación, se toma un espectro de masas. Los derivados del ácido fumárico y tioles, respectivamente, y los productos que se esperan se muestran en la tabla 1. Los espectros de masas registrados se muestran en la Fig. 1.

20 Todos los espectros de masas se registraron mediante un espectrómetro de masas LCQ Ion Trap (Finnigan MAT, EEUU) equipado con un ionizador por electropulverización (ESI) y una interfase de ionización química a presión atmosférica (APCI) y un espectrómetro de masas de Tiempo de Vuelo (TOF) Reflex IV (Bruker, Alemania) equipado con desorción/ionización por láser asistida por matriz (MALDI).

Tabla 1

Ejemplo No.	A	B	Producto	Espectro MS
1	DMF ¹⁾	Cisteína	Dimetil- α -cisteína-S-il éster del ácido succínico	1c, 2c

¹⁾ DMF= fumarato de dimetilo

Ejemplo 2

30 Con el fin de descartar la posibilidad de que los productos de la interacción entre el derivado del ácido fumárico y la cisteína se generaran durante la ionización en la fuente de iones, se realizaron dos experimentos control.

En un primer experimento, las disoluciones de cisteína se mezclaron con fumarato de dimetilo y se observaron la dependencia del tiempo del incremento o disminución de la alimentación y productos de la reacción por análisis de inyección de flujo. Para este propósito, se tomaron muestras de cada una de las mezclas de reacción del ejemplo 1 y se inyectaron en la corriente del líquido transportador y la fuente de iones. Las superficies de los picos iónicos cuasimoleculares se registraron como porcentaje de la suma de los dos compuestos seguidos frente al tiempo. El resultado se muestra en la Fig. 2. Confirma la adición en disolución. Los espectros también confirman que el grupo tiol se añade al enlace doble del ácido fumárico.

40 Ejemplo 3

Preparación de comprimidos con película con un recubrimiento entérico que contiene 100,0 mg de succinato de dimetil-2-(cisteína-S-ilo) que corresponde a 44 mg de ácido fumárico

Tomando las precauciones necesarias (máscara para respirar, guantes, ropa protectora, etc.), se machacaron 10 kg de succinato de dimetil-2-(cisteína-S-ilo), se mezclaron intensamente y se homogeneizaron mediante un tamiz 800. Después, se prepara una mezcla de excipiente con la composición siguiente: 21 kg de derivado de almidón (STA-RX 1500®), 2 kg de celulosa micro-cristalina (Avicel PH 101®), 0,6 kg de polivinil pirrolidona (PVP, Kollidon® 25), 4 kg de Primogel®, 0,3 kg de ácido silícico coloidal (Aerosil®).

El ingrediente activo se añade a la mezcla de polvo completa, se mezcla, se homogeneiza mediante un tamiz 200 y se procesa con una disolución acuosa al 2% de polivinil pirrolidona (PVP, Kollidon® 25) de la manera habitual en gránulos aglutinantes y se mezcla con la fase externa en un estado seco. La última consiste en 2 kg de un complejo denominado FST que contiene 80% de talco, 10% de ácido silícico y 10% de estearato de magnesio.

- 5 Posteriormente, la mezcla se prensa en comprimidos convexos con un peso de 400 mg y un diámetro de 10,0 mm por el método habitual. En lugar de estos métodos de compactación clásicos, también pueden usarse otros métodos para preparar comprimidos tales como compactación directa o dispersiones sólidas según el método de fusión y secado por pulverización.

Recubrimiento entérico:

- 10 Una disolución de 2,25 kg de ftalato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMCP, Pharmacoat HP® 50) se disuelve en una mezcla de disolvente que consiste en 2,5 litros de agua desmineralizada, 13 litros de acetona (Ph. Helv. VII) y 13 litros de etanol (94% en peso) y después se añaden a la disolución 0,24 kg de aceite de ricino (Ph. Eur. II). La disolución se vierte o pulveriza en partes en los núcleos de comprimido en una bandeja de recubrimiento de una manera convencional.
- 15 Después de secado apropiado, se aplica el recubrimiento de película. Dicho recubrimiento consiste en una disolución de 4,8 kg de Eudragit E 12,5%®, 0,34 kg de talco (Ph. Eur.), 0,52 kg de óxido de titanio(VI) Cronus RN 56®, 0,21 de laca coloreada ZLT-2 azul (Siegle) y 0,12 kg de polietilenglicol 6000 (Ph. Helv. VII) en una mezcla de disolvente de 8,2 kg de 2-propanol (Ph. Helv. VII), 0,06 kg de triacetato de glicerina (Triacetin®) y 0,2 kg de agua desmineralizada. Después de distribución homogénea en la bandeja de recubrimiento o el lecho fluidizado, la mezcla
- 20 se seca y pule de la manera habitual.

Ejemplo 4

Preparación de micro-comprimidos con recubrimiento entérico en cápsulas que contienen 120,0 mg de succinato de dimetil-2-(acetil-cisteína-S-ilo) que corresponde a 45 mg de ácido fumárico

- 25 Se machacan 12 kg de succinato de dimetil-2-(acetil-cisteína-S-ilo) y se homogenizan como se ha descrito anteriormente. Después, se prepara una mezcla de excipiente con la composición siguiente: 23,2 kg de celulosa microcristalina (Avicel® PH 200), 3 kg de croscarmelosa de sodio (AC-Di-SOL-SD-711), 2,5 kg de talco, 0,1 kg de sílice anhidra (Aerosil® 200) y 1 kg de estearato de magnesio. Se añade el ingrediente activo a la mezcla de polvo completa y se somete a mezclado homogéneo. Después, la mezcla de polvo se prensa por el método de compresión directa en comprimidos convexos con una masa bruta de 10,0 mg y un diámetro de 2,0 mm. Después, se prepara
- 30 una disolución de 0,94 kg de Eudragit® en isopropanol que también contiene 0,07 kg de ftalato de dibutilo. Esta disolución se pulveriza en los comprimidos. Después de esto, se prepara una dispersión de 17,32 kg de Eudragit® L D-55 y una mezcla de 2,8 kg de micro-talco, 2 kg de Macrogol 6000 y 0,07 kg de dimeticona en agua y se pulveriza en los núcleos de comprimido.

- 35 Los micro-comprimidos con recubrimiento entérico se analizan para determinar sus ingredientes y se utilizan para rellenar cápsulas de gelatina dura hasta el peso neto pertinente y se sellan.

Ejemplo 5

Preparación de una mezcla de sustancia seca para administración parenteral que contiene 20,0 mg de succinato de dimetil-2-(acetil-cisteína-S-ilo)

Preparatio sicca:

- 40 Succinato de dimetil-2-(acetil-cisteína-S-ilo) 20 mg
- Manitol (isotonización, crio-protector) 40 mg

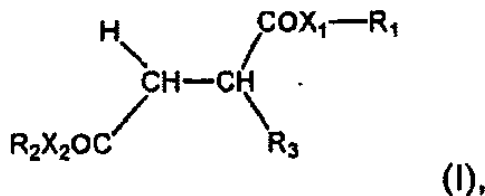
Disolvente:

Agua para propósitos de inyección en vidrio 1 ml

- 45 Usando técnicas estándar, los ingredientes mencionados anteriormente se procesan en una forma de administración parenteral.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la formula (I)



en la que X_1 y X_2 se eligen independientemente de O, NH y S,

5 R_1 y R_2 son ambos metilo, y

R_3 es -S-CH₂-CH(NH₂)(COOH) o N-acetilcisteína-S-ilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

2. El compuesto según la reivindicación 1 en el que X_1 y X_2 son oxígeno.

3. El compuesto según la reivindicación 1 o reivindicación 2, en el que R_3 es N-acetil cisteína-S-ilo.

10 4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

5. La composición farmacéutica según la reivindicación 4, en la que la composición farmacéutica está en una forma adecuada para aplicación oral, rectal, transdérmica, dérmica, oftalmológica, nasal, pulmonar o parenteral.

15 6. La composición farmacéutica según la reivindicación 4, en la que la composición farmacéutica está en una forma adecuada para aplicación parenteral.

7. La composición farmacéutica según la reivindicación 4, en la que la composición farmacéutica está en una forma elegida de comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas, granulados, disoluciones para beber, liposomas, nanopartículas, nanocápsulas, micro-cápsulas, micro-comprimidos, gránulos, polvos, granulado como relleno en cápsulas, micro-comprimidos como relleno en cápsulas, gránulos como relleno en cápsulas, nano-partículas como relleno en cápsulas y polvo como relleno en cápsulas.

8. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de éste como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o la composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7 para tratar una enfermedad elegida de

25 una enfermedad autoinmune elegida de poliartritis, esclerosis múltiple, reacciones de injerto frente a huésped, diabetes de inicio juvenil, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Grave (enfermedad de Basedow), lupus eritematoso sistémico (SLE), síndrome de Sjogren, anemia perniciosa y hepatitis crónica activa (= lupoides);

trasplante;

enfermedades mitocondriales elegidas de síndrome de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Corea de Huntington, retinopatía pigmentosa y formas de encefalomiopatías mitocondriales;

30 enfermedades mediadas por NF-kappaB elegidas de esclerodermia sistémica progresiva, osteocondritis sifilítica (enfermedad de Wegener), cutis marmorata (*livedo reticularis*), enfermedad de Behcet, panarteritis, colitis ulcerosa, vasculitis, osteoartritis, gota, arteriosclerosis, enfermedad de Reiter, ganulomatosis pulmonar, tipos de encefalitis, choque endotóxico (choque séptico-tóxico), sepsis, neumonía, encefalomieliitis, anorexia nerviosa, hepatitis, T-linfomatosis de Rennert, nefritis mesangial, restenosis post-angioplástica, síndrome de reperfusión, retinopatía citomegaloviral, enfermedades adenovirales, fiebre faringoconjuntival adenoviral, oftalmia adenoviral, SIDA, síndrome de Guillain-Barré, neuralgia post-herpética o post-zóster, polineuropatía inflamatoria desmielinizante, mononeuropatía múltiple, mucoviscidosis, enfermedad de Bechterew, esófago de Barrett, infección por EBV (virus de Epstein-Barr), remodelado cardíaco, cistitis intersticial, diabetes mellitus tipo II, radiosensibilización de tumores malignos, multiresistencia de células malignas a agentes quimioterapéuticos (resistencia a múltiples fármacos en quimioterapia), granuloma anular y cánceres;

psoriasis, artritis psoriásica, neurodermitis y enteritis regionalis Crohn;

insuficiencia cardiaca, fallo ventricular izquierdo, infarto cardiaco, parada cardiaca (*cardioplebicum*), isquemia y angina de pecho, y

enfermedades pulmonares obstructivas crónicas y asma.

5 9. El compuesto de la reivindicación 8, en el que la enfermedad es hepatitis y se selecciona del grupo que consiste en hepatitis aguda, hepatitis crónica, hepatitis tóxica, hepatitis inducida por alcohol, hepatitis viral, ictericia y hepatitis citomegaloviral.

10. El compuesto de la reivindicación 8, en el que la enfermedad es una enfermedad adenoviral que es un resfriado adenoviral.

10 11. El compuesto de la reivindicación 8, en el que la enfermedad es cáncer y se selecciona del grupo que consiste en carcinoma de mama, carcinoma de colon, melanoma, carcinoma de células hepáticas primario, adenocarcinoma, sarcoma de Kaposi, carcinoma de próstata, leucemia, leucemia mieloide aguda, mieloma múltiple (plasmocitoma), linfoma de Burkitt y tumor de Castleman.

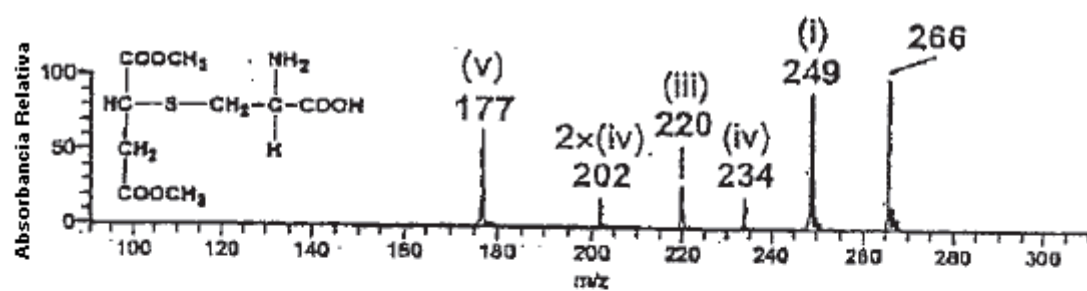


Figura 1

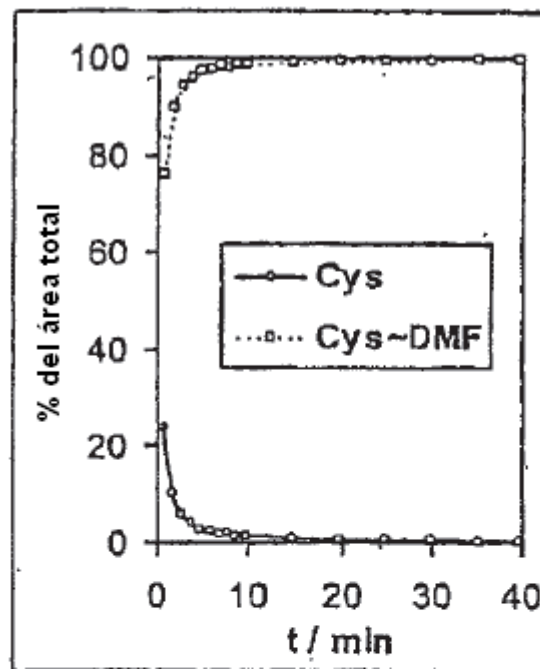


Figura 2