



República Federativa do Brasil
Ministério da Indústria, Comércio Exterior
e Serviços
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0115953-4 B1

(22) Data do Depósito: 14/11/2001

(45) Data de Concessão: 06/06/2017



(54) Título: COMPLEXOS DE DERIVADOS DE FOSFATO

(51) Int.Cl.: A61K 31/661; A61K 31/662; A61K 47/48; A61K 8/30; A61Q 1/06; A61Q 11/00; A61Q 19/00; A61Q 19/08; A61Q 19/10; A61Q 5/02; A61Q 5/12; A61Q 17/04; A61P 17/00

(30) Prioridade Unionista: 14/11/2000 US 60/247,997

(73) Titular(es): VITAL HEALTH SCIENCES PTY LTD.

(72) Inventor(es): SIMON MICHAEL WEST; ROBERT J. VERDICCHIO; DAVID KANNAR

Complexos de derivados de fosfato.

Campo da Invenção

A invenção refere-se a complexos de derivados de fosfato. Mais particularmente, a invenção refere-se a
5 complexos de derivados de fosfato de compostos ativos hidroxilados.

Fundamentos da Invenção

No presente relatório descritivo, onde um documento, um ato ou item de conhecimento é indicado ou
10 discutido, esta referência ou discussão não deve ser considerada como uma admissão de que o documento, o ato ou o item de conhecimento era na data de prioridade:

- (a) parte do conhecimento geral comum; ou
- (b) conhecido como sendo relevante para uma
15 tentativa de resolver algum problema com o qual o presente relatório descritivo está relacionado.

No século passado, as relações de atividade de estruturas quantitativas (QSAR) evoluíram e predominaram em programas de pesquisa de química medicinal. Os métodos de
20 QSAR geram modelos matemáticos para descrever a função biológica de formulações de drogas. A derivação de uma descrição matemática da atividade biológica é caracterizada por duas suposições com respeito à relação entre a estrutura química e a potência biológica de um composto. A primeira é
25 que é possível transformar a estrutura química de um composto em descritores numéricos relevantes à atividade biológica de um composto. A segunda estabelece uma relação quantitativa entre estes descritores matemáticos e a atividade biológica em potencial.

30 Os descritores matemáticos são geralmente físico-químicos, tais como o pKa ou coeficiente de divisão, ou subestruturais, tal como a presença ou a ausência de grupos funcionais, por exemplo, CO₂R ou SH, e ajudam o químico

formulador a melhorar a solubilidade do composto biologicamente ativo.

Isto é reconhecido como algo que gira em torno de estratégias fundamentais cujo objetivo é o aumento da taxa de solubilidade e dissolução das drogas derivadas das formas de dosagem. Teoricamente, estas estratégias aumentam a disponibilidade da droga para a absorção, e envolvem técnicas tais como a adição de co-solvente, a manipulação no estado sólido e a modificação do pró-medicação.

10 Lipídios como veículos

Uma série de drogas é mais solúvel em lipídios do que solúvel em água, e conseqüentemente os lipídios têm sido o veículo de escolha para tais drogas. Os lipídios são selecionados como veículos da droga com base em seu digestibilidade. A adição de tensoativo e co-solvente pode facilitar a digestão ao aumentar a solubilização dentro do intestino e a formação de quilomicrons/VLDL pelo enterócito para melhorar o transporte linfático.

Foi demonstrado que as formulações à base de lipídios, particularmente, os sistemas de aplicação de droga auto-emulsificantes (SEDDS) e os sistemas de aplicação de droga auto-micro-emulsificantes (SMEDDS) que utilizam misturas isotrópicas de óleos de triglicerídeos, não-tensoativos e drogas, superaram algumas das barreiras, resultando em características melhoradas de absorção e de perfis de plasma mais reproduzíveis de drogas selecionadas.

O SEDDS e o SMEDDS podem ser inseridos em cápsulas de gelatina mole ou dura, permitindo a emulsificação rápida em seguida à liberação do conteúdo da cápsula a exposição a uma agitação suave em um meio aquoso. Depois da emulsificação, as gotas finas de óleo (< 5 µm de diâmetro) saem rapidamente do estômago e promovem uma ampla distribuição da droga lipofílica por todo o trato

gastrointestinal. Esta distribuição de gotas finas aumenta a área superficial para que a droga seja dividida no intestino e deve aumentar teoricamente a absorção.

Derivatização

5 Uma outra estratégia para melhorar a solubilidade consiste em derivatizar o composto, o que também é conhecido como formação de pró-medicamentos. Uma série de propriedades indesejáveis pode impossibilitar o uso de drogas potencialmente valiosas na prática clínica. A derivatização
10 vem sendo reconhecida há muito tempo como um meio importante para aumentar a eficácia e a biodisponibilidade de tais drogas. Os pró-medicamentos podem ser de valor limitado, a menos que o pró-medicamento apresente uma estabilidade, solubilidade, permeabilidade e potencialidade adequadas para
15 reverter ao composto original, uma vez absorvido na circulação sistêmica.

 Por exemplo, uma tentativa anterior de atacar este problema envolveu a formação de ligações covalentes com açúcares e poliálcoois. Entretanto, problemas adicionais
20 foram criados, uma vez que o substituinte adicional deve ser então removido antes que a atividade da droga seja regenerada. Por exemplo, o succinato de polietileno glicol de tocoferol (TPGS) está sendo vendido como um derivado solúvel em água de α -tocoferol. Há algumas indicações de
25 que este derivado é absorvido até mesmo quando a secreção da bile é diminuída, entretanto, parece que não foi atacada a questão da hidrólise da ligação de éster ao succinato e do metabolismo do polietileno glicol 1000 resultante. Não foi estabelecido se e quando o grupo éster hidrolisa. Se o grupo
30 éster não hidrolisa, então o tocoferol não é liberado não pode agir no corpo. Se o éster é hidrolisado, então a questão seguinte é se o corpo pode metabolizar o sub-produto do polietileno glicol e descartar o mesmo. Se o corpo não

puder metabolizar o sub-produto, então pode haver um acúmulo de sub-produtos, acarretando efeitos colaterais. O produto de TPGS também é inconveniente e difícil de utilizar clinicamente.

5 Limitações de estratégias atuais de solubilização da droga

Atualmente, a QSAR permanece como uma ferramenta útil para ajudar a descobrir, quantificar e avaliar a atividade biológica possível. Entretanto, a QSAR tem sido criticada por não podendo gerar eficazmente descritores para características tridimensionais, tais como a hidrofobicidade e alguns efeitos eletrônicos da interação da droga incluindo a ligação de hidrogênio. Também é sabido que a QSAR é inadequada com relação à descrição de vários processos biológicos incluindo a absorção gastrointestinal, a distribuição, o metabolismo e a excreção.

O desenvolvimento de estratégias de formulação de lipídios também tem sido útil mas baseado somente na suposição de que os compostos biologicamente ativos importantes são absorvidos passivamente e a obtenção de um gradiente de dissolução vai aumentar a absorção. Esta suposição é falha e não leva em consideração a possibilidade de absorção de ingredientes ativos. Esta estratégia de distribuição permanece portanto limitada e não pode levar em consideração o fato que, mesmo depois de uma formulação ideal, a absorção de nutrientes pouco solúveis do alimento é maior.

Embora seja reconhecido que a derivatização e a solubilização de éster em SEDDS melhoraram o transporte linfático pela noção de formação de pequenos quilomicrons artificiais lipídicos, os métodos são ineficientes e provavelmente mais importantes para permitir o metabolismo, ao invés de aumentar o transporte de microestruturas lipídicas intactas reconhecíveis pelas proteínas de

transferência. O emprego de estratégias de formulação históricas alternativas pode, portanto, até mesmo restringir a utilidade clínica do α -tocoferol e resultar em uma eficácia reduzida.

5 Exemplo das limitações das abordagens de formulação de QSAR

O tocoferol (vitamina E) é uma vitamina solúvel em lipídio pouco absorvida e quimicamente instável devido à oxidação do grupo fenólico. A maior parte do tocoferol natural é atualmente extraída de destilado de óleo de soja e
10 apresentada como ésteres substituídos simples - derivados tanto de succinato quanto de acetato. Embora isto seja principalmente levado a efeito para impedir a oxidação do grupo fenólico e aumentar a estabilidade, também se considera que a derivatização melhora o transporte linfático. Tem
15 havido uma série de tentativas para intensificar o transporte linfático de acetato de α -tocoferol através de abordagens de formulação de lipídios. Entretanto, apesar de alguma melhora, a extensão da absorção de éster de α -tocoferila depois da administração de suplemento oral ainda é pequena e
20 sujeita a uma grande variação inter-pacientes. Por outro lado, a ingestão dietética de vitamina E pode resultar em um aumento rápido e paralelo no teor de α -tocoferol no plasma sanguíneo e nos eritrócitos.

Outras drogas e nutrientes também são sujeitos a
25 propriedades de absorção fracas e variáveis ao se seguir as estratégias de formulações orais atuais incluindo a fenitoína, a vitamina A e CoQ₁₀, sugerindo que fatores físico-químicos que não a dispersão, a digestão e a solubilização controlam a sua biodisponibilidade.

30 Transporte

Nos últimos anos, tornou-se aparente que a absorção através das membranas biológicas de alguns compostos farmacologicamente ativos, por exemplo, drogas e nutrientes

(vitamina E, ubiquinona, etc.), e compostos endogenosamente importantes, tais como fosfolipídios, podem ser o fator de limitação para a biodisponibilidade. Conforme sugerido, tais processos biológicos são difíceis de descrever
5 matematicamente, uma vez que eles são normalmente multi-dimensionais. Portanto, fica proposto que a absorção gastrointestinal e o transporte de muitos compostos biologicamente ativos dependem de outros mecanismos de transporte.

10 Os estudos mostraram que o fosfato de α -tocoferol é um antioxidante eficaz e capaz de impedir os danos oxidativos induzidos pela oxidase de hipoxantina/xantina. O fosfato de α -tocoferol é mais solúvel em água do que o tocoferol ou seus ésteres de succinato. Estes estudos indicam que fosfato de
15 α -tocoferol aumenta não somente a formação de quilomicrons mas também aumenta a penetração no tecido.

A técnica de distribuição eficaz da droga requer portanto que a droga seja não somente solúvel em um meio biológico aquoso mas em uma forma apropriada para permitir o
20 transporte de moléculas individuais da droga ou de agregados muito pequenos das moléculas da droga. Este objetivo pode ser difícil de atingir com drogas que são solúveis em lipídios e não significativamente solúveis em água. Tais moléculas da droga têm regiões hidrofóbicas que formam
25 grandes agregados no meio rico em água de elevada constante dielétrica onde ocorre o transporte. Como consequência disso, têm havido pesquisas para descobrir um sistema de distribuição de droga que aumente a solubilidade das drogas na água.

30 O pedido de patente internacional não publicado número PCT/AU00/00452 apresenta a formação de álcoois complexos fosforilados em condições que preservam os álcoois complexos. Estes álcoois complexos incluem hormônios,

fitosteróis, tocoferóis (cromanos), vitamina K1 e outras vitaminas solúveis em óleo e suplementos dietéticos, bem como compostos da droga tais como a amoxicilina. Estes álcoois complexos fosforilados são mais solúveis em água do que os
5 próprios álcoois complexos, mas é desejável no entanto que se atinja um nível mais elevado de biodisponibilidade.

Em resumo, a distribuição eficaz de compostos pouco solúveis em água deve não somente proporcionar a distribuição para a parede intestinal mas também promover o transporte
10 através da mesma. Há uma necessidade quanto a um sistema de distribuição de droga que incorpore estes conceitos.

Embora a seguinte discussão diga respeito ao tocoferol, também deve ficar compreendido que os mesmos princípios se aplicam a todos os compostos de hidróxi da
15 droga.

Tocoferol

A vitamina E (tocoferol) é uma parte essencial da dinâmica da pele e é conhecida como de muita importância para a saúde da pele, sendo que a sua deficiência se manifesta
20 como uma pele delicada escamosa e calosa, uma epiderme engrossada, escamação, lesões, infecção crônica, inflamação e eritema. A vitamina E é o principal agente solúvel em lipídio de ocorrência natural que protege a pele contra o estresse, e é o principal agente solúvel em lipídio que
25 protege os lipídios da membrana celular contra a peroxidação.

A pele fica sujeita ao estresse constante devido à exposição aos elementos do dia a dia: sol, vento e água. Como consequência disso, é comum que muitos produtos cosméticos tais como loções, umectantes, xampus e
30 condicionadores conttenham vitamina E para ajudar a manter a saúde da pele e/ou para mitigar e/ou impedir danos ao cabelos e à pele resultantes da radiação ultravioleta e de outros radicais livres ambientalmente produzidos. A fim de ajudar a

manter a saúde da pele, é necessário que a vitamina E atinja a área alvo da derme. O método mais direto de atingir esse alvo consiste na aplicação de uma formulação tópica à área afetada. Entretanto, a aplicação tópica da vitamina E à pele
5 ao se utilizar as formulações atuais tem um sucesso variável devido à capacidade da pele de erigir uma barreira impenetrável contra muitos elementos exteriores. É fundamental obter a penetração da vitamina E através da epiderme até a derme.

10 Acredita-se que as formulações tópicas que utilizam o acetato de tocoferol não conseguem distribuir o acetato de tocoferol além das camadas da epiderme, e portanto oferecem pouco benefício. Uma vez que o acetato de tocoferila é um material lipídico que requer formulação com uma emulsão de
15 óleo em água, a absorção de tal formulação é menor do que a ideal.

Os sais mais bioativos de fosfato de tocoferila também estão começando a ser empregados por formuladores de cosméticos. O produto obtido por processos de fosforilação
20 conhecidos é uma mistura de fosfato de mono-tocoferila (TP), fosfato de di-tocoferila (T2P), di-fosfato de mono-tocoferila (TP2) e pirofosfato de di-tocoferila (T2P2). O TP é o produto desejado dos processos de fosforilação conhecidos porque é hidrofílico. Um pouco de tocoferol não reagido (T)
25 também é formado quando T2P, TP2 e T2P2 são hidrolisados para produzir mais do componente hidrofílico desejado TP.

Antes que a mistura possa ser utilizada em aplicações cosméticas, a solubilidade em água deve ser aumentada. O T2P tem uma fraca solubilidade em água e é
30 portanto removido ou modificado na técnica anterior. Isto é demorado, dispendioso e, a menos que um solvente apropriado seja escolhido, pode resultar em resíduos solventes indesejáveis.

Propriedades de formulação

Os produtos cosméticos também devem ser estéticos e agradáveis de usar. Naturalmente que os produtos devem ser compatíveis com os olhos, a pele e a mucosa oral e ter um perfil cuave de toxicidade total apropriado para a aplicação tópica. As aplicações que se destinam aos cuidados com a mucosa oral e/ou os lábios também devem ser de um sabor aceitável. Se os fosfatos de tocoferila tiverem que ser utilizados como uma fonte de vitamina E em produtos de formação de espuma e limpeza, então as substâncias hidrofóbicas precisam ser removidas ou modificadas para mitigar as suas propriedades de supressão de espuma. Os consumidores começaram a preferir cremes transparentes, loções e veículos de gel para uso na pele e nos cabelos, particularmente para os cuidados de crianças, uma vez que este é um símbolo de pureza e meiguice. Os fosfatos de tocoferila atuais não podem ser utilizados em tais produtos transparentes porque eles têm uma solubilidade em água limitada e formam emulsões opacas.

Finalmente, os cremes opacos e as loções produzidos com as misturas de fosfato de tocoferila atuais têm problemas consideráveis de estabilidade a temperaturas elevadas e a temperaturas abaixo de zero por causa da solubilidade em água limitada dos fosfatos de tocoferila.

Há desse modo uma necessidade quanto a um sistema de distribuição de droga que propicie propriedades de biodisponibilidade incrementadas e/ou propriedades de formulação incrementadas.

Sumário da Invenção

No presente relatório descritivo, a expressão "ingrediente ativo hidroxilado" se refere às substâncias químicas que têm grupos hidróxi que podem ser fosforilados e (na foma não fosforilada) têm uma atividade desejada. A

expressão "ingrediente ativo hidroxilado" inclui, mas não fica a elas limitado, drogas, vitaminas, compostos fitoquímicos, cosméticos farmacêuticos, nutrientes farmacêuticos e outros suplementos para a saúde. O
5 ingrediente ativo hidroxilado pode ser administrado através de apresentações oral, tópica, inalação, oftálmica, intravenosa, enteral, parenteral ou outras apropriadas incluindo aquelas utilizadas comercialmente.

A presente invenção refere-se à descoberta de que o
10 produto da reação de um ou mais derivados de fosfato de um ingrediente ativo hidroxilado e um agente de complexação selecionado entre tensoativos anfotéricos, tensoativos catiônicos, aminoácidos que têm grupos funcionais de nitrogênio e proteínas ricas nesses aminoácidos tem
15 propriedades úteis.

De acordo com a invenção, é apresentada uma composição que compreende o produto da reação de:

- (a) um ou mais derivados de fosfato de um ou mais ingredientes ativos hidroxilados; e
- 20 (b) um ou mais agentes de complexações selecionados do grupo que consiste em tensoativos anfotéricos, tensoativos catiônicos, aminoácidos que têm grupos funcionais de nitrogênio e proteínas ricas nesses aminoácidos.

Preferivelmente, a razão molar entre os derivados
25 de fosfato de um ou mais ingredientes ativos hidroxilados e os agentes de complexações fica na faixa de 1:10 a 10:1. Preferivelmente, a razão molar entre os derivados de fosfato de um ou mais ingredientes ativos hidroxilados e os agentes de complexações fica na faixa de 1:2 a 2:1. Um elemento
30 versado na técnica deve compreender que a composição resultante será uma mistura de derivados de fosfato complexados e não-complexados de ingredientes ativos hidroxilados dependendo da quantidade de agente de

complexação empregada.

Em uma realização preferida, é apresentada uma formulação terapêutica que compreende (i) o produto da reação de (a) e (b); e (ii) um veículo aceitável.

5 De acordo com um segundo aspecto da invenção, é apresentado um método para aumentar a biodisponibilidade de um ingrediente ativo hidroxilado, o qual compreende a etapa de reação de:

(a) um ou mais derivados de fosfato de um ou mais
10 ingredientes ativos hidroxilados;

(b) um ou mais agentes de complexação selecionados do grupo que consiste em tensoativos anfotéricos, tensoativos catiônicos, aminoácidos que têm grupos funcionais de nitrogênio e proteínas ricas nesses aminoácidos.

15 Preferivelmente, há uma outra etapa de adição de um veículo aceitável.

Também é apresentado um método para a administração, a um indivíduo, de uma formulação terapêutica com uma quantidade eficaz de um ou de mais os ingredientes
20 ativos hidroxilados, o qual compreende a administração ao indivíduo de uma formulação terapêutica que compreende:

(a) um uma quantidade eficaz do produto da reação de:

(i) um ou mais derivados de fosfato de um ou
25 mais ingredientes ativos hidroxilados; e

(ii) um ou mais agentes de complexação selecionados do grupo que consiste em tensoativos anfotéricos, tensoativos catiônicos, aminoácidos que têm grupos funcionais de nitrogênio e proteínas ricas nesses
30 aminoácidos; e

(b) um veículo aceitável.

Os agentes de complexação aumentam a região hidrofílica no ingrediente ativo hidroxilado até aquela que é

de carga eletrônica relativamente elevada e atrai as moléculas de água (mais solúveis em água) que pode fazer com que os complexos resultantes sejam mais biodisponíveis do que o ingrediente ativo hidroxilado original. Este é possível devido à distribuição de um complexo na proximidade da parede intestinal em uma forma derivada que pode resultar no transporte ineficaz e em uma penetração maior no tecido. Adicionalmente, os novos complexos são fracamente dissociados pela água de volta aos componentes originais do complexo, desse modo liberando a droga, e o processo não requer a ação de enzimas ou qualquer outra reação para liberar o ingrediente ativo hidroxilado.

A complexação age de modo a converter os lipídios em tensoativos permitindo uma maior emulsificação do composto ativo. Há uma série de situações em que a complexação pode ser valiosa na indústria de drogas. A complexação pode permitir a conversão de apenas algumas formulações injetáveis aos produtos oralmente disponíveis com o aumento da solubilidade. A complexação também pode diminuir o tempo da injeção, aumentar a previsibilidade da biodisponibilidade e permitir mais desenvolvimento dos compostos cuja biodisponibilidade baixa restringia anteriormente o uso clínico.

Em uma realização preferida, um ou mais ingredientes ativos hidroxilados são agentes de transferência de elétrons. Preferivelmente, um dos agentes de transferência de elétrons é o tocoferol. Foi verificado que podem ser formados complexos de fosfatos de tocoferil que são mais solúveis em água do que os fosfatos de tocoferila originais. Adicionalmente, não é necessário remover nenhum T2P antes da formação destes complexos. Uma vez que estes complexos de fosfato de tocoferila são mais hidrofílicos, eles são úteis para formulações cosméticas. O tocoferol fosforilado

complexado com uma amina terciária age como um tensoativo e fonte ativa de vitamina E, atingindo uma maior biodisponibilidade ao atingir rapidamente a taxa limite CMC por causa de sua maior solubilidade em água ou capacidade de formar emulsões e eventualmente quilomicrons se for utilizado em uma formulação oral ou injetável.

Descrição detalhada

Os seguintes termos são usados por todo o relatório descritivo e devem apresentar os seguintes significados:

10 A expressão "ingrediente ativo hidroxilado", conforme definido acima. Os exemplos de ingredientes ativos hidroxilados incluem mas não ficam a eles limitados:

1. agentes de transferência de elétrons (tal como definido abaixo)
- 15 2. narcóticos, analgésicos tais como a morfina e levorfanol,
3. analgésicos não-narcóticos tais como a codeína e acetaminofeno,
4. corticosteróides tais como a cortisona,
- 20 5. anestésicos tais como o propofol,
6. antieméticos tal como a escopolamina,
7. drogas simpatomiméticas tais como a adrenalina e a dopamina,
8. drogas antiepilépticas tais como a fosfenitoína,
- 25 9. drogas anti-inflamatórias tais como o ibuprofen,
10. hormônios da tiróide e drogas antitiroidais incluindo a tiroxina,
11. compostos fitoquímicos incluindo α -bisabolol, eugenol, silibina, isoflavonas da soja,
- 30 12. glicosídeos de iridoide incluindo a aucubina e o catalpol,
13. lactonas de sesquiterpeno incluindo a pseudoguaianolida da Arnica chamissonis,

14. terpenos incluindo o ácido rosmarínico e o rosmanol,
15. glicosídeos fenólicos incluindo os salicilatos, salicina, saligenina e o ácido salicílico,
- 5 16. triterpenos, taxasterol ou α -lactucérol e isolactucérol,
17. taraxacósídeo derivado de ácido p-hidróxi fenil acético,
18. derivados de hidroquinona incluindo a arbutina,
- 10 19. fenilalcanonas incluindo gingeróis e xagaóis,
20. hipercina, e
21. acilfloroglucídeos incluindo o xantohumol, a lupulona, a humulona e o 2-metilbut-3-en-2-ol.

A expressão "agente de transferência de elétrons" é

15 aqui empregada para indicar a classe de ingredientes ativos hidroxilados que (na forma não-fosforilada) podem aceitar um elétron para gerar um radical molecular relativamente estável ou aceitar dois elétrons para permitir que o composto participe de um sistema de redução-oxidação reversível. Os

20 exemplos das classes de agentes de transferência de elétrons que podem ser fosforilados incluem os hidróxi cromanos incluindo alfa, beta e gama tocóis (por exemplo, tocoferol) e tocotrienóis em formas enantioméricas e racêmicas; sendo que os quinóis são as formas reduzidas da vitamina K1 e

25 ubiquinona; hidróxi carotenóides incluindo o retinol; calciferol e ácido ascórbico.

A expressão "quantidade eficaz" é aqui empregada para indicar uma quantidade que atinge o local alvo no ser humano ou no animal em uma quantidade que é mensuravelmente

30 eficaz na redução de um ou mais sintomas.

A expressão "veículo aceitável" é aqui empregada para indicar um veículo considerado como atóxico pelos elementos versados na técnica de drogas, alimentos ou

cosméticos quando utilizado para tratar seres humanos, animais ou plantas em formulações parenterais ou enterais. Por exemplo, as composições ingeríveis podem incluir fosfolipídios tais como a lecitina, cefalinas e compostos correlatos.

Os "derivados de fosfato de ingredientes ativos hidroxilados" compreendem compostos covalentemente ligados por meio de um oxigênio ao átomo de fósforo de um grupo fosfato. O átomo de oxigênio é derivado tipicamente de um grupo hidroxila nos agentes de transferência de elétrons. O derivado de fosfato pode existir na forma de um ácido de fosfato natural, um sal do mesmo, um éster de di-fosfato, desse modo incluindo duas moléculas do agente de transferência de elétrons, um éster misto incluindo dois compostos diferentes selecionados entre agentes de transferência de elétrons, um composto de fosfatidila no qual o oxigênio do fosfato natural forma uma ligação com um grupo alquila ou alquila substituída. Por exemplo, o fosfato de tocoferila pode ser empregado misturado com o de fosfato de ascorbila ou como um fosfato de ascorbila/tocoferila. Analogamente, os fosfatos de ascorbila podem ser combinados com fosfatos de tocotrienol e/ou fosfatos de ubiquinol. Analogamente, o fosfato de retinila pode ser combinado com fosfatos de tocoferila e/ou fosfatos de ascorbila.

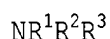
A fosforilação pode ser levada a efeito por qualquer método apropriado. Preferivelmente, o grupo hidroxila no ingrediente ativo hidroxilado é fosforilado ao se utilizar P_4O_{10} de acordo com o método no pedido de patente internacional número PCT/AU00/00452. Outros derivados de difosfato podem ser hidrolisado ao se utilizar os métodos conhecidos dos elementos versados na técnica.

Os agentes de complexação podem ser selecionados de alquil amino/amido betaina, sultainas, fosfobetainas,

fosfitáinas, imidazolínio e mono-e dicarbóxi anfólitos de cadeia linear, sais de amônio, e amins mono- e digraxas alcoxiladas catiônicas, e aminoácidos que têm grupos funcionais de nitrogênio e as proteínas ricas nesses aminoácidos. Um agente de complexação preferido é o di-propionate de N-lauril imino.

Os aminoácidos que têm grupos funcionais de nitrogênio incluem a glicina, a arginina, a lisina e a histidina. As proteínas ricas nesses aminoácidos também podem ser utilizadas como agentes de complexação, por exemplo, a caseína. Estes agentes de complexação são utilizados quando a composição precisa ser ingerível.

Os tensoativos anfotéricos podem ser tensoativos anfotéricos, isto é, eles exibem um ponto isoelétrico pronunciado dentro de uma faixa específica de pH; ou tensoativos dipolares, isto é, eles são catiônicos em toda a faixa de pH e geralmente não exibem um ponto isoelétrico pronunciado. Os exemplos destes tensoativos anfotéricos são as amins substituídas terciárias, tais como aquelas de acordo com a seguinte fórmula:



na qual R^1 é escolhido do grupo que compreende R^4 ou R^4CO em que R^4 consiste em radicais alquila mistos de cadeia linear ou ramificada de C6 a C22.

R^2 e R^3 são ambos R^5 ou um R^5 e um H, sendo que R^5 é escolhido do grupo que compreende CH_2COOX , $CH_2CHOHCH_2SO_3X$, $CH_2CHOHCH_2OPO_3X$, CH_2CH_2COOX , CH_2COOX , $CH_2CH_2CHOHCH_2SO_3X$ ou $CH_2CH_2CHOHCH_2OPO_3X$, e X é H, Na, K ou alcanolamina.

Adicionalmente, quando R^1 é RCO, então R^2 pode ser (CH_3) , e R^3 pode ser $(CH_2CH_2)N(C_2H_4OH)-H_2CH_2OPO_3Na$, ou R^2 e R^3 , conjuntamente, podem ser $N(CH_2)_2N(C_2H_4OH)CH_2COOH$.

Os exemplos comerciais incluem o DERIPHAT vendido pela Henkel/Cognis, o DEHYTON vendido pela Henkel/Cognis, a

TEGOBETAINE vendida pela Goldschmidt e o MIRANOL vendido pela Rhone Poulenc.

Os tensoativos catiônicos, tais como compostos de amônio quaternário, também formam complexos com os derivados fosforilados de compostos de hidróxi da droga, tais como fosfatos do tocoferila. Os exemplos de tensoativos catiônicos incluem os seguintes:

- (a) $\text{RN}^+(\text{CH}_3)_3\text{Cl}^-$
- (b) $[\text{R}_2\text{N}^+\text{CH}_3]_2\text{SO}_4^{2-}$
- 10 (c) $[\text{RCON}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_2\text{C}_2\text{H}_4\text{OH}]_2\text{SO}_4^{2-}$
- (d) Ethomeens: $\text{RN}[(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_x\text{CH}_2\text{OH}][(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_y\text{CH}_2\text{OH}]$ onde x e y são números inteiros positivos de 1 a 50.

sendo que R consiste em grupos alquila de cadeia linear ou ramificada de C8 a C22 ou grupos alquila mistos.

15 Tensoativos de silicone que incluem as funcionalidades hidrofílica e hidrofóbica também podem ser utilizados, por exemplo, a dimeticona PG betaina, a amodimeticona ou a trimetilsililamodimeticona. Por exemplo, ABILE 9950 da Goldschmidt Chemical Co. O hidrófobo pode ser
 20 uma alquila C6 a C22 de cadeia linear ou ramificada ou uma alquila mista incluindo a fluoroalquila, fluorossilicone e ou as misturas destes. A porção hidrofílica pode ser um sal de metal alcalino, metal alcalino terroso ou de alcanolamina de grupos carbóxi alquila ou sulfóxi alquila, ou seja,
 25 sultainas, fosfitainas ou fosfobetainas ou as misturas destes.

Estes complexos podem ser formados pela reação de um ou mais derivados de fosfato de um ou mais ingredientes ativos hidroxilados e um ou mais agentes de complexação
 30 selecionados do grupo que consiste em tensoativos anfotéricos e tensoativos catiônicos. Os complexos de derivados de fosfato de ingredientes ativos hidroxilados podem ser obtidos pela neutralização do éster de ácido fosfórico livre

diretamente durante a fabricação como um material bruto apropriado para composição ou misturação *in situ* dos sais de sódio mistos com os agentes de complexação durante o processo de formulação de cosmético final.

5 As formulações de acordo com a presente invenção podem conter de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 30 por cento em peso de complexos derivados de fosfatos ativos hidroxilados, preferivelmente de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 por cento em peso, mais preferivelmente de
10 aproximadamente 2 a aproximadamente 15 por cento em peso, e ainda mais preferivelmente de aproximadamente 3 a aproximadamente 12 por cento em peso, com base no peso total da composição. Uma quantidade mais preferida de complexos derivados de fosfatos ativos hidroxilados varia de
15 aproximadamente 5 a aproximadamente 10% em peso.

Os complexos de fosfato de tocoferila são os complexos de fosfato de agente de transferência de elétrons particularmente úteis na presente invenção. O produto de fosfato de tocoferila obtido através de processos de
20 fosforilação conhecidos é uma mistura de fosfato de mono-tocoferila (TP), fosfato de di-tocoferila (T2P), di-fosfato de mono-tocoferila (TP2) e pirofosfato de di-tocoferila (T2P2). O resultado preferido é normalmente uma mistura de aproximadamente 70/30 de TP a T2P, entretanto isto
25 resulta em uma solubilidade em água limitada. Antes que a mistura possa ser utilizada em aplicações cosméticas, a solubilidade em água deve ser aumentada mediante a formação de complexos de acordo com a invenção.

Os consumidores começaram a preferir cremes
30 transparentes, loções e veículos em gel para o uso na pele e nos cabelos, particularmente para os cuidados de crianças, uma vez que este é um símbolo de pureza e meiguice. Os fosfatos de tocoferila disponíveis antes do presente

desenvolvimento não podiam ser utilizados em tais produtos transparentes porque eles limitam a solubilidade em água e formam emulsões opacos. Finalmente, os cremes e loções opacos feitos com tais misturas de fosfato de tocoferila anteriores têm problemas consideráveis de estabilidade a 5 temperaturas elevadas e a temperaturas abaixo de zero por causa da solubilidade em água limitada dos fosfatos de tocoferila.

Os complexos derivados de fosfatos de ingredientes 10 ativos hidroxilados são solúveis em água e desse modo intensificam a incorporação dos ingredientes ativos hidroxilados em formulações de drogas e cosméticos à base de água. A solubilidade em água dos complexos também aumenta a estabilidade das formulações em uma faixa larga de 15 temperaturas e permite a fabricação de soluções claras ou transparentes. Também foi verificado que os complexos aumentam a atividade superficial e exibem boas propriedades de formação de espuma. Isto torna complexos úteis para produtos cosméticos tais como agentes de limpeza e xampus. 20 Os complexos resultam em produtos cosméticos estáveis, os quais são aceitáveis pelos consumidores enquanto minimizam os problemas com as atuais formulações de ingredientes ativos hidroxilados.

Os complexos derivados de fosfato de ingredientes 25 ativos hidroxilados podem ser utilizados em vários produtos incluindo bastões antiperspirantes, bastões de desodorante, filtros solares, produtos de limpeza facial, removedores de maquilagem, pomadas capilares, géis faciais, umectantes de óleo em água, loções, condicionadores, xampus, xampus 30 condicionadores, pasta de dentes, e espumas de limpeza do corpo.

A formulação ou o método da invenção também pode ser distribuído em qualquer sistema de distribuição de droga

apropriado aplicado à derme, incluindo adesivos, géis, depósitos, emplastos, aerossóis e outros sistemas de liberação sustentada ou retardada destinados a alterar a cinética da absorção.

5. Um elemento versado na técnica saberá quais os componentes que podem ser utilizados como veículo aceitável para as composições da presente invenção. Estes irão incluir excipientes tais como solventes, tensoativos, emolientes, conservantes, corantes, fragrâncias e outros ainda.

10 Também é apresentado um método para aumentar a solubilidade em água e/ou as propriedades detergentes dos derivados de fosfato de tocoferila, o qual compreende a etapa de reação de tocoferol fosforilado com um ou mais agentes de complexação selecionados do grupo que consiste em tensoativos
15 anfotéricos e tensoativos catiônicos.

Exemplos

A invenção será melhor explicada agora e ilustrada através de referência aos seguintes exemplos não limitadores.

Os seguintes componentes foram utilizados nos
20 exemplos.

Brij 72	POE 2 Éter estearílico ex Unichema Americas
Brij 721	POE 21 Éter estearílico ex ICI ou Uniqema Americas
25 Carbopol 934 a 25%	Ex BF Goodrich
Cetiol LC	Ex Henkel/Cognis
Cetiol V	Ex Henkel/Cognis
Cetiol 3600	Ex Henkel/Cognis
Ácido cítrico	Ex Henkel/Cognis
30 Cocamida mea	Ex Croda
Cocamidopropilbetaina	formulação comercial a 35% chamada Velvetex BA

	Dehyquart F	condicionador	catiônico	ex
	Henkel/Cognis			
	Deriphath 160	um pó a 97% de fluência livre de		
		lauryl-imino-diproprionato		ex
5	Henkel/Cognis			
	Di-sódio-N-lauril beta			
	imino dipropionato	Ex Henkel/Cognis		
	Drakeol 9	Óleo Mineral LT	ex Penreco	
	Emerest 132	Ácido esteárico	ex Cognis	
10	Emerest 2400	Ex Henkel/Cognis		
	Emerest 2314	Ex Henkel/Cognis		
	Emulgin B2	Ex Henkel/Cognis		
	Germaben II	Conservante	ex Sutton Labs	
	Glycerin	Ex Henkel/Cognis		
15	Isostearil imidazolina	Miranol BM	ex Rhone Poulenc	
	Kathon CG	Ex Rohm & Haas		
	Lanette O	Ex Henkel/Cognis		
	Lauramida mea	formulação comercial a 100% chamada		
	Standamide			
20		mea	ex Henkel/Cognis	
	TiO ₂ microfino	Ex Tayca Corp		
	Ceras mistas	Carnaúba, parafina, cera de abelha		
	ex Croda			
	Natrasol 250 HHR	Ex Hercules		
25	Óleos emolientes	Ex Croda		
	Pelemol PDD	Dicaprilato/Dicaprato	de Propileno	
	Glicol ex Phoenix			
	Óleo de Hortelã	Ex Firmenich		
	P ₄ O ₁₀	Ex China		
30	Óxido de ferro vermelho	Ex Warner Jenkinson		
	Silicones	polímeros de polidimetilsiloxano	ex	
	Dow Corning			
	Sódio laurila 2-éter	formulação comercial a 50% chamada		

Standapol ES

sulfato 250 ex Henkel/Cognis

Sulfato de sódio lauril- Ex Henkel/Cognis

3-éter

5 Álcool estearílico Ex Croda

Tocoferol Ex Hoffman La-Roche

Trietanolamina Ex Henkel/Cognis

Exemplo 1

Os complexos de fosfatos de tocoferila com
10 tensoativo anfotérico são preparados (complexo A).

O tocoferol foi tratado com P_4O_{10} tal como indicado
no documento PCT/AU00/00452, seguido pela hidrólise de T_2P_2 .
A mistura resultante do fosfato de tocoferila foi reagida com
uma quantidade equimolar de dipropionato de beta-imino
15 di-sódio-N-laurila. O teor de água foi ajustado para formar
uma pasta viscosa de aproximadamente 30 a 70% em peso/peso
dos sólidos totais. O pH foi ajustado em 6,0-6,5 ao se
utilizar o ácido cítrico ou então um tensoativo de beta-imino
adicional. A pasta pode ser secada até a concentração ativa
20 desejada como uma pasta ou como um pó através de qualquer
processo de secagem convencional, isto é, forno-bandeja-
secadora, e triturada através de um moinho até o tamanho de
partícula desejado. O produto final era um pó branco a
desbotado de fluência livre ou uma pasta aquosa, sendo que
25 qualquer um dos quais era dispersível em água.

Exemplo 2

Os complexos de fosfatos de tocoferila com um
tensoativo dipolar foram preparados a partir de sais de sódio
de fosfatos de tocoferila (Complexo B). Os sais de sódio de
30 fosfato de tocoferila, o tensoativo dipolar e o Complexo B
foram testados quanto às propriedades de formação de espuma
ao se empregar o teste de formação de espuma manual.

Parte A: Preparo de sais de sódio de fosfatos de tocoferila

O tocoferol foi tratado com P_4O_{10} tal como indicado no documento PCT/AU00/00452, seguido pela hidrólise de T_2P_2 . Depois da hidrólise, os fosfatos de tocoferila foram neutralizados como sais de mono- e di-sódio. O produto
5 resultante era uma pasta parda viscosa uma cor Gardiner de aproximadamente 8-10 e um pH de 8,0-8,5.

Uma solução aquosa a 2% em peso/peso desta pasta formou uma emulsão com um tamanho de partícula de pelo menos 10 microns (leitoso), a qual não produziu quase nenhuma
10 espuma segundo os testes de formação de espuma manual. A emulsão era instável depois de dois dias a 50°C e depois de uma semana à temperatura ambiente.

Parte B: preparo do Complexo B

Quarenta partes da pasta de fosfato de tocoferila formada na parte A foram misturadas com 60 partes de
15 cocamidopropilbetaína contendo água suficiente para formar uma pasta a 40% em peso/peso ao se utilizar um misturador Waning. O coeficiente em peso entre a betaína e o fosfato de tocoferila era de 1,5:1. O pH foi ajustado em 6,0-6,5 ao se
20 utilizar ácido cítrico.

Uma solução 5% ativa contendo fosfato de tocoferila a 40% (equivalente à solução a 2% em peso/peso preparada na parte A) formou uma emulsão translúcido com partículas de
25 menos de 2 microns, o que produziu uma espuma copiosa segundo os testes de formação de espuma manual. Esta espuma era mais densa do que a espuma produzida pela cocamidopropilbetaína ou pelos fosfatos de tocoferila da parte A individualmente. Os testes de formação de espuma manual demonstraram que uma
30 quantidade residual do produto proporcionou uma sensação tátil da pele - uma indicação de aderência à pele e fibra de queratina.

Propriedades	
Aparência	uma emulsão translúcida
pH como se apresenta	6,0 - 6,5
Espuma	Espuma copiosa
Estabilidade a 50°C	Estável e transparente pelo menos por uma semana

Exemplo 3

Neste exemplo, os complexos foram misturados a seco. Alguns complexos também podem ser misturados a seco antes da formação da pasta ou da composição *in situ*.

- 5 Quarenta partes de sais de sódio mistos de fosfatos de tocoferila foram moídas como um pó através da secagem com congelamento e misturadas em um misturador Waring com sessenta partes de Deriphath 160 (um pó a 97% de fluência livre) durante vinte minutos, para formar um pó de fluência
- 10 livre homogêneo que consiste em complexos de fosfato de tocoferila de di-sódio lauril-imino-dipropionato.

Exemplo 4

Neste exemplo, um artigo de limpeza das mãos e do corpo foi formulado ao se utilizar o Complexo A do Exemplo 1.

- 15 Os sais de fosfato de tocoferila foram aquecidos com água até ficarem claros e homogêneos. Sulfato de lauril amônio foi adicionado e misturado até ficar claro. Cocamida Mea foi adicionada, e o pH foi ajustado em 5,5 - 6,0 com ácido cítrico. A solução foi resfriada até 35°C, e Kathon CG
- 20 foi adicionado e misturado por dez minutos. Água deionizada foi adicionada para terminar o produto final até um total de 100 partes. Cloreto de sódio foi adicionado para ajustar a viscosidade em 4000-5000 centipoises a 25°C.

Ingrediente	% em peso/peso
Complexo A do Exemplo 1	10
Sulfato de lauril amônio a 30%	40

Cocamida mea	2
Kathon cg	0,05
NaCl, ácido cítrico, água deionizada	q.s. até os 100%

Propriedades

Viscosidade a 25°C	4000 - 5000
pH como se apresenta	5,5 a 6,0

Exemplo 5

Um gel de espuma para uso no banho para a pele/cabelos para esportes e um descontaminante de cloro foi formulado ao se utilizar o Complexo B do Exemplo 2.

- 5 Quinze partes do Complexo B a 40% do Exemplo 2 foram misturadas com cinquenta partes de água e aquecidas até 50°C e misturadas até ficarem claras e homogêneas. Trinta partes de sulfato de sódio lauril-3-éter 30% ativo foram adicionadas e misturadas até a solução ficar clara e
- 10 homogênea. Três porções de cocamida mea foram adicionadas e o pH foi ajustado em 6-6,5 com ácido láctico, seguido pelo resfriamento até 35°C. 0,1 parte do conservante kathon cg 0,2 foi adicionada, seguida por água deionizada até o total de 100%, para se obter a seguinte fórmula:

Ingrediente	% em peso/peso
Complexo B do Exemplo 2 (40%)	15
Sulfato de sódio lauril-3-éter	35
Cocamida mea	3
Conservante, corante, fragrância, água deionizada	q.s. até os 100%

Propriedades

Viscosidade	25.000 cps
pH como se apresenta a 25°C	6,0 - 6,5

- 15 O complexo também ser formado *in situ* enquanto é composto o cosmético final.

Exemplo 6

Um xampu esportivo e um gel para banho foram preparados com a formação *in situ* dos complexos de fosfato de tocoferila.

Sessenta partes de água deionizada foram aquecidas até 60-70°C, seguidas pela adição de sete partes de cocamidobetaina a 35%, e misturadas até ficarem claras. Duas partes de sais de sódio mistos de fosfato de tocoferila foram adicionadas e misturadas até ficarem claras e homogêneas. Vinte e cinco partes de sulfato de sódio lauril-2-éter a 50% foram adicionadas e misturadas até a solução ficar clara. Três partes de cocamida mea foram adicionadas e misturadas até ficarem claras. O pH foi ajustado em 5,0-5,5 com ácido cítrico, e foram resfriadas até 35°C. O conservante, o corante e a fragrância foram adicionados, e a batelada foi ajustada em 100 % com água deionizada, para se obter a seguinte fórmula.

Ingrediente	% em peso/peso
Sulfato de sódio lauril-2-éter	25
Cocamidopropilbetaina	7
Fosfatos de sódio tocoferila	2
Lauramida mea	3
Ácido cítrico	Qs
Conservante e água deionizada	q.s. até os 100%

Propriedades

Aparência	gel viscoso transparente
viscosidade	25.000 cps
pH como se apresenta	5,0 - 6,0
Espuma	escorregadia rica
Estabilidade a 50°C	Estável e transparente por duas semanas
Congelamento/Descongelamento: 2 ciclos	Estável

Os géis deste tipo requerem normal uma modificação

da reologia mediante a utilização de polímeros semi-sintéticos tais como gomas celulósicas conforme necessário.

Exemplo 7

5 Um xampu condicionador econômico foi preparado a partir da formulação no Exemplo 6.

O produto do Exemplo 6 foi diluído com água deionizada a uma razão em peso/peso de 75 partes do Exemplo 6 para vinte e cinco parte de água para se obter um xampu com
10 uma viscosidade de 3.000 cps a 25°C. O produto era claro e estável tal como no caso do Exemplo 6. O produto é de elevada formação de espuma/limpeza com a vantagem adicional de conferir um encorpamento percebido ou volume aos cabelos.

As aplicações dos sais complexos designados para
15 áreas sem formação de espuma, tais como condicionadores de cabelos, cremes para o corpo e faciais, produtos para o sol, de barbear e para os lábios, etc., podem ser produzidos através do uso de uma cadeia de alquila superior como grupo hidrofóbico na porção anfotérica do complexo e/ou do uso de
20 sais catiônicos tais como aqueles utilizados em condicionadores dos cabelos. Estes produtos podem ser produzidos ao se utilizar qualquer um dos métodos acima de formação de complexos.

Exemplo 8

25 Um condicionador de cabelo para ser enxaguado foi preparado ao se utilizar fosfatos de tocoferila com um tensoativo catiônico para formar um complexo.

Ingrediente	% em peso/peso
Dehyquart F	2
Fosfatos de tocoferila	2
Álcool estearílico	1
Brij 721	2

Natrasol 250 HHR	1
Ácido cítrico	0,5
Conservante, corante e água deionizada	q.s. até os 100%

Propriedades

Aparência	gel viscoso transparente
Viscosidade	5000 cps
pH como se apresenta	4 - 5
Espuma	escorregadia rica
Estabilidade a 50°C	Estável por duas semanas
Congelamento/Descongelação - 2 ciclos	Estável

Exemplo 9

Um creme anti-envelhecimento facial foi preparado ao se utilizar um análogo de isoestearila de imidazolina (tensoativo anfotérico).

Ingrediente	% em peso/peso
-------------	----------------

Parte A

Isostearil imidazolina	1,0
Emulgin B2	1,4
Emerest 2400	2,0
Lanette O	2,0
Emerest 2314	5,0
Cetiol LC	3,5
Cetiol V	3,5
Cetiol 3600	3,0

Parte B

Carbopol 934 (25%)	10,0
Fosfato de tocoferila	2,0
Água deionizada	57,6
Glicerina	5,0

Parte C

Trietanolamina	0,5
----------------	-----

Parte D

Conservante Germaben II	1,0
-------------------------	-----

Misturar as partes A e B em reatores separados e aquecer até 80°C. Adicionar A a B e misturar a 80°C por dez minutos. Resfriar até 60°C e então adicionar C. Resfriar até 60°C e então adicionar D.

Propriedades

Aparência	creme branco estável com toque na pele táctil agradável
Estabilidade a 50°C	Estável por um mês
Congelamento/Descongelamento - 2 ciclos	Estável

5 Exemplo 10

Um batom sem lanolina foi preparado ao se utilizar o complexo do Exemplo 9.

Ingrediente	% em peso/peso
Fosfato de isostearyl imidazolinio tocoferila	3
Ceras mistas	30
Óleos emolientes	45
Óxido de ferro vermelho	5
TiO ₂ microfino	5
Silicones	q.s. até os 100%

Batom estável com bom rendimento e sabor agradável.

Exemplo 11

10 Uma loção foi preparada tal como segue. Os seguintes ingredientes são misturados.

Ingredientes	% em peso/peso
Álcool cetílico	0,75
Benzoato de álcoois C12-15	5

Hidróxi anisol butilado	0,1
PEG-100 estearato	0,25
água deionizada ou destilada	70,4
propileno glicol	3,0
complexo de fosfato de tocoferila (TPC do Ex. 2)	10,5
acetona	10,0

Exemplo 12

Um creme foi fabricado ao se misturar os seguintes ingredientes:

Ingredientes	% em peso/peso
Álcool cetílico-estearílico	1,25
Benzoato de álcool C12-15	5
Hidróxi anisol butilado	0,01
PEG-100 estearato	0,85
água deionizada ou destilada	69,1
propileno glicol	3
complexo de fosfato de tocoferila (TPC do Ex 1)	10,5
acetona	10

Exemplo 13

5 Um gel de acordo com a presente invenção foi preparado ao se combinar os seguintes ingredientes.

Ingrediente	% em peso/peso
Água, deionizada ou destilada	50,65
Veegum .RTM. (R.T. Vanderbilt Co.)	1,5
Polímero de carbóxi vinila (ácido)	1
diisopropanolamina	0,75
álcool etílico, 200°	30,1
complexo de fosfato de	15

tocoferila (TPC do Ex. 1)	
---------------------------	--

Exemplo 14

Quinze miligramas de Carbomer (15 mg) foram adicionados a água destilada (495 mg) enquanto sob agitação. A agitação foi continuada por aproximadamente 45 minutos.

5 Uma solução de hidróxido de sódio (4,09 mg) em água destilada (4,9 ml) foi adicionada e a agitação foi continuada por dez minutos. Álcool etílico (150 ml) e salicilato de metila (1 mg) foram adicionados à solução agitada, seguidos pelo complexo de fosfato do tocoferila (50% do complexo de TP do

10 Exemplo 1 - 50% de água) (400 mg), e água destilada (80 ml). A mistura resultante foi agitada até ser obtido um gel liso.

Exemplo 15

A seguinte formulação de gel foi preparada de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 14.

Ingrediente	% em peso/peso
Complexo de fosfato de tocoferila	20
tetraciclina	2
álcool etílico	20
PEG-8 caprato	6
Silicato de magnésio e alumínio coloidal	2,5
Hidróxi etil metil celulose	0,75
Ácido cítrico	0,05
água	Q.S.

15 Exemplo 16

Composições de gel aquosas foram preparadas de acordo com a seguinte formulação:

Ingrediente	% em peso/peso
complexo de fosfato de tocoferila	15
retina A	0,5
carbômero .RTM. 940	1

hidróxido de sódio até o pH desejado	
água	Q.S.

Exemplo 17

Uma loção com filtro solar foi preparada tal como segue.

	Ingrediente	% em peso/peso
A	Brij 72 (POE 2 Éter estearílico)	0,5
	Emerest 132 (Ácido esteárico)	2,0
	Pelemol PDD (Dicaprilato/Dicaprato de Propileno Glicol)	10,0
	Drakeol 9 (LT Óleo Mineral)	9,0
	Brij 721 (POE 21 Éter estearílico)	1,0
	Metóxi cinamato de octila	7,0
	Benzofenona-3	2,0
	Dicorning 200 Fluid (Dimethicane)	1,0
	Propil Parabeno	0,1
B	Cabopol Ultrez 10 Pasta a 3%	5,0
	Água	10,0
C	TEA 99%	1,2
	Água Destilada	10,0
	Metil Parabeno	0,25
	Ácido Lauril Imino Dipropiônico de Tocoferila	7,5
	Fosfato - 40% com DMDMH	
	Água destilada q.s.	33,45

Aquecer A e C separadamente até 80°C. Adicionar A a C enquanto são misturados com um homogeneizador por dois a três minutos. Remover a mistura do homogeneizador, adicionar B (que tinha sido aquecido até 70°C) e então resfriar até a temperatura ambiente.

Exemplo 18

Uma pasta de dentes foi preparada tal como segue:

	Ingrediente	% em peso/peso
A	Sorbitol USP	15,0
	40% Ácido Lauril Imino Dipropiônico	7,5
	de Fosfato de Tocoferila	
B	Glicerina USP 96%	10,0
	Triclosan	0,3
	Na-Sacarina USP malha 40/60	0,2
	Veegum D-Granular	2,0
	Óleo de hortelã	1,1
	Stepanol WA/100 (Sulfato de Na-Laurila)	2,2
C	Veegum HF-6% (Silicato de Ag/Al)	16,64
	Blue #1 FD+C (0,6%)	0,06
D	Na-CMC 7 H 5%	45,0

Misturar os componentes de A, e então adicionar todos os itens de B a A e misturar até ficarem uniformes. Adicionar C e misturar até ficarem uniformes. Finalmente, adicionar D misturando lentamente até ficarem uniformes.

Exemplo 19

Uma formulação de complexo anfotérico de fosfato de tocoferila é preparada tal como segue:

Ingrediente	% em peso/peso
Complexo de fosfato de alfa-tocoferila dissódico e N-lauril imino dipropionato	30%
água	67%
creme de lanolina	3%

Exemplo 20

O complexo de fosfato de alfa-tocoferila dissódico e N-lauril imino dipropionato (um coeficiente em peso de 60/40-N-lauril imino dipropionato/fosfato misto) foi

analisado em testes tal como segue.

³¹P NMR

Os espectros de ³¹P foram realizados à temperatura ambiente ao se utilizar um espectrômetro Bruker DPX300.

5 A mistura complexa foi dissolvida em CDCl₃. O espectro apresentou um único pico a -2,9 ppm e um único pico a -7,9 ppm. Também ocorreu um pico pequeno para fosfatos inorgânicos a 1,0 ppm.

O espectro para o fosfato de mono-tocoferila
10 dissódio puro (dissolvido em THF/H₂O (2:1)) consistiu em um único pico a 1,1 ppm. O espectro para o fosfato de di-tocoferila sódico puro (dissolvido em THF/H₂O (2:1)) consistiu em um único pico a -7,5.

A partir destas informações, pode-se concluir que
15 um complexo de fosfato de mono-tocoferila e N-lauril imino dipropionato foi formado e corresponde ao pico a -2,9 ppm.

Espectrometria de massa de eletroaspersão

O produto complexo foi analisado então pela
espectrometria de massa de eletroaspersão em um espectrômetro
20 Micromass Platform II ao se utilizar uma voltagem de aceleração de 40V. O espectro apresentou picos a 328 para o N-lauril imino dipropionato, 509 para o complexo de fosfato do mono-tocoferila, 838 para o fosfato de mono-tocoferila e N-lauril imino dipropionato e 922 para o fosfato de di-
25 tocoferila.

O complexo de fosfato de mono-tocoferila e N-lauril
imino dipropionato sobreviveu ao campo de aceleração intenso.
Um sal típico se dissociaria em tal campo de elétrons, e
portanto é evidente que o complexo de fosfato de mono-
30 tocoferila e N-lauril imino dipropionato não é um sal típico.

Osmometria

Um osmômetro de pressão de vapor foi utilizado para investigar a dissociação do complexo de fosfato de alfa-

tocoferila dissódico e N-lauril imino dipropionato mediante a comparação da redução da temperatura de equilíbrio para se obter uma pressão parcial idêntica de vapor d'água em torno de uma gota de água pura versus várias soluções como uma
5 indicação dos moles relativos do soluto. O instrumento não resulta na temperatura absoluta, mas ao invés disso fornece uma escala arbitrária que está diretamente relacionada com o cloreto de sódio como um soluto, e desse modo para o cloreto de sódio 0,1M o rendimento era um efeito de 29 unidades.

10 O N-lauril imino dipropionato sozinho resulta em três íons, e a 0,05M o efeito era de 38 unidades. Se o complexo fosse dissociado imediatamente, então poder-se-ia esperar que fosfato de tocoferila adicional aumentasse o efeito na razão de 3:5 mediante a adição do grupo amino
15 carregado como um cátion e um ânion de fosfato de tocoferila hidrogenado. Entretanto, a adição de 0,05M de fosfato de tocoferila ao N-lauril imino dipropionato 0,05M resultou em uma solução com 36 unidades.

Este resultado demonstra que o complexo não é
20 ionizado na água, e conseqüentemente o complexo não era um sal típico no qual as ligações iônicas são rompidas imediatamente por solventes de elevada constante dielétrica tais como a água. O comportamento do complexo assemelha-se ao ferricianeto de potássio onde o íon de ferricianeto não é
25 considerado como um sal porque a ligação ferro-cianeto não é rompida pela água como um solvente, e tais íons são chamados complexos.

Exemplo 21

Fosfato de tocoferila dissódico (1,3 g) foi
30 dissolvido em 2 ml de água. Cloridreto de arginina (0,5 g) foi adicionado, e a mistura foi misturada intimamente durante uma hora. A mistura aumentou em viscosidade até ser formado um gel, indicando que uma reação tinha ocorrido.

O produto complexo foi analisado então pela espectrometria de massa de eletrosapersão em um espectrômetro Micromass Platform II ao se utilizar uma voltagem de aceleração de 40V. O espectro apresentou picos a 510
5 (fosfato de tocoferila) e a 683 (complexo de fosfato de tocoferila e arginina) unidades de massa. O pico 683 indica que a ligação entre a arginina e o fosfato de tocoferila sobreviveu ao campo de aceleração intenso e portanto é muito forte. Um sal típico não sobreviveria a tal campo.

10 Exemplo 22

Amoxicilina foi tratada com P_4O_{10} tal como indicado no documento PCT/AU00/00452 para preparar seus derivados de fosfato. 445,4 g (1 mole) de ácido fosfórico de amoxicilina foram dispersados em dois litros da água, e 327,6 g de
15 Deriphath foram adicionados e misturados por dez minutos para gerar o complexo. A solução foi então secada, para se obter o complexo. Foi verificado que o complexo é imediatamente solúvel em água.

Exemplo 23

20 Colírio de timolol é utilizado para diminuir a secreção aquosa do epitélio ciliar e para aliviar sintomas de glaucoma de ângulo agudo. As gotas oftálmicas estéreis contendo 2,5 mg/ml de timolol podem ser misturadas com 3 mg/ml de uma solução de hipromelose para reduzir a sensação
25 de "picada" e para melhorar a absorção do produto.

Quando 30 mg de timolol são misturados com ácido fosfórico e um excesso de ácido graxo em água estéril, é formado fosfato de timolol. Deriphath foi adicionado em uma quantidade equimolar ao fosfato de timolol e misturados por
30 dez minutos para formar um complexo, o qual é mais solúvel em água do que a solução de timolol e hipromelose.

Exemplo 24

Fosfato de ubiquinila dissódio (0,3 g) foi

dissolvido em 2 ml de água. Deriphat (0,14 g) foi dissolvido em 2 ml de água e adicionado então à mistura de fosfato de ubiquinila, e misturados intimamente durante uma hora. A mistura aumentou em viscosidade até ser formado um gel,
5 indicando que uma reação tinha ocorrido.

O produto foi analisado pela espectrometria de massa de eletroaspersão em um espectrômetro Micromass Platform II ao se utilizar uma voltagem de aceleração de 40V. O espectro apresentou picos a 945 (fosfato de ubiquinila) e a
10 1273 (complexo de fosfato de ubiquinila e N-lauril imino dipropionato). O pico de 1273 indica que a ligação entre o N-lauril imino dipropionato e o fosfato de ubiquinila sobreviveu ao intenso campo de aceleração e portanto é muito forte. Um sal típico não sobreviveria a tal campo.

15 Exemplo 25

As propriedades de penetração na pele de fosfato de tocoferila complexado e não-complexado ((sais de sódio não-complexados) foram comparadas em relação ao acetato de tocoferila.

20 Formulações de teste

Os materiais de teste foram compostos com base em tocoferol (T) misturado com 5% de ingredientes ativos, fosfato de tocoferila (TP) e difosfato de tocoferila (T2P) ou acetato de tocoferila em um veículo que consiste em 95/5 de
25 água destilada/etanol com o pH ajustado (se necessário em 6,5-7,0 com ácido cítrico ou NAOH diluído).

Complexos de fosfato de tocoferila (TPC)

O TPC utilizado foi o fosfato de tocoferila de ácido lauril-imino di-propiónico; um complexo de éster de
30 fosfato anfotérico tensoativo formado a partir de ácido lauril imino propiónico (Deriphat 160) e fosfatos de tocoferila.

Ingrediente Ativo	TPC (microgramas por dose aplicada)
fosfato de tocoferila	188
fosfato de di-tocoferila	713
tocoferol	20

A solução para o TPC era baseada em fosfatos mistos 40% ativos, uma vez que este último foi reagido/combinada a um coeficiente em peso de 60/40-anfotérico/fosfato misto (razão molar de 1,9-1). 12,5 % em peso/peso de TPC foram
 5 dissolvidos em 87,5 % em peso/peso da mistura 95/5 de 95/5 de água/etanol.

Sal dissódico de fosfatos de mono e di-tocoferila (DSS)

O DSS era similar no teor de TP e de T2P, entretanto, ao contrário de TPC, o DSS ocorreu como sais de
 10 sódio mistos. Uma pasta de 6,25 % em peso/peso de DSS a 80% em 93,75 % em peso/peso da mistura 95/5 de água/etanol foi preparada.

Ingrediente Ativo	TPC (microgramas por dose aplicada)
fosfato de tocoferila	252
fosfato de di-tocoferila	1194
tocoferol	24

Acetato de Tocoferila (TA)

O acetato de tocoferila foi obtido junto à
 15 Roche/BASF. 5,0 % peso/peso de TA foram dispersados em 95,0 % em peso/peso a mistura 95/5 de água/etanol.

Método

As formulações de teste foram avaliadas em estudos de penetração na pele humana *in vitro*. As amostras foram
 20 analisadas quanto aos fosfatos de mono- e di-tocoferila, alfa-tocoferol livre, e acetato de tocoferila, através de cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC). Os testes foram realizados pela Derm Tech Internacional (San Diego,

CA). Pele humana de cadaver foi obtida e preparada. Cada formulação foi avaliada em seções em triplicata de cada doador a uma dose topicamente aplicada de 5 $\mu\text{l}/\text{cm}^2$. As soluções de receptor foram coletadas durante 48 horas a 5 intervalos de tempo pré-selecionados. Depois de 48 horas, a superfície da pele foi lavada com álcool isopropílico, e a pele foi coletada e dividida em epiderme e derme. As seções da pele foram extraídas com álcool isopropílico. Todas as amostras coletadas foram processadas e analisadas quanto ao 10 tocoferol, acetato de tocoferila, fosfato de tocoferila e fosfato de di-tocoferila.

O equilíbrio de massa das amostras fica entre 80 e 120% da dose aplicada.

Nenhum tocoferol foi observado na solução de 15 receptor. Este poderia ser um resultado das quantidades que estão abaixo dos limites de detecção, ou degradação das várias espécies de tocoferol em outros compostos, ainda não caracterizados.

Tabela 1: Estudo da Penetração na Pele

20 Percentagem de Distribuição de Tocoferóis Recuperados Através das Amostras, % em peso/peso

DSS	T	TP	T2P
Lavagem Superficial	65,05	41,40	56,05
Epiderme	26,74	47,06	37,31
Derme	8,24	11,42	6,62
Razão Derme/Epiderme	0,31	0,24	0,18
TPC	T	TP	T2P
Lavagem Superficial	50,00	48,82	70,92
Epiderme	35,99	24,55	16,67
Derme	14,07	26,62	12,36
Razão Derme/Epiderme	0,39	1,08	0,74
TA		Acetato de Tocoferila	

Lavagem Superficial	91,48
Epiderme	7,13
Derme	1,39
Razão Derme/Epiderme	0,20

Sumário dos Resultados

(a) O T, o TP e o T2P nas formulações de DSS e TPC penetram na pele mais eficazmente do que TA.

(b) O TPC é um sistema de melhor distribuição do que o DSS conforme mostrado por uma relação de penetração mais elevada de TP na derme/epiderme.

(c) A penetração maior dos fosfatos de tocoferila de TPC é mais provavelmente o resultado das propriedades tensoativas do TPC. O TPC é mais eficaz na redução da tensão superficial na interface de líquido/pele em comparação com DSS e com TA. Este último é o mais hidrofóbico dos três materiais de teste e forma uma dispersão fraca no veículo de água/álcool.

A expressão 'que compreende' e formas da expressão 'que compreende' conforme utilizadas nesta descrição e nas reivindicações não limita a invenção reivindicada de modo a excluir quaisquer variantes ou adições.

Modificações e aperfeiçoamentos da invenção serão imediatamente aparentes aos elementos versados na técnica. Tais modificações e aperfeiçoamentos devem estar dentro do âmbito da presente invenção.

REIVINDICAÇÕES

1. COMPOSIÇÃO, caracterizada por compreender o produto da reação de:

(a) um ou mais derivados de fosfato de tocoferol; e

5 (b) um ou mais agentes de complexação selecionados do grupo que consiste de ácido dipropiônico imino N-laurila e dipropionato de beta-imino di-sódio-N-laurila.

2. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada em que a razão molar dos derivados de fosfato de tocoferol para agentes de complexação está na faixa entre 1:10 a 10:1, preferencialmente na faixa entre 1:2 a 2:1.

3. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada em que o tocoferol é alfa-tocoferol, beta-tocoferol ou gama-tocoferol.

15 4. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 3, caracterizada em que o tocoferol é alfa-tocoferol.

5. COMPOSIÇÃO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizada em que o derivado de fosfato é ácido de fosfato livre, um sal do mesmo, um éster de difosfato, éster misto, ou um composto de fosfatidila em que o oxigênio de fosfato livre forma uma ligação com um grupo alquila ou alquila substituída.

25 6. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 5, caracterizada em que o sal é um sal de sódio de fosfato de tocoferila.

7. COMPOSIÇÃO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizada em que há mais do que um derivado de fosfato de tocoferol.

8. COMPOSIÇÃO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizada em que há mais do que um derivado de fosfato de mais do que um tocoferol.

9. COMPOSIÇÃO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizada em que a composição

compreende de 0,5 a 30% em peso, preferencialmente de 1 a 20% em peso, preferencialmente de 2 a 15% em peso, e preferencialmente de 3 a 12% em peso do produto de reação com base no peso total da composição.

5 10. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 9, caracterizada em que a composição compreende de 5 a 10% em peso do produto de reação com base no peso total da composição.

10 11. COMPOSIÇÃO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizada por compreender adicionalmente um veículo.