

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 639 831**

51 Int. Cl.:

A61K 8/35 (2006.01)
A61K 8/37 (2006.01)
A61K 8/44 (2006.01)
A61K 8/60 (2006.01)
A61K 8/67 (2006.01)
A61Q 19/00 (2006.01)
A61Q 11/00 (2006.01)
A61K 8/49 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.04.2001** **PCT/US2001/11994**
87 Fecha y número de publicación internacional: **25.10.2001** **WO01078660**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.04.2001** **E 01926920 (8)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.06.2017** **EP 1272157**

54 Título: **Sistema de administración tópica de micronutrientes y usos del mismo**

30 Prioridad:

14.04.2000 US 197828 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.10.2017

73 Titular/es:

NIADYNE CORPORATION (50.0%)
2509 N. CAMPBELL AVENUE 138
TUCSON, AZ 85719, US y
UNIVERSITY OF KENTUCKY (50.0%)

72 Inventor/es:

JACOBSON, ELAINE, L.;
JACOBSON, MYRON, K.;
QASEM, JABER;
KIM, HYUNTAE y
KIM, MOONSUN

74 Agente/Representante:

RUO , Alessandro

ES 2 639 831 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

Sistema de administración tópica de micronutrientes y usos del mismo

5 Campo de la invención

[0001] La presente invención se refiere a un sistema de administración tópica de micronutrientes. El sistema es útil en, por ejemplo, la administración de materiales deseables y/o necesarios, tales como los micronutrientes, a un sujeto que los necesite. También se describen los usos terapéuticos del sistema.

10 Antecedentes y técnica anterior

[0002] La piel desempeña múltiples funciones en la protección contra las agresiones medioambientales. La exposición ambiental produce el deterioro progresivo de la piel que, inicialmente, es cosmético, pero que puede conducir a enfermedades terminales tales como la queratosis actínica y el cáncer de piel.

[0003] El deterioro de la piel se debe al daño en el ADN y en las proteínas, y hay pruebas convincentes que indican que las especies reactivas del oxígeno ("ROS" de aquí en adelante en el presente documento) participan en la generación del daño del ADN que da lugar a la pérdida de integridad genómica de las células cutáneas. Las células cutáneas contienen mecanismos inherentes para el mantenimiento de la integridad genómica. Un creciente número de evidencias demuestran que los micronutrientes, incluyendo las vitaminas B6, B12, C, E, folato y niacina participan en el mantenimiento de la integridad genómica a través de mecanismos que varían desde la eliminación de ROS hasta la reparación del daño del ADN. Las deficiencias subclínicas de los micronutrientes son frecuentes incluso en las sociedades avanzadas, y el estado de los micronutrientes disminuye con la edad.

[0004] La piel es un sistema orgánico complejo que consiste en múltiples capas. La capa superior, o "estrato córneo", consiste en material no vivo derivado principalmente de la diferenciación terminal de los queratinocitos epidérmicos, y proporciona una barrera protectora para los componentes subyacentes de la piel. La epidermis contiene una serie de tipos de células, aunque los queratinocitos son el tipo de célula principal. Los fibroblastos dérmicos están incrustados dentro de una matriz compuesta de colágeno, elastina, proteoglicanos y otras moléculas de la matriz extracelular. Los capilares sanguíneos se encuentran en la dermis, pero la epidermis no es vascular.

[0005] A medida que la gente va envejeciendo, se producen cambios progresivamente perjudiciales en el aspecto de la piel. Los cambios iniciales son la pérdida de la textura lisa de la piel y la aparición de manchas de la edad, seguidos de cambios en la elasticidad que conducen a la aparición de arrugas en la piel. La edad a la que aparecen estos cambios y la velocidad a la que una etapa progresa a la siguiente varían enormemente de un individuo a otro. Durante el proceso de envejecimiento normal, tanto la epidermis como la dermis se vuelven más finas, con una pérdida del número de células y tejido conjuntivo, dando lugar a la aparición de arrugas finas. La irradiación ultravioleta (UV) del sol provoca fotodaño que acelera el deterioro de la piel. En contraste con el adelgazamiento observado en la piel protegida por el sol, la piel fotodañada tiene un aspecto grueso y áspero con un aumento de las arrugas más profundas de la piel. El fotodaño también causa deterioro de la piel en fase terminal, incluyendo lesiones premalignas denominadas queratosis actínica y cáncer de piel.

[0006] Actualmente, hay pruebas convincentes que indican que el estrés oxidativo, definido como una acumulación anómala de ROS, participa en la patofisiología del deterioro de la piel. Las ROS incluyen superóxidos, el radical hidroxilo, peróxido de hidrógeno, oxígeno singlete, óxido nítrico, peroxinitrito e hipoclorito. Véase, por ejemplo, Simonian, *et al.*, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 36: 83-106 (1996). Todas las células se exponen a ROS en el transcurso normal del metabolismo energético, a través de la exposición ambiental y/o la vigilancia inmune. Aunque las ROS participan en las vías de señalización celular normales, la elevación de ROS durante el estrés oxidativo interrumpe las vías de señalización, produciendo, a menudo, la muerte celular por apoptosis o necrosis. Por lo tanto, es probable que las ROS participen en la pérdida de números de células observada incluso en la piel protegida por el sol con el tiempo. La exposición a los rayos ultravioletas de la luz solar es una fuente importante de estrés oxidativo de la piel. Dos objetivos principales para el daño por ROS en la piel son el ADN y las proteínas. El daño del ADN es de particular interés, en tanto en cuanto el daño no reparado puede conducir a la pérdida de células cutáneas y a alterar la función de las células que sobreviven al estrés genotóxico.

[0007] Aunque algunos cambios en la piel durante el envejecimiento no pueden evitarse, gran parte del deterioro de la piel que se produce a una edad temprana es evitable. Las células cutáneas contienen una serie de mecanismos protectores para la prevención y reparación de los daños en el ADN y en las proteínas causados por las ROS. En primer lugar, una serie de moléculas intracelulares, incluyendo el glutatión y las vitaminas antioxidantes C y E, desempeñan un papel clave en la eliminación de las ROS antes de que puedan reaccionar con las macromoléculas celulares. De hecho, las vitaminas antioxidantes ya han encontrado aplicación en la prevención del deterioro de la piel, ya que son componentes de muchas cremas para la piel. En segundo lugar, las células contienen mecanismos complejos para el mantenimiento de la integridad genómica. De particular interés en el presente documento son las pruebas crecientes de la participación de los micronutrientes en el mantenimiento de la estructura del ADN y en los mecanismos de reparación del ADN. Hay aproximadamente 40 micronutrientes que se

requieren, en pequeñas cantidades, para mantener el metabolismo humano normal (Ames, *Ann. N. Y. Acad. Sci* 889: 87-106 (1999)). Para muchos de estos micronutrientes, una parte importante de la población consume significativamente menos micronutrientes de lo que se ha establecido como la ingesta diaria recomendada, véase Wilson, et al., Tablas de datos: resultados combinados de la encuesta continua de la USDA de 1994 y 1995 sobre la ingesta de alimentos por individuos, y la encuesta sobre el conocimiento de la dieta y la salud de 1994 y 1995 (USDA/ARS Food Surveys Research Group, Beltsville Human Nutrition Research Center, Riverdale, MD (1997). El porcentaje de la población de EE.UU. que es deficiente en un determinado micronutriente varía del 2 al 20 %. Ames, *supra*. Para complicar más las cosas, el estado de los micronutrientes se deteriora con el aumento de la edad. Bates et al., *Br. J. Nutr* 82(1):7-15 (1999). Gran parte de nuestro conocimiento sobre la relación entre los micronutrientes y diversas enfermedades tales como el cáncer se deriva de las mediciones de los niveles de micronutrientes en el plasma. Aunque hay mucho que aprender sobre los niveles de micronutrientes en plasma y los niveles en tejidos diana, hay pruebas de que las deficiencias observadas en el plasma también se observan en la piel. Véase Peng et al., *Cane. Epidermol Biomarkers Prev* 2(2): 145-50 (1993). Esto no es sorprendente, ya que la capa epidérmica de la piel no contiene vasos sanguíneos, haciendo ineficaz la administración de micronutrientes de la dieta a la piel. Son de especial preocupación para el deterioro de la piel las observaciones de que las deficiencias en micronutrientes pueden mimetizar el daño en el ADN inducido por la radiación y por compuestos químicos, generando rupturas de una o dos hebras y/o lesiones oxidativas. Ames, *supra*. En concreto, las deficiencias en ácido fólico, B12, B6, niacina, vitamina C, vitamina E, hierro y cinc pueden dañar el ADN. Ames, *supra*. Para cada uno de estos micronutrientes, se conocen vías metabólicas que describen la justificación por la que una deficiencia da lugar al daño del ADN en ausencia de estrés genotóxico. Además, se espera que las deficiencias en micronutrientes agraven los efectos perjudiciales del estrés genotóxico. La información anterior indica que es deseable mejorar el estado de los micronutrientes de las células cutáneas, ya que esto mejorará la salud de la piel y probablemente retrasará el deterioro de la misma.

[0008] Es un objeto de la invención proporcionar un sistema de administración tópica que sea útil en hacer que los micronutrientes estén disponibles o que estos micronutrientes estén disponibles en mayores cantidades de las que se ha podido disponer en el pasado.

[0009] Un objeto adicional de la invención es detener o prevenir el deterioro de órganos tales como la piel, haciendo que los micronutrientes estén disponibles en cantidades suficientes para detener o prevenir el deterioro.

[0010] La forma en que se realiza esto se verá en la divulgación que se proporciona a continuación.

Breve descripción de las figuras

[0011]

La Figura 1 representa la piel, en sección transversal, en combinación con una ilustración del sistema de administración de la invención.

La Figura 2 explica una realización de la invención.

La Figura 3 esboza los resultados de un experimento diseñado para determinar la eficacia de coésteres en la modulación de la administración de compuestos activos.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

[0012] En un primer aspecto, la presente invención proporciona el uso de una composición que comprende un micronutriente, en forma de un primer éster y un segundo éster para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades asociadas con una deficiencia de dicho micronutriente, según lo descrito en las reivindicaciones 1 a 11.

[0013] En un aspecto adicional, la presente invención proporciona una composición tópica útil en la administración de un micronutriente a un sujeto, según lo descrito en las reivindicaciones 12 a 20.

[0014] El sistema de administración tópica de la invención tiene en cuenta las dos barreras distintas que influyen en la administración de micronutrientes a la piel, es decir, la lipofilidad del estrato córneo y la actividad metabólica de la piel. El sistema de administración de micronutrientes de la invención se perfila en la Figura 1. En resumen, la partición del micronutriente dentro y fuera del estrato córneo está controlada por los ésteres de los nutrientes con lipofilidad óptima para dicha partición. Estos se describen más adelante. El término "pronutriente" se usa para describir estos compuestos. Además, la velocidad y el lugar de la conversión metabólica de los pronutrientes se controla mediante el uso de coésteres inactivos acompañantes como se describe más adelante. Se requieren varias funciones para que este sistema de administración funcione de manera óptima. La Figura 2 muestra un modelo de múltiples compartimentos que sirvió de marco para el desarrollo de estos criterios. El micronutriente del modelo usado es la niacina, pero el experto en la materia se dará cuenta de que la información desvelada es relevante para una amplia variedad de micronutrientes como se describe con más detalle a continuación.

[0015] La naturaleza altamente lipófila del estrato córneo dicta que el micronutriente deseado debe ser suficientemente lipófilo para separarse eficazmente hacia el estrato córneo del compartimento donante, que puede ser una crema o una loción para la piel (n.º 1 en la Figura 2). Esto requiere la preparación de distintos pronutrientes lipófilos, ya que la mayoría de los micronutrientes de interés son demasiado hidrófilos para cumplir este criterio.

Como se describe con más detalle a continuación, la lipofilidad requerida para la difusión desde el estrato córneo hacia la epidermis predice que los pronutrientes eficaces deben ser suficientemente lipófilos para separarse rápidamente de la crema o loción hacia el estrato córneo. En el presente documento, se usan los ésteres de los micronutrientes, ya que esto permite preparar derivados lipófilos y también permite su bioconversión eficaz después de la difusión fuera del estrato córneo hacia la epidermis.

[0016] La lipofilidad de los pronutrientes deberían permitir que se formulen en, por ejemplo, cremas o lociones para la piel, y los enlaces éster deberían ser muy estables en estas formulaciones. Aunque se espera que el micronutriente no derivado se separe muy lentamente hacia el estrato córneo (n.º 2 en la Figura 2), se desea enormemente un pronutriente que sea muy estable. Los ésteres desvelados en el presente documento son pronutrientes que son estables a la hidrólisis química en condiciones acuosas, así como cuando se formulan en una crema o una loción

[0017] El pronutriente debe dividirse en la epidermis a una velocidad relativamente lenta para lograr una administración sostenida a los componentes celulares de la piel con una administración sistémica mínima (n.º 3 en la Figura 2). Una correlación entre la permeabilidad de la piel (P_B) y las propiedades fisicoquímicas del fármaco, tales como el coeficiente de reparto octanol/agua ($P_{oct/w}$), es valiosa en la predicción del transporte del fármaco a través de la piel. Se ha establecido una correlación lineal entre la permeabilidad de la piel ($\log P_B$) de muchos compuestos, y se ha establecido su logaritmo de $P_{oct/w}$, que es bien conocido en la técnica. Se observan desviaciones de esta relación para los compuestos muy hidrófilos y sumamente lipófilos. En el presente documento, se desvelan compuestos con lipofilidad óptima para la administración de un micronutriente a los componentes celulares de la piel. Para la niacina, por ejemplo, como el micronutriente del modelo, se preparó una serie de alquilésteres de niacina y se determinó su lipofilidad relativa. A continuación, se determinó la eficacia de estos pronutrientes en la administración de la niacina a los componentes celulares de la piel midiendo la forma bioactiva de la niacina (NAD) después de la aplicación tópica de la misma, usando modelos establecidos.

[0018] Se cree que los ésteres de cadena corta pueden tener un flujo intrínseco desde el estrato córneo que será demasiado rápido para la administración sostenida a la piel, es decir, se favorecerá la administración sistémica. Del mismo modo, se predice que un derivado de cadena muy larga tiene una lipofilidad que tendrá un flujo intrínseco que será demasiado lento para una administración eficaz. En la Tabla 1 que se presenta más adelante, se muestra la lipofilidad de un número de nuevos ésteres de niacina desvelados en el número de serie 09/452.617, publicado como documento US6337065, junto con algunos ésteres disponibles en el mercado, junto con valores para las dos moléculas no modificadas, es decir, ácido nicotínico y nicotinamida. La lipofilidad se registra como valores de $\log P$, donde P se refiere al coeficiente de reparto octanol/agua, descrito anteriormente. La Tabla 1 también muestra que el ácido nicotínico y los ésteres de niacina con valores de $\log P$ inferiores a 6 causan vasodilatación en el sitio de la aplicación tópica. Esto demuestra que este ácido nicotínico y estos ésteres de niacina están administrando niacina a una velocidad que supera la concentración mínima necesaria para causar la vasodilatación de las células endoteliales de los capilares sanguíneos. Los ésteres de niacina con valores de $\log P$ superiores a 6 no causan dilatación. La nicotinamida no causa vasodilatación, pero su valor de $\log P$ también predice que administrará el nutriente demasiado rápido para permitir que los componentes celulares de la piel lo asimilen y lo conviertan en su forma bioactiva NAD. Para determinar las propiedades físicas óptimas del pronutriente para la administración tópica a las células cutáneas, se examinaron ésteres de niacina con valores de $\log P$ que variaban de 6,6 a 9,2 mediante la determinación de la forma activa de niacina, NAD, en la piel tras la aplicación de la loción. Los resultados de un experimento típico se muestran en la Tabla 2, en la que se aplicaron pronutrientes de niacina formulados al 1 % por vía tópica en el lomo de ratones sin pelo una vez al día durante tres días. Después de tres días, se retiró la piel tanto del sitio de la aplicación como del abdomen de cada animal, y se analizó el contenido de NAD. El análisis de la piel procedente del lomo de los animales demostró que los ésteres de niacina de 12, 14 y 16 átomos de carbono dieron lugar a un mayor contenido de NAD, aunque el éster de 14 átomos de carbono fue el más eficaz. En otros experimentos, se determinó que un éster de niacina con una cadena lateral de 18 átomos de carbono y un valor de $\log P$ de 9,7 era menos eficaz que el éster con una cadena lateral de 16 átomos de carbonos. Además, se demostró que la aplicación tópica de nicotinamida, que tiene un valor de $\log P$ de -0,34, no tuvo efecto sobre el contenido de NAD de las células cutáneas. Los resultados de la Tabla 2 también muestran que la administración fue tópica para los ésteres de 14 y 16 átomos de carbonos, ya que no hubo aumento en el contenido de NAD del abdomen donde no se aplicó el pronutriente. La aplicación tópica del éster de 12 átomos de carbonos mostró cierta administración en el abdomen, lo que coincide con la sugerencia anterior de que este compuesto debe tener la velocidad más rápida de administración de los compuestos comparados en este experimento.

[0019] El enfoque de administración desvelado en el presente documento implica la bioconversión del pronutriente en el micronutriente deseado mediante la acción de las esterasas de la piel. Los estudios sobre la distribución de las esterasas de la piel han demostrado que el estrato córneo tiene poca o ninguna actividad, la epidermis tiene la actividad más alta y la dermis tiene una actividad reducida en relación con la epidermis. Véase Sugibayashi, *et al. J. Controlled Release* 62:201-208 (1999) incorporado por referencia. La administración debe ser posible si la

bioconversión es extracelular (n.º 4 y 5, Figura 2) o tras la captación por las células diana (n.º 6 y 7 en la Figura 2), ya que las células contienen sistemas de transporte específicos para los micronutrientes y la lipofilidad de los pronutrientes les deberían volver disponibles mediante difusión pasiva. Dado que el estrato córneo contiene poca o ninguna actividad esterasa, la velocidad de desaparición de un pronutriente del estrato córneo depende únicamente de la velocidad de difusión, que puede describirse mediante la segunda ley de difusión de Fick:

$$dC_{SC}/dt = D_{SC} d^2C_{SC}/d^2x$$

en la que dc/dt es el cambio en la concentración de pronutrientes en el tiempo, C_{SC} es la concentración de pronutriente en el estrato córneo y D_{SC} es el coeficiente de difusión del estrato córneo.

- 10 **[0020]** En la epidermis y la dermis, donde tanto la difusión como el metabolismo están ocurriendo simultáneamente, se han de considerar tanto la difusión como el metabolismo. Por lo tanto, la velocidad de desaparición de estos compartimentos se puede describir por:

$$dC_{proN}/dt = D_{proN} d^2C_{proN}/d^2x - V_{max}(x) \cdot C_{proN} / K_m + C_{proN}$$

- 15 donde C_{proN} y D_{proN} son el coeficiente de concentración y difusión del pronutriente en la epidermis o dermis, y $V_{max}(x)$ es la velocidad máxima de conversión metabólica en la posición x , y K_m es la constante de Michaelis-Menten.

- 20 **[0021]** El uso de derivados de éster de micronutrientes es aplicable a una amplia selección de micronutrientes, algunos de los cuales se presentan en la Tabla 3. Los micronutrientes mostrados contienen una funcionalidad de ácido, una funcionalidad de alcohol o ambas. Los micronutrientes que contienen un grupo con funcionalidad de ácido pueden esterificarse en un alcohol de cadena larga para permitir la formación de la lipofilidad deseada para la administración tópica. Los micronutrientes con una funcionalidad de alcohol pueden esterificarse en un ácido de cadena larga para conseguir la lipofilidad deseada.

- 25 **[0022]** Se prefieren combinar los ésteres descritos anteriormente con coésteres inactivos, ya que estos permiten la modulación de la administración de nutrientes a lugares específicos dentro de la piel. El alto contenido de esterasa en la epidermis favorece la administración de los pronutrientes aplicados por vía tópica en las células presentes en la epidermis. Aunque la administración a células de la epidermis es una meta principal del sistema de administración tópica, también es muy deseable conseguir la administración a los fibroblastos dérmicos y a las células endoteliales de los capilares sanguíneos de la piel. La mejora de la administración a la dermis y a los capilares sanguíneos puede lograrse mediante el uso de coésteres inactivos que se pueden usar para modular la extensión de la bioconversión de los pronutrientes en la epidermis. Para que los coésteres puedan modular la velocidad de conversión de los pronutrientes en la piel, se deben cumplir dos criterios. En primer lugar, el coéster debe tener una lipofilidad similar a la del pronutriente, de modo que el flujo del estrato córneo del pronutriente y el coéster sean similares. En segundo lugar, el coéster debe competir eficazmente con el pronutriente para la bioconversión por las esterases de la piel. A concentraciones de pronutrientes por debajo de la saturación enzimática, los coésteres inhibirán competitivamente la conversión metabólica en la epidermis (n.º 4 en la Figura 2) y permitirán que el pronutriente pase intacto a la dermis (n.º 5 en la Figura 2) para su conversión y administración. Este enfoque minimiza la dosis requerida de pronutrientes y proporciona un buen sistema de administración dirigido a la dermis. Las dianas de la administración en la dermis incluyen tanto fibroblastos dérmicos como células endoteliales capilares. Para los fibroblastos dérmicos, el objetivo es administrar niacina para la conversión en NAD. Para las células endoteliales capilares, las propiedades vasodilatadoras conocidas de la niacina pueden ser útiles para aumentar el flujo sanguíneo en la dermis, aumentar el suministro de oxígeno y otros nutrientes esenciales, y aumentar la eficiencia de la eliminación del dióxido de carbono y de otros productos metabólicos finales. En la Figura 3, se muestra un experimento que demuestra el uso de coésteres para modular la administración. Para este experimento, se usa el éster de ocho átomos de carbonos de niacina (nicotinato de octilo) para la administración de niacina a las células endoteliales de los capilares sanguíneos, con el fin de aumentar el contenido de oxígeno de la piel. En este experimento, se ha usado un monitor de oxígeno transcutáneo para determinar el contenido de oxígeno en la piel. Se aplicó por vía tópica una loción que contenía el compuesto de ensayo durante treinta minutos. Después, se retiró la loción y se colocó el monitor de oxígeno transcutáneo sobre la superficie de la piel. El experimento de control mostró que el contenido de oxígeno de la piel (PO_2) muestra un valor de 4 mm, demostrando que el contenido de oxígeno relativamente bajo se aumentó. La duración del aumento no es larga, porque se debe retirar la loción para hacer la medición del oxígeno. Se escogió benzoato de butilo como el coéster. El benzoato de butilo tiene un valor de log P de 3,5 en comparación con un valor de log P de 4,8 para el nicotinato de octilo. La Figura 3 muestra que una formulación que contiene tanto nicotinato de octilo como benzoato de butilo bloqueó el aumento en el contenido de oxígeno de la piel generado por el nicotinato de octilo solo, demostrando la modulación de la administración del pronutriente por el coéster.

- [0023]** Los siguientes experimentos exponen la invención con mayor detalle.

Ejemplo 1

[0024] Los ésteres de ácido nicotínico se sintetizaron de acuerdo con el n.º de serie 09/452.617, presentado el 1 de diciembre de 1999, publicado como el documento US6337065. En resumen, se combinó cloruro de nicotinoilo con trietilamina (TEA), dimetilaminopiridina (DMAP) y diversos alcoholes de alquilo, bajo nitrógeno. Los ésteres resultantes de la síntesis se separaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice, y se convirtieron en sales de HCl para la purificación adicional, usando métodos convencionales. La pureza se confirmó mediante cromatografía de capa fina y RMN de ^1H .

[0025] Los valores de $P_{\text{oct/w}}$ para estos compuestos se determinaron de acuerdo con Harnisch *et al.*, *J. Chromatog.* 282:315-332 (1983), incorporado por referencia. En resumen, este método de HPLC determina el factor de capacidad ("K") para cada pronutriente, y también establece una relación lineal entre el logaritmo de $P_{\text{oct/w}}$ y el logaritmo de K', para pronutrientes de cadena corta. Se determinó la velocidad de hidrólisis de los derivados de éster de ácido nicotínico candidatos, en tampón de fosfato acuoso, a pH fisiológico (7,4), con incubación a 37 °C. La velocidad de desaparición de los pronutrientes de la solución se controló mediante HPLC a 254 nm.

Ejemplo 2

[0026] En experimentos con animales, ratones hembra sin pelo (HRS-J, de 6 a 8 semanas de vida) recibieron una aplicación tópica diaria de ésteres de ácido nicotínico, usando 200 mg de loción "Vanicream" disponible en el mercado, a una concentración del 1,0 % (p/p), durante tres días. Los animales de control recibieron solo Vanicream. Las lociones se aplicaron, diariamente, durante una semana.

[0027] Se sacrificaron los animales, y se congelaron muestras de piel dorsal y ventral en nitrógeno líquido, y se almacenaron a -80 °C. Para analizar el contenido de NAD y de proteína, se homogenizaron las muestras de tejido en HClO_4 0,5 M enfriado con hielo, y luego se centrifugó a 3.000 rpm durante 15 minutos. Se neutralizaron los sobrenadantes resultantes con KOH 2 M enfriado con hielo/ KH_2PO_4 0,66 M, con el fin de determinar la NAD. La NAD se determinó de acuerdo con Jacobson, *et al.*, *Meth. Enzymol.* 280:221-230 (1997), mientras que se usó un método de BCA disponible en el mercado para la determinación de proteínas.

Tabla 1: Propiedades de los pronutrientes de niacina

Longitud de cadena de carbonos del alquilo	Valor de Log P	Respuesta eritematosa
Nicotinamida (sin cadena lateral)	-0,34	No
Ácido nicotínico (sin cadena lateral)	-0,46	Sí
1 átomo de carbono	0,84	Sí
2 átomos de carbono	1,3	Sí
4 átomos de carbono	2,4	Sí
6 átomos de carbono	3,5	Sí
8 átomos de carbono	4,8	Sí
10 átomos de carbono	5,8	Leve
12 átomos de carbono	6,6	No
13 átomos de carbono	7,5	No
14 átomos de carbono	7,6	No
15 átomos de carbono	8,3	No
16 átomos de carbono	9,2	No
18 átomos de carbono	9,7	No

Tabla 2: Contenido de NAD de la piel después de la aplicación tópica de los pronutrientes de niacina

Grupo alquilo	Log P	Contenido de NAD de la piel del lomo		Contenido de NAD de la piel del abdomen	
		pmol de NAD/mg de tejido	%	pmol de NAD/mg de tejido	%
Solo loción	-	91,4 ± 18,4	100	60,4 ± 15,2	100
12 átomos de carbono	6,6	129,4 ± 15,4	141	82,6 ± 14,8	137
14 átomos de carbono	7,6	165,7 ± 12,0	181	55,8 ± 13,8	92
16 átomos de carbono	9,2	109,5 ± 8,3	120	52,1 ± 10,4	86

Tabla 3: Micronutrientes candidatos para la generación de ésteres de pronutrientes

Contienen grupo de alcohol	Contienen grupo de ácido carboxílico
Vitamina B6	Niacina
Ácido fólico	Ácido fólico
Vitamina B12	Ácido lipoico
Ácido pantoténico	Ácido pantoténico
Carnitina	Carnitina

Contienen grupo de alcohol	Contienen grupo de ácido carboxílico
Riboflavina	
Ubiquinonas	

[0028] Lo anterior expone las características de la invención, que se refieren, entre otros, a sistemas y métodos de administración de nutrientes, tales como micronutrientes, a un sujeto. Preferentemente, se trata de sistemas de administración tópica, en el sentido de que están formulados para la administración de la misma manera que otras formulaciones tópicas. Además de cremas y lociones, forman parte de la invención formulaciones tópicas tales como champús, líquidos tales como limpiadores de ojos, bálsamos y barras tales como bálsamos labiales y desodorantes en barra, enjuagues bucales y sondas, jabones, supositorios, parches, vendajes, hilos de sutura, dispositivos de implantes recubiertos y cualquier otro tipo de sistema diseñado para la aplicación tópica. Preferentemente, la formulación está diseñada para su aplicación en, por ejemplo, la piel u otros órganos tales como hígado, pulmones, estómago, etc., cuero cabelludo, ojos, vasos sanguíneos, etc.

[0029] El micronutriente usado en las formulaciones puede ser cualquiera de los mencionados por Ames *et al.*, *supra*, tal como los que se exponen en la Tabla 3. Preferentemente, el micronutriente es aquel que contiene una fracción de ácido (por ejemplo, ácido ascórbico), una fracción de alcohol o ambas. También se prefiere que la fracción o fracciones de alcohol del micronutriente estén en forma esterificada. Estas formas esterificadas de los micronutrientes deben tener un valor de log P que varía de aproximadamente 6.5 a aproximadamente 8.5, más preferentemente de aproximadamente 7.0 a aproximadamente 8.0. Como se mostró en los ejemplos expuestos en el presente documento, en el caso de los ésteres de niacina, era ideal un log P de aproximadamente 7.6. Para la niacina, esto resultó de un éster con una cadena lateral de 14 átomos carbonos. El experto en la materia entenderá que las estructuras preferidas variarán de un nutriente a otro o de un micronutriente a otro, pero los valores de log P prevalecerán. El cálculo de los valores de log P debe llevarse a cabo como se describe en el presente documento. Los valores de log P indicados en el presente documento son predictivos de la velocidad de división de los materiales de interés. Existen muchos micronutrientes de interés en forma esterificada. Los procesos de esterificación de otros son conocidos en la técnica, y no es necesario exponerlos en el presente documento.

[0030] Como se ha indicado anteriormente, se prefiere que el micronutriente de interés se combine con un "coéster". Este coéster, como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto que es un éster, y es menos lipófilo que el micronutriente, de modo que migrará ligeramente más rápido desde, por ejemplo, el estrato córneo para ocupar esterasas tales como las esterasas de la piel, permitiendo así la difusión del micronutriente en las capas inferiores de la piel. En términos cuantitativos, se prefiere que la lipofilidad del coéster esté dentro de un factor de aproximadamente 20, es decir, que tenga un log P que difiera del valor para el micronutriente con el que se coadministre o se formule de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 1.5, preferentemente de aproximadamente 1.0 a aproximadamente 1.5.

[0031] Las formulaciones descritas anteriormente están cubiertas por la invención, al igual que los métodos de administración de un micronutriente a un sujeto, mediante la administración de una combinación del micronutriente y el coéster, en una cantidad suficiente para facilitar la administración de dicho micronutriente. En la práctica, el sistema de administración descrito en el presente documento puede administrarse a un sitio de lesión, siendo así usado terapéuticamente, y/o puede administrarse profilácticamente, es decir, antes de la exposición de la piel y/o del órgano a una lesión, a estrés genotóxico, etc. Las formulaciones se pueden preparar de manera que varíen su resistencia. La concentración debe estar en el intervalo de aproximadamente 0,005 % a aproximadamente 5,0 %, más preferentemente de aproximadamente 0,005 % a 2,5 % y más preferentemente de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 1,0 % en peso de dicha composición aplicada.

[0032] Otras características de la invención serán evidentes para el experto en la materia, y no necesitan exponerse en el presente documento.

REIVINDICACIONES

1. Uso de una composición que comprende un micronutriente en forma de un primer éster y de un segundo éster para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades asociadas con una deficiencia de dicho micronutriente, en la que dicho primer éster de un micronutriente se selecciona del grupo que consiste en vitamina B6, vitamina B12, riboflavina, ubiquinona, ácido ascórbico, niacina, ácido fólico, ácido lipoico, ácido pantoténico o carnitina, y dicho segundo éster tiene un valor de log P de lipofilidad que difiere de dicho micronutriente de 0.5 a 1.5, en el que P se refiere al coeficiente de reparto octanol/agua, en el que dicha composición se aplica por vía tópica y dicho segundo éster es menos lipófilo que dicho éster de dicho micronutriente.
2. Uso de la reivindicación 1, en el que dicho micronutriente es niacina.
3. Uso de la reivindicación 2, en el que dicha niacina se administra en forma de un éster que tiene una cadena lateral de alquilo de 12 a 16 átomos de carbono.
4. Uso de la reivindicación 3, en el que dicha cadena lateral de alquilo consiste en 14 átomos de carbono.
5. Uso de la reivindicación 1, en el que dicho primer éster y el segundo éster tienen valores de log P que varían en 1,3, en el que P se refiere al coeficiente de reparto octanol/agua.
6. Uso de la reivindicación 1, en el que dicho primer éster tiene un valor de log P de aproximadamente 6,5 a 8,5, en el que P se refiere al coeficiente de reparto octanol/agua.
7. Uso de la reivindicación 6, en el que dicho primer éster tiene un valor de log P de 7 a 8, en el que P se refiere al coeficiente de reparto octanol/agua.
8. Uso de la reivindicación 1, en el que dicha composición está en forma de una crema, una loción, un champú, un limpiador de ojos, un bálsamo, una barra, un enjuague bucal, una sonda, un jabón, un supositorio, un vendaje, un hilo de sutura o un dispositivo de implante.
9. Uso de la reivindicación 1, en el que dicha composición se puede administrar en la zona de una lesión en dicho sujeto.
10. Uso de la reivindicación 1, en el que dicha composición se puede aplicar antes de la exposición de dicho sujeto a la posible lesión relacionada con la insuficiencia del micronutriente.
11. Uso de la reivindicación 1, en el que el segundo éster es benzoato de butilo.
12. Una composición tópica útil en la administración de un micronutriente a un sujeto, que comprende:
 - (i) un éster de un micronutriente seleccionado del grupo que consiste en vitamina B12, riboflavina, ubiquinona, ácido ascórbico, niacina, ácido fólico, ácido lipoico, ácido pantoténico o carnitina e
 - (ii) un segundo éster que tiene un valor de log P de lipofilidad que difiere de dicho micronutriente de 0,5 a 1,5, en el que P se refiere al coeficiente de reparto octanol/agua, en el que el segundo éster es menos lipófilo que dicho éster de dicho micronutriente.
13. La composición de la reivindicación 12 en una forma adecuada para la administración tópica.
14. La composición de la reivindicación 12, en la que dicho micronutriente es niacina.
15. La composición de la reivindicación 14, en la que dicha niacina está en forma de un éster que tiene una cadena lateral de alquilo de 12 a 16 átomos de carbono.
16. La composición de la reivindicación 15, en la que dicha cadena lateral de alquilo consiste en 14 átomos de carbono.
17. La composición de la reivindicación 12, en la que dicho segundo éster es benzoato de butilo.
18. La composición de la reivindicación 12, en la que (i) e (ii) tienen valores de log P que difieren entre sí en 1,3, en la que P se refiere al coeficiente de reparto octanol/agua.
19. La composición de la reivindicación 12, en la que (i) tiene un valor de log P de 6,5 a 8,5, en la que P se refiere al coeficiente de reparto octanol/agua.
20. La composición de la reivindicación 12, en la que (i) tiene un valor de log P de 7 a 8, en la que P se refiere al coeficiente de reparto octanol/agua.

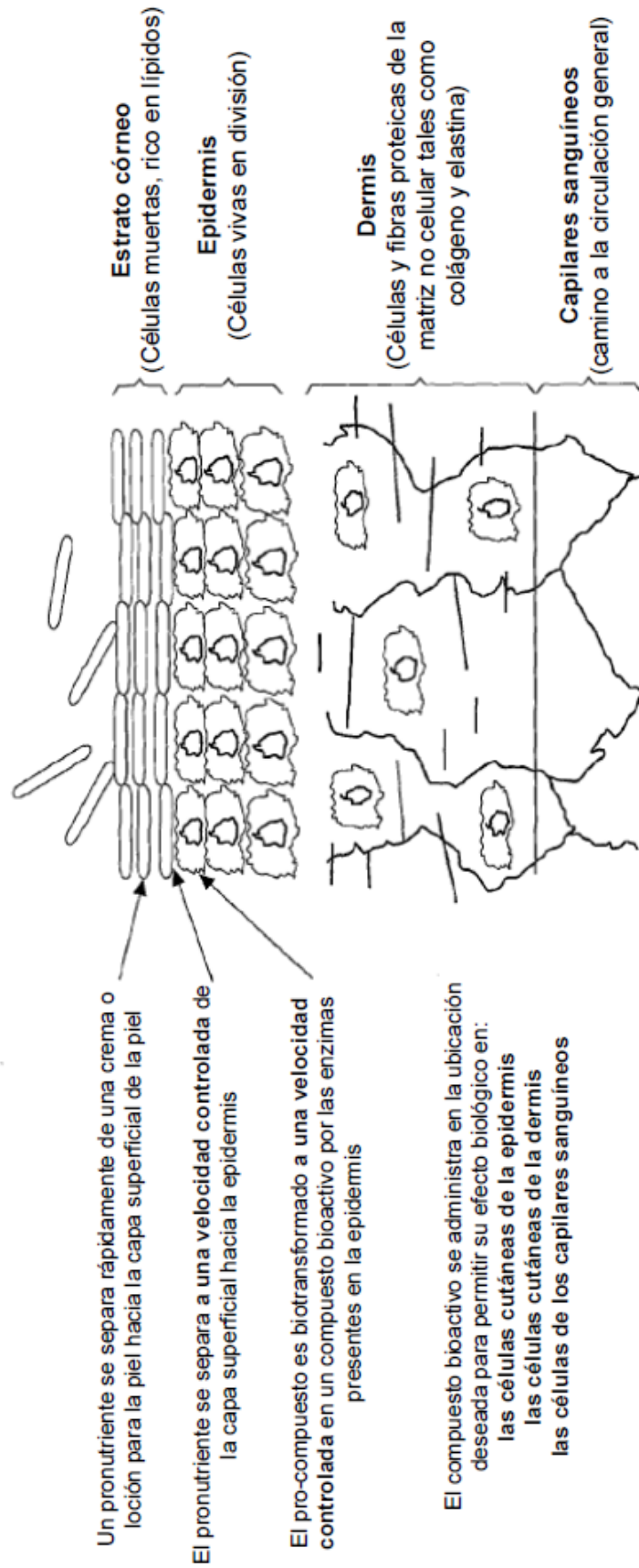


FIG. 1

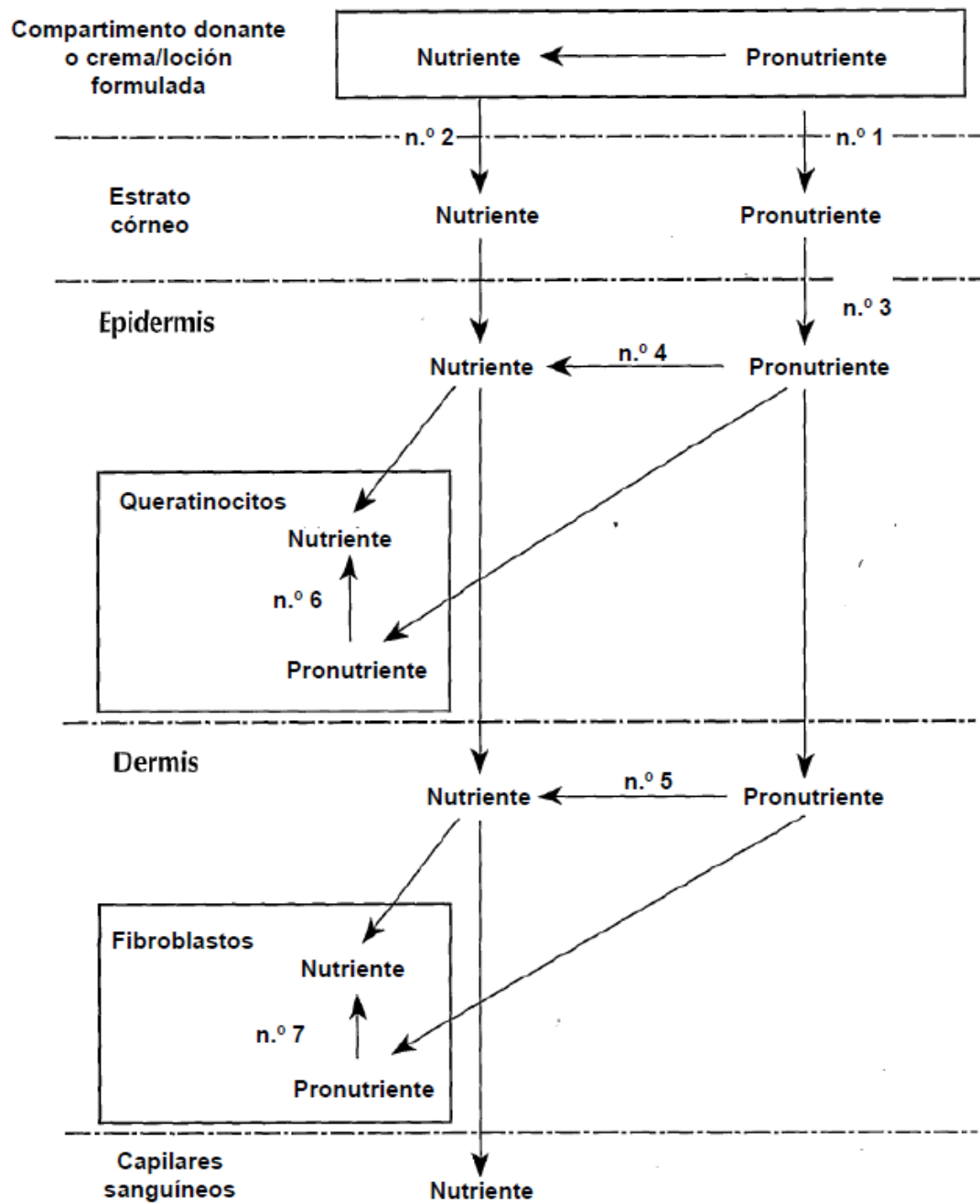


FIG. 2

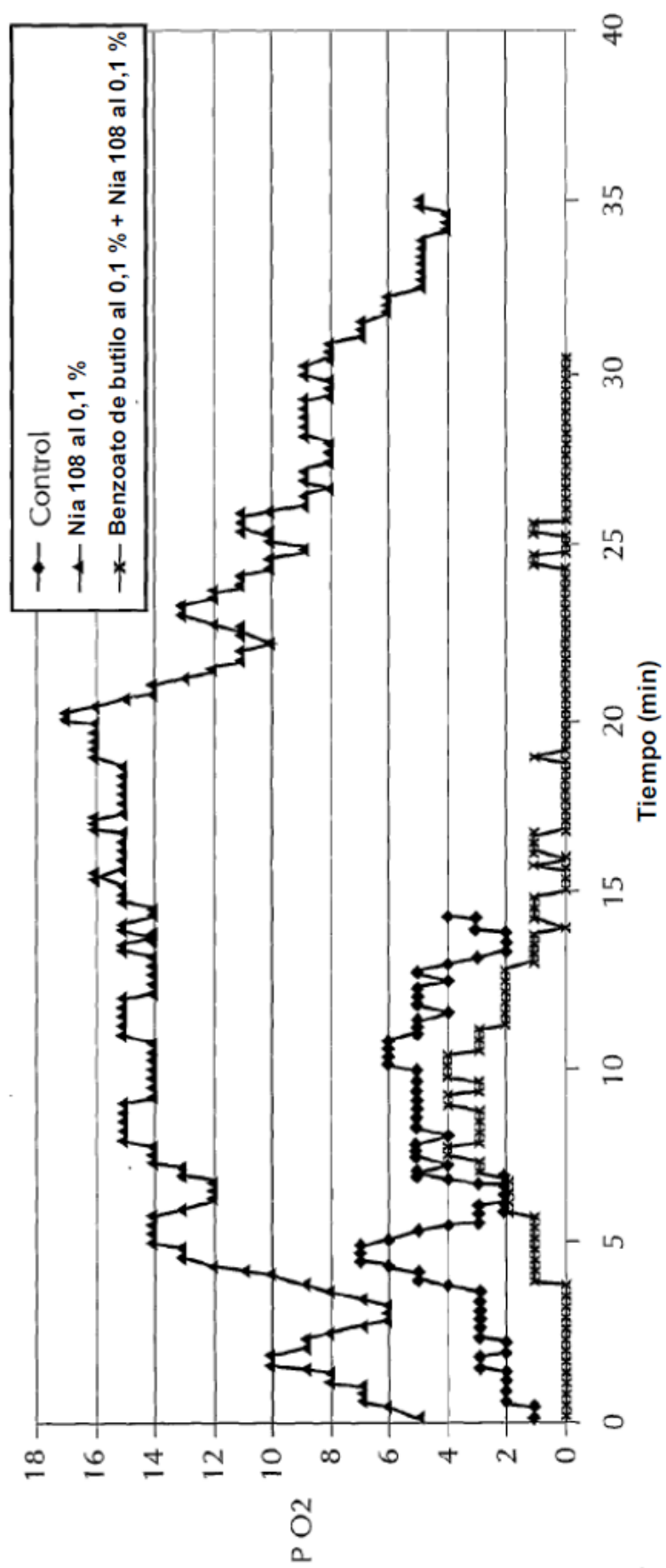


FIG. 3