



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 297 461**

(51) Int. Cl.:

**A61K 31/231** (2006.01)

(12)

### TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **04764790 .4**

(86) Fecha de presentación : **03.09.2004**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1663197**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **07.06.2006**

(54) Título: **Uso de derivados del ácido fumárico para tratar la insuficiencia cardíaca y el asma.**

(30) Prioridad: **09.09.2003 DE 103 41 530**  
**23.12.2003 DE 103 60 869**

(73) Titular/es: **Fumapharm AG.**  
**Haldenstrasse 24a**  
**6006 Luzern, CH**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.05.2008**

(72) Inventor/es: **Joshi, Rajendra, Kumar;**  
**Strebel, Hans-Peter;**  
**Zaugg, Christian y**  
**Tamm, Michael**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.05.2008**

(74) Agente: **Sugrañes Moliné, Pedro**

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

Uso de derivados del ácido fumárico para tratar la insuficiencia cardíaca y el asma.

5 La presente invención se refiere al uso de derivados del ácido fumárico para la preparación de un fármaco para el tratamiento de insuficiencia cardíaca y asma.

### Técnica anterior

10 Se han usado con éxito ésteres dialquílicos del ácido fumárico y ésteres monoalquílicos del ácido fumárico y sus sales para tratar la psoriasis desde hace mucho tiempo. El uso se ha descrito en varias patentes, véanse, por ejemplo, los documentos DE 2530372, DE 2621214, o EP-B-0312697.

15 También, se ha descrito el uso de mono- y di-ésteres del ácido fumárico para tratar enfermedades autoinmunitarias, tales como, por ejemplo, poliartritis o esclerosis múltiple (véanse los documentos DE 19721099.6 y DE 19853487.6) y también para el uso en medicina de trasplantes (véanse los documentos DE 19853487.6 y DE 19839566.3). Además, se conoce el uso de mono- y di-ésteres del ácido fumárico para tratar enfermedades en las que interviene NF-kappa B, así como el tratamiento de enfermedades mitocondriales y/o como inhibidores de NF-kappa B, de los documentos DE 10101307.8 y DE 10000577.2. Todas las publicaciones mencionadas describen mono- y di-ésteres del ácido fumárico, 20 opcionalmente en forma de ciertas sales.

25 También se conoce el uso de mono- y di-amidas del ácido fumárico para tratar dichas indicaciones del documento DE 10133004.9. Estas amidas se forman con aminoácidos y preferentemente, con péptidos específicos. Finalmente, se conocen oligómeros del ácido fumárico y su uso para tratar dichas enfermedades, del documento DE 10217314.1.

30 Por asma (asma bronquial), se entiende una dificultad respiratoria marcada y paroxística, de la que sufre aproximadamente del 4 al 5% de la población de naciones industrializadas, existiendo una tendencia al alza. Esta dificultad respiratoria está basada en una obstrucción variable y reversible de las vías respiratorias, debido a un sistema bronquial hiperactivo, que se desencadena por estímulos exógenos y/o endógenos. Estos incluyen factores provocadores químicos o físicos, infecciones, esfuerzo físico y/o factores emocionales. Después de una duración más larga de la enfermedad, se producen normalmente enfermedades secundarias tales como bronquitis crónica, enfisema pulmonar, bronquiectasias, atelectasias, o una enfermedad cardiopulmonar, o una insuficiencia cardiorrespiratoria.

35 Dependiendo de la causa, se hace una diferenciación entre las siguientes variantes de asma, concretamente, asma provocado por alergias, infecciones, analgésicos, condiciones laborales, o esfuerzo físico, formas mixtas de asma o asma cardíaco (disnea paroxística nocturna), asma nasal y asma urémico. En particular, el asma cardíaco puede dar como resultado una dificultad respiratoria debido a un aumento de la congestión en la circulación pulmonar, en el caso de una insuficiencia ventricular izquierda

40 Hoy en día, los  $\beta$ -2-simpaticomiméticos, corticosteroides, parasimpaticolíticos, teofilina, agentes antiinflamatorios y agentes antialérgicos se administran, por ejemplo, en el tratamiento con fármacos de y/o para mitigar, el asma, además del medio ya probado de sólo evitar el estímulo desencadenante.

45 A nivel molecular, el asma parece estar caracterizado por un aumento de la actividad de linfocitos Th2 en el pulmón, que sucesivamente da como resultado un aumento de la liberación de algunas citocinas Th2 que, al final, dan lugar a las características conocidas del asma, tales como cambio al isotipo IgE, producción de mucosidad, y reclutamiento y activación de eosinófilos. Además, parece que las citocinas Th2 producen la diferenciación de más células Th2, a través de la vía de transducción de señales conocida como JAK-STAT, de la que resulta un círculo vicioso. También se observó un aumento de la proliferación de células mesenquimatosas, en particular células de músculo liso bronquial.

50 La denominada vía de transducción de señales JAK-STAT (*JAnus Kinase Signal Transducer and Activator of Transcriptor pathway*, vía de transducción de señales y activación de la transcripción de la cinasa Janus), es una vía para transmitir información que ha de transmitirse mediante péptidos señal, tales como por ejemplo, citocinas, al interior de la célula y/o el núcleo. La transducción de señales tiene lugar a través de proteínas STAT que están presentes en el citoplasma y al principio están inactivas; se conocen en el hombre 7 proteínas STAT diferentes. Como resultado de una unión de un ligando a un receptor sobre la superficie celular, estas proteínas STAT se activan rápidamente por medio de una fosforilación, por ejemplo, por medio de la cinasa Janus. La fosforilación da como resultado la homo- o hetero-dimerización de las proteínas STAT, siendo los dímeros transportados rápidamente dentro del núcleo, donde se unen a un promotor diana y aumentan drásticamente la velocidad de transcripción de este promotor.

60 Se entiende por insuficiencia cardíaca una incapacidad aguda o crónica del corazón para enviar el volumen de sangre necesario para el metabolismo y/o recibir el retorno venoso bajo esfuerzo (insuficiencia bajo esfuerzo), o ya en reposo (insuficiencia en reposo). La insuficiencia puede presentarse como una pura insuficiencia ventricular izquierda o insuficiencia ventricular derecha, pero puede afectar también ambos ventrículos.

65 El cuadro clínico de la insuficiencia cardíaca puede atribuirse a diversas causas en cuanto a etiología, sobre todo a cambios inflamatorios y degenerativos del miocardio y endocardio, trastornos circulatorios coronarios, infarto de miocardio y lesiones miocárdicas. Posteriormente, la insuficiencia cardíaca produce cambios en la circulación periférica,

trastornos respiratorios, en particular asma cardíaco, insuficiencia renal y trastornos del metabolismo electrolítico y edemas y una reducción de la capacidad funcional de los músculos esqueléticos.

Por lo que se refiere a las indicaciones, se diferencia entre una insuficiencia cardíaca aguda, una insuficiencia cardíaca energética, una insuficiencia cardíaca energético-dinámica, y una insuficiencia cardíaca hipodinámica, también denominada síndrome de HEGGLIN II, una insuficiencia cardíaca por alteración del ritmo cardíaco, una insuficiencia cardíaca como resultado de arritmias cardíacas, una insuficiencia hipoxémica, latente, primaria, compensada, relativa o de esfuerzo y/o una insuficiencia ventricular izquierda.

Actualmente, se usan sustancias promotoras de la contracción para el tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardíaca, usándose todavía hoy en día glucósidos (sobre todo digoxina y digitoxina) para el tratamiento de las formas crónicas. Sin embargo, en los últimos años, han adquirido mayor importancia los vasodilatadores (nitrocompuestos y dihidralazina, bloqueantes  $\alpha$ , antagonistas del calcio y sobre todo, inhibidores de la ECA). Los inhibidores de la ECA son los más importantes para tratamientos prolongados. Además, se usan diuréticos. Las formas agudas se tratan con catecolaminas, posiblemente también con amrinona.

Es un objeto de la invención proporcionar un agente más para el tratamiento de insuficiencia cardíaca y asma. En particular, es un objeto de la invención proporcionar un agente terapéutico tanto para el asma cardíaca como para la insuficiencia ventricular izquierda, en el área en la que se solapan una con la otra. Es otro objeto de la invención proporcionar un agente terapéutico para ambas indicaciones, individualmente, o en el área en la que se solapan una con la otra, que, debido a su buena tolerabilidad, es adecuado para un tratamiento prolongado.

El presente objeto se logra mediante el uso de derivados del ácido fumárico para la preparación de productos farmacéuticos o preparaciones farmacéuticas, para el tratamiento del asma y/o insuficiencia cardíaca, en particular en seres humanos.

### **Resumen de la invención**

Según un primer aspecto, la invención se refiere al uso de derivados del ácido fumárico seleccionados del grupo constituido por fumaratos de dialquilo, hidrógeno-fumaratos de monoalquilo, sales de éster monoalquílico del ácido fumárico, monoamidas de ácido fumárico, sales de monoamida del ácido fumárico, diamidas del ácido fumárico, monoamido-fumaratos de monoalquilo, oligómeros carbocíclicos y oxacarbocíclicos de estos compuestos y sus mezclas, para preparar una preparación farmacéutica para el tratamiento o prevención de insuficiencia cardíaca, en particular, insuficiencia ventricular izquierda, infarto de miocardio y angina de pecho.

Según un segundo aspecto, la invención se refiere al uso de derivados del ácido fumárico, seleccionados del grupo constituido por fumaratos de dialquilo, hidrógeno-fumaratos de monoalquilo, sales de éster monoalquílico del ácido fumárico, monoamidas del ácido fumárico, sales de monoamida del ácido fumárico, diamidas del ácido fumárico, monoamido-fumaratos de monoalquilo, oligómeros carbocíclicos y oxacarbocíclicos de estos compuestos y sus mezclas, para preparar una preparación farmacéutica para el tratamiento de asma y enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, especialmente asma provocada por alergias, infecciones, analgésicos, condiciones laborales, o esfuerzo físico, formas mixtas de asma, o asma cardíaco.

La presente invención se refiere asimismo al uso para inhibir la captación de  $^3\text{H}$ -timidina por células de músculo liso bronquial y al uso para inhibir la proliferación de estas células como se describe más adelante.

La presente invención se refiere finalmente al uso de los derivados anteriores del ácido fumárico, para inhibir la activación de STAT1 inducida por PDGF.

### **Descripción de los dibujos**

La Fig. 1 es un gráfico de barras que muestra el grado de infartos después de administración de DMF, isquemia y para controles.

La Fig. 2 muestra el porcentaje de inhibición de incorporación de  $^3\text{H}$ -timidina inducida por PDGF, en células de músculo liso bronquial, cuando se añade DMF.

La Fig. 3 es un gráfico de barras que muestra el porcentaje de proliferación celular de células de músculo liso bronquial tras estimulación con PDGF, en ausencia o presencia de DMF y/o dexametasona.

La Fig. 4 es un gráfico de barras que muestra diámetros del ventrículo izquierdo en ratas Dahl al final de la diástole, antes y después de 8 semanas de dieta alta en sal, en ausencia y presencia de DMF.

### **Descripción detallada de la invención**

Según un aspecto de la misma, la presente invención se refiere al uso de derivados del ácido fumárico para preparar una preparación farmacéutica, para el tratamiento de asma y enfermedades pulmonares obstructivas crónicas en general. Preferentemente, este asma está provocado por alergias, infecciones, analgésicos, condiciones laborales, o esfuerzo físico, particularmente preferida el asma cardíaco.

# ES 2 297 461 T3

Según un segundo aspecto de la misma, la invención se refiere también al uso de derivados del ácido fumárico para preparar una preparación farmacéutica, para el tratamiento o prevención de insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio y angina de pecho. Dicha insuficiencia cardíaca puede ser cualquier tipo de insuficiencia cardíaca, indiferentemente de su forma y/o etiología. Los ejemplos de insuficiencia cardíaca que ha de tratarse según la invención son: insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia cardíaca energética, insuficiencia cardíaca energético-dinámica, e insuficiencia cardíaca hipodinámica, denominada también síndrome de HEGGLIN II, insuficiencia cardíaca por alteración del ritmo cardíaco, insuficiencia cardíaca como resultado de arritmias cardíacas, insuficiencia hipoxémica, latente, primaria, compensada, descompensada, relativa, o de esfuerzo y/o insuficiencia ventricular izquierda, lo más preferentemente insuficiencia ventricular izquierda. El uso es también eficaz en la prevención de estas enfermedades y/o infartos de miocardio, que incluyen primer, segundo, o más infartos.

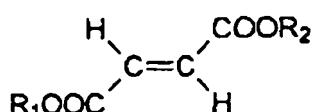
Estos usos están basados en el descubrimiento que los derivados del ácido fumárico inhiben la activación de STAT1 inducida por PDGF (factor de crecimiento derivado de plaquetas). Como se ha descrito anteriormente, se asumió que, en el asma, la activación de STAT da como resultado un cambio del patrón de citocinas y por último, un círculo vicioso con aumento de la actividad de las células Th2 y las consecuencias de secreción mucosa, producción de IgE y reclutamiento de eosinófilos (A.B. Pernis, P.B. Rothman, "JAK-STAT signalling in asthma" en: The J. of Clin. Investigation, Vol. 10, Nº 1, mayo de 2002).

El cambio del patrón de citocinas de Th1 a Th2 que se describe en la bibliografía para la clase de sustancias de derivados del ácido fumárico (véanse las memorias descriptivas de las patentes mencionadas anteriormente), daría lugar más bien a esperar una intensificación de este círculo vicioso. Por consiguiente, no serían adecuados para el tratamiento del asma. Sorprendentemente, resultó que los derivados del ácido fumárico pueden inhibir la proliferación de células de músculo liso de las vías respiratorias. Esto parece tener lugar a través de la inhibición del factor de transcripción inducible por PDGF, STAT1. Fue posible mostrar específicamente que los derivados del ácido fumárico pueden inhibir la activación de STAT1 inducida por PDGF y la incorporación de timidina estimulada por PDGF en células de BSM (músculo liso bronquial). Sin querer quedar ligado por eso, este efecto de inhibición de la proliferación podría ser la causa de la eficacia de los derivados del ácido fumárico en el tratamiento del asma.

Los derivados del ácido fumárico que han de usarse según la invención, pueden ser uno o varios, seleccionados del grupo constituido por fumaratos de dialquilo (ésteres dialquílicos del ácido fumárico), hidrógeno-fumaratos de monoalquilo (ésteres monoalquílicos del ácido fumárico), sales de éster monoalquílico del ácido fumárico (sales de éster monoalquílico del ácido fumárico) de cationes fisiológicamente aceptables, en particular cationes de metales alcalinos o alcalinotérreos, o cationes de metales de transición, tales como  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{NH}_4^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$  y  $\text{Zn}^{2+}$ , monoamidas del ácido fumárico y diamidas del ácido fumárico y sus sales, oligómeros carbocíclicos y oxacarbocíclicos de estos compuestos y sus mezclas.

En una realización preferida, el derivado del ácido fumárico se selecciona del grupo constituido por ésteres dialquílicos del ácido fumárico y ésteres monoalquílicos del ácido fumárico opcionalmente sustituidos, en forma de ácido libre o sus sales y sus mezclas.

En este caso, particularmente preferido es el uso de ésteres dialquílicos del ácido fumárico de fórmula (I):



como se describen en el documento DE 19853487.6, en los que  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$ , que pueden ser los mismos o diferentes, representan independientemente un radical alquílico  $\text{C}_{1-24}$ , o un radical arílico  $\text{C}_{5-20}$  y estos radicales están sustituidos opcionalmente con halógeno (F, Cl, Br, I), hidroxi, alcoxi  $\text{C}_{1-4}$ , nitró o ciano. Con especial preferencia, el fumarato de dialquilo es fumarato de dimetilo, fumarato de dietilo y/o fumarato de metilo y etilo.

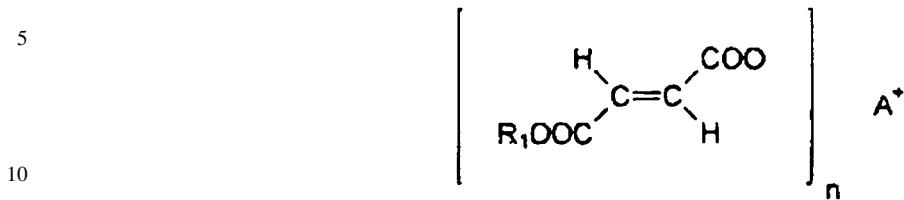
En general, un grupo alquílico ha de entenderse como un grupo hidrocarbonado saturado o insaturado, de cadena lineal, ramificado o cíclico, que tiene de 1 a 24 átomos de carbono según la invención, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Preferentemente, el grupo alquílico es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo, ciclopentilo, 2-etylhexilo, hexilo, ciclohexilo, heptilo, cicloheptilo, octilo, vinilo, alilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 2,3-dihidroxipropilo, 2-metoxietilo, metoximetilo, 2-metoxipropilo, 3-metoxipropilo, o 2,3-dimetoxipropilo. Los más preferidos son metilo o etilo.

Según la invención, un grupo arílico ha de entenderse como un grupo arilo, arilo sustituido con alquilo, o aralquilo, opcionalmente sustituido, que tiene de 5 a 20 átomos de carbono, preferentemente un grupo arilo, arilo sustituido con alquilo, o aralquilo que tiene de 6 a 10 átomos de carbono. Los grupos ilustrativos son fenilo, benzilo, fenetilo, metilfenilo, etilfenilo, propilfenilo y butilfenilo, t-butilfenilo, siendo fenilo y bencilo especialmente preferidos.

Los sustituyentes de dichos grupos se seleccionan preferentemente del grupo constituido por halógeno (F, Cl, Br, I), hidroxi, alcoxi  $\text{C}_{1-4}$ , alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , nitró y ciano.

# ES 2 297 461 T3

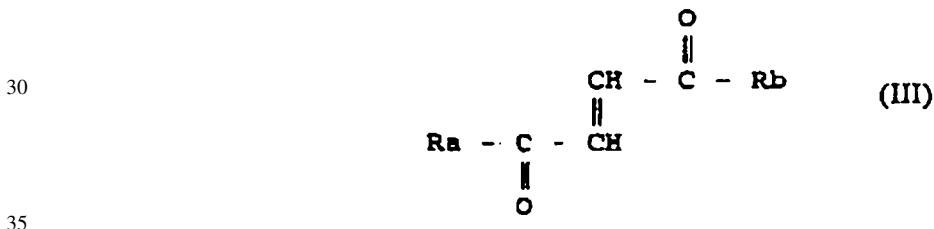
También pueden usarse ventajosamente los ésteres monoalquílicos del ácido fumárico de fórmula (II):



como se describen en el documento DE 19721099.6, en los que  $\text{R}_1$  es como se ha definido anteriormente, A es hidrógeno, un catión de un metal alcalino o alcalinotérreo, o un catión de un metal de transición fisiológicamente aceptable, seleccionado preferentemente de  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$  y  $\text{Mn}^{2+}$  y n es igual a 1 ó 2 y corresponde a la valencia de A.

Los compuestos ilustrativos de las fórmulas (I) y (II) son éster dimetílico del ácido fumárico, éster dietílico del ácido fumárico, éster metílico y etílico del ácido fumárico, hidrógeno-fumarato de metilo, hidrógeno-fumarato de etilo, fumarato de metilo cálcico, fumarato de etilo cálcico, fumarato de metilo magnésico, fumarato de etilo magnésico, fumarato de metilo de cinc, fumarato de etilo de cinc, fumarato de metilo de hierro y fumarato de etilo de hierro. Pueden usarse individualmente o como mezclas.

Preferentemente, las amidas del ácido fumárico que han de usarse según la invención, son las descritas en el documento DE 10133004.9. Corresponden a la fórmula general (III):



en la que

40  $\text{R}_a$  representa  $\text{OR}_3$  o un radical de D- o L-aminoácido  $-\text{NH-CHR}_4\text{-COOH}$  unido por medio de un enlace de amida, en el que  $\text{R}_3$  es hidrógeno, un radical alquílico  $\text{C}_{1-24}$  de cadena lineal o ramificado, opcionalmente sustituido, un radical fenílico, o un radical arílico o aralquílico  $\text{C}_{6-10}$  y  $\text{R}_4$  es una cadena lateral de un aminoácido natural o sintético; y

45  $\text{R}_b$  representa un radical de D- o L-aminoácido  $-\text{NH-CHR}_5\text{-COOH}$  unido por medio de un enlace de amida, en el que  $\text{R}_5$  es una cadena lateral de un aminoácido natural o sintético, o un radical peptídico con de 2 a 100 aminoácidos unidos por medio de un enlace de amida, en el que cada aminoácido puede ser el mismo o diferente.

50 La cadena lateral de un aminoácido natural o sintético, es típicamente una cadena lateral seleccionada del grupo constituido por las cadenas laterales de Ala, Val, Leu, Ile, Trp, Phe, Met, Tyr, Thr, Cys, Asn, Gln, Asp, Glu, Lys, Arg, His, citrulina, Hcy, Hse, Hyp, Hyl, Orn, Sar y Me-Gly. Son preferidas las cadenas laterales de Gly, Ala, Val, Ile, Leu y Me-Gly. Si  $\text{R}_a$  es un radical de L-aminoácido  $-\text{NH-CHR}_4\text{-COOH}$  y  $\text{R}_b$  es un radical de L-aminoácido  $-\text{NH-CHR}_5\text{-COOH}$ ,  $\text{R}_4$  y  $\text{R}_5$  pueden ser los mismos o diferentes. Más preferentemente,  $\text{R}_4$  y  $\text{R}_5$  son los mismos. Lo más preferentemente,  $\text{R}_4$  y  $\text{R}_5$  son cada uno glicina.

55 Alternativamente,  $\text{R}_a$  puede ser el radical  $-\text{OR}_3$  y  $\text{R}_b$  puede ser un radical de L-aminoácido  $-\text{NH-CHR}_5\text{-COOH}$ , o un radical peptídico, teniendo  $\text{R}_5$  el significado indicado anteriormente. En este caso, el derivado del ácido fumárico es un monoamido-fumarato de monoalquilo.

60 El radical peptídico está unido por medio de un enlace de amida y tiene de 2 a 100, preferentemente de 2 a 30, lo más preferentemente de 2 a 15 aminoácidos, que pueden ser los mismos o diferentes. El radical peptídico  $\text{R}_b$  se selecciona lo más preferentemente del grupo constituido por hormonas peptídicas, factores de crecimiento, citocinas, neurotransmisores, neuropéptidos, fragmentos de anticuerpo, factores de coagulación y ciclosporinas y derivados y fragmentos de los mismos. Preferentemente,  $\text{R}_a$  es metoxi o etoxi y  $\text{R}_b$  es Gly, Ala, Val, Ile, Leu y Me-Gly.

65 Las amidas del ácido fumárico, como se han definido anteriormente, pueden usarse individualmente o mezcladas, o también mezcladas con los ésteres monoalquílicos o dialquílicos del ácido fumárico definidos anteriormente.

# ES 2 297 461 T3

Finalmente, pueden usarse también oligómeros carbocíclicos u oxacarboxílicos del ácido fumárico, como están descritos en el documento DE 10217314.1. Contienen de 2 a 10, preferentemente de 2 a 6 y lo más preferentemente de 2 a 3, unidades derivadas del ácido fumárico y/o sus ésteres y/o amidas, como se han definido anteriormente, como unidades repetidas.

5 Estos oligómeros del ácido fumárico se obtienen preferentemente por medio de la polimerización (olefínica) de los dobles enlaces C-C (para los oligómeros carbocíclicos) y/o los dobles enlaces C-C y los oxígenos carbonílicos de las unidades (para los oligómeros oxacarbocíclicos). Preferentemente, las unidades derivadas del ácido fumárico derivan de monómeros seleccionados del grupo constituido por ácido fumárico y los fumaratos de dialquilo, hidrógeno-fumaratos de monoalquilo, monoamidas del ácido fumárico, diamidas del ácido fumárico, monoamido-fumaratos de monoalquilo y sus sales y sus mezclas, que se han definido anteriormente. Más preferentemente, el oligómero sólo contiene unidades derivadas de uno o dos monómeros. Lo más preferentemente, el oligómero contiene exclusivamente unidades monoméricas idénticas.

10 15 Los oligómeros carbocíclicos están compuestos de las unidades derivadas del ácido fumárico, de tal modo que las unidades están unidas a los átomos de carbono 2 y 3 de la cadena principal del ácido fumárico por medio de enlaces covalentes C-C, de tal modo que se forma un oligómero carbocíclico. La cadena principal del oligómero comprende un número par de átomos de carbono y no contiene ningún otro monómero y/o heteroátomo. Esta cadena principal está sustituida en cada átomo de carbono con uno de los ácidos carboxílicos y/o grupos de amida del ácido carboxílico 20 de la(s) unidad(es) monomérica(s) del ácido fumárico, de la(s) que está formada.

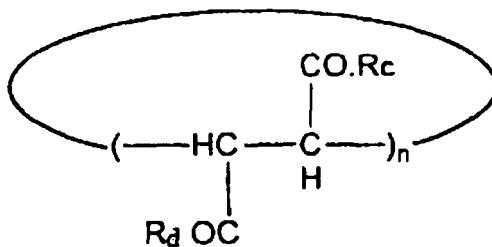
25 Los oligómeros oxacarbocíclicos están compuestos de los monómeros de ácido fumárico, de tal modo que las unidades están unidas unas a otras por los átomos de carbono 1 y 3, por medio de puentes de éter. Al mismo tiempo, la insaturación etilénica de los átomos C<sub>2</sub> y C<sub>3</sub> está desplazada a C<sub>1</sub> y C<sub>2</sub>. De este modo, el anillo contiene unidades de polioxipropeno en el caso de oligómeros oxacarbocíclicos según la invención

30 35 La expresión "oligómero" usada en la presente invención, se refiere a un número de al menos dos unidades monoméricas de ácido fumárico. Como costumbre, el oligómero de ácido fumárico oxacarbocíclico y/o carbocíclico contiene de 2 a 10, preferentemente de 2 a 6 y lo más preferentemente de 2 a 3, unidades derivadas del ácido fumárico. Preferentemente, el ácido carboxílico y/o los grupos de amida de ácido carboxílico como sustituyentes del ciclo, están todos en posición *trans* unos de otros.

En una realización preferida, se usa un oligómero carbocíclico del ácido fumárico, que corresponde a la siguiente fórmula (IVa):

35

40



45

en la que los radicales R<sub>c</sub> y R<sub>d</sub> son los mismos o diferentes y se seleccionan entre radicales de amina (-NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>), 50 radicales de aminoácido -NH-C(COOH)-R<sub>5</sub>, radicales peptídicos que tienen de 2 a 100 aminoácidos, radicales alcoxi (-OR<sub>1</sub>) y un radical hidroxilo, siendo R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>5</sub> como se han definido anteriormente y siendo n un número entero desde 2 hasta 10 ambos inclusive, preferentemente desde 2 hasta 6 ambos inclusive.

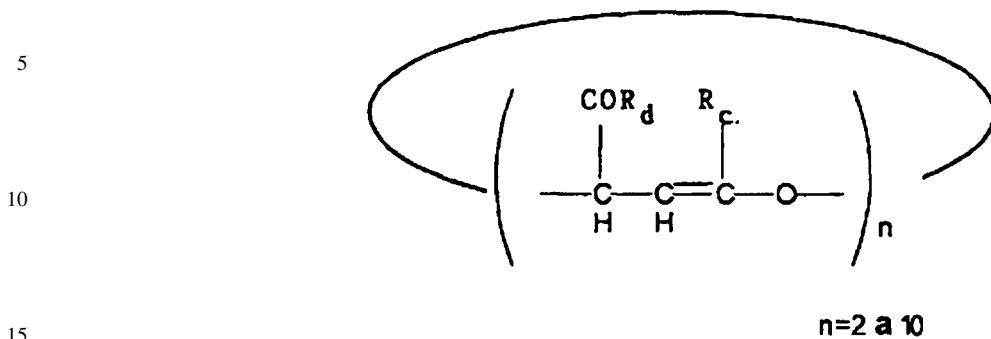
55 Preferentemente, los radicales R<sub>c</sub> y R<sub>d</sub> son cada uno, independientemente, un radical alcoxilo o hidroxilo, no siendo R<sub>c</sub> y R<sub>d</sub>, con la mayor preferencia, al mismo tiempo hidroxilo. De este modo, el (los) monómero(s) es (son) preferentemente uno o varios hidrógeno-fumaratos de monoalquilo. En otra realización, ambos radicales R<sub>c</sub> y R<sub>d</sub> pueden representar un radical alcoxi -OR<sub>1</sub> que, aún más preferido, es idéntico. En este caso, el (los) monómero(s) es (son) fumaratos de dialquilo.

60 Muy preferentemente, se usa, según esta realización, el r-1,t-2,c-3,t-4-tetraquis(metoxicarbonil)ciclobutano, o el r-1,t-2,c-3,t-4,c-5,t-6-hexa(alcoxycarbonil)-ciclohexano, preferentemente el r-1,t-2,c-3,t-4-tetraquis(metoxicarbonil) ciclobutano y/o el r-1,t-2,c-3,t-4,c-5,t-6-hexa(metoxicarbonil)-ciclohexano.

65

# ES 2 297 461 T3

Alternativamente, se usa el oligómero oxacarbocíclico de fórmula (IVb):



en la que  $R_c$  y  $R_d$  son como se han definido anteriormente y  $n$  es un número entero desde 2 hasta 10 ambos inclusive, más preferentemente desde 2 hasta 6 ambos inclusive.

20 Los derivados del ácido fumárico que han de usarse según la invención, pueden prepararse según procedimientos conocidos, como se describe, por ejemplo, en los documentos DE 19721099.6, DE 10133004.9 o DE 10217314.1.

25 La preparación farmacéutica puede presentarse en una forma adecuada para aplicación por vía oral, rectal, transdérmica, dérmica, oftalmológica, nasal, pulmonar, o parenteral. Preferentemente, la preparación farmacéutica es adecuada para administración por vía oral. Puede entonces presentarse en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas, granulado, soluciones para beber, liposomas, nanopartículas, nanocápsulas, microcápsulas, microcomprimidos, microesferas, o polvos y en forma de granulado cargado en cápsulas o sobres, microcomprimidos cargados en cápsulas o sobres, microesferas cargadas en cápsulas o sobres, nanopartículas cargadas en cápsulas o sobres, o polvos 30 cargados en cápsulas o sobres. Preferentemente, el fármaco está presentado en forma de nanopartículas, microesferas o microcomprimidos, que pueden cargarse opcionalmente en sobres o cápsulas.

35 Preferentemente, todas las formas farmacéuticas orales sólidas pueden proporcionarse con un recubrimiento entérico. Puede, por ejemplo, aplicarse sobre los comprimidos, microcomprimidos, microesferas, etc., pero también puede aplicarse sobre las cápsulas que las contengan.

35 Las formas farmacéuticas orales según la invención pueden prepararse básicamente según el procedimiento de compactación clásico y también por compactación directa y como dispersiones sólidas según el procedimiento de fusión, o por medio del procedimiento de secado por pulverización. Si se desea, puede verterse o pulverizarse un recubrimiento entérico en porciones sobre los núcleos de los comprimidos, en un bombo clásico de recubrimiento, o 40 aplicarse por medio de un aparato de lecho fluidificado según procedimientos conocidos. Posteriormente, después de completarse el secado, puede aplicarse un recubrimiento de película en el mismo aparato.

45 Preferentemente, los derivados del ácido fumárico para preparar las preparaciones farmacéuticas según la invención, se usan en tal cantidad que esta preparación farmacéutica contiene una cantidad de uno o más derivado(s) del ácido fumárico por unidad de dosificación, que corresponde y/o es equivalente a una cantidad de 1 a 500 mg, preferentemente de 10 a 300 mg y lo más preferentemente, de 10 a 200 mg de ácido fumárico.

50 En el caso de una administración por vía parenteral por medio de una inyección (intravenosa, intramuscular, subcutánea, intraperitoneal), la preparación está presente en una forma adecuada para esto. Pueden usarse todos los vehículos líquidos de costumbre adecuados para la inyección.

55 Según una realización preferida, el fármaco que ha de prepararse según la invención puede contener lo siguiente, individualmente o en mezcla: de 10 a 500 mg de fumarato de dialquilo, en particular fumarato de dimetilo y/o fumarato de dietilo, de 10 a 500 mg de fumarato de alquilo cálcico, en particular fumarato de metilo cálcico y/o fumarato de etilo cálcico, de 0 a 250 mg de fumarato de alquilo de cinc, en particular fumarato de metilo de cinc y/o fumarato de etilo de cinc, de 0 a 250 mg de hidrógeno-fumarato de alquilo, en particular hidrógeno-fumarato de metilo y/o hidrógeno-fumarato de etilo y de 0 a 250 mg de fumarato de alquilo magnésico, en particular fumarato de metilo magnésico y/o fumarato de etilo magnésico, correspondiendo la suma de dichas cantidades a un equivalente de 1 a 500 mg, preferentemente de 10 a 300 mg y lo más preferentemente de 10 a 200 mg de ácido fumárico.

60 Las preparaciones según la invención que se usan con especial preferencia, contienen exclusivamente fumarato de dimetilo en una cantidad de 10 a 300 mg.

65 Según una realización especialmente preferida, la preparación farmacéutica está presente en forma de microcomprimidos o microesferas. Tienen preferentemente un tamaño y/o un diámetro medio de  $\leq 5000$  micrómetros, preferentemente de 300 a 2500 micrómetros, en particular de 300 a 1000 micrómetros para microesferas y de 1000 a 2500 micrómetros para microcomprimidos. Debido a la administración de los derivados del ácido fumárico en forma de

microcomprimidos, lo que es preferido según la invención, pueden reducirse además las irritaciones gastrointestinales y/o efectos secundarios que no pueden excluirse en la administración de comprimidos de una dosis unitaria convencional. Presumiblemente, esto está basado en el hecho que los microcomprimidos, preferentemente microcomprimidos con recubrimiento entérico, ya están distribuidos en el estómago y de este modo, entran en el intestino por porciones, 5 donde se liberan las sustancias activas en dosis más pequeñas localmente, siendo la dosis completa la misma. Debido a esto, puede evitarse la irritación local de las células epiteliales del intestino, resultando de esto una mejor tolerabilidad gastrointestinal de los microcomprimidos cuando se compara con los comprimidos convencionales.

### Ejemplos de preparación

10 Para explicar el uso según la invención, se dan a continuación diversos ejemplos para la preparación de preparaciones farmacéuticas preferidas. Los ejemplos son sólo para fines ilustrativos, pero no restringen la invención.

#### Ejemplo 1

Preparación de comprimidos con película con un recubrimiento entérico, que contienen 100,0 mg de la sal fumarato de monometilo-Ca, que corresponden a 78 mg de ácido fumárico.

20 Tomando las precauciones necesarias (máscara respiratoria, guantes, ropa de protección, etc.), se tritura 10 kg de la sal fumarato de monometilo-Ca, se mezclan intensamente y se homogenizan por medio de un tamiz 800. Luego, se prepara una mezcla de excipiente de la composición siguiente: 21 kg de derivado de almidón (STA-RX 1500<sup>®</sup>), 2 kg de celulosa microcristalina (Avicel PH 101<sup>®</sup>), 0,6 kg de polivinilpirrolidona (PVP, Kollidon<sup>®</sup> 25), 4 kg de Primogel<sup>®</sup>, 0,3 kg de ácido silícico coloidal (Aerosil<sup>®</sup>).

25 El ingrediente activo se añade a toda la mezcla en polvo, se mezcla, se homogeniza por medio de un tamiz 200 y se elabora con una disolución acuosa al 2% de polivinilpirrolidona (PVP, Kollidon<sup>®</sup> 25) del modo usual, en gránulos aglutinantes y luego se mezcla con la fase exterior en estado seco. La última consiste en 2 kg de un denominado complejo FST, que contiene 80% de talco, 10% de ácido silícico y 10% de estearato magnésico.

30 Después, la mezcla se comprime en comprimidos convexos con un peso de 400 mg y un diámetro de 10,0 mm por el procedimiento usual. En vez de estos procedimientos clásicos de compactación, pueden usarse también para preparar comprimidos otros procedimientos tales como compactación directa o dispersiones sólidas según el procedimiento de fusión y el procedimiento de secado por pulverización.

#### *Recubrimiento entérico*

Una solución de 2,250 kg de ftalato de hidroxipropil-metilcelulosa (HPMCP, Pharmacoat HP<sup>®</sup> 50), se disuelve en 40 una mezcla de disolventes que consiste en 2,50 l de agua desmineralizada, 13 l de acetona Ph. Helv. VII y 13 l de etanol (94% en peso) y luego se añaden 0,240 kg de aceite de ricino (Ph. Eur. II) a la disolución. La disolución se vierte o se pulveriza en porciones sobre los núcleos de los comprimidos, en un bombo de recubrimiento de un modo convencional.

45 Después del secado correspondiente, el recubrimiento de película se aplica posteriormente. Dicho recubrimiento consiste en una solución de 4,8 kg de Eudragit<sup>®</sup> E al 12,5%, 0,34 kg de talco Ph. Eur. II, 0,52 kg de óxido de titanio (VI) de Cronus RN 56<sup>®</sup>, 0,21 kg de laca coloreada ZLT-2 blue (Siegle) y 0,12 kg de polietilenglicol 6000 Ph. Helv. VII, en una mezcla de disolventes que consiste en 8,2 kg de 2-propanol Ph. Helv. VII, 0,06 kg de triacetato de glicerol (Triacetin<sup>®</sup>) y 0,2 kg de agua desmineralizada. La distribución homogénea en el bombo de recubrimiento o el lecho fluidificado, es seguida de secado y pulido del modo usual.

50

#### Ejemplo 2

Preparación de cápsulas con recubrimiento entérico, que contienen 86,5 mg de la sal fumarato de monoetilo-Ca y 55 110 mg de fumarato de dimetilo, que corresponden a un total de 150 mg de ácido fumárico.

Tomando las precauciones necesarias (máscara respiratoria, guantes, ropa de protección, etc.), se mezclan intensamente 8,65 kg de la sal fumarato de monoetilo-Ca y 11 kg de fumarato de dimetilo, con una mezcla que consiste en 15 kg de almidón, 6 kg de lactosa Ph. Helv. VII, 2 kg de celulosa microcristalina (Avicel<sup>®</sup>), 1 kg de polivinilpirrolidona (Kollidon<sup>®</sup> 25) y 4 kg de Primogel<sup>®</sup> y se homogeneizan por medio de un tamiz 800.

Junto con una solución acuosa de polivinilpirrolidona al 2% (Kollidon<sup>®</sup> 25), toda la mezcla en polvo se elabora del modo usual en un granulado aglutinante y se mezcla con la fase exterior en estado seco. Dicha fase exterior consiste en 0,35 kg de ácido silícico coloidal (Aerosil<sup>®</sup>), 0,5 kg de estearato magnésico y 1,5 kg de talco Ph. Helv. VII. La mezcla homogénea se carga luego en porciones de 500,0 mg en cápsulas apropiadas, que luego se proporcionan con un recubrimiento entérico (resistente al ácido gástrico), que consiste en ftalato de hidroxipropil-etilecelulosa y aceite de ricino como agente emoliente, de la manera de costumbre.

## ES 2 297 461 T3

### Ejemplo 3

Preparación de microcomprimidos entéricos en cápsulas, que contienen 87,0 mg de la sal fumarato de monoetilo-Ca, 120 mg de fumarato de dimetilo, 5,0 mg de la sal fumarato de monoetilo-Mg y 3,0 mg de la sal fumarato de monoetilo-Zn, que corresponden a un total de 164 mg de ácido fumárico (comprimidos “forte”).

Tomando las precauciones necesarias (máscara respiratoria, guantes, ropa de protección, etc.), se trituran 8,7 kg de la sal fumarato de monometilo-Ca, 12 kg de fumarato de dimetilo, 0,5 kg de la sal fumarato de monoetilo-Mg y 0,3 kg de la sal fumarato de monoetilo-Zn, se mezclan intensamente y se homogenizan por medio de un tamiz 800.

10 Se prepara una mezcla de excipiente de la composición siguiente: 18 kg de derivado de almidón (STA-RX 1500), 0,3 kg de celulosa microcristalina (Avicel PH 101), 0,75 kg de PVP (Kollidon 120), 4 kg de Primogel, 0,25 kg de ácido silícico coloidal (Aerosil). Toda la mezcla en polvo se añade a la mezcla del ingrediente activo, se homogeneiza por medio de un tamiz 200 y se elabora del modo usual con una solución acuosa al 2% de polivinilpirrolidona (Kollidon K25), para obtener un granulado aglutinante y se mezcla en estado seco con la fase exterior, que consiste en 0,5 kg de estearato magnésico y 1,5 kg de talco. Luego, la mezcla en polvo se comprime por el procedimiento convencional en microcomprimidos convexos, con una masa bruta de 10,0 mg y un diámetro de 2,0 mm.

El recubrimiento entérico (resistente al ácido gástrico) se aplica en un aparato de lecho fluidificado. Para lograr resistencia a los ácidos gástricos, se disuelven porciones de una solución de 2,250 kg de ftalato de hidroxipropil-metilcelulosa (HPMCP, Pharmacoat HP 50) en una mezcla de los siguientes disolventes: 13 l de acetona, 13,5 l de etanol al 94% en peso, desnaturalizado con cetona al 2% y 2,5 l de agua desmineralizada y se añaden 0,240 kg de aceite de ricino como agente emoliente a la solución terminada y se aplica en porciones sobre los núcleos de los comprimidos del modo usual.

25 Recubrimiento de película: después de completar el secado, se aplica luego una suspensión de la siguiente composición, como recubrimiento de película, en el mismo aparato: 0,340 kg de talco, 0,4 kg de óxido de titanio (VI) de Cronus RN 56, 0,324 kg de laca coloreada L red 86837, 4,8 kg de Eudragit E al 12,5% y 0,12 kg de polietilenglicol 6000 pH 11 XI, en una mezcla de disolventes de la siguiente composición: 8,17 kg de 2-propanol, 0,2 kg de agua desmineralizada y 0,6 kg de triacetato de glicerol (Triacetin).

30 Los microcomprimidos gastrorresistentes se analizan con respecto a sus ingredientes y se cargan luego en cápsulas de gelatina dura con el peso neto correspondiente y se sellan.

### Ejemplo 4

Preparación de microcomprimidos entéricos en cápsulas, que contienen 120,0 mg de fumarato de dimetilo, que corresponden a 96 mg de ácido fumárico.

40 Tomando las precauciones necesarias (máscara respiratoria, guantes, ropa de protección, etc.), se trituran 12 kg fumarato de dimetilo y se homogeneizan por medio de un tamiz 800. Se prepara una mezcla de excipiente de la composición siguiente: 17,5 kg de derivado de almidón (STA-RX® 1500), 0,30 kg de celulosa microcristalina (Avicel® PH 101), 0,75 kg de PVP (Kollidon® 120), 4 kg de Primogel®, 0,25 kg de ácido silícico coloidal (Aerosil®). Toda la mezcla en polvo se añade a la mezcla del ingrediente activo, se mezcla, se homogeneiza por medio de un tamiz 200, se elabora del modo usual con una solución acuosa al 2% de polivinilpirrolidona (Kollidon® K25), para obtener un granulado aglutinante y se mezcla en estado seco con la fase exterior, que consiste en 0,5 kg de estearato magnésico y 1,5 kg de talco.

50 Luego, la mezcla en polvo se comprime por el procedimiento convencional en microcomprimidos convexos, con una masa bruta de 10,0 mg y un diámetro de 2,0 mm.

Para lograr resistencia a los ácidos gástricos, se disuelven, por ejemplo, porciones de una solución de 2,25 kg de ftalato de hidroxipropil-metilcelulosa (HPMCP, Pharmacoat® HP 50) en una mezcla de los siguientes disolventes: 13 l de acetona, 13,5 l de etanol (94% en peso, desnaturalizado con cetona al 2%) y 1,5 l de agua desmineralizada. Se añade aceite de ricino (0,24 kg) como agente emoliente a la solución terminada y se aplica en porciones sobre los núcleos de los comprimidos del modo usual.

60 Después de completar el secado, se aplica luego una suspensión de la siguiente composición, como recubrimiento de película, en el mismo aparato: 0,34 kg de talco, 0,4 kg de óxido de titanio (VI) de Cronus RN 56, 0,324 kg de laca coloreada L red 86837, 4,8 kg de Eudragit E al 12,5% y 0,12 kg de polietilenglicol 6000 pH 11 XI, en una mezcla de disolventes de la siguiente composición: 8,17 kg de 2-propanol, 0,2 kg de agua desmineralizada y 0,6 kg de triacetato de glicerol (Triacetin).

65 Los microcomprimidos gastrorresistentes se analizan con respecto a sus ingredientes y se cargan luego en cápsulas de gelatina dura con el peso neto correspondiente y se sellan.

# ES 2 297 461 T3

## Ejemplo 5

Preparación de microcomprimidos entéricos en cápsulas, que contienen 120,0 mg de diamida de diglicina del ácido fumárico, que corresponden a 96 mg de ácido fumárico.

5 Se trituran 12 kg de diamida de glicina del ácido fumárico y se homogeneízan como se ha indicado anteriormente. Se prepara una mezcla de excipiente de la composición siguiente: 23,2 kg de celulosa microcristalina (Avicel® PH 200), 3 kg de croscarmelosa sódica (AC-Di-SOL-SD-711), 2,5 kg de talco, 0,1 kg de ácido silícico anhidro (Aerosil® 200) y 1 kg de estearato magnésico. Toda la mezcla en polvo se añade a la mezcla de ingrediente activo y se mezcla homogéneamente. Luego, la mezcla en polvo se comprime por compactación directa en microcomprimidos convexos, con una masa bruta de 10,0 mg y un diámetro de 2,0 mm.

10 Posteriormente, se prepara una solución de 0,94 g de Eudragit® en isopropanol que, adicionalmente, contiene 0,07 kg de ftalato de dibutilo. Esta solución se pulveriza sobre los núcleos de los comprimidos. Luego, se prepara una dispersión de 17,32 kg de Eudragit® L D-55 y una mezcla de 2,8 kg de microtalco, 2 kg de macrogol 6000 y 0,07 kg de dimeticona en agua y se pulveriza sobre los núcleos.

15 Posteriormente, los microcomprimidos entéricos se analizan con respecto a sus ingredientes y se cargan en cápsulas de gelatina dura con el peso neto correspondiente y se sellan.

## Ejemplo 6

Preparación de microcomprimidos entéricos en cápsulas que contienen 60,0 mg de r-1,t-2,c-3,t-4-tetraquis(metoxicarbonil)ciclobutano y 30 mg de r-1,t-2,c-3,t-4,c-5,t-6-hexa(metoxicarbonil)-ciclohexano.

20 25 Se trituran 6,0 kg de r-1,t-2,c-3,t-4-tetraquis(metoxicarbonil)ciclobutano y 3,0 kg de r-1,t-2,c-3,t-4,c-5,t-6-hexa (metoxicarbonil)-ciclohexano, se mezclan intensamente y se homogeneízan por medio de tamiz 800. Se prepara una mezcla de excipiente de la composición siguiente: 18 kg de derivado de almidón (STA-RX 1500®), 0,30 kg de celulosa microcristalina (Avicel PH 101), 0,75 kg de PVP (Kollidon 120), 4,00 kg de Primogel, 0,25 kg de ácido silícico coloidal (Aerosil). El ingrediente activo se añade a toda la mezcla en polvo y se homogeneiza por medio de un tamiz 200 y se elabora con una solución acuosa al 2% de polivinilpirrolidona (Kollidon K25) del modo usual en gránulos aglutinantes y luego se mezcla en estado seco con la fase exterior. La última consiste en 0,50 kg de estearato magnésico y 1,50 kg de talco. Despues, la mezcla en polvo se comprime por el procedimiento usual en microcomprimidos convexos, con una masa bruta de 10,0 mg y un diámetro de 2,0 mm.

30 35 El recubrimiento entérico (gastroresistente) se vierte sobre los núcleos de los comprimidos en un bombo clásico de recubrimiento. Para lograr resistencia a los ácidos gástricos, se disuelven porciones de una solución de 2,250 kg de ftalato de hidroxipropil-metilcelulosa (HPMCP, Pharmacoat HP 50) en una mezcla de los siguientes solventes: 13,00 l de acetona, 13,5 l de etanol al 94% en peso, desnaturalizado con cetona al 2% y 2,50 l de agua desmineralizada y se añaden 0,240 kg de aceite de ricino como agente emoliente a la solución terminada y se aplica en porciones sobre los 40 núcleos de los comprimidos del modo usual.

45 Recubrimiento de película: después de completar el secado, se aplica una suspensión de la siguiente composición, como recubrimiento de película, en el mismo aparato: 0,340 kg de talco, 0,400 kg de óxido de titanio (VI) de Cronus RN 56, 0,324 kg de laca coloreada L red 86837, 4,800 kg de Eudragit E al 12,5% y 0,120 kg de polietilenglicol 6000 pH 11 XI, en una mezcla de disolventes de la siguiente composición: 8,170 kg de 2-propanol, 0,200 kg de agua desmineralizada y 0,600 kg de triacetato de glicerol (Triacetin).

50 Posteriormente, los microcomprimidos entéricos se analizan con respecto a sus ingredientes activos y se cargan en cápsulas de gelatina dura con el peso neto correspondiente y se sellan.

## Ejemplo 7

Preparación de una suspensión para aplicación por vía parenteral, que contiene 60,0 mg de de r-1,t-2,c-3,t-4-tetraquis(metoxicarbonil)ciclobutano y 30 mg de r-1,t-2,c-3,t-4,c-5,t-6-hexa(metoxicarbonil)-ciclohexano.

<u>Ingredientes</u>	<u>mg/ml</u>
r-1,t-2,c-3,t-4-tetraquis(metoxicarbonil)ciclobutano	60,00
r-1,t-2,c-3,t-4,c-5,t-6-hexa(metoxicarbonil)-ciclohexano	30,00
Metylcelulosa	0,25
Citrato sódico dihidratado	30,00
Alcohol bencílico	9,00
Ácido p-hidroxi-benzoico de metilo	1,80
Ácido p-hidroxi-benzoico de propilo	1,20
Agua para inyección	c.s. hasta 1,00

# ES 2 297 461 T3

Los ingredientes mencionados anteriormente se elaboran para obtener una suspensión parenteral, usando técnicas habituales.

## Ejemplos de aplicación

5

### Ejemplo A

#### *Datos in vivo sobre el tratamiento de insuficiencia cardíaca con DMF, usando un modelo de rata*

10 Se examinaron los efectos del fumarato de dimetilo en el presente experimento, usando el modelo de isquemia aguda y reperfusión de la rata. Con este fin, se dividieron ratas macho sanas en tres grupos, con 17 animales cada uno. En los ensayos, se provocó una isquemia durante 45 minutos por medio de una oclusión de una arteria estando expuesto el corazón y, posteriormente, se llevó a cabo la reperfusión durante 120 minutos. Finalmente, se desencadenó un infarto de miocardio por medio de una reoclusión y se determinó el área de riesgo por medio de tinción con azul de 15 ftalocianina.

La administración de la sustancia de ensayo se llevó a cabo por vía intravenosa al comienzo de la primera oclusión. El grupo control recibió DMSO al 0,02% (0,5 ml/kg de peso corporal), el grupo de DMF recibió 10 mg de fumarato de dimetilo en DMSO al 0,02% (0,5 ml/kg de peso corporal). Los animales fueron sometidos a precondicionamiento 20 isquémico en el segundo grupo (2 veces 5 minutos cada una, isquemia y reperfusión).

25 Los resultados se representan en la figura 1. Evidentemente, tanto el fumarato de dimetilo (DMF) como el precondicionamiento isquémico (IPC) limitaron el daño del infarto a un grado estadísticamente significativo en los experimentos, siendo el área de riesgo similar en los 3 grupos. De este modo, los datos prueban que el fumarato de dimetilo usado puede reducir significativamente el tamaño del infarto y prevenir de este modo una insuficiencia cardíaca.

### Ejemplo B

#### *Inhibición de la incorporación de timidina inducida por PDGF*

30

El tratamiento exitoso del asma implica tres diferentes vías: (1) la reducción de la liberación de los mediadores inflamatorios en respuestas alérgicas, (2) la inhibición de la invasión de linfocitos T y (3) la inhibición de la proliferación de células mesenquimatosas. Los glucocorticoides, que son el tratamiento elegido para el asma, han mostrado inhibir la proliferación de células mesenquimatosas. Este ensayo puede usarse, de este modo, para cribar otras posibles 35 sustancias activas para el tratamiento del asma.

Se cultivaron células de músculo liso bronquial (BSM) en RPMI, albúmina al 0,3% y DMSO al 0,1%, a 37°C, en presencia de 0, 1, 5, 10 y 20 ng/ml de PDGF, con y sin fumarato de dimetilo a  $10^{-5}$  M.

40 Después de un periodo predeterminado de tiempo, se añadieron 5  $\mu$ Ci de  $^3$ H-timidina al medio de cultivo y la incubación continuó durante 24 horas más. La incorporación se detuvo finalmente por medio de centrifugación, retirada del sobrenadante, lavado y lisis de las células. La incorporación de  $^3$ H-timidina se midió determinando la radiactividad de las células sometidas a la lisis celular en un dispositivo de centelleo líquido, en comparación con el control. Los resultados se muestran en la figura 2 como valores porcentuales, comparados con el control (100%). La adición de 45 PDGF aumenta evidentemente la incorporación de  $^3$ H-timidina y, de este modo, la proliferación celular, mientras que este aumento se reduce significativamente tras la adición de fumarato de dimetilo.

### Ejemplo C

50

Se cultivaron células de músculo liso bronquial en placas de 96 pocillos, hasta que alcanzaron una confluencia de 60-70%. Luego, las células fueron privadas durante 48 h en un medio de RPMI sin suero que contenía albúmina al 0,3%. Una hora antes de la estimulación de la proliferación celular con 10 ng/ml de PDGF, las células fueron tratadas con (a) DMF a  $10^{-5}$  M, (b) dexametasona (dexa) a  $10^{-8}$  M, o (c) DMF a  $10^{-5}$  M y dexa a  $10^{-8}$  M. Como controles se usaron células sin tratar (solamente tampón). Las células se trataron durante 36 h y después se añadieron 4  $\mu$ Ci de  $^3$ H-timidina durante 8 horas más. Las células fueron sometidas a una lisis celular, la  $^3$ H-timidina incorporada a ADN fue unida a membranas de filtro y la incorporada medida por cpm en un dispositivo de centelleo líquido. Los resultados se muestran en la figura 3, en porcentaje frente a los controles (100%) y se comparan con la proliferación inducida por PGDF.

60

Cuando se trataron células con dexa sola (a  $10^{-8}$  M), que es una dosis terapéuticamente relevante, se redujo la proliferación celular hasta aproximadamente  $117 \pm 11\%$ . Se observó una reducción comparable con DMF a  $10^{-5}$  M ( $116 \pm 4\%$ ). La administración combinada de DMF y dexa con estas concentraciones, dio como resultado una disminución sinérgica de la proliferación celular hasta niveles cercanos a los niveles iniciales ( $95 \pm 11\%$ ). Estos resultados muestran que el DMF puede ser útil en el tratamiento de asma, o por sí mismo y también en combinación 65 con dexametasona o glucocorticoides en general.

En una realización especialmente preferida para el tratamiento de asma y enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, tal tratamiento es entonces en combinación con un glucocorticoide. La administración puede ser en la misma

## ES 2 297 461 T3

unidad de dosificación o en unidades de dosificación diferentes. La administración puede ser en paralelo o de modo secuencial. Preferentemente, el glucocorticoide se selecciona del grupo constituido por dexametasona, cortisona, hidrocortisona, prednisolona, prednisona, metilprednisolona, fluocortolona, triamcinolona, betametasona, beclometasona, budenosida, flunisonida, fluticasona y sales farmacéuticamente aceptables y derivados de los mismos. Lo más preferentemente, el glucocorticoide es dexametasona.

### 5 Ejemplo D

10 Se administraron diariamente diversas dosis de DMF a ratas Dahl, que son sensibles a la sal, y se les puso una dieta alta en sal. Después de 8 semanas de tratamiento, se determinaron los diámetros del ventrículo izquierdo al final de la diástole en grupos de ensayo y controles, mediante un análisis ecocardiográfico.

15 Los grupos medidos fueron los control (0 mg de DMF; n = 9); grupo 1 (2 x 5 mg de DMF/kg/d; n = 9) y grupo 2 (2 x 15 mg DMF/kg/d; n = 11).

20 En el análisis ecocardiográfico, el DMF previno la dilatación del ventrículo izquierdo después de 8 semanas de dieta alta en sal, de una manera dependiente de la dosis. Específicamente, en los grupos de DMF, el diámetro interno del ventrículo izquierdo permaneció en el mismo intervalo que los valores iniciales (véase la figura 4). Por contraste, los animales del grupo control mostraron un ventrículo izquierdo con aumento de tamaño, indicando una dilatación del ventrículo izquierdo. De manera importante, la dilatación del ventrículo izquierdo señala la transición de una hipertrofia compensada a una insuficiencia cardíaca descompensada. Por consiguiente, el DMF retarda la transición a una insuficiencia cardíaca y previene de este modo los infartos de miocardio.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

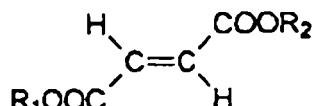
## REIVINDICACIONES

5 1. El uso de derivados del ácido fumárico seleccionados del grupo constituido por fumaratos de dialquilo, hidrógeno-fumaratos de monoalquilo, sales de éster monoalquílico del ácido fumárico, monoamidas del ácido fumárico, sales de monoamida del ácido fumárico, diamidas del ácido fumárico, monoamido-fumaratos de monoalquilo, oligómeros carbocíclicos y oxacarbocíclicos de estos compuestos y mezclas de los anteriores, para la preparación de un fármaco para el tratamiento o prevención de insuficiencia cardíaca, particularmente, insuficiencia ventricular izquierda, infarto de miocardio y angina de pecho.

10 2. El uso de derivados del ácido fumárico seleccionados del grupo constituido por fumaratos de dialquilo, hidrógeno-fumaratos de monoalquilo, sales de éster monoalquílico del ácido fumárico, monoamidas del ácido fumárico, sales de monoamida del ácido fumárico, diamidas del ácido fumárico, monoamido-fumaratos de monoalquilo, oligómeros carbocíclicos y oxacarbocíclicos de estos compuestos y mezclas de los anteriores, para la preparación de un fármaco para el tratamiento de asma y enfermedades pulmonares obstructivas crónicas en general, especialmente asma provocado por alergias, infecciones, analgésicos, condiciones laborales, o esfuerzo físico, formas mixtas de asma, o asma cardíaco.

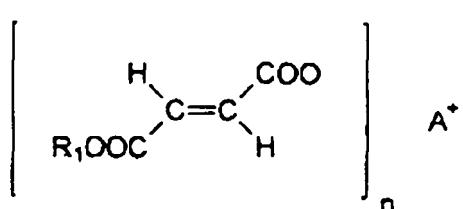
20 3. El uso según la reivindicación 2, en combinación con un glucocorticoide, seleccionado preferentemente del grupo constituido por dexametasona, cortisona, hidrocortisona, prednisolona, prednisona, metilprednisolona, fluocortolona, triamcinolona, beclometasona, budenosida, flunisonida, fluticasona, betametasona y sales farmacéuticamente aceptables y derivados de los mismos.

25 4. El uso según las reivindicaciones 1, 2 ó 3, en el que el derivado del ácido fumárico se selecciona de uno o más ésteres dialquílicos del ácido fumárico, de fórmula I:



en la que  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$ , que pueden ser los mismos o diferentes, representan independientemente un radical alquílico  $\text{C}_{1-24}$  saturado o insaturado, lineal, ramificado o cíclico, o un radical arílico  $\text{C}_{5-20}$  y en la que dichos radicales pueden estar sustituidos opcionalmente con halógeno (F, Cl, Br, I), hidroxi, alcoxi  $\text{C}_{1-4}$ , alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , nitró o ciano.

35 5. El uso según las reivindicaciones 1, 2 ó 3, en el que el derivado del ácido fumárico se selecciona de uno o más ésteres monoalquílicos del ácido fumárico, de fórmula II:



en la que

50 -  $\text{R}_1$  representa un radical alquílico  $\text{C}_{1-24}$  saturado o insaturado, lineal, ramificado o cíclico, o un radical arílico  $\text{C}_{5-20}$ ;

55 - A representa hidrógeno, un catión de un metal alcalino o alcalinotérreo, o un catión de un metal de transición fisiológicamente aceptable, seleccionado preferentemente de  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$  y  $\text{Mn}^{2+}$  y

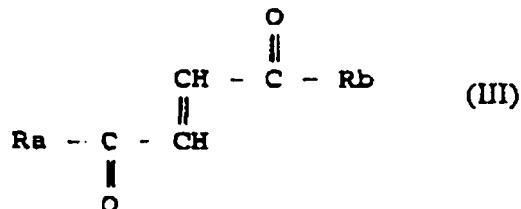
- n es igual a 1 ó 2 y corresponde a la valencia de A.

60 6. El uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el derivado del ácido fumárico se selecciona de uno o más compuestos de las fórmulas (I) y (II) y sus mezclas.

65 7. El uso según la reivindicación 6, en el que el derivado del ácido fumárico se selecciona del grupo constituido por éster dimetílico del ácido fumárico, éster dietílico del ácido fumárico, éster metílico y etílico del ácido fumárico, hidrógeno-fumarato de metilo, hidrógeno-fumarato de etilo, fumarato de metilo cálcico, fumarato de etilo cálcico, fumarato de metilo magnésico, fumarato de etilo magnésico, fumarato de metilo de zinc, fumarato de etilo de zinc, fumarato de metilo de hierro, fumarato de etilo de hierro y sus mezclas.

# ES 2 297 461 T3

8. El uso según las reivindicaciones 1, 2 ó 3, en el que el derivado del ácido fumárico se selecciona de una o más amidas del ácido fumárico, de fórmula general III:



en la que

15  $\text{R}_a$  representa  $\text{OR}_3$  o un radical de D- o L-aminoácido  $-\text{NH-CHR}_4\text{-COOH}$  unido por medio de un enlace de amida, en el que  $\text{R}_3$  es hidrógeno, un radical alquílico  $\text{C}_{1-24}$  de cadena lineal o ramificado, opcionalmente sustituido, un radical fenílico, o un radical arílico o aralquílico  $\text{C}_{6-10}$  y  $\text{R}_4$  es una cadena lateral de un aminoácido natural o sintético; y

20  $\text{R}_b$  representa un radical de D- o L-aminoácido  $-\text{NH-CHR}_5\text{-COOH}$  unido por medio de un enlace de amida, en el que  $\text{R}_5$  es una cadena lateral de un aminoácido natural o sintético, o un radical peptídico con de 2 a 100 aminoácidos unidos por medio de un enlace de amida, aminoácidos que pueden ser los mismos o diferentes.

25 9. El uso según la reivindicación 8, en el que la cadena lateral de un aminoácido natural o sintético se selecciona del grupo constituido por las cadenas laterales de Ala, Val, Leu, Ile, Trp, Phe, Met, Tyr, Thr, Cys, Asn, Gln, Asp, Glu, Lys, Arg, His, citrulina, Hcy, Hse, Hyp, Hyl, Orn, Sar y Me-Gly, preferentemente Gly, Ala, Val, Ile, Leu y Me-Gly.

30 10. El uso según la reivindicación 8, en el que  $\text{R}_a$  es el radical  $-\text{OR}_3$  y  $\text{R}_b$  es un radical de L-aminoácido  $-\text{NH-CHR}_5\text{-COOH}$ , o un radical peptídico, siendo  $\text{R}_5$  como se ha definido en la reivindicación 8.

35 11. El uso según las reivindicaciones 1, 2 ó 3, en el que el derivado del ácido fumárico es un oligómero carbocíclico que consiste en 2 a 10 partes de ácido fumárico como partes repetidas, en el que las partes del ácido fumárico derivan de monómeros seleccionados del grupo constituido por ácido fumárico, fumaratos de dialquilo, hidrógeno-fumaratos de monoalquilo, monoamidas del ácido fumárico, diamidas del ácido fumárico, monoamido-fumaratos de monoalquilo y sus sales y sus mezclas.

40 12. El uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que los radicales alquílicos que tienen de 1 a 24 átomos de carbono, se seleccionan del grupo constituido por metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo, ciclopentilo, 2-ethylhexilo, hexilo, ciclohexilo, heptilo, cicloheptilo, octilo, vinilo, alilo, 2-hidroxietilo, 2- ó 3-hidroxipropilo, 2,3-dihidroxipropilo, 2-metoxietilo, metoximetilo, 2-metoxipropilo, 3-metoxipropilo, o 2,3-dimetoxipropilo, preferentemente metilo o etilo.

45 13. El uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el fármaco se proporciona en una forma adecuada para administración por vía oral, rectal, transdérmica, dérmica, oftalmológica, nasal, pulmonar, o parenteral.

50 14. El uso según la reivindicación 13, en el que el fármaco se proporciona en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas, granulado, soluciones para beber, liposomas, nanopartículas, nanocápsulas, microcápsulas, microcomprimidos, microesferas, o polvos y en forma de gránulos cargados en cápsulas o sobres, microcomprimidos cargados en cápsulas o sobres, microesferas cargadas en cápsulas o sobres, nanopartículas cargadas en cápsulas o sobres, o polvos cargados en cápsulas o sobres.

55 15. El uso según la reivindicación 14, en el que el fármaco está presente en forma de nanopartículas, microesferas o microcomprimidos, que pueden cargarse opcionalmente en sobres o cápsulas.

16. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 14 a 15, en el que las formas farmacéuticas orales sólidas están provistas de un recubrimiento entérico.

60 17. El uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el fármaco contiene una cantidad de derivado(s) del ácido fumárico que corresponde de 1 a 500 mg de ácido fumárico.

Fig. 1

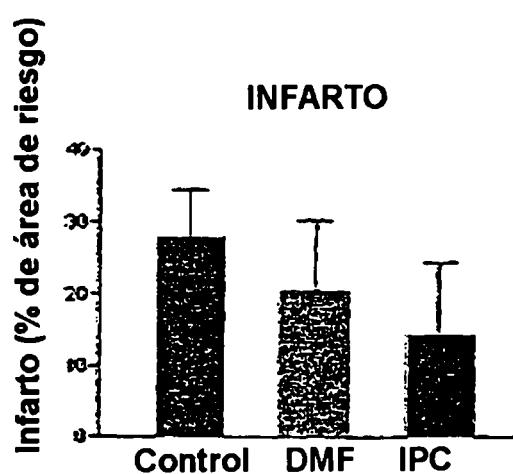


Fig. 2

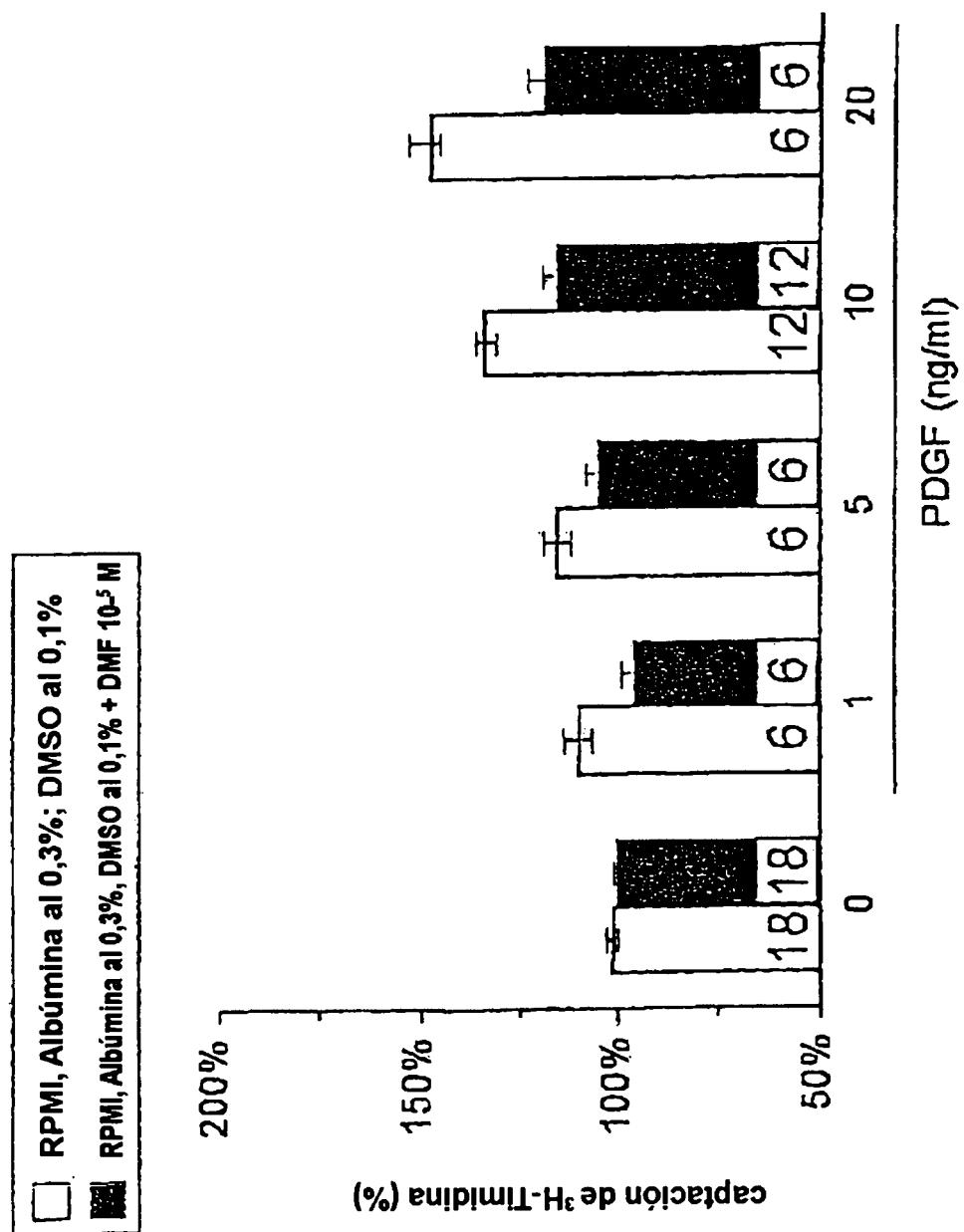
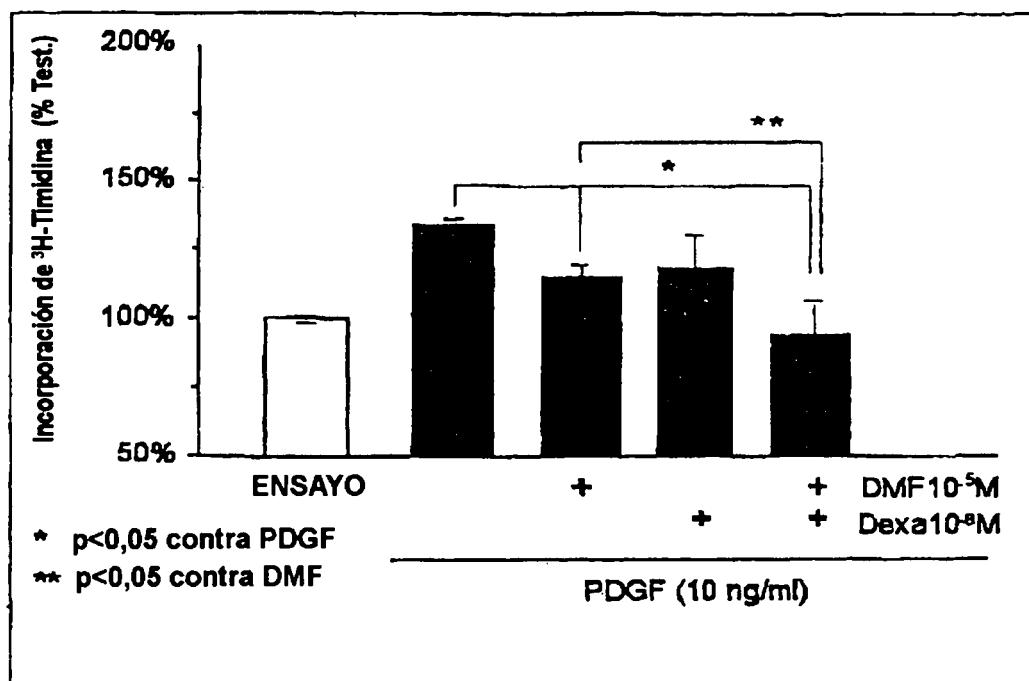


Figura 3



**Figura 4**

