



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 334 207**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/662** (2006.01) **A61K 31/355** (2006.01)  
**A61Q 19/08** (2006.01) **A61Q 5/00** (2006.01)  
**A61Q 1/00** (2006.01) **A61Q 11/00** (2006.01)  
**C07F 9/141** (2006.01) **A61P 17/16** (2006.01)  
**A61K 31/661** (2006.01) **A61K 31/6615** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01983308 .6**

96 Fecha de presentación : **14.11.2001**

97 Número de publicación de la solicitud: **1339413**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.09.2003**

54

Título: **Composiciones que comprenden complejos de derivados de fosfato de tocoferol.**

30

Prioridad: **14.11.2000 US 247997 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**08.03.2010**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**08.03.2010**

73

Titular/es: **Vital Health Sciences Pty. Ltd.**  
**90 William Street, Level 2**  
**Melbourne, VIC 3000, AU**

72

Inventor/es: **West, Simon, Michael;**  
**Verdicchio, Robert, J. y**  
**Kannar, David**

74

Agente: **Toro Gordillo, Ignacio María**

ES 2 334 207 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Composiciones que comprenden complejos de derivados de fosfato de tocoferol.

### 5 **Campo de la invención**

La invención se refiere a complejos de derivados de fosfato de tocoferol.

### 10 **Antecedentes de la invención**

En esta memoria descriptiva, en la que se hace referencia o se discute un documento, acto o artículo de conocimiento, esta referencia o discusión no ha de tomarse como admisión de que el documento, acto o artículo de conocimiento estaba en la fecha de prioridad:

15 (a) parte de conocimiento general común; o

(b) que se sabe que guarda relación con un intento de resolver cualquier problema que esté relacionado con esta memoria descriptiva.

20 A lo largo del pasado siglo, las relaciones cuantitativas estructura-actividad (QSAR) se han desarrollado y han predominado en programas de investigación de química médica. Los métodos QSAR generan modelos matemáticos para describir la función biológica de formulaciones farmacológicas. Derivar una descripción matemática de la actividad biológica se caracteriza por dos supuestos con respecto a la relación entre la estructura química y la potencia biológica de un compuesto. Lo primero es que puede transformarse la estructura química de un compuesto en descriptores numéricos relevantes para la actividad biológica de un compuesto. Lo segundo establece una relación cuantitativa entre estos descriptores matemáticos y la posible actividad biológica.

30 Los descriptores matemáticos son normalmente o bien fisicoquímicos, tales como pKa o coeficiente de partición, o bien subestructurales, tales como la presencia o ausencia de grupos funcionales, por ejemplo CO<sub>2</sub>R o SH, y ayudan al químico de formulación a mejorar la solubilidad del compuesto biológicamente activo.

35 Esto se reconoce para girar alrededor de estrategias fundamentales que tienen como objetivo aumentar la solubilidad y la velocidad de disolución de fármacos derivados de formas farmacéuticas. Teóricamente, estas estrategias hacen que el fármaco esté más disponible para la absorción e implican técnicas tales como la adición de co-disolventes, la manipulación en estado sólido y la modificación de profármacos.

### 40 *Lípidos como vehículos*

Varios fármacos son más solubles en lípidos en lugar de ser solubles en agua, por tanto los lípidos han sido el vehículo de elección de tales fármacos. Los lípidos se seleccionan como vehículos para fármacos basándose en su digestibilidad. La adición de co-disolventes y tensioactivos puede facilitar la digestión aumentando la solubilización dentro del intestino y la formación de quilomicrones/VLDL por los enterocitos para mejorar el transporte linfático.

50 Las formulaciones a base de lípidos, en particular sistemas de administración de fármaco autoemulsionantes (SEDDES) y sistemas de administración de fármaco automicroemulsionantes (SMEDDS) que utilizan mezclas isotrópicas de aceite de triglicérido, no tensioactivos y fármacos, han demostrado superar algunas de las barreras dando como resultado características de absorción mejoradas y perfiles plasmáticos más reproducibles de fármacos seleccionados.

55 Los SEDDES y SMEDDS pueden llenarse o bien en cápsulas de gelatina blanda o bien dura, que permiten una rápida emulsificación tras la liberación del contenido de la cápsula y la exposición a agitación suave en un medio acuoso. Tras la emulsificación, las gotas de aceite finas (< 5 μm de diámetro) salen rápidamente del estómago y promueven la amplia distribución del fármaco lipófilo por todo el tracto gastrointestinal. Esta distribución de gotas finas aumentan el área superficial para que el fármaco se divida en el intestino y debe mejorar teóricamente la absorción.

### 60 *Derivatización*

Otra estrategia para mejorar la solubilidad es derivatizar el compuesto, también conocida como formación de profármacos. Varias propiedades no deseables pueden excluir el uso de fármacos potencialmente valiosos en la práctica clínica. La derivatización se ha reconocido desde hace tiempo como un medio importante para aumentar la eficacia y la biodisponibilidad de tales fármacos. Los profármacos pueden ser de valor limitado a menos que el profármaco presente una estabilidad, solubilidad, permeabilidad adecuadas y capacidad para revertir al compuesto original una vez se ha absorbido en la circulación sistémica.

Por ejemplo, un intento temprano de dirigir este problema implicó la formación de enlaces covalentes con azúcares y polialcoholes. Sin embargo, se crearon problemas adicionales ya que el sustituyente adicional debe eliminarse entonces antes de que se genere la actividad del fármaco. Por ejemplo, el polietilenglicol succinato de tocoferol (TPGS) está vendiéndose como derivado soluble en agua de  $\alpha$ -tocoferol. Existen indicios de que este derivado se absorbe incluso cuando la secreción de bilis está dañada. Sin embargo, el asunto de la hidrólisis del enlace éster al succinato y el metabolismo del polietilenglicol 1000 resultante no parece haberse tratado. No se ha establecido si y cuándo se hidroliza el grupo éster. Si el grupo éster no se hidroliza entonces el tocoferol no se libera y no puede actuar en el organismo. Si el éster se hidroliza entonces el siguiente asunto es si el organismo puede metabolizar el subproducto polietilenglicol y eliminarlo. Si el organismo no puede metabolizar el subproducto entonces podría existir una acumulación de subproducto lo que conduce a efectos secundarios. El producto TPGS también es inconveniente y difícil de utilizar clínicamente.

#### *Limitaciones de estrategias actuales de solubilización de fármacos*

Actualmente, QSAR sigue siendo una herramienta útil para ayudar a descubrir, cuantificar y evaluar las posibles actividades biológicas. Sin embargo, QSAR ha recibido críticas por no poder generar de manera eficaz descriptores para las características tridimensionales, tales como la hidrofobicidad y algunos efectos electrónicos de interacción de fármacos incluyendo enlaces de hidrógeno. También se sabe que QSAR es inadecuada con respecto a la descripción de diversos procesos biológicos incluyendo la absorción gastrointestinal, la distribución, el metabolismo y la excreción.

El desarrollo de estrategias de formulación con lípidos también ha sido útil, pero sólo basándose en el supuesto de que los compuestos biológicamente activos importantes se absorben de manera pasiva y que proporcionar un gradiente de disolución mejorará la absorción. Este supuesto tiene imperfecciones y no tiene en cuenta la posibilidad de la absorción activa. Por tanto esta estrategia de administración sigue siendo limitada y no puede tener en cuenta el hecho de que incluso tras la formulación óptima, es superior la absorción de nutrientes poco solubles a partir de alimentos.

Aunque se sabe que la derivatización de éster y la solubilización en SEDDS mejoran el transporte linfático mediante el concepto de formación de quilomicrones artificiales lipídicos pequeños, los métodos son ineficaces y probablemente más importantes para permitir el metabolismo, en lugar de aumentar el transporte de microestructuras lipídicas intactas que pueden reconocerse por proteínas de transferencia. Por tanto, el uso de estrategias de formulación históricas alternativas puede incluso restringir la utilidad clínica de  $\alpha$ -tocoferol y dar como resultado una eficacia reducida.

#### *Ejemplos de las limitaciones de enfoques de formulación QSAR*

Tocoferol (vitamina E) es una vitamina soluble en lípidos, que se absorbe mal y químicamente inestable debido a la oxidación del grupo fenólico. La mayor parte del tocoferol natural se extrae actualmente de destilado de aceite de soja y se presenta como ésteres sustituidos simples (derivados o bien de succinato o bien de acetato). Aunque esto se asume principalmente para evitar la oxidación del grupo fenólico y potenciar la estabilidad, también se piensa en la derivatización para mejorar el transporte linfático. Han habido diversos intentos para potenciar el transporte linfático de acetato de  $\alpha$ -tocoferol por medio de enfoques de formulación con lípidos. Sin embargo, a pesar de alguna mejora, el grado de absorción del éster de  $\alpha$ -tocoferol tras la administración del suplemento oral todavía es malo y está sujeto a una gran variación entre pacientes. Por el contrario, la ingesta en la dieta de vitamina E puede dar como resultado un aumento rápido y paralelo del contenido de  $\alpha$ -tocoferol en plasma sanguíneo y eritrocitos.

Otros fármacos y nutrientes también están sujetos a propiedades de absorción mala y variable siguiendo las actuales estrategias de formulación oral, que incluyen fenitoína, vitamina A y CoQ<sub>10</sub>, lo que sugiere que los factores fisicoquímicos distintos de la dispersión, digestión y solubilización controlan su biodisponibilidad.

#### *Transporte*

Actualmente, ha pasado a ser evidente que la absorción a través de las membranas biológicas de algunos compuestos farmacológicamente activos, por ejemplo fármacos y nutrientes (vitamina E, ubiquinona, etc.) y compuestos importantes de manera endógena tales como fosfolípidos, puede ser el factor limitante de la biodisponibilidad. Tal como se sugiere, tales procesos biológicos son difíciles de describir matemáticamente ya que con frecuencia son multidimensionales. Por tanto se propone que la captación gastrointestinal y el transporte de muchos compuestos biológicamente activos dependen de otros mecanismos de transporte.

Estudios han demostrado que el fosfato de  $\alpha$ -tocoferol es un antioxidante eficaz y puede prevenir el daño oxidativo inducido por la hipoxantina/xantina oxidasa. El fosfato de  $\alpha$ -tocoferol es más soluble en agua que el tocoferol o sus ésteres de succinato. Estos estudios indican que el fosfato de  $\alpha$ -tocoferol no sólo mejora la formación de quilomicrones sino también mejora la penetración por los tejidos.

## ES 2 334 207 T3

Por tanto, la técnica de administración de fármacos eficaz requiere que el fármaco no sólo sea soluble en el medio biológico acuoso sino en una forma importante para permitir el transporte de o bien moléculas de fármaco individuales o bien agregados muy pequeños de moléculas de fármaco. Este objetivo puede ser difícil de realizar con fármacos que son solubles en lípidos y no solubles en agua de manera significativa. Tales moléculas de fármaco tienen regiones hidrófobas que forman grandes agregados en el medio rico en agua de alta constante dieléctrica donde se produce el transporte. Como resultado, se han realizado investigaciones para descubrir un sistema de administración de fármaco que aumenta la solubilidad en agua de los fármacos.

La solicitud de patente internacional número PCT/AU00/00452 (WO 00/69865) enseña la formación de alcoholes de complejos fosforilados en condiciones que conservan los alcoholes de complejos. Estos alcoholes de complejos incluyen hormonas, fitosteroles, tocoferoles (cromanos), vitamina K1 y otras vitaminas solubles en aceite y suplementos de la dieta así como compuestos farmacológicos tales como amoxicilina. Estos alcoholes de complejos fosforilados son más solubles en agua que los propios alcoholes de complejos, pero es deseable lograr un nivel aún superior de biodisponibilidad.

En resumen, la administración eficaz de compuestos poco solubles en agua no sólo debería proporcionar la administración a la pared intestinal sino que también promover el transporte a través de la misma. Existe una necesidad de un sistema de administración de fármaco que comprenda estos conceptos.

El documento EP 798 305 A1 da a conocer formulaciones cosméticas que comprenden fosfato de tocoferilo sumamente purificado con una baja cantidad del difosfato de bistoferilo, teniendo una estabilidad mejorada a pH neutro. Las composiciones se formulan con tensioactivos anfóteros o catiónicos. Los documentos US 5.387.579 y JP 9 309 813 A dan a conocer composiciones dermatológicas que comprenden fosfatos de tocoferol formulados con lecitina como emulsionante.

### *Tocoferol*

La vitamina E (tocoferol) es una parte esencial de la dinámica de la piel y se conoce por ser muy importante para la salud de la piel, manifestándose la carencia como una piel delicada escamosa, cornificada, epidermis gruesa, escamación, lesiones, infección crónica, inflamación y eritema. La vitamina E es el principal agente soluble en lípidos que se produce de manera natural que protege la piel frente al estrés, y es el principal agente soluble en lípidos que protege los lípidos de la membrana celular frente a la peroxidación.

La piel está sujeta a estrés constante debido a la exposición de elementos cotidianos (sol, viento y agua). Como resultado, es común para muchos productos cosméticos tales como lociones, cremas hidratantes, champú y acondicionadores contener vitamina E para ayudar a mantener la piel sana y/o mitigar y/o prevenir el daño del cabello y la piel que resulta de la radiación ultravioleta y otros radicales libres producidos medioambientalmente. Con el fin de ayudar a mantener la piel sana, es necesario que la vitamina E alcance la zona objetivo de la dermis. El método más directo para lograr este objetivo es aplicar una formulación tópica a la zona afectada. Sin embargo, la aplicación tópica de vitamina E a la piel usando formulaciones actuales tiene un éxito variable debido a la capacidad de la piel de levantar una barrera impenetrable para muchos elementos externos. Es crítico proporcionar la penetración de la vitamina E a través de la epidermis hacia la dermis.

Se cree que las formulaciones tópicas que usan acetato de tocoferol no han podido administrar tocoferol adecuado más allá de las capas de la epidermis, y por tanto proporcionan poco beneficio. Puesto que el acetato de tocoferilo es un material lipídico que requiere una formulación con una emulsión de aceite-en-agua, la absorción a partir de una formulación de este tipo es inferior a la óptima.

Los formuladores cosméticos están empezando a usar también las sales más bioactivas de fosfato de tocoferilo. El producto producido mediante procedimientos de fosforilación conocidos es una mezcla de fosfato de monotocoferilo (TP), fosfato de ditocoferilo (T2P), difosfato de monotocoferilo (TP2) y pirofosfato de ditocoferilo (T2P2). TP es el producto deseado de los procedimientos de fosforilación conocidos ya que es hidrófilo. También se forma algo de tocoferol que no ha reaccionado (T) cuando se hidrolizan T2P, TP2 y T2P2 para producir más del componente hidrófilo deseado TP.

Antes de que la mezcla pueda usarse en aplicaciones cosméticas, debe aumentarse la solubilidad en agua. T2P tiene poca solubilidad en agua y por tanto se elimina o se modifica en la técnica anterior. Esto requiere tiempo, es costoso y, a menos que se elija un disolvente adecuado, puede dar como resultado residuos de disolvente no deseables.

### *Propiedades de formulación*

Los productos cosméticos también deben ser estéticos y agradables para su uso. Naturalmente, los productos deben ser compatibles con los ojos, la piel y la mucosa oral y tener un perfil de toxicidad global apropiado para la aplicación tópica: las aplicaciones que se diseñan para el cuidado de labios y/o la mucosa oral también deben ser de un sabor aceptable. Si los fosfatos de tocoferilo van a usarse como fuente de vitamina E en productos espumantes y limpiadores, entonces se necesita eliminar o modificar las sustancias hidrófobas para mitigar sus propiedades de eliminación de

espuma. Los consumidores han empezado a preferir cremas, lociones y vehículos de gel transparentes para su uso sobre la piel y el cabello, particularmente para el cuidado de lactantes, ya que esto es un símbolo de pureza y suavidad. Los fosfatos de tocoferilo actuales no pueden usarse en tales productos transparentes ya que tienen solubilidad en agua limitada y forman emulsiones opacas.

5

Finalmente, las lociones y cremas opacas preparadas con mezclas de fosfato de tocoferilo actuales tienen problemas de estabilidad considerables a temperaturas elevadas y temperaturas por debajo de la congelación debido a la solubilidad en agua limitada de los fosfatos de tocoferilo.

10

Por tanto existe una necesidad de un sistema de administración de fármaco que proporciona una biodisponibilidad mejorada y/o propiedades de formulación mejoradas.

### Sumario de la invención

15

En esta memoria descriptiva, la expresión “agente activo hidroxilado” se refiere a tocoferol que tiene grupos hidroxilo que pueden fosforilarse y (en la forma no fosforilada) tiene una actividad deseada.

20

El agente activo hidroxilado puede administrarse a través de presentaciones orales, tópicas, de inhalación, oftálmicas, intravenosas, enterales, parenterales u otras apropiadas incluyendo las utilizadas comercialmente. La presente invención se refiere al descubrimiento de que el producto de reacción de uno o más derivados de fosfato de tocoferol y un agente complejante específico tiene propiedades útiles.

25

Según la invención se proporciona una composición que comprende el producto de reacción de:

- (a) uno o más derivados de fosfato de tocoferol y
- (b) uno o más agentes complejantes seleccionados del grupo que consiste en arginina y aminas sustituidas de fórmula:

30



35

en la que  $R^1$  se selecciona del grupo que consiste en  $R^4$  y  $R^4CO$ , siendo  $R^4$  radicales alquilo mixto de cadena lineal o ramificada de desde  $C_6$  hasta  $C_{22}$ ;

40

$R^2$  y  $R^3$  son o bien ambos  $R^5$  o bien uno  $R^5$  y uno H, eligiéndose  $R^5$  del grupo que consiste en  $-CH_2C(O)OX$ ,  $-CH_2CH(OH)CH_2SO_3X$ ,  $-CH_2CH(OH)CH_2OPO_3X$ ,  $-CH_2CH_2C(O)OX$ ,  $-CH_2CH_2CH(OH)CH_2SO_3X$  o  $-CH_2CH_2CH(OH)CH_2OPO_3X$  y X es H, Na, K o alcanolamina; o

en la que cuando  $R^1$  es  $R^4CO$  entonces  $R^2$  es  $(CH_3)$  y  $R^3$  es  $-(CH_2CH_2)N(C_2H_4OH)-CH_2CH_2OPO_3Na$  o  $R^2$  y  $R^3$  son ambos  $-(CH_2CH_2)N(C_2H_4OH)CH_2COOH$ .

45

Preferiblemente, la razón molar de derivados de fosfato de tocoferol con respecto a agentes complejantes está en el intervalo de desde 1:10 hasta 10:1. Preferiblemente, la razón molar de derivados de fosfato de tocoferol con respecto a agentes complejantes está en el intervalo de desde 1:2 hasta 2:1. Un experto en la técnica entenderá que la composición resultante será una mezcla de derivados de fosfato complejados y no complejados de tocoferol dependiendo de la cantidad de agente complejante usado.

50

En una realización preferida, se proporciona una formulación terapéutica que comprende (i) el producto de reacción de (a) y (b); y (ii) un vehículo aceptable.

55

Según un segundo aspecto de la invención, se proporciona un método para mejorar la biodisponibilidad de tocoferol que comprende la etapa de hacer reaccionar:

- (a) uno o más derivados de fosfato de tocoferol con  $< >$
- (b) uno o más agentes complejantes tal como se definieron anteriormente.

60

Preferiblemente, hay una etapa adicional de añadir un vehículo aceptable.

También se proporciona el uso de la composición según la invención como producto cosmético.

65

Los agentes complejantes aumentan la región hidrófila sobre el agente activo hidroxilado tocoferol hasta una que es de carga electrónica relativamente alta y atractiva para las moléculas de agua (más soluble en agua) que puede hacer que los complejos resultantes estén más biodisponibles que el agente activo hidroxilado original. Esto se debe posiblemente a la administración de un complejo en la proximidad de la pared intestinal en una forma derivada que puede dar como resultado el transporte eficaz y la mayor penetración por los tejidos. Además, los nuevos complejos se

disocian débilmente por el agua para dar de nuevo los componentes originales del complejo liberando de ese modo el fármaco, y el proceso no requiere la acción enzimática o ninguna otra reacción para liberar el agente activo hidroxilado. La complejación actúa convirtiendo los lípidos en tensioactivos lo que permite una mejor emulsificación del compuesto activo. Existen varias situaciones en las que la complejación puede ser valiosa en la industria farmacológica. La complejación puede permitir la conversión de algunas formulaciones únicas inyectables en productos disponibles por vía oral mejorando la solubilidad. La complejación también puede reducir el tiempo de inyección, aumentar la previsibilidad de la biodisponibilidad y permitir el desarrollo adicional de compuestos cuya baja biodisponibilidad ha limitado anteriormente su uso clínico.

Se ha encontrado que pueden formarse complejos de fosfatos de tocoferilo que son más solubles en agua que los fosfatos de tocoferilo originales. Además, no es necesario eliminar ningún T2P antes de formar estos complejos. Ya que estos complejos de fosfato de tocoferilo son más hidrófilos, son útiles para formulaciones cosméticas. El tocoferol fosforilado complejoado con una amina terciaria actúa tanto como un tensioactivo como una fuente activa de vitamina E, logrando biodisponibilidad superior alcanzando rápidamente la CMC que limita la velocidad debido a su solubilidad en agua superior o capacidad de formar mejores emulsiones y finalmente quilomicrones si se usa en una formulación oral o inyectable.

### Descripción detallada

Las siguientes expresiones se usan a lo largo de la memoria descriptiva y pretenden tener los siguientes significados:

La expresión “agente de transferencia de electrones” se usa en el presente documento para referirse a las clases de agentes activos hidroxilados que (en la forma no fosforilada) pueden aceptar un electrón para generar un radical molecular relativamente estable o aceptar dos electrones para permitir que el compuesto participe en un sistema redox reversible. El agente de transferencia de electrones que puede estar fosforilado es tocoferol incluyendo alfa, beta y gamma-tocoferol.

La expresión “cantidad eficaz” se usa en el presente documento para referirse a una cantidad que alcanza el sitio objetivo en el ser humano o animal en una cantidad que es eficaz de manera perceptible en la reducción de uno o más síntomas.

La expresión “vehículo aceptable” se usa en el presente documento para referirse a un vehículo considerado por los expertos en las técnicas farmacológicas, alimentarias o cosméticas que es no tóxico cuando se usa para tratar seres humanos, animales o plantas en formulaciones parenterales o enterales. Por ejemplo, las composiciones que pueden ingerirse incluyen fosfolípidos tales como lecitina, cefalinas y compuestos relacionados.

Los “derivados de fosfato de agentes activos hidroxilados” comprenden compuestos unidos covalentemente por medio de un oxígeno al átomo de fósforo de un grupo fosfato. El átomo de oxígeno se deriva normalmente de un grupo hidroxilo en los agentes de transferencia de electrones (es decir tocoferol). El derivado de fosfato puede existir en forma de un ácido de fosfato libre, una sal del mismo, un éster de difosfato incluyendo de ese modo dos moléculas de agente de transferencia de electrones, un éster mixto incluyendo dos compuestos diferentes seleccionados de agentes de transferencia de electrones, un compuesto de fosfatidilo en el que el oxígeno de fosfato libre forma un enlace con un grupo alquilo o alquilo sustituido. Por ejemplo, el fosfato de tocoferilo puede proporcionarse mezclado con fosfato de ascorbilo o como fosfato de ascorbilo/tocoferilo. De manera similar, el fosfato de tocoferilo podría combinarse con fosfatos de retinilo y/o fosfatos de ascorbilo. La fosforilación puede realizarse mediante cualquier método adecuado. Preferiblemente, el grupo hidroxilo en el agente activo hidroxilado tocoferol, se fosforila usando  $P_4O_{10}$  según el método dado a conocer en la solicitud de patente internacional número PCT/AU00/00452. Derivados de difosfato en exceso pueden hidrolizarse usando métodos conocidos para los expertos en la técnica.

Los agentes complejantes se definieron anteriormente. Un agente complejante preferido es N-lauril-imino-dipropionato. Se usa arginina cuando se necesita que la composición pueda ingerirse.

Los agentes complejantes de amina sustituida son tensioactivos anfóteros. Los tensioactivos anfóteros pueden ser tensioactivos anfólicos, es decir, pueden mostrar un punto isoeléctrico pronunciado dentro de un intervalo de pH específico; o tensioactivos zwitteriónicos, es decir, son catiónicos a lo largo de todo el intervalo de pH y no muestran normalmente un punto isoeléctrico pronunciado. Las aminas sustituidas son aquellas según la siguiente fórmula:



en la que  $R^1$  se elige del grupo que comprende  $R^4$  o  $R^4CO$ , siendo  $R^4$  radicales alquilo mixto de cadena lineal o ramificada de desde C6 hasta C22.

$R^2$  y  $R^3$  son o bien ambos  $R^5$  o bien uno  $R^5$  y uno H, eligiéndose  $R^5$  del grupo que comprende  $-CH_2O(O)OX$ ,  $-CH_2CH(OH)CH_2SO_3X$ ,  $-CH_2CH(OH)CH_2OPO_3X$ ,  $-CH_2CH_2CO(O)X$ ,  $CH_2CH_2CH(OH)CH_2SO_3X$  o  $-CH_2CH_2CH(OH)CH_2OPO_3X$  y X es H, Na, K o alcanolamina.

## ES 2 334 207 T3

Además, cuando  $R^1$  es  $R^4CO$  entonces  $R^2$  puede ser  $(CH_3)$  y  $R^3$  puede ser  $-(CH_2CH_2)N(C_2H_4OH)-CH_2CH_2OPO_3Na$  o  $R^2$  y  $R^3$  juntos pueden ser  $-N(CH_2)_2N(C_2H_4OH)CH_2COOH$ .

5 Ejemplos comerciales son DERIPHAT vendido por Henkel/Cognis, DEHYTON vendido por Henkel/Cognis, TEGOBETAINE vendido por y Goldschmidt y MIRANOL vendido por Rhone Poulenc.

Estos complejos pueden formarse mediante la reacción de uno o más derivados de fosfato de uno o más agentes activos hidroxilados y el uno o más agentes complejantes. Los complejos de derivados de fosfato de agentes activos hidroxilados pueden prepararse mediante neutralización del éster del ácido fosfórico libre directamente durante la fabricación como material de partida adecuado para mezclar o combinar *in situ* las sales de sodio fijadas con los agentes complejantes durante el procedimiento de formulación cosmética terminada.

10 Las formulaciones según la presente invención pueden contener desde aproximadamente el 0,5 hasta aproximadamente el 30 por ciento en peso de complejos de derivado de fosfato de tocoferilo, preferiblemente desde aproximadamente el 1 hasta aproximadamente el 20 por ciento en peso, más preferiblemente de aproximadamente el 2 a aproximadamente el 15 por ciento en peso, y los más preferiblemente de aproximadamente el 3 a aproximadamente el 12 por ciento en peso, basándose en el peso total de la composición. La cantidad más preferida de complejos de derivado de fosfato de tocoferilo es de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 10% en peso.

20 El producto de fosfato de tocoferilo producido por procedimientos de fosforilación conocidos es una mezcla de fosfatos de monotocoferilo (TP); fosfato de ditocoferilo (T2P), difosfato de monotocoferilo (TP2) y pirofosfato de ditocoferilo (T2P2). El resultado preferido es normalmente una mezcla de aproximadamente 70/30 de TP con respecto a T2P, sin embargo esto da como resultado la solubilidad en agua limitada. Antes de que pueda usarse la mezcla en una aplicación cosmética, la solubilidad en agua debe aumentarse formando complejos según la invención.

30 Los consumidores han empezado a preferir cremas, lociones y vehículos de gel transparentes para su uso en la piel y el cabello, particularmente para el cuidado de lactantes, ya que esto es un símbolo de pureza y suavidad. Los fosfatos de tocoferilo disponibles antes de los presentes desarrollos no podrían usarse en tales productos transparentes ya que tienen solubilidad en agua limitada y forman emulsiones opacas. Finalmente, las lociones y cremas opacas preparadas con tales mezclas de fosfato de tocoferilo anteriores tienen problemas de estabilidad considerables a temperaturas elevadas y temperaturas por debajo de la congelación debido a la solubilidad en agua limitada de los fosfatos de tocoferilo.

35 Los complejos de derivado de fosfato de tocoferilo son solubles en agua y por tanto potencian la incorporación de tocoferol en fármacos a base de agua y formulaciones cosméticas. La solubilidad en agua de los complejos también aumenta la estabilidad de las formulaciones a lo largo de un amplio intervalo de temperaturas y permite la fabricación de disoluciones claras o transparentes. También se ha encontrado que los complejos tienen un aumento de la actividad superficial y muestran buenas propiedades de formación de espuma. Esto hace que el complejo sea útil para obtener productos cosméticos tales como agentes de limpieza y champú. Los complejos proporcionan productos cosméticos estables, que son aceptables por los consumidores mientras que minimizan los problemas con las actuales formulaciones de tocoferol.

45 Los complejos de derivado de fosfato de tocoferilo pueden usarse en diversos productos incluyendo barras antitranspirantes, barras desodorantes, filtros solares, limpiadores faciales, desmaquilladores, pomadas capilares, geles faciales, cremas hidratantes aceite-en-agua, lociones, acondicionadores, champús, champús acondicionadores, pasta de dientes y geles de baño espumantes.

50 La formulación de la invención también puede administrarse en cualquier sistema de administración de fármaco adecuado aplicado a la dermis incluyendo parches, geles, preparaciones de liberación lenta, emplastos, aerosoles y otros sistemas de liberación sostenida o retardada diseñados para alterar la cinética de absorción.

55 Un experto en la técnica conocerá qué componentes pueden usarse como vehículo aceptable para las composiciones de la presente invención. Estos incluirán excipientes tales como disolventes, tensioactivos, emolientes, conservantes, colorantes, fragancias y similares.

60 También se proporciona un método para aumentar la solubilidad en agua y/o las propiedades detergentes de derivados de fosfato de tocoferilo que comprende la etapa de hacer reaccionar el tocoferol fosforilado con uno o más agentes complejantes tal como se definió anteriormente.

### Ejemplos

65 La invención se explicará ahora adicionalmente y se ilustrará en referencia a los siguientes ejemplos no limitativos.

## ES 2 334 207 T3

Se usaron los siguientes componentes en los ejemplos.

5	Brij 72	POE 2 estearil éter de Unichema Americas
10	Brij 721	POE 21 estearil éter de ICI o Uniqema Americas
15	Carbopol 934 al 25%	De BF Goodrich
20	Cetiol LC	De Henkel/Cognis
25	Cetiol V	De Henkel/Cognis
30	Cetiol 3600	De Henkel/Cognis
35	Ácido cítrico	De Henkel/Cognis
40	Cocamida mea	De Croda
45	Cocamidopropilbetaína	Formulación comercial al 35% denominada Velvetex BA 35 de
50	Dehyquart F	Acondicionador catiónico de Henkel/Cognis
55	Deriphath 160	Un polvo no aglomerado al 97% de lauril-imino-dipionato de Henkel/Cognis
60	N-lauril-beta-imino-dipropionato de disodio	De Henkel/Cognis
65	Drakeol 9	Aceite mineral LT de Penreco
	Emerest 132	Ácido esteárico de Cognis
	Emerest 2400	De Henkel/Cognis
	Emerest 2314	De Henkel/Cognis.
	Emulgin B2	De Henkel/Cognis
	Germaben II	Conservante de Sutton Labs
	Glicerina	De Henkel/Cognis
	Isostearil-imidazolina	Miranol BM de Rhone Poulenc
	Kathon CG	De Rohm & Haas
	Lanette O	De Henkel/Cognis
	Lauramida mea	Formulación comercial al 100% denominada Standamide mea de Henkel/Cognis
	TiO <sub>2</sub> microfino	De Tayca Corp

## ES 2 334 207 T3

	Ceras mixtas	Carnauba, parafina, cera de abeja de Croda
5	Natrasol 250 HHR	De Hercules
	Aceites emolientes	De Croda
10	Pelemol PDD	Dicaprato/dicaprilato de propilenglicol de Phoenix
	Esencia de menta	De Firmenich
15	P <sub>4</sub> O <sub>10</sub>	De China
	Óxido de hierro rojo	De Warner Jenkinson
20	Siliconas	Polímeros de polidimetilsiloxano de Dow Corning
	Lauril-2-eter-sulfato de sodio	Formulación comercial al 50% denominada Standapol ES 250 de Henkel/Cognis
25	Lauril-3-eter-sulfato de sodio	De Henkel/Cognis
30	Alcohol estearílico	De Croda
	Tocoferol	De Hoffmann La Roche
35	Trietanolamina	De Henkel/Cognis

### 40 Ejemplo 1

Se preparan complejos de fosfatos de tocoferilo con tensioactivo anfólico (complejo A).

45 Se trató el tocoferol con P<sub>4</sub>O<sub>10</sub> tal como se expone en el documento PCT/AU00/00452 seguido de hidrólisis de T<sub>2</sub>P<sub>2</sub>. Se hizo reaccionar la mezcla resultante de fosfato de tocoferilo con una cantidad equimolar de N-lauril-beta-imino-dipropionato de disodio. Se ajustó el contenido en agua para formar una suspensión viscosa de aproximadamente el 30-70% p/p de sólidos totales. Se ajustó el pH X a 6,0-6,5 usando o bien ácido cítrico o bien tensioactivo beta-imino adicional. La suspensión puede secarse hasta la concentración de agente activo deseada como suspensión o como polvo por medio de cualquier procedimiento de secado convencional, por ejemplo, secado en bandejas en estufa y puede molerse por medio de un molino fitzmill hasta el tamaño de partícula deseado. El producto terminado era un 50 polvo no aglomerado de blanco a color hueso o una suspensión acuosa, cualquiera de los cuales podía dispersarse en agua.

### 55 Ejemplo 2

Se prepararon complejos de fosfatos de tocoferilo con un tensioactivo zwitteriónico a partir de sales de sodio de fosfatos de tocoferilo (complejo B). Se sometieron a prueba las sales de sodio de fosfato de tocoferilo, el tensioactivo zwitteriónico y el complejo B para detectar las propiedades de formación de espuma usando la prueba de espuma manual.

#### Parte A

#### 65 *Preparación de sales de sodio de fosfatos de tocoferilo*

Se trató el tocoferol con P<sub>4</sub>O<sub>10</sub> tal como se expone en el documento PCT/AU00/00452 seguido de hidrólisis de T<sub>2</sub>P<sub>2</sub>. Tras la hidrólisis, se neutralizaron los fosfatos de tocoferilo hasta obtener las sales de mono y disodio. El pro-

## ES 2 334 207 T3

ducto resultante era una pasta de color tostado viscosa con un color Gardner de aproximadamente 8-10 y un pH de 8,0-8,5.

Una disolución acuosa al 2% p/p de esta pasta formó una emulsión con un tamaño de partícula de al menos 10 micras (lechosa), que producía poca espuma o no producía espuma según las pruebas de formación de espuma manual. La emulsión era inestable tras dos días a 50°C y tras una semana a temperatura ambiente.

### Parte B

#### Preparación de complejo B

Se mezclaron cuarenta partes de la pasta de fosfatos de tocoferilo formada en la parte A con 60 partes de cocamidopropilbetaína que contenía suficiente agua para formar una suspensión al 40% p/p usando una mezcladora Waring. La razón en peso de betaína con respecto a fosfato de tocoferilo era de 1,5:1. Se ajustó el pH a 6,0-6,5 usando ácido cítrico.

Una disolución de agente activo al 5% que contenía fosfato de tocoferilo al 40% (equivalente a la disolución al 2% p/p preparada en la parte A) formó una disolución translúcida con partículas inferiores a 2 micras, que producía espuma abundante por medio de las pruebas de formación de espuma manual. Esta espuma era más densa que la espuma producida por o bien la cocamidopropilbetaína o bien los fosfatos de tocoferilo de la parte A solos. Las pruebas de formación de espuma manual mostraron que una cantidad residual del producto proporcionaba una sensación táctil a la piel (un indicio de adherencia a la piel y fibra de queratina).

#### Propiedades

Aspecto	una emulsión translúcida
pH tal cual	6,0-6,5
Espuma	Espuma abundante
Estabilidad a 50°C	Estable y transparente al menos una semana

### Ejemplo 3

En este ejemplo, se combinaron en seco los complejos. Ciertos complejos también pueden secarse en seco antes o bien de formar la suspensión o bien de mezclarse *in situ*.

Se molieron cuarenta partes de sales de sodio mixtas de fosfatos de tocoferilo hasta obtener un polvo por medio de liofilización y se mezclaron en una mezcladora Waring con sesenta partes de Deriphath 160 (un polvo no aglomerado al 97%) durante veinte minutos para formar un polvo no aglomerado homogéneo que consistía en complejos de lauril-imino-dipropionato de disodio-fosfato de tocoferilo.

### Ejemplo 4

En este ejemplo, se formuló un gel de baño y para las manos usando el complejo A del ejemplo 1.

Se calentaron las sales de fosfato de tocoferilo con agua hasta transparencia y homogeneidad. Se añadió laurilsulfato de amonio y se mezcló hasta transparencia. Se añadió *cocamida Mea* y se ajustó el pH a de 5,5 a 6,0 con ácido cítrico. Se enfrió la disolución hasta 35°C y se añadió Kathon CG y se mezcló durante diez minutos. Se añadió agua desionizada para completar el producto terminado hasta 100 partes en total. Se añadió cloruro de sodio para ajustar la viscosidad hasta 4000-5000 centipoises a 25°C.

## ES 2 334 207 T3

Componente	% p/p
Complejo A del ejemplo 1	10
Laurilsulfato de amonio al 30%	40
Cocamida mea	2
Kathon cg	0,05
NaCl, ácido cítrico, agua desionizada	c.s. hasta el 100%
Propiedades	
Viscosidad a 25°C	4000-5000
pH tal cual	de 5,5 a 6,0

### Ejemplo 5

Se formuló un gel de ducha espumante para la piel/el cabello para deportes y eliminación del cloro usando el complejo B del ejemplo 2.

Se mezclaron quince partes del complejo B al 40% del ejemplo 2 con cincuenta partes de agua y se calentaron hasta 50°C y se mezclaron hasta transparencia y homogeneidad. Se añadieron treinta partes de lauril-3-eter-sulfato de sodio activo al 30% y se mezclaron hasta que la disolución fue transparente y homogénea. Se añadieron tres partes de *cocamida mea* y se ajustó el pH a 6-6,5 con ácido láctico seguido de enfriamiento hasta 3,5°C. Se añadieron 0,1 partes de conservante kathon cg 0.2 seguido de agua desionizada hasta el 100% en total para dar la siguiente fórmula:

Componente, % p/p	
Complejo B del ejemplo 2 (40%)	15
Lauril-3-eter-sulfato de sodio	35
Cocamida mea	3
Conservante, color, fragancia, agua desionizada	c.s. hasta el 100%
Propiedades	
Viscosidad	25.000 cps
pH tal cual a 25°C	6,0-6,5

El complejo también puede prepararse *in situ* mientras se mezcla el producto cosmético terminado.

### Ejemplo 6

Se preparó un gel de ducha y un champú para deportes con la formación *in situ* de los complejos de fosfato de tocoferilo.

Se calentaron sesenta partes de agua desionizada hasta 60-70°C seguido de la adición de siete partes de cocamido-propilbetaína al 35% y se mezclaron hasta transparencia. Se añadieron dos partes de sales de sodio mixtas de fosfato de tocoferilo y se mezclaron hasta transparencia y homogeneidad. Se añadieron veinticinco partes de lauril-2-eter-sulfato de sodio al 50% y se mezclaron hasta que la disolución fue transparente. Se añadieron tres partes de *cocamida mea* y

## ES 2 334 207 T3

se mezclaron hasta transparencia. Se ajustó el pH a 5,0-5,5 con ácido cítrico y se enfrió hasta 35°C. Se añadieron el conservante, el colorante y la fragancia y se ajustó el lote hasta el 100% con agua desionizada para proporcionar la siguiente fórmula.

5

Componente		de	% en p/p
Lauril-2-eter-sulfato			25
sodio			
Cocamidopropilbetaína			7
Tocoferil-fosfatos de sodio			2
Lauramida mea			3
Ácido cítrico			c.s.
Conservante	y	agua	c.s. hasta el 100%
desionizada			
Propiedades			
Aspecto			Gel viscoso transparente
viscosidad			25.000 cps
pH tal cual			5,0-6,0
Espuma			Muy lubricante
Estabilidad a 50°C			Estable y transparente
			durante 2 semanas
Congelación/Descongelación:			Estable
2 ciclos			

25

30

35

40

Los geles de este tipo requieren con frecuencia una modificación reológica usando polímeros semisintéticos tales como gomas celulósicas según sea necesario.

45

### Ejemplo 7

Se preparó un champú acondicionador económico a partir de la formulación del ejemplo 6.

50

Se diluyó el producto del ejemplo 6 con agua desionizada a una razón en p/p de 75 partes del ejemplo 6 con respecto a veinticinco partes de agua para proporcionar un champú con una viscosidad de 3000 cps a 25°C. El producto era transparente y estable tal como en el ejemplo 6. El producto tiene una alta capacidad limpiadora/de formación de espuma con el beneficio adicional de proporcionar cuerpo o volumen percibido al cabello.

55

Pueden producirse aplicaciones de las sales de complejo diseñadas para zonas no espumantes tales como acondicionadores para el cabello, cremas corporales y faciales, productos solares, para el afeitado y para labios etc., usando una cadena de alquilo superior como grupo hidrófobo en la parte anfótera del complejo y/o por medio del uso de sales catiónicas tales como las usadas en acondicionadores para el cabello. Estos productos pueden prepararse usando cualquiera de los métodos anteriores de formación de complejos.

60

65

## ES 2 334 207 T3

### Ejemplo 8

(Referencia)

- 5 Se preparó un acondicionador para el cabello que requiere aclarado usando fosfatos de tocoferilo con un tensioactivo catiónico para formar un complejo.

10

Componente	% en p/p
Dehyquart F	2
15 Fosfatos de tocoferilo	2
Alcohol estearílico	1
Brij 721	2
20 Natrasol 250 HHR	1
Ácido cítrico	0,5
25 Conservante, colorante y agua desionizada	c.s. hasta el 100%

#### Propiedades

30

Aspecto	Gel viscoso
	transparente
Viscosidad	5000 cps
35 pH tal cual	4-5
Espuma	Muy lubricante
40 Estabilidad a 50°C	Estable durante 2 semanas
Congelación/descongelación - 2 ciclos	Estable

45

50

55

60

65

## ES 2 334 207 T3

### Ejemplo 9

(Referencia)

5 Se preparó una crema facial antienvjecimiento usando un análogo de isoestearilo de imidazolina (tensioactivo anfótero).

Componente	% en p/p
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 tocoferilo	2,0
Agua desionizada	57,6
Glicerina	5,0
Parte C	
Trietanolamina	0,5
Parte D	
Conservante Germaben II	1,0

50 Mezclar las partes A y B en recipientes separados y calentar hasta 80°C. Añadir A a B y mezclar a 80°C durante 10 minutos. Enfriar hasta 60°C, entonces añadir C. Enfriar hasta 60°C, entonces añadir D.

### Propiedades

Aspecto	Crema blanca estable con sensación táctil agradable para la piel
Estabilidad a 50°C	Estable durante 1 mes
Congelación/descongelación - 2 ciclos	Estable

## ES 2 334 207 T3

Ejemplo 10

(Referencia)

5 Se preparó una barra de labios sin lanolina usando el complejo del ejemplo 9.

Componente	% en p/p
Isoestearilimidazolinio-fosfato de tocoferilo	3
Ceras mixtas	30
Aceites emolientes	45
Óxido de hierro rojo	5
TiO <sub>2</sub> microfino	5
Siliconas	hasta el 100%

Barra de labios estable con buen rendimiento y sabor agradable.

Ejemplo 14

Se preparó una loción tal como sigue. Se mezclaron los siguientes componentes.

Componente	porcentaje en p/p
alcohol cetílico	0,75
benzoato de alcohol C12-15	5
hidroxianisol butilado	0,1
estearato de PEG-100	0,25
agua, desionizada o destilada	70,4
propilenglicol	3,0
complejo de fosfato de tocoferilo (TPC del ej. 2)	10,5
acetona	10,0

## ES 2 334 207 T3

### Ejemplo 15

Se fabricó una crema mezclando los siguientes componentes:

5

<b>Componentes</b>	<b>porcentaje en p/p</b>
alcohol cetílico-estearílico	1,25
benzoato de alcohol C12-15	5
hidroxianisol butilado	0,01
15 estearato de PEG-100	0,85
agua, desionizada o destilada	69,1
propilenglicol	3
20 complejo de fosfato de tocoferilo (TPC del ej. 1)	10,5
25 acetona	10

### 30 Ejemplo 14

Se preparó un gel según la presente invención combinando los siguientes componentes.

35

<b>Componente</b>	<b>porcentaje en p/p</b>
40 agua, desionizada o destilada	50,65
Veegum® (R.T.Vanderbilt Co.)	1,5
polímero de carboxi-vinilo (ácido)	1
45 diisopropanolamina	0,75
alcohol etílico, 200°	30,1
50 complejo de fosfato de tocoferilo (TPC del ej. 1)	15

55

### Ejemplo 15

Se añadieron quince mg de Carbomer (15 mg) a agua destilada (495 mg) mientras se agitaba. Se continuó la agitación durante aproximadamente 45 minutos. Se añadió una disolución de hidróxido de sodio (4,09 mg) en agua destilada (4,9 ml) y se continuó agitando durante 10 minutos. Se añadieron alcohol etílico (150 ml) y salicilato de metilo (1 mg) a la disolución agitada, seguido de complejo de fosfato de tocoferilo (un 50% de complejo de TP del ejemplo 1 - un 50% de agua) (400 mg) y agua destilada (80 ml). Se agitó la mezcla resultante hasta que se obtuvo un gel suave.

65

## ES 2 334 207 T3

### Ejemplo 16

Se preparó la siguiente formulación de gel según el procedimiento descrito en el ejemplo 15.

5

<b>Componente</b>	<b>porcentaje en p/p</b>
complejo de fosfato de tocoferilo	20
tetraciclina	2
alcohol etílico	20
caprato de PEG-8	6
silicato de aluminio mg coloidal	2,5
hidroxietilmetilcelulosa	0,75
ácido cítrico	0,05
agua	c.s.

25

### Ejemplo 17

Se prepararon composiciones acuosas de gel según la siguiente formulación:

30

<b>Componente</b>	<b>porcentaje en p/p</b>
complejo de fosfato de tocoferilo	15
retin A	0,5
carbomer®940	1
hidróxido de sodio hasta el pH deseado	
agua	c.s.

45

### Ejemplo 18

50

Se preparó una loción con filtro solar tal como sigue.

55

<b>Componentes</b>	<b>% en p/p</b>
A Brij 72 (POE 2 estearil éter)	0,5
Emerest 132 (Ácido esteárico)	2,0
Pelemol PDD (Dicaprato/dicaprilato de	10,0

65

## ES 2 334 207 T3

	propilenglicol)	
5	Drakeol 9 (aceite mineral LT)	9,0
	Brij 721 (POE 21 estearil éter)	1,0
	Cinamato de octilmetoxilo	7,0
10	Benzofenona-3	2,0
	Dicoming 200 Fluido (dimeticona)	1,0
	Propilparabeno	0,1
15	B Suspensión de Cabopol Ultrez 10 al 3%	5,0
	Agua	10,0
20	C TEA al 99%	1,2
	Agua destilada	10,0
	Metilparabeno	0,25
25	Ácido lauril-imino-dipropiónico-fosfato de tocoferilo - al 40% con DMDMH	7,5
	Agua destilada, c.s.	33,45

30 Calentar A y C por separado hasta 80°C. Añadir A a C mientras se mezcla con un homogeneizador durante de 2 a 3 min. Retirar la mezcla del homogeneizador, añadir B (que se ha calentado hasta 70°C) y entonces enfriar hasta temperatura ambiente.

### 35 Ejemplo 19

Se preparó una pasta de dientes tal como sigue:

	<b>Componentes</b>	<b>% en p/p</b>
40	A Sorbitol USP	15,0
45	Fosfato de tocoferilo-ácido lauril-imino-dipropiónico al 40%	7,5
50	B Glicerina USP al 96%	10,0
	Triclosán	0,3
	Sacarina-Na USP 40/60 de malla	0,2
55	Veegum D-Granular	2,0
	Esencia de menta	1,1
	Stepanol WA/100 (laurilsulfato de Na)	2,2
60	C Veegum HF-6% (silicato de Ag/Al)	16,64
	Blue n.º 1 FD+C (0,6%)	0,06
65	D CMC-Na 7 H 5%	45,0

Mezclar entre sí los componentes de A, entonces añadir todos los artículos de B a A y mezclar hasta uniformidad. Añadir C y mezclar hasta uniformidad. Finalmente, añadir D mezclando lentamente hasta uniformidad.

## ES 2 334 207 T3

### Ejemplo 20

Se preparan formulaciones de complejo anfótero de fosfato de tocoferilo tal como sigue:

5

Componente	% en p/p
complejo de alfa-tocoferilfosfato de disodio-N-lauril-imino-dipropionato	30%
agua	67%
crema de lanolina	3%

10

15

### Ejemplo 21

20

Se analizó el complejo de alfa-tocoferil-fosfato de disodio-N-lauril-imino-dipropionato (una razón en peso de N-lauril-imino-dipropionato/fosfato mixto de 60/40) en pruebas tal como sigue.

25 <sup>31</sup>P RMN

Se llevaron a cabo espectros de <sup>31</sup>P a temperatura ambiente usando un espectrómetro Bruker DPX300.

30

Se disolvió la mezcla de complejo en CDCl<sub>3</sub>. El espectro tenía un pico simple a -2,9 ppm y un pico simple a -7,9 ppm. También había un pico pequeño para fosfatos inorgánicos a 1,0 ppm.

35

El espectro de monotocoferil-fosfato de disodio puro (disuelto en THF/H<sub>2</sub>O (2:1)) consistía en un pico simple a 1,1 ppm. El espectro de ditocoferil-fosfato de sodio puro (disuelto en THF/H<sub>2</sub>O (2:1)) consistía en un pico simple a -7,5.

A partir de esta información puede concluirse que se formó un complejo de fosfato de monotocoferilo-N-lauril-imino-dipropionato y corresponde al pico a -2,9 ppm.

40 *Espectroscopía de masas por electrospray*

Entonces se analizó el producto de complejo mediante espectroscopía de masas por electrospray en un espectrómetro Micromass Platform II usando un voltaje de aceleración de 40 V. El espectro tenía picos a 328 de N-lauril-imino-dipropionato, 509 de fosfato de monotocoferilo, 838 de complejo de fosfato de monotocoferilo-N-lauril-imino-dipropionato y 922 de fosfato de tocoferilo.

50

El complejo de fosfato de monotocoferilo-N-lauril-imino-dipropionato superó el campo de aceleración intenso. Una sal típica se disociaría en un campo electrónico de este tipo. Por tanto, es evidente que el complejo de fosfato de monotocoferilo-N-lauril-imino-dipropionato no es una sal típica.

*Osmometría*

Se usó un osmómetro de presión de vapor para investigar la disociación del complejo de alfa-tocoferilfosfato de disodio-N-lauril-imino-dipropionato comparando la disminución de la temperatura de equilibrio para dar una presión parcial idéntica de vapor de agua debido a una disminución del agua pura frente a diversas disoluciones como indicio de los moles relativos del soluto. El instrumento no produce una temperatura absoluta sino que en su lugar da una escala arbitraria que está relacionada directamente con el cloruro de sodio como soluto, por tanto para cloruro de sodio 0,1 M, el rendimiento era un efecto de 29 unidades.

60

El N-lauril-imino-dipropionato solo da tres iones y a 0,05 M el efecto era de 38 unidades. Si se disocia fácilmente el complejo, entonces se esperaría que el fosfato de tocoferilo adicional aumentase el efecto en una razón de 3:5 mediante la adición del grupo amino cargado como catión y el anión hidrogenofosfato de tocoferilo. Sin embargo, la adición de 0,05 M de fosfato de tocoferilo al N-lauril-imino-dipropionato 0,05 M dio como resultado una disolución con 36 unidades.

65

Este resultado demuestra que el complejo no se ioniza en agua. Por tanto, el complejo no era una sal típica en la que los enlaces iónicos se rompen fácilmente por los disolventes con alta constante dieléctrica, tal como el agua. El

## ES 2 334 207 T3

comportamiento del complejo se parece a ferricianuro de potasio en el que el ion ferricianuro no se considera una sal ya que el enlace de cianuro-hierro no se rompe por el agua como disolvente, tales iones se denominan complejos.

### 5 Ejemplo 21

Se disolvió el tocoferilfosfato de disodio (1,3 g) en 2 ml de agua. Se añadió clorhidrato de arginina (0,5 g) y se mezcló a fondo la mezcla durante una hora. Se aumentó la viscosidad de la mezcla hasta que se formó un gel, lo que indica que se había producido una reacción.

10

Entonces se analizó el producto de complejo mediante espectroscopía de masas por electrospray en un espectrómetro Micromass Platform II usando un voltaje de aceleración de 40 V. El espectro mostró picos a 510 (fosfato de tocoferilo) y 683 (complejo de fosfato de tocoferilo-arginina) unidades de masa. El pico 683 indica que el enlace entre arginina y fosfato de tocoferilo superó el campo de aceleración intenso y por tanto es muy fuerte. Una sal típica no habría superado un campo de este tipo.

15

### Ejemplo 22

20 (Referencia)

Se trató amoxicilina con  $P_4O_{10}$  tal como se expone en el documento PCT/AU00/00452 para preparar sus derivados de fosfato. Se dispersaron 445,4 g (1 mol) de ácido amoxicilina-fosfórico en 2 l de agua y se añadieron 327,6 g de Deriphat y se mezclaron durante 10 minutos para generar el complejo. Entonces se secó la disolución para dar el complejo. Se demostró que el complejo se disolvía fácilmente en agua.

25

### Ejemplo 23

30 (Referencia)

Se utilizan colirios de timolol para reducir la secreción acuosa del epitelio ciliar y aliviar los síntomas del glaucoma de ángulo abierto. Colirios estériles que contienen 2,5 mg/ml de timolol pueden mezclarse con disolución de hipromelosa 3 mg/ml para reducir la sensación de "escozor" y mejorar la absorción del producto.

35

Cuando se mezclan 30 mg de timolol con ácido fosfórico y ácido graso en exceso en agua estéril, se forma el fosfato de timolol. Se añadió Deriphat en una cantidad equimolar al fosfato de timolol añadido y se mezcló durante 10 minutos para formar un complejo que es más soluble en agua que la disolución de timolol-hipromelosa.

40

### Ejemplo 24

(Referencia)

45

Se disolvió ubiquinilfosfato de disodio (0,3 g) en 2 ml de agua. Se disolvió Deriphat (0,14 g) en 2 ml de agua y entonces se añadió a la mezcla de fosfato de ubiquinilo y se mezcló a fondo durante una hora. Se aumentó la viscosidad de la mezcla hasta que se formó un gel, lo que indica que se había producido una reacción.

50

Se analizó el producto mediante espectrometría de masas por electrospray en un espectrómetro Micromass Platform II usando un voltaje de aceleración de 40 V. El espectro mostró picos a 945 (fosfato de ubiquinilo) y 1273 (complejo de fosfato de ubiquinilo-N-lauril-imino-dipropionato). El pico 1273 indica que el enlace entre N-lauril-imino-dipropionato y fosfato de ubiquinilo superó el campo de aceleración intenso y por tanto es muy fuerte. Una sal típica no habría superado un campo de este tipo.

55

### Ejemplo 25

Se compararon las propiedades de penetración en la piel de fosfato de tocoferilo complejado y no complejado (no complejado (sales de sodio)) con respecto al acetato de tocoferilo.

60

### *Formulaciones de prueba*

Se prepararon los materiales de prueba basándose en el 5% de agentes activos mixtos tocoferol (T), fosfato de tocoferilo (TP) y difosfato de tocoferilo (T2P) o acetato de tocoferilo en un vehículo que consistía en agua destilada/etanol 95/5 con pH ajustado (si es necesario a 6,5-7,0 con ácido cítrico o NaOH diluido).

65

## ES 2 334 207 T3

### Complejos de fosfato de tocoferilo (TPC)

El TPC usado era ácido lauril-imino-dipropiónico-fosfato de tocoferilo; se formó un complejo de éster de fosfato anfótero tensioactivo a partir de ácido lauril-imino-propiónico (Deriphath 160) y fosfatos de tocoferilo.

5

Agente activo	TPC (microgramos por dosis aplicada)
fosfato de tocoferilo	188
fosfato de ditocoferilo	713
Tocoferol	

10

15

La disolución de TPC se basaba en el 40% de fosfatos mixtos activos ya que se hicieron reaccionar/se combinaron los anteriores en una razón en peso de anfótero/fosfato mixto de 60/40 (razón molar de 1,9-1). Se disolvió el 12,5% en p/p de TPC en el 87,5% en p/p de la mezcla agua/etanol 95/5.

20

### Sal de sodio de fosfatos de mono y ditocoferilo (DSS)

La DSS era similar en el contenido en TP y T2P, sin embargo, a diferencia de TPC, la DSS existía como sales de sodio mixtas. Se preparó una suspensión del 6,25% en p/p de DSS al 80% en un 93,75% en p/p de la mezcla agua/etanol 95/5.

25

30

Agente activo	DSS (microgramos por dosis aplicada)
fosfato de tocoferilo	252
fosfato de ditocoferilo	1194
tocoferol	24

35

40

45

### Acetato de tocoferilo (TA)

Se obtuvo acetato de tocoferilo de Roche/BASF. Se dispersó el 5,0% en p/p de TA en el 95,0% en p/p de la mezcla de agua/etanol 95/5.

50

### Método

55

Se evaluaron las formulaciones de prueba en estudios *in vitro* de penetración en la piel humana. Se analizaron muestras para detectar los fosfatos de mono y ditocoferilo, alfa-tocoferol libre y acetato de tocoferilo mediante cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC). Se realizaron las pruebas por DermTech International (San Diego, CA). Se obtuvo y se preparó piel de cadáver humano. Se evaluó cada formulación en secciones por triplicado para cada donador a una dosis aplicada por vía tópica de 5  $\mu\text{l}/\text{cm}^2$ . Se recogieron las disoluciones de receptor a lo largo de 48 horas a intervalos de tiempo preseleccionados. Tras 48 horas se lavó la superficie de la piel con alcohol isopropílico, y se recogió la piel y se dividió en epidermis y dermis. Se extrajeron las secciones de piel con alcohol isopropílico. Se trataron todas las muestras recogidas y se sometieron a ensayo para detectar tocoferol, acetato de tocoferilo, fosfato de tocoferilo y fosfato de ditocoferilo.

60

65

El equilibrio de masa de las muestras es de entre el 80-120% de la dosis aplicada.

## ES 2 334 207 T3

No se observaron tocoferoles en la disolución de receptor. Esto podría ser un resultado de cantidades que están por debajo de los límites de detección, o la degradación de las diversas especies de tocoferol en otros compuestos, aún sin caracterizar.

TABLA 1

*Estudio de penetración en la piel*

Porcentaje de distribución de tocoferoles recuperados por las muestras % en p/p			
<b>DSS</b>	<b>T</b>	<b>TP</b>	<b>T2P</b>
Lavado de superficie	65,05	41,40	56,05
Epidermis	26,74	47,06	37,31
Dermis	8,24	11,42	6,62
Razón dermis/epidermis	0,31	0,24	0,18
<b>TPC</b>	<b>T</b>	<b>TP</b>	<b>T2P</b>
Lavado de superficie	50,00	48,82	70,92
Epidermis	35,99	24,55	16,67
Dermis	14,07	26,62	12,36
Razón dermis/epidermis	0,39	1,08	0,74
<b>TA</b>	<b>Acetato de tocoferilo</b>		
Lavado de superficie	91,48		
Epidermis	7,13		
Dermis	1,39		
Razón dermis/epidermis	0,20		

### *Resumen de resultados*

- (a) El T, TP y T2P en las formulaciones de DSS y TPC penetran en la piel de manera más eficaz que TA.
- (b) El TPC es un mejor sistema de administración que DSS tal como se muestra por la razón de penetración de TP superior en la dermis/epidermis.
- (c) La penetración potenciada de los fosfatos de tocoferilo de TPC, es lo más probablemente el resultado de las propiedades tensioactivas de TPC. El TPC es más eficaz para reducir la tensión superficial en la superficie de contacto líquido/piel en comparación tanto con DSS como con TA. El último es el más hidrófobo de los tres materiales de prueba y forma una mala dispersión en el vehículo de agua/alcohol.

La expresión “que comprende” y formas de la expresión “que comprende” tal como se usa en esta descripción y en las reivindicaciones no limita la invención reivindicada para excluir cualquier variante o adición.

Serán evidentes fácilmente modificaciones y mejoras para la invención para los expertos en la técnica. Tales modificaciones y mejoras pretenden estar dentro del alcance de esta invención.

## REIVINDICACIONES

1. Composición que comprende el producto de reacción de:

- 5 (a) uno o más derivados de fosfato de tocoferol; y  
 (b) uno o más agentes complejantes seleccionados del grupo que consiste en arginina y aminas sustituidas de fórmula:



15 en la que  $R^1$  se selecciona del grupo que consiste en  $R^4$  y  $R^4CO$ , siendo  $R^4$  radicales alquilo mixto de cadena lineal o ramificada de desde C6 hasta C22;

$R^2$  y  $R^3$  son o bien ambos  $R^5$  o bien uno  $R^5$  y uno H, eligiéndose  $R^5$  del grupo que consiste en  $-CH_2C(O)OX$ ,  $-CH_2CH(OH)CH_2SO_3X$ ,  $-CH_2CH(OH)CH_2OPO_3X$ ,  $-CH_2CH_2C(O)OX$ ,  $-CH_2CH_2CH(OH)CH_2SO_3X$  o  $-CH_2CH_2CH(OH)CH_2OPO_3X$  y X es H, Na; K o alcanolamina; o

20 en la que cuando  $R^1$  es  $R^4CO$  entonces  $R^2$  es  $(CH_3)$  y  $R^3$  es  $-(CH_2CH_2)N(C_2H_4OH)-CH_2CH_2OPO_3Na$  o  $R^2$  y  $R^3$  son ambos  $-(CH_2CH_2)N(C_2H_4OH)CH_2COOH$ .

2. Composición según la reivindicación 1, en la que el agente complejante es arginina.

25 3. Composición según la reivindicación 1, en la que el agente complejante es una amina sustituida  $NR^1R^2R^3$  según la reivindicación 1.

30 4. Composición según la reivindicación 1, en la que el agente complejante es N-lauril-imino-dipropionato o N-lauril-beta-imino-dipropionato de disodio.

5. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la razón molar de los derivados de fosfato de tocoferol con respecto a agentes complejantes está en el intervalo de desde 1:10 hasta 10:1, preferiblemente en el intervalo de desde 1:2 hasta 2:1.

35 6. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el tocoferol es alfa-tocoferol, beta-tocoferol o gamma-tocoferol.

7. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el tocoferol es alfa-tocoferol.

40 8. Composición según la reivindicación 1, en la que el derivado de fosfato es un ácido de fosfato libre, una sal del mismo, un éster de difosfato, éster mixto o un compuesto de fosfatidilo en el que el oxígeno del fosfato libre forma un enlace con un grupo alquilo o alquilo sustituido.

45 9. Composición según la reivindicación 8, en la que la sal es una sal de sodio de fosfato de tocoferilo.

10. Composición según la reivindicación 1, en la que hay más de un derivado de fosfato de tocoferol.

11. Composición según la reivindicación 1, en la que hay más de un derivado de fosfato de más de tocoferol.

50 12. Composición según la reivindicación 1, comprendiendo la composición desde aproximadamente el 0,5 hasta aproximadamente el 30 por ciento en peso, preferiblemente desde aproximadamente el 1 hasta aproximadamente el 20 por ciento en peso, más preferiblemente desde aproximadamente el 2 hasta aproximadamente el 15 por ciento en peso y lo más preferiblemente desde aproximadamente el 3 hasta aproximadamente el 12 por ciento en peso, del producto de reacción basándose en el peso total de la composición.

55 13. Composición según la reivindicación 12, comprendiendo la composición desde aproximadamente el 5 hasta aproximadamente el 10 por ciento en peso del producto de reacción basándose en el peso total de la composición.

60 14. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende además un vehículo.

15. Uso de la composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 en un producto cosmético.

65 16. Uso según la reivindicación 15, en el que el producto cosmético es un agente de limpieza, una barra antitranspirante, una barra desodorante, un filtro solar, un limpiador facial, un desmaquillador, una pomada capilar, un gel facial, una crema hidratante de aceite en agua, una loción, un acondicionador, un champú, un champú acondicionador, una pasta de dientes o un gel de baño espumante.

## ES 2 334 207 T3

17. Formulaciones terapéuticas para su uso en seres humanos, animales o plantas que comprenden la composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 y un vehículo aceptable.

18. Método para mejorar la biodisponibilidad de tocoferol que comprende la etapa de hacer reaccionar:

5

(a) uno o más derivados de fosfato de tocoferol; con

(b) uno o más de los agentes complejantes según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65