

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 542 229**

51 Int. Cl.:

A61K 31/662 (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01)
A61P 17/16 (2006.01)
A61K 31/661 (2006.01)
A61K 31/355 (2006.01)
A61K 8/67 (2006.01)
A61Q 19/00 (2006.01)
C11D 1/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.11.2001 E 10184157 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.04.2015 EP 2308496**

54 Título: **Formulación que contiene derivados de tipo fosfato de agentes de transferencia electrónica**

30 Prioridad:

14.11.2000 US 247997 P
06.06.2001 AU PR549901

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.08.2015

73 Titular/es:

VITAL HEALTH SCIENCES PTY LTD. (100.0%)
Level 2, 90 William Street
Melbourne, VIC 3000, AU

72 Inventor/es:

WEST, SIMON, MICHAEL

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 542 229 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

Formulación que contiene derivados de tipo fosfato de agentes de transferencia electrónica

Campo de la invención

- 5 La invención se refiere a una formulación para utilizar como un producto terapéutico que contiene una mezcla de derivados de tipo fosfato de agentes de transferencia monoeléctrica y derivados de tipo fosfato de agentes de transferencia dielectrónica.

Antecedentes de la invención

- 10 En esta especificación, cuando se hace referencia o se discute un documento, acto o tema que incluya un conocimiento, esta referencia o discusión no se debe interpretar como una admisión de que el documento, acto o tema que incluye un conocimiento, o cualquiera de sus combinaciones en la fecha de prioridad:

- (a) formara parte del conocimiento general; o
- (b) fuera considerado relevante para intentar solucionar cualquier problema con el que esté relacionado esta especificación.

- 15 Mientras que la siguiente discusión se refiere al tocoferol y la terapia dérmica, también se sobreentiende que los mismos principios se aplican a cualquier solicitud en la que se pueda utilizar una formulación terapéutica que contenga agentes de transferencia electrónica.

EP 798 305 A1 se refiere a un fosfato de tocoferilo altamente purificado y/o a una de sus sales, donde un difosfato de P,P'-bistocofeilo y/o una de sus sales está contenida en una proporción no superior al 3% en peso en función del peso.

- 20 WO 00/69865 se refiere a un proceso para fosforilar alcoholes complejos que comprende los siguientes pasos: (a) formar una mezcla íntima de uno o más alcoholes complejos y P_4O_{10} o P_4O_{10} parcialmente hidratado o una mezcla de estos a una temperatura inferior a 80 °C; y (b) dejar que la mezcla íntima continúe reaccionando durante un periodo de tiempo a una temperatura inferior a 80 °C hasta que la formación de la forma dihidrogenada del alcohol complejo fosforilado prácticamente haya finalizado.

- 25 WO 00/43380 describe un proceso para recuperar un concentrado de cromanos a partir de un destilado que contiene cromanos que comprende los pasos de: (a) formar fosfatos de cromanos en el destilado; (b) someter el destilado que contiene los fosfatos de cromanos a fuerzas de cizalla, en presencia de un gas de flotación para formar una espuma; y (c) recuperar la espuma que contiene el concentrado de fosfatos de cromanos.

- 30 En WO 00/71094 se describe una composición cosmética para incrementar la tasa de exfoliación en la piel de mamíferos que comprende una cantidad eficaz de al menos un derivado del ácido ascórbico seleccionado entre el grupo formado por ésteres, sales y mezclas de este en un medio farmacéuticamente aceptable para la aplicación tópica.

- 35 La piel es el órgano más grande del cuerpo y funciona, entre otras cosas, para proteger los órganos internos contra sustancias externas peligrosas de origen químico, físico o patológico. La piel normal está compuesta por una epidermis externa que cubre las capas subdérmicas, donde cada capa comprende secciones diferentes. La capa córnea externa de la epidermis posee propiedades de resistencia, flexibilidad, impedancia eléctrica elevada y sequedad que retarda la penetración y proliferación de microorganismos. La capa córnea protectora se forma por migración de queratinocitos en estado de maduración que se forman en la unión de la dermis y la epidermis.

- 40 La vitamina E (tocoferol) es una parte esencial de la dinámica de la piel y se sabe que es muy importante para la salud de la piel, manifestando su deficiencia como una piel delicada, escamosa y cornificada, epidermis engrosada, escamación, lesiones, infección crónica, inflamación y eritema. La vitamina E es el principal agente liposoluble natural que protege la piel contra el estrés y es el principal agente liposoluble que protege los lípidos de la membrana celular contra la peroxidación.

- 45 La piel está sometida a estrés constante ya que está expuesta a los elementos del día a día – el sol, el viento y el agua. Como consecuencia, es habitual que muchos productos para la higiene personal de uso tópico, tales como lociones, cremas hidratantes, champú y acondicionadores, contengan vitamina E en varias formas para ayudar a mantener la salud de la piel. Para ayudar a mantener la salud de la piel, es necesario que la vitamina E alcance el área diana de la dermis. El método más directo para conseguir este objetivo es aplicar una formulación tópica sobre el área afectada. Sin embargo, la aplicación tópica de vitamina E sobre la piel utilizando las formulaciones actuales
50 tiene un éxito variable debido a que la piel es capaz de crear una barrera impenetrable para muchos elementos exteriores. Es crucial garantizar la penetración de la vitamina E a través de la epidermis hasta la dermis.

Se evita utilizar tocoferol libre ya que es inestable, por lo tanto, se deben encontrar derivados adecuados de este. En el canal alimentario, se ha descubierto que existe actividad lipasa que libera el tocoferol libre de los ésteres de tocoferol, normalmente el éster acetato. Esta actividad lipasa permite utilizar acetato de tocoferilo como fuente nutricional de vitamina E.

- 5 En cambio, la superficie de la piel es deficiente en actividad lipasa a menos que esté infectada con microorganismos que sean capaces de digerir excreciones sebáceas. Por lo tanto, el acetato de tocoferilo se debe difundir primero a través de la epidermis hasta la dermis vital, donde las células tienen una actividad lipasa muy limitada que libera la vitamina E. Se cree que las formulaciones de uso tópico que emplean acetato de tocoferol no han sido capaces de suministrar tocoferol de forma adecuada a través de las capas epidérmicas y, por lo tanto, proporcionan poco beneficio. Debido a que el acetato de tocoferilo es un material lipídico que necesita ser formulado con una emulsión de aceite en agua, la absorción de este tipo de formulación está lejos de ser óptima.

- 10 La epidermis es permeable a sustancias hidrosolubles tales como fosfato de tocoferilo. Hasta ahora, los productores de formulaciones que contenían fosfato de tocoferilo utilizaban fosfato de monotocoferilo aislado de la mezcla producida durante la fosforilación. La fosforilación se suele conseguir utilizando oxicluro de fósforo. El producto se purificaba porque se creía que los subproductos perjudicaban la eficacia del fosfato de monotocoferilo ya que no todos los subproductos eran hidrosolubles. Los efectos perjudiciales percibidos se consideraron suficientemente significativos para justificar el coste de procesos de purificación complicados. Normalmente, la purificación se lleva a cabo utilizando etanol para extraer el fosfato de ditocoferilo y subproductos de tocoferol libre.

Compendio de la invención

- 20 Se ha descubierto que el uso de un producto terapéutico de fosforilación que sea un agente de transferencia electrónica no purificado o semipurificado es eficaz. En particular, los derivados de tipo fosfato de agentes de transferencia dielectrónica no hidrosolubles no presentan ningún efecto perjudicial sobre la eficacia del producto terapéutico y pueden incluso proporcionar un efecto sinérgico que dé como resultado propiedades beneficiosas que incrementen la penetración dérmica y/o la eficacia de los derivados de tipo fosfato de agentes de transferencia monoelectrónica.

La presente invención se refiere a una formulación para su uso como producto terapéutico, donde la formulación comprende:

- 30 (a) una mezcla de al menos un derivado de tipo fosfato de un agente de transferencia monoelectrónica y al menos un derivado de tipo fosfato de un agente de transferencia dielectrónica; donde el agente de transferencia electrónica se selecciona entre el grupo formado por hidroxicromanos, tocoles y tocotrienoles en formas enantioméricas y racémicas; quinoles que son las formas reducidas de la vitamina K1 y la ubiquinona; e hidroxicarotenoides; y donde la relación molar entre el derivado de tipo fosfato del agente de transferencia monoelectrónica y el derivado de tipo fosfato del agente de transferencia dielectrónica está comprendida en el rango de 85:15 a 65:35; y
- 35 (b) un portador adecuado.

donde se excluye una composición de tipo emulsión para la administración terapéutica que comprende:

- a) al menos un derivado de tipo fosfato de un agente de transferencia monoelectrónica;
- b) al menos un derivado de tipo fosfato de un agente de transferencia dielectrónica;
- 40 donde el agente de transferencia electrónica se selecciona entre el grupo formado por hidroxicromanos, tocoles y tocotrienoles en formas enantioméricas y racémicas; quinoles que son las formas reducidas de la vitamina K1 y la ubiquinona; e hidroxicarotenoides; y donde la relación molar entre el derivado de tipo fosfato del agente de transferencia monoelectrónica y el derivado de tipo fosfato del agente de transferencia dielectrónica está comprendida en el rango de 85:15 a 65:35; y
- 45 c) un portador adecuado.

- El término "agente de transferencia electrónica" se utiliza en la presente para hacer referencia a la clase de compuestos químicos que se pueden fosforilar y 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. Los compuestos que actúan como agentes de transferencia electrónica que se pueden fosforilar son hidroxicromanos incluidos el alfa-, beta- y gamma-tocoferol, tocoles y tocotrienoles en formas enantioméricas y racémicas; quinoles siendo las formas reducidas de la vitamina K1 y la ubiquinona; y hidroxicarotenoides incluido el retinol. El ácido ascórbico se describe en la presente como otro agente de transferencia electrónica.

Los derivados de tipo fosfato de agentes de transferencia electrónica comprenden compuestos unidos mediante un enlace covalente a través de un oxígeno al átomo de fósforo de un grupo fosfato. El átomo de oxígeno se deriva normalmente de un grupo hidroxilo de los agentes de transferencia electrónica. El derivado de tipo fosfato puede existir en forma de un ácido de fosfato libre, o una sal de este, un éster difosfato de este que incluya dos moléculas de agente de transferencia electrónica, un éster mixto que incluya dos compuestos diferentes seleccionados entre los agentes de transferencia electrónica, un compuesto fosfatidilo en el que el oxígeno del fosfato libre forma un enlace con un grupo alquilo o alquilo sustituido, o un complejo con un agente acomplejante seleccionado entre un surfactante anfótero, un surfactante catiónico, aminoácidos con grupos funcionales de nitrógeno o proteínas ricas en estos aminoácidos.

Los ejemplos de sales aceptables de derivados de tipo fosfato de monotocoferol se seleccionan entre el grupo formado por las sales de disodio, dipotasio, dilitio, dimagnesio, monosodio, monopotasio, monolitio, monomagnesio o sus mezclas. Preferentemente, las sales aceptables de derivados de tipo fosfato de ditocoferilo se seleccionan entre las sales de sodio, potasio, litio o magnesio. Los derivados de tipo fosfato de ditocoferilo normalmente solo formarán una sal en el entorno requerido para formar las sales dimetálicas de derivados de tipo fosfato de monotocoferilo.

La relación molar entre los derivados de tipo fosfato de agentes de transferencia monoelectrónica y los derivados de tipo fosfato de agentes de transferencia dielectrónica está comprendida en el rango de 85:15 a 65:35. Deben haber suficientes derivados de tipo fosfato de agentes de transferencia dielectrónica para formar una emulsión y evitar que los derivados de tipo fosfato de agentes de transferencia monoelectrónica se disuelvan completamente, pero no tantos derivados de tipo fosfato de agentes de transferencia dielectrónica como para que haya precipitación.

La mezcla de derivados de tipo fosfato de agentes de transferencia monoelectrónica y derivados de tipo fosfato de agentes de transferencia dielectrónica se puede preparar recombinando los componentes individuales purificados o utilizando el producto de reacción no purificado o semipurificado de un proceso de fosforilación. Preferentemente, la mezcla se obtiene utilizando el producto de reacción de un proceso de fosforilación. La fuente de una mezcla de derivados de tipo fosfato de tocoferilo es preferentemente el producto de reacción de la fosforilación del tocoferol utilizando P_4O_{10} .

El término "portador aceptable" se utiliza en la presente para hacer referencia a un portador considerado por los expertos en las técnicas farmacéuticas, alimentarias o cosméticas como atóxico cuando se utiliza para tratar humanos, animales o plantas en formulaciones parenterales o enterales. El portador elegido dependerá de la vía de administración. Las formulaciones ingeribles incluyen comprimidos, cápsulas, polvos, comprimidos masticables, cápsulas, suspensiones orales, formulaciones para niños, piensos enterales, alimentos nutracéuticos y funcionales. Para la aplicación tópica, el portador normalmente comprende sustancias hidrófilas tales como agua, glicerol, polietilenglicol, sorbitol o propanol. Por ejemplo, la composición se puede utilizar como un champú, acondicionador, crema o loción hidratante, o barra de labios como aplicación tópica.

En la presente se describe un proceso para preparar una formulación terapéutica que contiene derivados de tipo fosfato de agentes de transferencia electrónica que comprende los siguientes pasos:

(a) fosforilar uno o más agentes de transferencia electrónica utilizando P_4O_{10} para formar una mezcla de al menos un derivado de tipo fosfato de un agente de transferencia monoelectrónica y al menos un derivado de tipo fosfato de un agente de transferencia dielectrónica; donde la cantidad del derivado de tipo fosfato del agente de transferencia monoelectrónica es al menos molarmente equivalente a la cantidad del derivado de tipo fosfato del agente de transferencia dielectrónica; y

(b) combinar la mezcla del derivado de tipo fosfato del agente de transferencia monoelectrónica y el derivado de tipo fosfato del agente de transferencia dielectrónica con un portador adecuado.

Los derivados de tipo fosfato de agentes de transferencia monoelectrónica tienen una buena hidrosolubilidad, por lo tanto, antes de que puedan ser absorbidos por la piel o el cabello, una composición acuosa aplicada por vía tópica se debe secar. En cambio, los derivados de tipo fosfato de agentes de transferencia dielectrónica no son hidrosolubles y pueden provocar la formación de una emulsión inestable cuando se emulsionan con agua y otros disolventes hidrófilos. Sin desear ceñirse a ninguna teoría, cabe destacar que la piel es hidrófoba de modo que cuando la composición se extiende sobre la piel, las microgotas de la emulsión son atraídas por la piel. Las micelas se vuelven inestables en la proximidad de una superficie hidrófoba y se descomponen de modo que los derivados de tipo fosfato de agentes de transferencia monoelectrónica se liberan sobre la piel. A continuación, los derivados de tipo fosfato de agentes de transferencia monoelectrónica se pueden difundir a través de la epidermis hasta la dermis. Por lo tanto, los derivados de tipo fosfato de agentes de transferencia dielectrónica (una vez considerado un subproducto interferente) funcionan como un agente propagador eficaz para los derivados de tipo fosfato de agentes de transferencia monoelectrónica.

Nuevamente, sin desear ceñirse a ninguna teoría, se considera necesario que un producto que vaya a ser ingerido tenga varios tipos de actividad superficial incluidas detergentia y una tensión superficial adecuada para facilitar la

5 absorción. Los derivados de tipo fosfato de agentes de transferencia monoelectrónica pueden tener una fuerte detergencia pero no tienen suficientes efectos de tensión superficial. Por lo tanto, la mezcla de derivados de tipo fosfato de agentes de transferencia monoelectrónica y derivados de tipo fosfato de agentes de transferencia dielectrónica con propiedades autoemulsionantes que incluyen ambos tipos de actividad superficial, es decir, una fuerte detergencia y tensiones superficiales fuertes, se absorberán mejor, especialmente en el intestino delgado.

Sorprendentemente, además se ha descubierto que el fosfato de monotocoferilo puro y sus sales son potentes tensioactivos y detergentes que proporcionan una espuma estable.

En la presente se describe una composición detergente que comprende un agente tensioactivo seleccionado entre el grupo formado por fosfato de monotocoferilo, sus sales y sus mezclas.

10 También se describe en la presente un método para incrementar la actividad superficial y la detergencia de una composición añadiendo un agente tensioactivo seleccionado entre el grupo formado por fosfato de monotocoferilo, sus sales y sus mezclas.

15 De nuevo, sin desear ceñirse a ninguna teoría, se cree que esta propiedad de detergencia se puede deber al hecho de que el fosfato de monotocoferilo está en forma de una cabeza polar y una cola apolar. En cambio, el fosfato de ditocoferilo tiene dos colas apolares y un grupo central polar que hace que su superficie sea activa pero no es un detergente debido a que en concentraciones elevadas se acumula en la capa superficial de la composición y actúa como un dispersor de espuma ya que la superficie se vuelve predominantemente apolar.

Ejemplos

La invención se ilustrará y explicará además haciendo referencia a los siguientes ejemplos no limitantes.

20 Ejemplos 1

En este ejemplo, se preparó una formulación terapéutica de acuerdo con la invención utilizando tocoferol como agente de transferencia electrónica.

Preparación de la mezcla de fosfatos de tocoferilo

25 Tomar 500 g de dl-alfa-tocoferol y mezclar en una mezcladora de alta velocidad con 4 alícuotas, cada una de 21 g de P_4O_{10} , en intervalos de 12 minutos, manteniendo la temperatura por encima de 60 °C. Cuando la mezcla está aún caliente, añadir 91.5 g de hidróxido sódico en 1,5 h que se ha disuelto en 62.5 g de agua a 50 °C en 1.5 horas para hidrolizar y neutralizar los fosfatos de tocoferilo. El producto se enfrió hasta temperatura ambiente y a continuación se enfrió aún más con nitrógeno líquido para obtener un producto frágil que se molió en forma de polvo y se secó al vacío.

30 La relación molar entre el fosfato de monotocoferilo y el fosfato de ditocoferilo fue de aproximadamente 70:30. El producto contenía fosfato de tocoferilo mono- y disódico (aproximadamente un 65-85% en moles), fosfato de ditocoferilo sódico (aproximadamente un 10-35% en moles) y algo de pirofosfato de ditocoferilo sódico.

Preparación y aplicación de la formulación tópica

35 El polvo seco se dispersó en agua como una solución al 5%. 10 mL de esta solución se aplicaron sobre las manos para obtener una aplicación satisfactoria de los fosfatos de tocoferilo sobre la piel.

Ejemplo 2

Las propiedades de penetración cutánea de una mezcla de fosfatos de mono- y ditocoferilo de acuerdo con la invención se compararon con el acetato de tocoferilo.

Formulaciones de ensayo

40 Los materiales de ensayo se preparan sobre la base de un 5% de principios activos mezclados (fosfato de monotocoferilo (TP), fosfato de ditocoferilo (T_2P) o acetato de tocoferilo) en un vehículo que consiste en 95/5 de agua destilada/etanol con un pH ajustado (en caso necesario hasta 6.5-7.0 con ácido cítrico o NaOH diluido).

TP y T_2P (sales sódicas mezcladas)

45 Se preparó una suspensión densa de un 6.25% p/p de TP y T_2P mezclados al 80% en un 93.75% p/p de la mezcla 95/5 de agua/etanol.

Principio activo	TP y T ₂ P (microgramos por dosis aplicada)
fosfato de tocoferol	252
fosfato de ditocoferilo	1194
tocoferol	24

Complejo de TP y T₂P

- 5 El TPC utilizado fue fosfato de tocoferilo-ácido lauriliminodipropiónico, un complejo de éster fosfato tensioactivo anfótero formado a partir de ácido lauriliminopropiónico (Deriphath 160) y fosfatos de tocoferilo. La solución se basó en un 40% de fosfatos activos mezclados, ya que el último se hace reaccionar/se combina con una relación en peso 60/40 de fosfatos anfótero/mezclado (relación molar de 1.9-1). Un 12.5% p/p del complejo se disolvió en un 87.5% p/p de una mezcla 95/5 de agua/etanol.

Principio activo	Complejo de TP y T ₂ P (microgramos por dosis aplicada)
fosfato de tocoferilo	188
fosfato de ditocoferilo	713
tocoferol	20

Acetato de tocoferilo (referencia)

- 10 El acetato de tocoferilo se obtiene de Roche/BASF. Un 5.0% p/p de acetato de tocoferilo se dispersó en un 95.0% p/p de una mezcla 95/5 de agua/etanol.

Método

- 15 Las formulaciones de ensayo se evaluaron en estudios de penetración cutánea *in vitro* en humanos. Las muestras se analizaron para los fosfatos de mono- y ditocoferilo, alfa-tocoferol libre y acetato de tocoferilo mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Los ensayos fueron llevados a cabo por DermTech International (San Diego, CA). Se obtuvieron y se prepararon muestras de piel de cadáveres humanos. Cada formulación se evaluó en secciones por triplicado de cada donante en una dosis de 5 µL/cm² aplicada por vía tópica. Se recogieron soluciones de receptor durante 48 horas a intervalos de tiempo preseleccionados. Después de 48 horas, la superficie de la piel se lavó con alcohol isopropílico, y la piel se recogió y dividió en epidermis y dermis. Las secciones de piel se extrajeron con alcohol isopropílico. Todas las muestras recogidas se procesaron y se analizaron para determinar el contenido de tocoferol, acetato de tocoferilo, fosfato de tocoferilo y fosfato de ditocoferilo.

El balance de masas de las muestras estaba comprendido entre un 80-120% de la dosis aplicada.

- 25 No se observó ningún tocoferol en la solución de receptor. Esto podría deberse a que las cantidades fueran inferiores a los límites de detección o a la degradación de las diversas especies de tocoferol en otros compuestos no caracterizados como tales.

TABLA 1: ESTUDIO DE PENETRACIÓN CUTÁNEA

(Porcentaje de distribución de los tocoferoles recuperados; % p/p).			
Tratamiento	α-Tocoferol	TP	T ₂ P
TP y T₂P (sales de sodio mixtas)			
Lavado de la superficie	65.05	41.40	56.05
Epidermis	26.74	47.06	37.31
Dermis	8.24	11.42	6.62
Relación dermis/epidermis	0.31	0.24	0.18

Complejo de TP y T₂P			
Lavado de la superficie	50.00	48.82	70.92
Epidermis	35.99	24.55	16.67
Dermis	14.07	26.62	12.36
Relación dermis/epidermis	0.39	1.08	0.74
Acetato de tocoferol	α-Tocoferol	-	-
Lavado de la superficie	91.48		
Epidermis	7.13		
Dermis	1.39		
Relación dermis/epidermis	0.20		

Conclusiones

Los resultados demuestran que la inclusión de un 20 a un 30% de T₂P en la formulación no produjo ningún efecto perjudicial sobre el comportamiento del producto de fosfato de tocoferilo. Además, ambas mezclas de TP/T₂P fueron transportadas de modo más eficaz a la dermis que el producto de acetato de tocoferilo.

Ejemplo 3

En este ejemplo, se preparó una mezcla que comprendía fosfato de monoubiquinilo y fosfato de diubiquinilo preparados de acuerdo con la invención.

100 g de ubiquinona se disolvieron parcialmente en 200 mL de ácido acético glacial caliente. A la solución agitada vigorosamente, se añadieron cantidades pequeñas de zinc (un total de 30 g) hasta que la solución cambió de color amarillo a verde y después se volvió incolora. La solución caliente se filtró y el zinc sin reaccionar se lavó 2 veces más (50 mL) con ácido acético glacial caliente para recuperar cualquier ubiquinol remanente. El ácido acético glacial se separó del ubiquinol destilando al vacío o enfriando la solución hasta 0 °C y filtrando el ubiquinol cristalizado. Para eliminar más a fondo cualesquiera trazas de ácido acético, el ubiquinol se sometió al alto vacío (1 mm Hg) durante un periodo de 2 horas.

El producto de ubiquinol se trató inmediatamente calentando hasta 100 °C y añadiendo 33 g de P₄O₁₀. La mezcla se agitó durante 3 horas y a continuación se introdujeron 500 mL de agua lentamente en la mezcla. La temperatura de la reacción se mantuvo justo por debajo del punto de ebullición durante 1 hora más. Tras eliminar el agua se obtuvieron fosfatos de ubiquinilo y ácido fosfórico. El ácido fosfórico se eliminó parcialmente mediante más lavados con agua caliente.

El producto final consistía en 139 g de fosfato de monoubiquinilo, fosfato de diubiquinilo y ácido fosfórico. El producto se analizó mediante ³¹P RMN y la relación molar entre el fosfato de monoubiquinilo y el fosfato de diubiquinilo fue de 76:24.

Ejemplo 4 (referencia)

En este ejemplo, se investigaron las propiedades tensioactivas del fosfato de monotocoferilo. Se disolvieron 0.1 g de fosfato disódico de monotocoferilo puro en 10 mL de agua destilada pura en un recipiente cilíndrico de 50 mL con tapón. El recipiente se agitó en un agitador de tubos de ensayo y el espacio libre se rellenó con espuma estable. La espuma se examinó a diario y permaneció estable durante un día, después se degradó lentamente a lo largo del resto del periodo de 4 días.

El fosfato de monotocoferilo es por lo tanto un tensioactivo con propiedades detergentes.

La expresión "que comprende" y las formas de la expresión "que comprende" empleadas en esta descripción y en las reivindicaciones no limitan la invención reivindicada para que excluya cualesquiera variantes o adiciones.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación para su uso como producto terapéutico, donde la formulación comprende:
- (a) una mezcla de al menos un derivado de tipo fosfato de un agente de transferencia monoelectrónica y al menos un derivado de tipo fosfato de un agente de transferencia dielectrónica; donde el agente de transferencia electrónica se selecciona entre el grupo formado por hidroxicromanos, tocoles y tocotrienoles en formas enantioméricas y racémicas; quinoles que son las formas reducidas de la vitamina K1 y la ubiquinona; e hidroxicarotenoides; y donde la relación molar entre el derivado de tipo fosfato del agente de transferencia monoelectrónica y el derivado de tipo fosfato del agente de transferencia dielectrónica está comprendida en el rango de 85:15 a 65:35; y
- (b) un portador adecuado.
- donde se excluye una composición de tipo emulsión para la administración terapéutica que comprende:
- a) al menos un derivado de tipo fosfato de un agente de transferencia monoelectrónica;
- b) al menos un derivado de tipo fosfato de un agente de transferencia dielectrónica; donde el agente de transferencia electrónica se selecciona entre el grupo formado por hidroxicromanos, tocoles y tocotrienoles en formas enantioméricas y racémicas; quinoles que son las formas reducidas de la vitamina K1 y la ubiquinona; e hidroxicarotenoides; y donde la relación molar entre el derivado de tipo fosfato del agente de transferencia monoelectrónica y el derivado de tipo fosfato del agente de transferencia dielectrónica está comprendida en el rango de 85:15 a 65:35; y
- c) un portador adecuado.
2. Una formulación para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el derivado de tipo fosfato de un agente de transferencia monoelectrónica y el derivado de tipo fosfato de un agente de transferencia dielectrónica se derivan de alfa-tocoferol.
3. Una formulación para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde el derivado de tipo fosfato de un agente de transferencia monoelectrónica y el derivado de tipo fosfato de un agente de transferencia dielectrónica forman un complejo con un reactivo acomplejante seleccionado entre surfactantes anfóteros, surfactantes catiónicos, aminoácidos con grupos funcionales de nitrógeno o proteínas ricas en estos aminoácidos.
4. La formulación para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el derivado de tipo fosfato del agente de transferencia monoelectrónica es fosfato de monotocoferilo, una de sus sales o mezclas.
5. La formulación para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el agente de transferencia electrónica es alfa-, beta- o gamma-tocoferol.
6. La formulación para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde el derivado de tipo fosfato del agente de transferencia electrónica existe en forma de un ácido de fosfato libre, una sal de este, un éster difosfato que incluye dos moléculas de agente de transferencia electrónica, un éster mixto que incluye dos agentes de transferencia electrónica diferentes o un compuesto fosfatidilo en el que el oxígeno del fosfato libre forma un enlace con un grupo alquilo o alquilo sustituido.
7. La formulación para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, donde el derivado de tipo fosfato del agente de transferencia electrónica es una sal de fosfato de monotocoferol que se selecciona entre el grupo formado por las sales de disodio, dipotasio, dilitio, dimagnesio, monosodio, monopotasio, monolitio y monomagnesio o sus mezclas.
8. La formulación para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, donde el derivado de tipo fosfato del agente de transferencia electrónica es una sal de fosfato de ditocoferilo que se selecciona entre el grupo formado por las sales de sodio, potasio, litio y magnesio.