

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 755 840**

51 Int. Cl.:

A61K 9/127 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.03.2008 PCT/US2008/057786**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.09.2008 WO08116135**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.03.2008 E 08732635 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2019 EP 2136787**

54 Título: **Formulaciones tópicas que tienen biodisponibilidad aumentada**

30 Prioridad:

22.03.2007 US 919554 P

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

23.04.2020

73 Titular/es:

**BERG LLC (100.0%)
500 Old Connecticut Path, Building B
Framingham, MA 01701, US**

72 Inventor/es:

**MCCOOK, JOHN, PATRICK;
NARAIN, NIVEN, RAJIN y
PERSAUD, INDUSHEKHAR**

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 755 840 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

Formulaciones tópicas que tienen biodisponibilidad aumentada

5 **Antecedentes de la invención**

El cáncer es actualmente una de las causas principales de muerte en naciones desarrolladas. Aunque investigación reciente ha incrementado inmensamente nuestra comprensión de muchos de los mecanismos moleculares de la carcinogénesis y ha proporcionado numerosos nuevos caminos para el tratamiento del cáncer, los tratamientos estándar para la mayor parte de las malignidades siguen siendo resección total, quimioterapia, y radioterapia. Aunque con éxito creciente, cada uno de estos tratamientos puede ocasionar numerosos efectos secundarios indeseables. Por ejemplo, la cirugía puede resultar en dolor, lesión traumática a tejido sano, y cicatrización. La radioterapia y quimioterapia pueden ocasionar náusea, depresión inmune, ulceración gástrica y carcinogénesis secundaria. El documento WO 2005/069916 A da a conocer formulaciones tópicas de CoQ10 que se dice que reducen la tasa de crecimiento tumoral en un sujeto animal. En los experimentos descritos en este documento, se dice que CoQ10 aumenta la tasa de apoptosis en un cultivo de células cancerosas cutáneas pero no de células normales. Además, se dice que el tratamiento de animales portadores de tumor con una formulación tópica de CoQ10 reduce espectacularmente la tasa de crecimiento tumoral en los animales.

Métodos mejorados para el tratamiento de enfermedades, incluyendo cáncer, y composiciones capaces de suministrar agentes bioactivos para ayudar al tratamiento de enfermedades y otros padecimientos, siguen siendo deseables.

25 **Sumario de la invención**

La presente descripción proporciona composiciones adecuadas para administrar de manera tópica agentes lipofílicos bioactivos a un sujeto como se especifica en la reivindicación 1 adjunta. Es decir, la presente invención proporciona una composición para administración tópica, que comprende:

30 un concentrado liposómico en combinación con al menos un portador farmacéuticamente aceptable que tiene al menos un potenciador de difusión que es etoxidiglicol;

en donde el concentrado liposómico comprende:

35 un fosfolípido seleccionado del grupo que consiste de lecitina, lisolectina, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositol, fosfatidilglicerol, ácido fosfatídico, fosfatidilserina, lisofosfatidilcolina, lisofosfatidiletanolamina, lisofosfatidilglicerol, ácido lisofosfatídico, lisofosfatidilserina, PEG-fosfatidiletanolamina, PVP-fosfatidiletanolamina, y combinaciones de ello;

40 al menos un agente bioactivo que es coenzima Q10; y

al menos un solubilizante; y

45 en donde la composición comprende coenzima Q en una cantidad de alrededor de 1.25% a 5% en peso de la composición y etoxidiglicol en una cantidad de alrededor de 2% en peso a 8% en peso de la composición.

Se especifican modalidades específicas adicionales en las reivindicaciones 2 a 13. La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas como se especifica en la reivindicación 14 adjunta. Es decir, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende la composición de conformidad con la reivindicación 1, en donde el portador farmacéuticamente aceptable incluye una fase oleosa, una fase acuosa opcional, y una fase de neutralización opcional. Se especifican modalidades específicas adicionales de las composiciones farmacéuticas de la presente invención en las reivindicaciones 15 a 21 adjuntas. La presente invención también proporciona tales composiciones para su uso en el tratamiento del cáncer, como se especifica en la reivindicación 22 adjunta. Se especifican modalidades específicas de este aspecto de la invención en las reivindicaciones 23 a 25 adjuntas. Se describen métodos para formar composiciones que contienen liposomas que tienen agentes lipofílicos bioactivos pero no se reivindican como modalidades de la invención. En algunas modalidades de esta descripción, el agente lipofílico bioactivo puede prepararse como una primera fase, opcionalmente en combinación con un solubilizante, mientras una segunda fase puede prepararse conteniendo al menos un fosfolípido. Las dos fases pueden combinarse, formando en consecuencia liposomas que tienen agente lipofílico bioactivo.

65 En algunas modalidades de esta descripción, que no se reivindican, los liposomas que tienen agente lipofílico bioactivo pueden combinarse con portadores adicionales para su administración a un sujeto. Tales portadores pueden incluir, en algunas modalidades, fases oleosas, fases acuosas, fases neutralizantes o reguladoras, pigmentos, combinaciones de ello, y similares.

Breve descripción de las figuras

Diversas modalidades de la presente descripción se describirán en este documento a continuación con referencia a las figuras, en donde:

5 La Figura 1 es una gráfica que representa la concentración epidérmica de CoQ10 en un cerdo macho después del tratamiento con una composición de la presente descripción que tiene un potenciador de difusión; y

10 La Figura 2 es una gráfica que representa la concentración epidérmica de CoQ10 en un cerdo hembra después del tratamiento con una composición control.

Descripción detallada de la invención

15 De conformidad con la presente descripción, se proporciona una formulación para la administración mejorada del agente lipofílico bioactivo coenzima Q10, que también pueden referirse en este documento como agente bioactivo hidrofóbico. Como se usa en este documento, un agente lipofílico bioactivo incluye un agente que es insoluble en agua. Específicamente, los agentes lipofílicos bioactivos, como se usa en este documento, tendrán una solubilidad en agua que es menor a alrededor de 1 parte de fármaco bioactivo en alrededor de 1000 partes de agua.

20 En la presente invención, el agente lipofílico bioactivo coenzima Q10 puede colocarse en liposomas y administrarse a un paciente. De conformidad con la presente invención, cualquier fosfolípido seleccionado del grupo que consiste de lecitina, lisolecitina, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositol, fosfatidilglicerol, ácido fosfatídico, fosfatidilserina, lisofosfatidilcolina, lisofosfatidiletanolamina, lisofosfatidilglicerol, ácido lisofosfatídico, lisofosfatidilserina, PEG-fosfatidiletanolamina, PVP-fosfatidiletanolamina, y combinaciones de ello, puede utilizarse para formar un liposoma para encapsular el agente lipofílico bioactivo.

25 En algunas modalidades, una lecitina derivada de huevo o soya puede utilizarse como el fosfolípido. Tales lecitinas incluyen aquellas comercialmente disponibles como PHOSPHOLIPON® 85G, PHOSPHOLIPON® 90G, y PHOSPHOLIPON® 90H (la versión completamente hidrogenada de PHOSPHOLIPON® 90G) de American Lecithin Company, Oxford, CT. Otras lecitinas adecuadas incluyen lecitina LECINOL S-10® de Nikko Chemicals.

30 Los fosfolípidos anteriores pueden utilizarse para formar liposomas que contienen el agente bioactivo. En algunas modalidades, una lecitina que tiene un alto contenido de fosfatidilcolina puede utilizarse para formar un liposoma. En algunas modalidades una lecitina con alto contenido de fosfatidilcolina que puede utilizarse incluye PHOSPHOLIPON® 85G, una lecitina derivada de soya que contiene un mínimo de alrededor de 85% de una fosfatidilcolina basada en ácido linoleico. Esta lecitina es fácil de usar y es capaz de producir liposomas submicrométricos a bajas temperaturas de proceso (de alrededor de 20°C a alrededor de 55°C) sin adición de ningún otro aditivo especial. PHOSPHOLIPON® 85G contiene, además de fosfatidilcolina, aproximadamente 5-7% de ácido fosfatídico. El ácido fosfatídico confiere una carga negativa de superficie a las vesículas de liposomas resultantes, reduce el tiempo de procesamiento y energía del proceso, y ayuda a la formación de liposomas estables.

35 El agente bioactivo incluido en los liposomas en la invención es coenzima Q10. Agentes bioactivos adicionales opcionales incluyen, pero no se limitan a, analgésicos, agentes antiinflamatorios, antelmínticos, agentes antiarrítmicos, agentes antibacterianos, agentes antivirales, anticoagulantes, antidepresivos, antidiabéticos, antiepilépticos, agentes antifúngicos, agentes antigota, agentes antihipertensivos, agentes antimalaria, agentes antimigraña, agentes antimuscarínicos, agentes antineoplásicos, agentes para mejora de la disfunción eréctil, inmunodepresores, agentes antiprotozoarios, agentes anti tiroideos, agentes ansiolíticos, sedantes, hipnóticos, neurolépticos, β -Bloqueadores, agentes inotrópicos cardiacos, corticosteroides, diuréticos, agentes antiparkinsonianos, agentes gastrointestinales, antagonistas del receptor de histamina, queratolíticos, agentes reguladores de lípidos, agentes antiangina, inhibidores de cox-2, inhibidores de leucotrienos, macrólidos, relajantes musculares, agentes nutricionales, analgésicos opioides, inhibidores de proteasas, hormonas sexuales, estimulantes, relajantes musculares, agentes antiosteoporosis, agentes antiobesidad, potenciadores de la cognición, agentes antiincontinencia urinaria, aceites nutricionales, agentes antihipertrofia benigna de próstata, ácidos grasos esenciales, ácidos grasos no esenciales, analgésicos externos (por ejemplo aspirina, antiinflamatorios no esteroideos y similares), fármacos antiinflamatorios esteroideos (tales como hidrocortisona y similares), agentes blanqueadores de piel (tales como hidroquinona, ácido kójico, metabisulfito de sodio, y similares), protectores de piel, y combinaciones de ello.

40 Ejemplos específicos no limitantes de agentes lipofílicos bioactivos adicionales opcionales incluyen, pero no se limitan a, acutretina, albendazol, albuterol, aminoglutemida, amiodarona, amlodipina, anfetamina, anfotericina B, atorvastatina, atovacuna, azitromicina, baclofeno, beclometsona, benezепril, benzonatato, benzoquinonas, betametasona, bicalutanida, budesonida, bupropion, busulfano, butenafina, calcifediol, calciprotieno, calcitriol, camptotecano, candesartan, capsaicina, carbamezepina, carotenos, celecoxib, cerivistatina, cetrizina, clorfeniramina, colecalciferol, cilostazol, cimetidina, cinarizina, ciprofloxacina, cisaprida, claritromicina, clemastina, clomifeno, clomipramina, clopidrogel, codeína, ciclobenzaprina, ciclosporina, danazol, dantroleno, dexclorfeniramina,

diclofenaco, dicumarol, digoxina, dihidroepiandrosterona, dihidroergotamina, dihidrotaquisterol, diritromicina, donepezil, efavirenz, eposartan, ergocalciferol, ergotamina, fuentes de ácidos grasos esenciales, etodolaco, etopósido, famotidina, farnesol, fenofibrato, fentanilo, fexofenadina, finasterida, flucanazol, flurbiprofeno, fluvastatina, fosfenition, frovatriptan, furazolidona, gabapentina, gemfibrozil, glibenclamida, glipizida, gliburida, glimeprida, griseofulvina, halofantrina, ibuprofeno, irbesartan, irinotecano, isoprenoides, dinitrato de isosorbida, isotreinoína, itraconazol, ivermectina, ketoconazol, ketorolaco, lamotrigina, lanosprazol, leflunomida, lisinopril, loperamida, loratadina, lovastatina, L-trioxina, luteína, licopeno, medroxiprogesterona, mefepristona, mefloquina, acetato de megesterol, metadona, metoxsalen, metronidazol, miconazol, midazolam, miglitol, minoxidil, mitoxantrona, montelukast, nabumetona, nalbufina, naratriptan, nelfinavir, nifedipina, nilsolidipina, nilutanida, nitrofurantoína, nizatidina, omeprazol, oprevelquina, osteradiol, oxaprozina, paclitaxel, paricalcitol, paroxetina, pentazocina, pioglitazona, pizofetina, pravastatina, prednisolona, probucol, progesterona, pseudoefedrina, piridostigmina, rabeprazol, raloxifeno, refocoxib, repaglinida, rifabutina, rifapentina, rimexolona, ritanovir, rizatriptan, rosiglitazona, saquinavir, sertralina, sibutramina, citrato de sildenafil, simvastatina, sirolimus, espirolactona, sumatriptan, tacrina, tacrolimus, tamoxifeno, tamsulosina, targretina, tazaroteno, telmisartan, tenipósido, terbinafina, terzosina, tetrahidrocannabinol, tiagabina, ticlidopina, tirofibrano, tizanidina, topiramato, topotecano, toremifeno, tramadol, tretinoína, troglitazona, trovafloxacin, valsartan, venlafaxina, vertoporfina, vigabatrina, vitamina A, vitamina D, vitamina E, vitamina K, zafirlukast, zileuton, zolmitriptan, Zolpidem, zopiclona, y combinaciones de ello. Sales, isómeros y/u otros derivados de los agentes lipofílicos bioactivos listados anteriormente también pueden usarse, así como combinaciones de ello.

En la invención, la coenzima Q10 se utiliza como el agente lipofílico bioactivo de conformidad con la presente descripción. Por ejemplo, la coenzima Q10 puede aplicarse como se describe en la Publicación Internacional No. WO 2005/069916. La coenzima Q10, algunas veces referida en este documento como CoQ10, ubiquinona, o ubidecarenona, es un complemento nutricional popular y puede encontrarse en forma de cápsula en tiendas nutricionales, tiendas de alimentos naturales, farmacias, y similares, como un complemento tipo vitamina para ayudar a proteger el sistema inmune a través de las propiedades antioxidantes del ubiquinol, la forma reducida de CoQ10. CoQ10 se encuentra siempre en la mayor parte de los tejidos del cuerpo humano y los tejidos de otros mamíferos y se concentra en la mitocondria. CoQ10 es muy lipofílica y, en general, insoluble en agua.

Otros compuestos relacionados que pueden administrarse en combinación con CoQ10 incluyen, pero no se limitan a, benzoquinonas, isoprenoides, farnesoles, acetato de farnesilo, pirofosfato de farnesilo, l-fenilalanina, d-fenilalanina, dl-fenilalanina, l-tirosina, d-tirosina, dl-tirosina, 4-hidroxi-fenilpiruvato, 4-hidroxi-fenilactato, 4-hidroxi-cinamato, dipéptidos y tripéptidos de tirosina o fenilalanina, 3,4-dihidroximandelato, 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol, 3-metoxi-4-hidroximandelato, ácido vainílic, fenilacetato, piridoxina, S-adenosilmetionina, pantenol, ácido mevalónico, pirofosfato de isopentilo, fenilbutirato, 4-hidroxi-benzoato, pirofosfato de decaprenilo, beta-hidroxibutirato, 3-hidroxi-3-metil-glutarato, acetilcarnitina, acetoacetilcarnitina, acetilglicina, acetoacetilglicina, carnitina, ácido acético, ácido pirúvico, 3-hidroxi-3-metilglutarilcarnitina, todas las formas isoméricas de serina, alanina, cisteína, glicina, treonina, hidroxiprolina, lisina, isoleucina, y leucina, incluso ácidos grasos de número de carbono C4 a C18 (ácidos butírico, caproico, caprílico, cáprico, laurico, mirístico, palmítico, y esteárico) sales de carnitina y glicina, por ejemplo, palmitoilcarnitina y palmitoilglicina, y 4-hidroxi-benzoato polipreniltransferasa, cualquier sal de estos compuestos, así como cualquier combinación de ello, y similares.

La invención se basa en el uso de un concentrado liposómico. De esta manera, al formar un liposoma, puede combinarse el agente lipofílico bioactivo CoQ10 con un material que puede solubilizar el agente lipofílico bioactivo en un medio adecuado, en algunas modalidades agua, para su encapsulación subsecuente en un liposoma. Materiales adecuados que pueden utilizarse como solubilizante para el agente lipofílico bioactivo incluyen, por ejemplo, dextranos de polioxialquileno, ésteres de ácidos grasos de sacarosa, éteres de alcoholes grasos de oligoglucósidos (por ejemplo, alquilpoliglucósidos, incluyendo aquellos comercialmente disponibles como TRITON™ de Dow Chemical North America, Midland, MI, EUA), ésteres de ácidos grasos de glicerol (por ejemplo, mono/diestearato de glicerol o monolaurato de glicerol), y compuestos tipo polioxietileno (por ejemplo, polioxietileno, polietilenglicol, poli(óxido de etileno), y copolímeros de ello, incluyendo aquellos comercialmente disponibles como SOLUTOL™ CREOMOPHOR™, MACROGOL™, CARBOWAX™, y POLYOXYL™).

Los solubilizantes adecuados también incluyen ésteres de sorbitán de ácidos grasos polietoxilados (por ejemplo, polisorbatos, incluyendo aquellos comercialmente disponibles como TWEEN™ y SPAN™), ésteres de ácidos grasos de poli(óxido de etileno) (por ejemplo, estearatos de polioxietileno), éteres de alcoholes grasos de poli(óxido de etileno) (por ejemplo, lauriléter polioxietilado), alquilfenoléteres de poli(óxido de etileno) (por ejemplo, octilfenol polietoxilado), copolímeros de bloque de polioxietileno-polioxipropileno (también conocidos como poloxámeros, incluyendo aquellos comercialmente disponibles como "PLURONICS"), y grasas y aceites etoxilados (por ejemplo, aceite de ricino etoxilado, o aceite de ricino polioxietilado, también conocido como triricinoleato de polietilenglicol-glicerilo). Combinaciones de estos solubilizantes también pueden utilizarse en algunas modalidades. Tales combinaciones se encuentran disponibles de fuentes comerciales estándar.

En algunas modalidades, los solubilizantes adecuados incluyen polisorbatos, por ejemplo, aquellos vendidos bajo el nombre TWEEN™. Ejemplos de tales polisorbatos incluyen polisorbato 80 (TWEEN™ 80), polisorbato 20 (TWEEN™ 20), polisorbato 60 (TWEEN™ 60), polisorbato 65 (TWEEN™ 65), polisorbato 85 (TWEEN™ 85), y similares, y

combinaciones incluyendo estos materiales con otros tensoactivos similares, incluyendo tensoactivos ARLACEL® comercialmente disponibles de ICI Americas, siempre y cuando el HLB (Equilibrio Hidrófilo-Lipófilo) del tensoactivo y mezcla de tensoactivos favorezca la formación de un sistema de emulsión tipo Aceite/Agua.

5 Para ayudar a la solubilización, puede ser deseable, en algunas modalidades, calentar el agente lipofílico bioactivo, que es CoQ10 en la presente invención, y el solubilizante durante un periodo de tiempo adecuado. La temperatura de calentamiento y tiempo de calentamiento puede depender del agente lipofílico bioactivo específico, la estabilidad térmica intrínseca del agente bioactivo, y el solubilizante específico a utilizarse. Por ejemplo, en algunas modalidades, el agente lipofílico bioactivo y el solubilizante pueden calentarse a una temperatura de alrededor de 40°C a alrededor de 65°C, en algunas modalidades, de alrededor de 50°C a alrededor de 55°C, durante un periodo de tiempo de alrededor de 5 minutos a alrededor de 60 minutos, en algunas modalidades, de alrededor de 15 minutos a alrededor de 30 minutos. El tiempo de calentamiento y solubilización del agente lipofílico activo puede reducirse si la mezcla de agente lipofílico y solubilizante se agita. La relación de peso de agente lipofílico bioactivo a solubilizante puede ser de alrededor de 1:1, en algunas modalidades, de alrededor de 1:1 a alrededor de 4:2, en otras modalidades de alrededor de 1:2 a alrededor de 3:2.

En algunas modalidades, un solubilizante tal como polisorbato 80 puede ser capaz de disolver el agente lipofílico bioactivo CoQ10, a altos niveles, con el agente lipofílico bioactivo completamente soluble en el solubilizante en una relación de alrededor de 1:2 a alrededor de 3:2, cuando se calienta a alrededor de 50°C a alrededor de 55°C, una temperatura que excede el punto de fusión de CoQ10 (que es de alrededor de 47°C a alrededor de 48°C).

La cantidad de solubilizante agregado al agente lipofílico bioactivo dependerá del solubilizante, el agente lipofílico bioactivo, y los fosfolípidos utilizados para formar los liposomas. En algunas modalidades, una composición de la presente descripción que tiene liposomas que incluyen un agente lipofílico bioactivo en ello puede tener un solubilizante en una cantidad de alrededor de 0.2% a alrededor de 12% en peso, en algunas modalidades, de alrededor de 1.5 % a alrededor de 6.5% en peso.

La solución de agente lipofílico bioactivo CoQ10 y solubilizante, algunas veces referida en este documento como primera fase, puede entonces combinarse con el fosfolípido como se describe anteriormente en algunas modalidades lecitina. En algunas modalidades, puede ser deseable colocar el fosfolípido en una dispersión, algunas veces referida en este documento como segunda fase, a la que se agrega la solución de agente lipofílico bioactivo y el solubilizante (es decir, la primera fase). Solventes adecuados para formar una dispersión/segunda fase que incluye el fosfolípido incluyen, pero no se limitan a, agua, agua purificada, agua desionizada, etanol, isopropanol, glicoles, diglicoles, poliglicoles, combinaciones de ello, y similares. Cuando se agrega, el solvente puede presentarse en una cantidad de alrededor de 70% en peso a alrededor de 98% en peso de la segunda dispersión, en algunas modalidades, de alrededor de 78% en peso a alrededor de 93% en peso de la segunda dispersión, con el fosfolípido presentándose en una cantidad de alrededor de 2% en peso a alrededor de 30% en peso de la segunda dispersión, en algunas modalidades, de alrededor de 7% en peso a alrededor de 22% en peso de la segunda dispersión.

En algunas modalidades, el fosfolípido puede presentarse en una cantidad de alrededor de 1% en peso a alrededor de 20% en peso de la combinación de fosfolípido, solubilizante, y agente lipofílico bioactivo CoQ10, en algunas modalidades, de alrededor de 4% en peso a alrededor de 12% en peso de la combinación de fosfolípido, solubilizante, y agente lipofílico bioactivo.

En algunas modalidades, la solubilización de un agente lipofílico bioactivo CoQ10 en un material que tiene propiedades lipofílicas e hidrofílicas, en algunas modalidades un polisorbato tal como polisorbato 80, puede ayudar a la formulación de liposomas al formar CoQ10 que puede dispersarse en agua para su encapsulación por una lecitina con alto contenido de fosfatidilcolina, tal como PHOSPHOLIPON® 85G.

En algunas modalidades, componentes adicionales pueden combinarse con esta segunda fase para potenciar la formulación de los liposomas que tienen el agente lipofílico bioactivo CoQ10, para mejorar las propiedades globales reológicas y de procesamiento, y para garantizar la integridad microbiológica del concentrado liposómico resultante durante el almacenamiento. Tales componentes incluyen, sin limitación, absorbentes, agentes antiespumantes, acidulantes, alcalinizantes, reguladores, agentes antimicrobianos, antioxidantes (por ejemplo tocoferoles, BHT, polifenoles, ácido fítico) aglutinantes, aditivos biológicos, agentes quelantes (por ejemplo, EDTA disódico, EDTA tetrasódico, metasilicato de sodio, y similares), desnaturalizantes, conservadores (por ejemplo imidazolidinilurea, diazolidinilurea, fenoxietanol, metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, y similares), agentes reductores, agentes solubilizantes, solventes, modificadores de viscosidad, humectantes, agentes espesantes, y combinaciones de ello. Estos componentes adicionales pueden presentarse en una cantidad de alrededor de 0.001 % en peso a alrededor de 10% en peso de la segunda fase, en algunas modalidades, de alrededor de 0.1% en peso a alrededor de 1 % en peso de la segunda fase.

Ejemplos de humectantes adecuados que pueden agregarse a la segunda fase incluyen, pero no se limitan a, polioles y derivados de polioles, incluyendo glicerol, diglicerol, triglicerol, etilenglicol, propilenglicol, butilenglicol, pentilenglicol (algunas veces referido en este documento como 1,2-pentanodiol), isoprenilenglicol (1,4-pentanodiol), 1,5-pentanodiol, hexilenglicol, eritritol, 1,2,6-hexanotriol, polietilenglicoles tales como PEG-4, PEG-6, PEG-7, PEG-8,

- 5 PEG-9, PEG-10, PEG-12, PEG-14, PEG-16, PEG-18, PEG-20, combinaciones de ello, azúcares y derivados de azúcares (incluyendo fructosa, glucosa, maltosa, maltitol, manitol, inositol, sorbitol, sorbitilsilanodiol, sacarosa, trehalosa, xilosa, xilitol, ácido glucurónico y sales de ello), sorbitol etoxilado (Sorbeth-6, Sorbeth-20, Sorbeth-30, Sorbeth-40), y combinaciones de ello. En algunas modalidades, un 1,2-pentanodiol comercialmente disponible tal como pentilenglicol HYDROLITE-5® (comercialmente disponible de Symrise GmbH) puede utilizarse. En otras modalidades, un propilenglicol puede utilizarse. Cuando se utilicen, tales humectantes pueden presentarse en cantidades de alrededor de 0.1% en peso a alrededor de 20% en peso de la segunda fase, en algunas modalidades, de alrededor de 3% en peso a alrededor de 10% en peso de la segunda fase.
- 10 En algunas modalidades, un conservador tal como fenoxietanol y un humectante tal como butilenglicol, hexilenglicol, pentilenglicol y/o propilenglicol pueden agregarse a la segunda fase. En algunas modalidades, el pentilenglicol y/o propilenglicol puede proporcionar humectación y ayudar a la conservación del concentrado cuando se combina con fenoxietanol. La mezcla de fenoxietanol y pentilenglicol y/o propilenglicol debe ser soluble en agua y no volátil. Esto está en contraste con el uso de etanol para la conservación, que a menudo se utiliza por los proveedores de
- 15 dispersiones liposómicas. Cuando se presentan, tales conservadores pueden presentarse en cantidades de alrededor de 0.01% en peso a alrededor de 3% en peso de la segunda fase, en algunas modalidades, de alrededor de 0.3% en peso a alrededor de 1% en peso de la segunda fase.
- 20 La dispersión que contiene el fosfolípido, algunas veces referida en este documento como segunda fase, y la solución que contiene el agente lipofílico bioactivo CoQ10 y solubilizante, algunas veces referida en este documento como primera fase, pueden homogenizarse al mezclar en alto cizallamiento para formar un concentrado liposómico utilizando homogenizadores, mezcladoras, licuadoras y aparatos similares dentro de la competencia de los expertos en la técnica. En algunas modalidades, homogenizadores comercialmente disponibles incluyendo un Silverson L4RT Homogenizer o tipos similares de homogenizadores de estator/rotor elaborados por Gifford-Wood, Frain, IKA y otros,
- 25 así como homogenizadores de etapas múltiples, molinos coloides, aparatos Sonolator, u otros tipos de homogenizadores, pueden usarse para producir dispersiones liposómicas submicrométricas del agente lipofílico bioactivo. Los homogenizadores tipo estator/rotor descritos anteriormente tienen un intervalo operacional de alrededor de 100 rpm a alrededor de 12,000 rpm, y pueden proveerse con un intervalo de cabezales de bajo cizallamiento, cizallamiento estándar, y/o alto cizallamiento.
- 30 La homogenización puede ocurrir al mezclar las dos fases a velocidades adecuadas, por ejemplo, de alrededor de 4,000 rpm a alrededor de 12,000 rpm, en algunas modalidades, de alrededor de 5,000 rpm a alrededor de 10,000 rpm, en algunas modalidades, alrededor de 7,000 rpm. La tasa de cizallado del homogenizador también puede incrementarse o disminuirse independiente de la velocidad del eje homogenizador al incrementar o disminuir el
- 35 tamaño de la malla de procesamiento que rodea el cabezal del homogenizador. En algunas modalidades, los liposomas pueden elaborarse con una malla de emulsión estándar y una malla de alto cizallamiento, por ejemplo, aquellas mallas proveídas con el homogenizador Silverson L4RT. El mezclado puede ocurrir durante un periodo de tiempo adecuado de menos a alrededor de 90 minutos, en algunas modalidades, de alrededor de 2 minutos a alrededor de 60 minutos, en algunas modalidades, de alrededor de 5 minutos a alrededor de 45 minutos. Los liposomas resultantes pueden tener un tamaño de partícula de menos a alrededor de 600 nm, en algunas modalidades, de alrededor de 100 nm a alrededor de 500 nm, en otras modalidades de alrededor de 200 nm a alrededor de 400 nm, en algunas modalidades, alrededor de 300 nm.
- 40 En algunas modalidades, las dos fases pueden calentarse por separado a una temperatura de alrededor de 45°C a alrededor de 65°C, en algunas modalidades de alrededor de 50°C a alrededor de 55°C, y mezclarse con homogenización de alto cizallamiento a velocidades y durante periodos de tiempo descritos anteriormente para formar liposomas submicrométricos de CoQ10. Donde el agente lipofílico bioactivo es CoQ10, la temperatura de procesamiento para la fase CoQ10, la fase agua/fosfolípido, y las fases combinadas no debe exceder de alrededor de 55°C con el fin de evitar la degradación oxidativa de la CoQ10. Procesar la mezcla a una temperatura de
- 45 alrededor de 45°C a alrededor de 55°C puede ser útil para obtener una viscosidad deseada del concentrado de alrededor de 5,000 MPa s (5,000 cP) a alrededor de 100,000 MPa s (100,000 cP), en algunas modalidades, de alrededor de 15,000 MPa s (15,000 cP) a alrededor de 40,000 MPa s (40,000 cP) a una temperatura de alrededor de 35°C a alrededor de 45°C. En algunas modalidades, el procesamiento durante periodos extensos, por ejemplo, durante hasta alrededor de 60 minutos a las velocidades indicadas anteriormente dentro de este intervalo de
- 50 temperaturas, no debe impactar de manera adversa la integridad de los liposomas resultantes.
- 55 El agente bioactivo puede presentarse en el concentrado resultante en una cantidad de alrededor de 10% en peso del concentrado a alrededor de 30% en peso del concentrado, en algunas modalidades, de alrededor de 18% en peso del concentrado a alrededor de 26% en peso del concentrado, en algunas modalidades de alrededor de 21% en peso del concentrado a alrededor de 22% en peso del concentrado. La cantidad de fosfolípidos en el concentrado puede ser de alrededor de 1% en peso del concentrado a alrededor de 20% en peso del concentrado, en algunas modalidades, de alrededor de 4% en peso del concentrado a alrededor de 12% en peso del concentrado, con el equilibrio siendo el solubilizante, solvente, humectante y conservador.
- 60 En la invención, se incluye un potenciador de difusión que es etoxidiglicol en cualquier composición que incluye los liposomas descritos anteriormente. El potenciador de difusión puede incrementar la biodisponibilidad de los
- 65

liposomas resultantes que contienen el agente lipofílico bioactivo. La adición de un potenciador de difusión puede ser especialmente beneficiosa para las rutas tópicas de administración.

La invención usa al menos un potenciador de difusión que es etoxidiglicol (también conocido como monoetiléter de dietilenglicol, comercialmente disponible como TRANSCUTOL y TRANSCUTOL P de Gattefosse y TRIVALIN CG de Tri-K Industries). Potenciadores de difusión adicionales que pueden usarse adicionalmente son 1,3-butilenglicol, isopentildiol, 1,2-pentanodiol, propilenglicol, 2-metilpropan-2-ol, propan-2-ol, etil-2-hidroxiopropanoato, hexan-2,5-diol, di(2-hidroxiopropil)éter, pentan-2,4-diol, acetona, polioxietilen(2)metiléter, ácido 2-hidroxiopropiónico, ácido 2-hidroxiocetanoico, propan-1-ol, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, butan-1,4-diol, dipelargonato de propilenglicol, esteariléter de polioxipropileno 15, alcohol octílico, éster de polioxietileno de alcohol oleílico, alcohol oleílico, alcohol laurílico, dioctiladipato, dicapriladipato, diisopropiladipato, diisopropilsebacato, dibutilsebacato, dietilsebacato, dimetilsebacato, dioctilsebacato, dibuilsuberato, dioctilazelato, dibencilsebacato, dibutilftalato, dibutilazelato, etilmiristato, dimetilazelato, butilmiristato, dibutilsuccinato, dideciltalato, deciloleato, etilcaproato, etilsalicilato, isopropilpalmitato, laurato de etilo, 2-etil-hexilpelargonato, isopropilisoestearato, laurato de butilo, bencilbenzoato, butilbenzoato, laurato de hexilo, etilcaprato, etilcaprilato, butilestearato, bencilsalicilato, ácido 2-hidroxiocetanoico, dimetilsulfóxido, metilsulfonilmetano (MSM), n,n-dimetilacetamida, n,n-dimetilformamida, 2-pirrolidona, 1-metil-2-pirrolidona, 5-metil-2-pirrolidona, 1,5-dimetil-2-pirrolidona, 1-etil-2-pirrolidona, óxidos de fosfina, ésteres de azúcares, alcohol tetrahidrofurfurílico, urea, dietil-m-toluamida, 1-dodecilazaciloheptan-2-ona, combinaciones de ello, y similares.

La cantidad de potenciador de difusión en las composiciones de la presente descripción, incluyendo cualquier combinación de cualquiera y todas las fases descritas en este documento, puede ser menor a alrededor de 25% en peso de la composición, en algunas modalidades, de alrededor de 0.5% en peso a alrededor de 20% en peso de la composición, en otras modalidades de alrededor de 3% en peso a alrededor de 15% en peso de la composición, todavía en otras modalidades de alrededor de 5% en peso de la composición a alrededor de 10% en peso de la composición.

En algunas modalidades, el al menos un potenciador de difusión incluye etoxidiglicol. En otras modalidades, el al menos un potenciador de difusión puede incluir etoxidiglicol en combinación con otro potenciador de difusión tal como propilenglicol, pentilenglicol, o cualquier otro potenciador de difusión descrito anteriormente.

Sorprendentemente, y como se detalla posteriormente en los Ejemplos, se ha descubierto que, en algunas modalidades, cantidades inferiores de etoxidiglicol, en lugar de cantidades mayores de etoxidiglicol, opcionalmente en combinación con otros potenciadores de difusión, pueden proporcionar biodisponibilidad aumentada del agente lipofílico bioactivo CoQ10, cuando se administra de manera tópica. En algunas modalidades, la cantidad de etoxidiglicol es de alrededor de 2% a alrededor de 8% en peso de la composición, en algunas modalidades, de alrededor de 4% a alrededor de 6% en peso de la composición.

Una vez formados, los liposomas resultantes, que están en un concentrado, se combinan con cualquier portador farmacéuticamente aceptable. Como se usan en este documento, los términos "portador farmacéuticamente aceptable" y "portadores farmacéuticamente aceptables" se refieren a aquellos compuestos que se encuentran dentro del alcance del juicio médico correcto, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de un sujeto sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, y similares, correspondiente a una relación razonable beneficio/riesgo, y efectiva para su uso pretendido, así como sales y derivados biocompatibles de aquellos compuestos. Como se usa en este documento, un portador farmacéuticamente aceptable incluye cualquiera y todos los solventes, incluyendo agua, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, excipientes estabilizantes, agentes potenciadores o retardantes de absorción, polímeros, incluyendo aglutinantes poliméricos y adhesivos poliméricos, combinaciones de ello, y similares. Tales materiales deben ser no tóxicos para los receptores en las dosificaciones y concentraciones empleadas, y pueden incluir reguladores tales como TRIS HCl, fosfato, citrato, acetato y otras sales de ácidos orgánicos; antioxidantes tales como ácido ascórbico; péptidos de bajo peso molecular (menor a alrededor de diez residuos) tales como poliarginina, proteínas tales como albúmina sérica, gelatina, o inmunoglobulinas; polímeros hidrofílicos tales como polivinilpirrolidona; aminoácidos tales como glicina, ácido glutámico, ácido aspártico, o arginina; monosacáridos, disacáridos, y otros carbohidratos incluyendo celulosa o sus derivados, glucosa, manosa, o dextrinas; agentes quelantes tales como EDTA; alcoholes de azúcar tales como manitol o sorbitol; contraiones tales como sodio y/o tensoactivos no iónicos tales como TWEEN, PLURONICS y/o polietilenglicol.

El uso de tales medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas se encuentra dentro de la competencia de los expertos en la técnica. Ingredientes activos complementarios también pueden incorporarse en las composiciones.

En algunas modalidades, los portadores anteriores pueden utilizarse solos o en combinación para formar un sistema portador. Sistemas portadores adecuados farmacéuticamente aceptables se encuentran dentro de la competencia de los expertos en la técnica y pueden incluir, pero no se limitan a, lociones, cremas, geles, emulsiones, dispersiones, sólidos, barras sólidas, semisólidos, espumas en aerosol o no aerosol, aspersiones, sueros, sistemas de parches adhesivos transdérmicos, combinaciones de ello, y similares. Los liposomas están en un concentrado

liposómico junto con un potenciador de difusión como se describe anteriormente y como se especifica en la reivindicación 1 adjunta. En algunas modalidades, el potenciador de difusión se presenta en una fase acuosa agregada al concentrado liposómico para formar una composición de la presente descripción. En algunas modalidades, la formulación puede usarse para suministro transdérmico.

Las lociones o cremas que incluyen los liposomas descritos anteriormente pueden incluir, dentro del alcance de la reivindicación 1 adjunta, fases adicionales para la formación de la loción y/o crema. Por ejemplo, en algunas modalidades, una composición de la presente descripción puede incluir una loción formada al combinar los liposomas descritos anteriormente y el potenciador de difusión con fases adicionales oleosas, fases acuosas, fases neutralizantes, pigmentos, combinaciones de ello, y similares. En algunas modalidades, estas fases combinadas pueden formar el portador farmacéuticamente aceptable descrito anteriormente.

De manera similar, el concentrado descrito anteriormente puede colocarse, dentro del alcance de la reivindicación 1 adjunta, en cualquier solvente adecuado, incluyendo agua, para su administración, o combinarse con un aglutinante y/o adhesivo polimérico para su administración como sólido, semisólido, y similares. Las emulsiones y/o dispersiones pueden formarse al combinar el concentrado liposómico con tensoactivos utilizando cualquier medio dentro de la competencia de los expertos en la técnica.

Donde las fases adicionales se presentan en la formación de una composición de la presente descripción, de conformidad con la reivindicación 1 adjunta, en forma de una loción o crema, el concentrado o dispersión de liposomas puede presentarse en una cantidad de alrededor de 0.1% a alrededor de 30% en peso de la loción o crema, en algunas modalidades, de alrededor de 5 a alrededor de 25% en peso de la loción o crema.

El agente bioactivo CoQ10, de esta manera, puede presentarse en la composición final, de conformidad con la reivindicación 1 adjunta, en una loción, crema o cualquier otra forma adecuada descrita anteriormente en cantidades de alrededor de 1.25% en peso a alrededor de 5% en peso de la composición, en otras modalidades de alrededor de 1.5% en peso a alrededor de 3% en peso de la composición.

Por ejemplo, en algunas modalidades, una loción o crema que incluye el concentrado de liposomas descrito anteriormente puede incluir una fase oleosa que, a su vez, puede incluir emolientes, alcoholes grasos, emulsores, combinaciones de ello, y similares. Por ejemplo, una fase oleosa puede incluir emolientes tales como benzoatos de alquilo C12-15 (comercialmente disponibles como FINSOLV™ TN de Finetex Inc. (Edison, NJ)), triglicéridos cápricos-caprílicos (comercialmente disponibles de Huls como MIGLYOL™ 812), y similares. Otros emolientes adecuados que pueden utilizarse incluyen aceites derivados de vegetales (aceite de maíz, aceite de cártamo, aceite de oliva, aceite de nuez de macadamia, etc.); diversos ésteres sintéticos, incluyendo capratos, linoleatos, dilinoleatos, isoestearatos, fumaratos, sebacatos, lactatos, citratos, estearatos, palmitatos, y similares; triglicéridos sintéticos de cadena mediana, aceites o polímeros de silicona; alcoholes grasos tales como alcohol cetílico, alcohol estearílico, alcohol cetearílico, alcohol laurílico, combinaciones de ello, y similares; y emulsores incluyendo estearato de glicerilo, estearato de PEG-100, Estearato de glicerilo, Estearato de glicerilo SE, ácidos grasos neutralizados o parcialmente neutralizados, incluyendo esteárico, palmítico, oleico, y similares; extractos de aceite vegetal que contienen ácidos grasos, Cetareth-20, Ceteth-20, Estearato de PEG-150, Laurato de PEG-8, Oleato de PEG-8, Estearato de PEG-8, Estearato de PEG-20, Estearato de PEG-40, Diestearato de PEG-150, Diestearato de PEG-8, combinaciones de ello, y similares; u otros materiales no polares cosméticos o farmacéuticamente aceptables usados para la suavidad de la piel dentro de la competencia de los expertos en la técnica, combinaciones de ello, y similares.

Los emolientes, en algunas modalidades benzoatos de alquilo C12-15, pueden incluirse para la suavidad y capacidad de dispersión. Cuando se presenta, el emoliente puede presentarse en una cantidad de alrededor de 0.2% en peso a alrededor de 15% en peso de la composición total, en algunas modalidades, de alrededor de 2% en peso a alrededor de 6% en peso de la composición total. Alcoholes tales como alcohol cetílico y alcohol estearílico pueden agregarse para impartir cuerpo o textura a una crema. Donde alcohol cetílico y alcohol estearílico se utilizan, la relación de alcohol cetílico a alcohol estearílico puede ser de alrededor de 2:1 a alrededor de 1:2, con los alcoholes cerosos constituyendo de alrededor de 1 a alrededor de 6 por ciento en peso de la composición total, en algunas modalidades, de alrededor de 2% en peso a alrededor de 4% en peso de la composición total.

Como se indica anteriormente, esta fase oleosa también puede incluir emulsores. Emulsores adecuados incluyen, pero no se limitan a, estearatos incluyendo estearato de glicerilo, estearato de PEG-100, estearato de glicerilo SE, estearato y citrato de glicerilo, combinaciones de ello, y similares. En algunas modalidades, una combinación de estearatos puede utilizarse en la fase oleosa como emulsor. Por ejemplo, una mezcla de estearato de glicerilo y estearato de PEG-100 (en algunas modalidades, una mezcla de estearato de glicerilo y estearato de polietilenglicol 100 comercialmente disponible como ARLACEL® 165 de ICI Americas) puede usarse como emulsor para formar una emulsión aceite en agua (ac/ag). En tal combinación, el estearato de PEG-100 puede actuar como el emulsor primario, y el estearato de glicerilo puede ser un co-emulsor. El emulsor puede presentarse en una cantidad de alrededor de 2% en peso a alrededor de 8% en peso de la composición total, en algunas modalidades, de alrededor de 3% en peso a alrededor de 5% en peso de la composición total.

La relación de peso de emulsor a emolientes, como se describe anteriormente en esta fase oleosa puede ser de alrededor de 10:1 a alrededor de 1:2, en algunas modalidades de alrededor de 2:1 a alrededor de 1:1.

5 Cuando se presenta, una fase oleosa puede presentarse en una cantidad de alrededor de 5% a alrededor de 20% en peso de una loción o crema, en algunas modalidades, de alrededor de 8% a alrededor de 15% en peso de una loción o crema. El al menos un portador farmacéuticamente aceptable tiene al menos un potenciador de difusión, como se especifica en la reivindicación 1 adjunta. Las lociones o cremas formadas con los liposomas anteriores también pueden incluir una fase acuosa, que puede, en algunas modalidades, incluir aquellos elementos combinados para formar la segunda fase descrita anteriormente, incluyendo humectantes y conservadores. De esta manera, en algunas modalidades, la fase acuosa utilizada en la formación de una loción o crema que tiene liposomas, como se describe en este documento, puede incluir la segunda fase descrita anteriormente. Además, en algunas modalidades puede ser deseable agregar un modificador de viscosidad, algunas veces referido en este documento como agente de viscosidad, para dotar a la loción y/o crema de una viscosidad deseada.

15 Agentes adecuados de viscosidad que pueden agregarse a la fase acuosa incluyen polímeros solubles en agua, incluyendo polímeros aniónicos y polímeros no iónicos. Polímeros útiles incluyen polímeros de vinilo tales como polímeros reticulados de ácido acrílico con el nombre CTFA CARBÓMERO, pululano, manano, escleroglucanos, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, goma guar, goma guar de hidroxipropilo, goma xantana, goma de acacia, goma arábiga, tragacanto, galactano, goma de carobo, goma karayá, goma de algarrobo, carragenina, pectina, amilopectina, agar, semilla de membrillo (Molido de *Cydonia oblonga*), almidón (arroz, maíz, papa, trigo), coloides de algas (extracto de algas), polímeros microbiológicos tales como dextrano, succinoglucano, polímeros basados en almidón tales como almidón de carboximetilo, almidón de metilhidroxipropilo, polímeros basados en ácido algínico tales como alginato de sodio, ésteres de propilenglicol de ácido algínico, polímeros de acrilato tales como poliacrilato de sodio, polietilacrilato, poli(acrilamida), polietilenimina, y materiales inorgánicos solubles en agua tales como bentonita, silicato de aluminio y magnesio, laponita, hecтонita, y ácido silícico anhidro. Combinaciones de los precedentes también pueden usarse en algunas modalidades. En algunas modalidades, un CARBÓMERO tal como CARBÓMERO 940 puede agregarse como agente de viscosidad para controlar las propiedades reológicas de las fórmulas en crema y agregar estabilidad a la emulsión primaria.

30 Cuando se utilice, un agente de viscosidad puede presentarse en una cantidad de alrededor de 0.1% a alrededor de 2% en peso de la composición, en algunas modalidades, de alrededor de 0.25% a alrededor de 0.6% de la composición.

35 Alternativamente, la fase acuosa puede contener otros humectantes solubles tales como glicoles, polioles, sales de lactatos, aminoácidos, péptidos, azúcares, urea, PCA sódico, ácido hialurónico, o sales de ello, o cualquier otro humectante adecuado o humidificante soluble en agua o que puede dispersarse en agua dentro de la competencia de los expertos en la técnica. La relación de peso de humectantes a potenciador de difusión a conservador a agente de viscosidad puede ser de alrededor de 20:10:1:1 a alrededor de 10:20:1:1, en algunas modalidades de alrededor de 15:10:2:1 a alrededor de 10:15:1:1.

40 De esta manera, siempre y cuando la composición sea de conformidad con la reivindicación 1 adjunta, la fase acuosa utilizada para formar una loción y/o crema de la presente descripción puede incluir agua, humectantes, conservadores, agentes de viscosidad, y potenciadores de difusión. Por ejemplo, en algunas modalidades, una fase acuosa adecuada puede incluir una combinación de glicerina, pentilenglicol y/o propilenglicol, etoxidiglicol, fenoxietanol, agua, y CARBÓMERO 940. Tal fase acuosa puede contener glicerina para la humidificación y humectación de la piel; propilenglicol para la humectación y para ayudar a la penetración de la piel y para mejorar el perfil de conservación microbiológica; etoxidiglicol para potenciar la penetración de la piel con CoQ10 de los liposomas; fenoxietanol para la conservación microbiológica; agua purificada como la fase solvente, y CARBÓMERO 940 para controlar las propiedades reológicas de las fórmulas en crema y para agregar estabilidad a la emulsión primaria.

55 En algunas modalidades, el agente de viscosidad puede agregarse a la fase acuosa como dispersión en un humectante como se describe anteriormente, opcionalmente en combinación con agua, opcionalmente en combinación con un conservador como se describe anteriormente. Por ejemplo, en algunas modalidades, CARBÓMERO 940 puede agregarse como dispersión tal como una dispersión al 2% que contiene CARBÓMERO 940 disperso en una mezcla de agua, propilenglicol, y fenoxietanol. Esta dispersión de CARBÓMERO 940 puede elaborarse por separado en un proceso de elaboración por lotes. Donde un agente de viscosidad tal como CARBÓMERO 940 se agrega como una dispersión separada a la fase acuosa, la relación de peso de agente de viscosidad a humectante a conservador a agua puede ser de alrededor de 0.3:2:0.05:10 a alrededor de 0.5:1:0.2:10, en algunas modalidades de alrededor de 0.1:0.5:0.05:9 a alrededor de 0.2:1:0.1:9.

65 Cuando se presenta, una fase acuosa puede presentarse en una cantidad de alrededor de 60% a alrededor de 80% en peso de una loción o crema, en algunas modalidades, de alrededor de 63% a alrededor de 71 % en peso de una loción o crema.

En algunas modalidades, una tercera fase, que puede referirse en este documento como fase de neutralización o

fase reguladora, también puede agregarse en la formación de una crema o loción. Los componentes de tal fase pueden incluir, pero no se limitan a, agua, aminas incluyendo trietanolamina, triisopropanolamina, 2-amino-2-metil-1,3-propanodiol, tris(hidroximetil)amina, 2-aminobutanol, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, sales tales como lactato de sodio, lactato de potasio, citrato de sodio, citrato de potasio, mono, di, o trifosfato de sodio o potasio, borato de sodio, borato de potasio, ácidos tales como ácido láctico, ácido cítrico, ácido fosfórico, ácido bórico, combinaciones de ello, y similares. El agua puede actuar como solvente y diluyente para los otros ingredientes en esta fase. La amina, tal como trietanolamina, puede actuar como neutralizante de un componente ácido en la fase acuosa, tal como el copolímero de CARBÓMERO y ácido acrílico; sales adicionales, tal como una solución de lactato de sodio (60% p/p en agua) y ácidos adicionales, tal como ácido láctico, pueden agregarse como sistema regulador para ajustar y mantener el pH final de la crema en alrededor de 4.8 a alrededor de 6, en algunas modalidades de alrededor de 5 a alrededor de 5.5 (dentro del intervalo natural de pH de la piel). En algunas modalidades, un pH de alrededor de 5 o mayor puede ser útil, dado que el copolímero de CARBÓMERO 940 y acrílico de la fase acuosa o material similar debe neutralizarse completamente y desarrollar su total viscosidad potencial.

En algunas modalidades, una cantidad adecuada de amina, tal como trietanolamina, puede agregarse de modo que se presente en una cantidad de alrededor de 0.5% a alrededor de 2% en peso de la composición final, en algunas modalidades, de alrededor de 1% a alrededor de 1.5% en peso de la composición final. Una cantidad adecuada de sal, tal como lactato de sodio, puede agregarse de modo que se presente en una cantidad de alrededor de 0.5% a alrededor de 3% en peso de la composición final, en algunas modalidades, de alrededor de 1% a alrededor de 1.5% en peso de la composición final. En algunas modalidades, una cantidad adecuada de ácido, tal como ácido láctico, puede agregarse de modo que se presente en una cantidad de alrededor de 0% a 1% en peso de la composición final, en algunas modalidades, alrededor de 0.25% a alrededor de 0.75% en peso de la composición final, en algunas modalidades, alrededor de 0.5% en peso de la composición final. El neutralizante y/o regulador puede agregarse de modo que se presente en una cantidad de alrededor de 0.01% a alrededor de 10 % en peso de la composición final, en algunas modalidades, de alrededor de 2% a alrededor de 4 % en peso de la composición final.

Cuando se presenta, la fase neutralizante puede presentarse en una cantidad de alrededor de 0.1% a alrededor de 15% en peso de una loción o crema, en algunas modalidades, de alrededor de 5% a alrededor de 8% en peso de una loción o crema.

En algunas modalidades, donde el agente lipofílico bioactivo es CoQ10, una crema sin pigmento puede tener un color amarillo-naranja. De esta manera, puede ser deseable agregar un pigmento a cualquier loción o crema para enmascarar cosméticamente el color impartido por el fármaco. Cualquier pigmento adecuado para formulaciones cosméticas o farmacéuticas puede combinarse con los liposomas de la presente descripción. Tales pigmentos incluyen, pero no se limitan a, dióxido de titanio, óxidos de hierro, óxido de zinc, combinaciones de ello, y similares. En algunas modalidades, un grado que puede dispersarse en agua de polvo de dióxido de titanio puede usarse para aclarar el color de la crema final. El color amarillo-naranja de la crema, impartido por CoQ10, puede reducirse sustancialmente y puede mejorarse cosméticamente por la adición de dióxido de titanio en una cantidad de hasta alrededor de 1% en peso de la loción o crema, en algunas modalidades, de alrededor de 0.2% a alrededor de 2% en peso de la loción o crema. Además de los pigmentos inorgánicos, colorantes FDC o DC solubles en agua o que pueden dispersarse en agua, y/o agentes opalescentes opacificantes basados en estearato de glicerilo, o mezclas de estearato de glicerilo y otros agentes opalescentes adecuados para su uso en composiciones farmacéuticas tópicas, pueden utilizarse.

En algunas modalidades, la cantidad de conservadores utilizada en una composición de la presente descripción, incluyendo un agente lipofílico bioactivo en liposomas, puede reducirse por la inclusión de aditivos adicionales incluyendo aquellos descritos anteriormente. Por ejemplo, la cantidad de conservadores puede reducirse en una composición de la presente descripción por la adición de dioles multifuncionales incluyendo, pero sin limitarse a, 1,2-pentanodiol, 1,4-pentanodiol, hexilenglicol, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, glicerol, diglicerol, combinaciones de ello, y similares. Además, la cantidad de conservadores puede reducirse al aminorar la actividad del agua, A_w , de la composición por la adición de humectantes descritos anteriormente y a través de la adición de sales solubles, por ejemplo, lactato de sodio y ácido láctico que se presentan en la fase reguladora y de neutralización de las modalidades descritas anteriormente.

En algunas modalidades, otros ingredientes solubles también pueden agregarse a las composiciones de la presente descripción para reducir el nivel necesario de conservadores. Tales ingredientes solubles adicionales incluyen, pero no se limitan a, agentes de ajuste y reguladores de pH, agentes de ajuste de tonicidad, agentes humectantes y similares, por ejemplo, acetato de sodio, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de calcio, monolaurato de sorbitán, oleato de trietanolamina, y similares. Otros reguladores que pueden agregarse incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de amonio, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, diisopropanolamina, aminometilpropanol, trimetamina, tetrahidroxi-propil-etilendiamina, ácido cítrico, ácido acético, ácido láctico, y sales de ácido láctico incluyendo lactato de sodio, lactato de potasio, lactato de litio, lactato de calcio, lactato de magnesio, lactato de bario, lactato de aluminio, lactato de zinc, citrato de sodio, acetato de sodio, lactato de plata, lactato de cobre, lactato de hierro, lactato de manganeso, lactato de amonio, combinaciones de ello, y similares. Estos aditivos pueden agregarse a cualquier fase descrita anteriormente utilizada para formar una crema o loción, incluyendo la

fase oleosa, fase acuosa, fase neutralizante, pigmento, combinaciones de ello, y similares.

En algunas modalidades, el uso del concentrado de liposomas descrito anteriormente para formar las composiciones de la presente descripción puede permitir adaptar la producción de diversas composiciones que tienen el agente bioactivo CoQ10 en concentraciones variables dentro de los límites de la reivindicación 1 adjunta. Por ejemplo, en algunas modalidades, el concentrado de liposomas puede tener el agente bioactivo en una concentración de alrededor de 10 a alrededor de 15 veces mayor a la cantidad de agente bioactivo en una composición final para su administración a un paciente. Para la elaboración, puede producirse un gran lote de concentrado, y entonces múltiples porciones del concentrado pueden utilizarse para producir múltiples composiciones que tienen el agente bioactivo en concentraciones variables. Esto permite una gran flexibilidad en adaptar la concentración de un agente bioactivo en una composición de la presente descripción.

Por ejemplo, en algunas modalidades, un concentrado de liposomas submicrométricos puede utilizarse para crear un intervalo de dosificaciones de cremas de tratamiento que tienen un agente lipofílico bioactivo. En algunas modalidades, el concentrado de liposomas puede ser una CoQ10 solubilizada, fluidizada o emulsionada dentro de un liposoma multilamellar con alto contenido de ácido linoleico-fosfatidilcolina. Existen algunas razones para crear un concentrado de liposomas de activos farmacológicos lipofílicos. Por ejemplo, la creación de un fármaco-liposoma-concentrado en su forma naciente, sin adición de una crema, loción, u otros vehículos, puede permitir la medición directa del fármaco activo, el tamaño de partícula de los liposomas, y distribución del tamaño de partícula sin interferencia de otros aditivos, típicamente presentes en la forma del producto final. Por ejemplo, emulsiones de crema y loción formadas por la homogenización de una fase oleosa, una fase acuosa, y emulsores y coemulsores adecuados, como se describe en este documento, pueden incluir partículas de emulsión aceite en agua que varían de tamaño submicrométrico a una preponderancia de partículas por arriba de una micra. Una vez que una dispersión de liposomas o concentrado de liposomas, como se describe, se agrega a los otros componentes o fases del vehículo de la crema o loción final, la medición del tamaño de partícula del fármaco-liposoma y distribución del tamaño de partícula como se distingue de las partículas de la emulsión Ac/Ag u otros aditivos (por ejemplo, pigmento) se vuelve impráctica, o incluso imposible.

La preparación de un concentrado de fármaco-liposoma también puede ayudar a mantener la estabilidad intrínseca y distribución inicial del tamaño de partícula del fármaco-liposoma. En algunas modalidades, los concentrados de liposomas de Coenzima Q10 descritos pueden almacenarse a una temperatura ambiente controlada (15-30°C (59-86°F)) durante varios meses hasta necesitarse para su elaboración. Una vez requerido para su producción, el concentrado de liposomas puede agregarse después de la formación del vehículo de la emulsión y a una temperatura que no afectará de manera adversa las partículas de fármaco-liposoma.

La preparación del concentrado de fármaco-liposoma también puede permitir el ensayo del fármaco y la confirmación de la estabilidad del fármaco en el liposoma antes de la incorporación del concentrado de liposomas en el vehículo final. Más aún, la formulación de un concentrado de fármaco-liposoma en una sola concentración permite que este concentrado se use para crear una gran variedad de concentraciones finales de dosificación del fármaco siempre y cuando estas sean de acuerdo con la reivindicación 1 adjunta. En algunas modalidades, el concentrado de fármaco-liposoma de Coenzima Q10 puede contener alrededor de 21% o alrededor de 22% de Coenzima Q10 y puede usarse para elaborar composiciones finales, algunas veces referidas en este documento como productos, que contienen Coenzima Q10 en cantidades de alrededor 1.25% en peso de la composición final a alrededor de 5% en peso de la composición final, en otras modalidades de alrededor de 1.5% en peso a alrededor de 5% en peso de la composición.

Las cremas, lociones, y similares resultantes pueden tener una larga vida de anaquel; es decir, pueden permanecer estables durante el almacenamiento durante al menos alrededor de 2 años, en algunas modalidades, de alrededor de 2 a alrededor de 10 años.

Tales lociones y cremas pueden empacarse en cualquier empaque adecuado dentro de la competencia de los expertos en la técnica, incluyendo tubos de metal o glaminato. Las cremas resultantes tienen características de uso aceptable para los pacientes por consideraciones estéticas de aplicación del producto, por ejemplo, "frotación" aceptable, sensación en piel, olor del producto, color del producto, y transferencia del producto.

Las composiciones de la presente descripción pueden utilizarse para administrar el agente lipofílico bioactivo CoQ10 para el tratamiento tópico de cualquier enfermedad o padecimiento que puede beneficiarse de la aplicación del agente lipofílico bioactivo, incluyendo aquellas dadas a conocer en la Publicación Internacional No. WO 2005/069916. La presente invención se refiere a formulaciones tópicas/transdérmicas.

En algunas modalidades, las composiciones de la presente invención son para su uso en el tratamiento del cáncer. Como se usa en este documento, "cáncer" se refiere a todos los tipos de cáncer o neoplasia o tumores malignos encontrados en mamíferos, incluyendo, pero sin limitarse a: leucemias, linfomas, melanomas, carcinomas y sarcomas.

Como se usan en este documento, los términos "cáncer," "neoplasia," y "tumor," se usan de manera intercambiable y

en cada una de la forma singular o plural, se refieren a células que han experimentado una transformación maligna que las hace patológicas para el organismo huésped.

5 Las células cancerosas primarias (es decir, células obtenidas cerca del sitio de transformación maligna) pueden distinguirse fácilmente de las células no cancerosas por técnicas bien establecidas, particularmente examen histológico. La definición de una célula cancerosa, como se usa en este documento, incluye no sólo una célula cancerosa primaria, sino cualquier célula derivada de un ancestro celular canceroso. Esto incluye células cancerosas metastásicas, y cultivos *in vitro* y líneas celulares derivadas de células cancerosas.

10 Cuando se hace referencia a un tipo de cáncer que normalmente se manifiesta como tumor sólido, un tumor "clínicamente detectable" es uno que es detectable con base en la masa tumoral, por ejemplo, por procedimientos tales como exploración CAT, formación de imágenes por MR, rayos X, ultrasonido o palpación, y/o que es detectable a causa de la expresión de uno o más antígenos específicos de cáncer en una muestra que puede obtenerse de un paciente.

15 Ejemplos de cánceres incluyen cáncer del cerebro, mama, páncreas, cerviz, colon, cabeza y cuello, riñón, pulmón, pulmón de células no pequeñas, melanoma, mesotelioma, ovario, sarcoma, estómago, útero y Meduloblastoma.

20 El término "sarcoma" generalmente se refiere a un tumor que se constituye de una sustancia tal como tejido conjuntivo embrionario y generalmente se compone de células estrechamente empacadas embebidas en una sustancia fibrilar u homogénea. Ejemplos de sarcomas que pueden tratarse con las composiciones de la presente descripción incluyen, pero no se limitan a, condrosarcoma, fibrosarcoma, linfosarcoma, melanosarcoma, mixosarcoma, osteosarcoma, sarcoma adiposo, liposarcoma, sarcoma de partes alveolares blandas, sarcoma ameloblástico, sarcoma botriode, cloroma sarcoma, cloro carcinoma, sarcoma embrionario, tumor sarcoma de
25 Wilms, sarcoma del endometrio, sarcoma del estroma, sarcoma de Ewing, sarcoma fascial, sarcoma fibroblástico, sarcoma de células gigantes, sarcoma granulocítico, sarcoma de Hodgkin, sarcoma hemorrágico pigmentado múltiple idiopático, sarcoma inmunoblástico de células B, linfoma, sarcoma inmunoblástico de células T, sarcoma de Jensen, sarcoma de Kaposi, sarcoma de células de Kupffer, angiosarcoma, leucosarcoma, sarcoma mesenquimoma maligno, sarcoma parosteal, sarcoma reticulocítico, sarcoma de Rous, sarcoma seroquístico, sarcoma sinovial,
30 sarcoma telangiectático, y similares.

El término "melanoma" pretende dar a entender un tumor que surge del sistema melanocítico de la piel y/u otros órganos. Los melanomas que pueden tratarse con las composiciones de la presente descripción incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, melanoma acralentiginoso, melanoma amelanótico, melanoma benigno juvenil I, melanoma de Cloudman, melanoma S91, melanoma de Harding-Passey, melanoma juvenil, melanoma lentigo maligno,
35 melanoma maligno, melanoma nodular, melanoma subungual, melanoma diseminado superficial, y similares.

El término "carcinoma" se refiere a un nuevo crecimiento maligno constituido de células epiteliales que tienden a infiltrar los tejidos circundantes que dan lugar a metástasis. Los carcinomas que pueden tratarse con las
40 composiciones de la presente descripción incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, carcinoma acinar, carcinoma acinoso, carcinoma adenoquístico, carcinoma quístico adenoide, carcinoma adenomatoso, carcinoma de la corteza adrenal, carcinoma alveolar, carcinoma de células alveolares, carcinoma de células basales, carcinoma basocelular, carcinoma basaloide, carcinoma de células basoescamosas, carcinoma bronquioalveolar, carcinoma bronquiolar, carcinoma broncogénico, carcinoma cerebriforme, carcinoma colangiocelular, carcinoma coriónico, carcinoma
45 coloide, comedocarcinoma, carcinoma corpus, carcinoma cribriforme, carcinoma en coraza, carcinoma cutáneo, carcinoma cilíndrico, carcinoma de células cilíndricas, carcinoma de conductos, carcinoma *durum*, carcinoma embrionario, carcinoma encefaloide, epiernoide carcinoma, carcinoma epitelial de adenoides, carcinoma exofítico, carcinoma *ex ulcere*, carcinoma fibrosum, carcinoma gelatiniforme, carcinoma gelatinoso, carcinoma de células gigantes, carcinoma gigantocelular, carcinoma glandular, carcinoma de células de la granulosa, carcinoma de matriz de cabello, carcinoma hematoide, carcinoma hepatocelular, carcinoma de células de Hurthle, carcinoma hialino,
50 carcinoma hipemefroide, carcinoma embrionario infantil, carcinoma *in situ*, carcinoma intraepidérmico, carcinoma intraepitelial, carcinoma de Krompecher, carcinoma de células de Kulchitzky, carcinoma de células grandes, carcinoma lenticular, carcinoma *lenticulare*, carcinoma lipomatoso, carcinoma linfoepitelial, carcinoma *medulare*, carcinoma medular, carcinoma melanótico, carcinoma *moue*, carcinoma mucinoso, carcinoma *muciparum*, carcinoma mucocelular, carcinoma mucoepidermoide, carcinoma *mucosum*, carcinoma mucoso, carcinoma mixomatodes, carcinoma nasofaríngeo, carcinoma de células pequeñas, carcinoma osificante, carcinoma osteoide, carcinoma papilar, carcinoma periportal, carcinoma preinvasivo, carcinoma de células del estrato espinoso, carcinoma pultáceo, carcinoma de células renales, carcinoma de células de reserva, carcinoma sarcomatoso, carcinoma schneideriano, carcinoma cirroso, carcinoma del escroto, carcinoma de células en anillo, carcinoma
60 simple, carcinoma de células pequeñas, carcinoma solenoide, carcinoma de células esferoidales, carcinoma de células fusiformes, carcinoma esponjoso, carcinoma escamoso, carcinoma de células escamosas, carcinoma eslabonado, carcinoma telangiectático, carcinoma telangiectoide, carcinoma de células transicionales, carcinoma *tuberosum*, carcinoma tuberoso, carcinoma verrucoso, y similares.

65 Cánceres adicionales que pueden tratarse con las composiciones de la presente descripción incluyen, por ejemplo, Enfermedad de Hodgkin, Linfoma No de Hodgkin, mieloma múltiple, neuroblastoma, cáncer de mama, cáncer

ovárico, cáncer de pulmón, rabdomiosarcoma, trombocitosis primaria, macroglobulinemia primaria, tumores de células pequeñas de pulmón, tumores primarios de cerebro, cáncer de estómago, cáncer de colon, insulinoma pancreático maligno, carcinoide maligno, cáncer urinario, cáncer de vejiga, lesiones premalignas de piel, cáncer testicular, linfomas, cáncer de tiroides, neuroblastoma, cáncer esofágico, cáncer del tracto genitourinario, hipercalcemia maligna, cáncer cervical, cáncer del endometrio, cáncer cortical adrenal, cáncer de próstata, y similares.

Además, y como se indica anteriormente, sin embargo, las composiciones de la presente descripción también pueden utilizarse para administrar el agente lipofílico bioactivo CoQ10 para el tratamiento de cualquier enfermedad o padecimiento que puede beneficiarse de la aplicación de un agente lipofílico bioactivo. Sin embargo, sólo se reivindican específicamente composiciones de la invención para su uso en el tratamiento del cáncer.

Los siguientes Ejemplos se presentan para ilustrar modalidades de la presente descripción. Estos Ejemplos pretenden ser ilustrativos solamente y no pretenden limitar el alcance de la presente invención como se define por las reivindicaciones adjuntas. También, las partes y porcentajes son en peso a menos que se indique de otra manera.

Ejemplos

Ejemplo 1 (Ejemplo de producción)

Se produjo un concentrado con CoQ10 como el agente lipofílico bioactivo. Alrededor de 10 kilogramos (kg) de polisorbato 80 se colocaron en un hervidor de vacío y se calentaron a una temperatura de alrededor de 50°C a alrededor de 55°C. Alrededor de 8.8 kg de CoQ10 se combinaron con el PHOSPHOLIPON® 85G, se aplicó vacío con la temperatura mantenida en alrededor de 50°C a alrededor de 55°C, y los contenidos se mezclaron durante alrededor de 15 minutos. El material resultante puede referirse en este documento como la fase CoQ10 o la primera fase. La CoQ10 se disolvió en el polisorbato 80 con el hervidor de vacío sellado, en vacío, y la temperatura de la mezcla de polisorbato/CoQ10 de alrededor de 50°C a alrededor de 55°C.

En un hervidor separado, alrededor de 15.8 kg de agua se calentaron a una temperatura de alrededor de 50°C a alrededor de 55°C, y alrededor de 0.2 kg de fenoxietanol y alrededor de 2 kg de pentilenglicol HYDROLITE-5® se agregaron y mezclaron hasta ser transparentes y uniformes. Alrededor de 8 kg de PHOSPHOLIPON® 85G entonces se agregaron hasta dispersarse. El material resultante puede referirse en este documento como la fase acuosa o la segunda fase. La fase acuosa alcanzó una dispersión e hidratación uniforme de la lecitina y se agregó a la CoQ10/Polisorbato líquido como se describe a continuación a una temperatura de alrededor de 50°C a alrededor de 55°C.

Un homogenizador Silverson a escala de producción en línea, similar al modelo Silverson L4RT usado para lotes a escala de laboratorio, se utilizó para combinar las dos fases descritas anteriormente, es decir, la fase CoQ10 y la fase acuosa. La homogenización ocurrió usando el cabezal de emulsión estándar Silverson al mezclar en total capacidad (de alrededor de 7000 rpm a alrededor de 10,000 rpm) durante un total de alrededor de 5 minutos a través de un asa recirculante cerrada y bajo vacío (de alrededor de 18 mm a alrededor de 20 mm de Hg) a temperaturas de alrededor de 50°C a alrededor de 55°C con agitación de arrastre hasta que la CoQ10 solubilizada se encapsuló completamente y se dispersó de manera uniforme, creando en consecuencia una dispersión liposómica espesa uniforme. El concentrado de CoQ10 resultante tenía CoQ10 en una concentración de alrededor de 22% en peso. La concentración de PHOSPHOLIPON® 85G fue alrededor de 8% en peso de la composición total, es decir, de la combinación de las dos fases descritas anteriormente.

En experimentos separados, se produjo un lote de laboratorio de un kg del concentrado al 22% de CoQ10 descrito anteriormente y se tomaron muestras a intervalos de 5 minutos durante la homogenización. El tamaño de partícula de los liposomas en los diversos tiempos de muestreo se determinó utilizando un equipo de difracción láser (Malvern 2000) siguiendo las instrucciones del fabricante. Los detalles del proceso de homogenización y los tamaños de partícula obtenidos durante la homogenización se establecen a continuación en la Tabla 1.

Tabla 1

Tiempo del proceso (minutos)	Velocidad de cabezal Silverson L4RT	Diámetro de partícula Promedio (nm)	Intensidad de Partícula; % < 300 nm	Exposición a Temperatura pico Aproximada (°C)
5	7000	108	84.9	55
10	7000	162	57.8	65
15	7000	112	85.4	55
20	7000	149	67.0	62
30	7000	120	83.0	55
45	7000	107	85.0	55

Como puede observarse a partir de la Tabla 1, la fórmula concentrada de CoQ10 y proceso descrito anteriormente fue capaz de producir liposomas con un diámetro promedio de 107 nm y una distribución de partículas que incluyó 85% de todos los liposomas producidos dentro de un tamaño de alrededor de 59 nm a alrededor de 279 nm. Un corto tiempo de proceso (alrededor de 5 minutos) produjo una dispersión de liposomas de CoQ10 justo de manera tan eficiente como un largo tiempo de proceso (alrededor de 45 minutos). Como también puede observarse a partir de lo anterior, se obtuvieron partículas óptimas de liposomas donde la CoQ10 no se expuso a temperaturas por arriba de alrededor de 55°C.

Ejemplo 2

Una dispersión de polímeros de ácido acrílico reticulado se preparó para su uso como agente de viscosidad en una composición en crema. El ácido acrílico utilizado, CARBÓMERO 940, se preparó en una dispersión al 2% con los siguientes componentes establecidos a continuación en la Tabla 2:

Fase	Nombre comercial	Nombre CTFA	Porcentaje	Cantidad (kg)
1	Fenoxietanol	Fenoxietanol	0.500	0.0750
1	Hydrolite-5	Pentilenglicol	5.000	0.7500
2	Agua purificada, USP	Agua	92.500	13.8750
3	ACRITAMER 940	CARBÓMERO 940	2.000	0.3000
	Totales		100.000	15.0000

El proceso de elaboración se condujo como sigue. El equipo primero se limpió y esterilizó. En una mesa, los ingredientes de la fase 1 se mezclaron hasta ser transparentes y uniformes. La cantidad requerida de agua (fase 2) se pesó y agregó a un hervidor de recipiente de fase del homogenizador descrito anteriormente en el Ejemplo 1. El agua se calentó con agua caliente/camisa de vapor a una temperatura de alrededor de 60°C a alrededor de 65°C. La fase 1 entonces se agregó al agua de la fase 2 con agitación moderada hasta ser transparentes y uniformes. El recipiente de fase 1 se enjuagó con agua de proceso y la temperatura se mantuvo en alrededor de 60°C a alrededor de 65°C. El agitador entonces se activó en elevado y se agregó CARBÓMERO 940 en polvo (fase 3).

La temperatura se mantuvo en alrededor de 60°C a alrededor de 65°C y el mezclado continuó a velocidad media-alta de alrededor de 500 rpm a alrededor de 800 rpm hasta que todo el CARBÓMERO 940 en polvo se agregó. El CARBÓMERO en polvo se agregó lentamente al vórtice de la mezcla de las fases 1 y 2. El polvo se cernió a mano lentamente de modo que la cantidad total de CARBÓMERO se agregara en no menos de alrededor de 10 minutos.

El mezclado continuó a agitación media-alta hasta que todo el polvo se dispersó completamente y no se presentaban "ojos de pescado". El proceso de elaboración se condujo de modo que todo el CARBÓMERO 940 en polvo sin neutralizar se dispersara completamente para crear una dispersión translúcida suave de polímero CARBÓMERO completamente hidratado. La agitación del lote fue suficientemente alta para crear un vórtice visible, pero no tan alta para ocasionar salpicadura del lote. El mezclado adecuado del lote ocurrió a alta velocidad de alrededor de 800 rpm a alrededor de 1300 rpm durante un periodo de tiempo de alrededor de 60 minutos a alrededor de 90 minutos. La temperatura del lote se mantuvo en alrededor de 60°C a alrededor de 65°C al inicio del mezclado y de alrededor de 55°C a alrededor de 65°C durante el mezclado. La temperatura elevada ayudó a la dispersión del polímero CARBÓMERO y ayudó a evitar aglomeración.

El lote se enfrió a alrededor de 25°C a alrededor de 30°C con agua refrigerada a través de una camisa y el mezclado continuó con agitación media-alta. Se tomaron muestras para determinar microcalidad, pH, gravedad específica y viscosidad.

Ejemplo 3

Una base de emulsión en crema se formó utilizando varias fases para su combinación con el concentrado de CoQ10 que tiene liposomas del Ejemplo 1. Las fases A, B, C y D se combinaron para formar la crema base. La fase E fue el concentrado de CoQ10 del Ejemplo 1 (22% p/p de CoQ10). Los detalles de la preparación de la base de emulsión en crema y la subsecuente adición del concentrado de CoQ10 del Ejemplo 1 se establecen posteriormente.

Para la preparación de la crema que tiene CoQ10 al 1.5% en peso, el procedimiento para combinar las diversas fases fue como sigue con los ingredientes establecidos a continuación en las Tablas 3-7:

ES 2 755 840 T3

Tabla 3
Crema de CoQ10 1.5%

Fase	Nombre comercial	Nombre CTFA	Porcentaje	Cantidad (g)
A	RITAMOLLIENT TN	BENZOATO DE ALQUILO C12-15	5.000	1.0000
A	RITA CA	ALCOHOL CETÍLICO	2.500	0.5000
A	RITA SA	ALCOHOL ESTEARÍLICO	2.000	0.4000
A	RITAPRO 165	ESTEARATO DE GLICERILO Y ESTEARATO DE PEG-100	4.500	0.9000

La fase A (la "Fase oleosa") incluyó benzoatos de alquilo C12-15, que son ésteres ligeros agregados para la suavidad y capacidad de dispersión. El alcohol cetílico y alcohol estearílico fueron ceras agregadas para impartir cuerpo o textura a la crema y la mezcla de estearato de glicerilo y estearato de PEG-100 fue un emulsor primario incluido para formar una emulsión aceite en agua (ac/ag). En una mesa, los ingredientes de la fase A se pesaron en un hervidor de vacío y se calentaron a alrededor de 70°C a alrededor de 75°C en baño maría.

Tabla 4

Fase	Nombre comercial	Nombre CTFA	Porcentaje	Cantidad (g)
B	RITA GLYCERIN	Glicerina	2.000	0.4000
B	HYDROLITE-5	Pentilenglicol	2.125	0.4250
B	TRANSCUTOL P	Etoxidiglicol	5.000	1.0000
B	Fenoxietanol	Fenoxietanol	0.463	0.0926
B	ACRITAMER 940, Dispersión al 2%	Agua, CARBÓMERO 940	50.000	10.0000
B	Agua purificada USP	Agua	11.000	2.2000

La fase B (la "Fase acuosa"), contenía glicerina para la humidificación y humectación de la piel; pentilenglicol para la humectación, para ayudar a la penetración de la piel y para mejorar el perfil de conservación microbiológica; etoxidiglicol para potenciar la penetración de la piel con CoQ10 de los liposomas; fenoxietanol para la conservación microbiológica; agua purificada como la fase solvente, y dispersión de CARBÓMERO 940 del Ejemplo 2 anteriormente para controlar las propiedades reológicas de las fórmulas en crema y para agregar estabilidad a la emulsión primaria.

Los ingredientes de la fase B se colocaron en un hervidor mezclador de vacío separado. Los ingredientes se mezclaron con mezclado de arrastre moderado mientras se calentaba a alrededor de 70°C a alrededor de 75°C (sin vacío). Cuando los ingredientes de la fase B alcanzaron de alrededor de 70°C a alrededor de 75°C, los ingredientes de la fase A se agregaron a alrededor de 70°C a alrededor de 75°C con mezclado de arrastre moderado. La mezcla de las fases A y B se hizo recircular a través de un homogenizador Silverson, como se describe anteriormente en el Ejemplo 1 (cabezal estándar), y se continuó a la siguiente parte del proceso.

Tabla 5

Fase	Nombre comercial	Nombre CTFA	Porcentaje	Cantidad (g)
C	TEALAN 99%	Trietanolamina	1.300	0.2600
C	RITALAC LA USP	Ácido láctico	0.300	0.0600
C	RITALAC NAL	Lactato de sodio, agua	2.000	0.4000
C	Agua destilada	Agua	3.312	0.6624

En la fase C (la "Fase de neutralización y reguladora"), el agua purificada actuó como solvente y diluyente para los otros ingredientes en esta fase. Trietanolamina fue el neutralizante primario del copolímero de CARBÓMERO y ácido acrílico en la fase acuosa (fase B); solución de lactato de sodio (60% p/p en agua) y ácido láctico se agregaron como sistema regulador para ajustar y mantener el pH final de la crema de alrededor de 5 a alrededor de 5.5, que se encuentra dentro del intervalo natural de pH de la piel.

En una mesa, los ingredientes de la fase C se pesaron y se mezclaron hasta su uniformidad y se calentaron a alrededor de 60°C a alrededor de 65°C. La mezcla de la fase C entonces se agregó al hervidor mezclador de vacío que contenía las fases A y B con mezcladora de arrastre en medio-alto.

El mezclado continuó mientras se movía a la siguiente parte del proceso.

ES 2 755 840 T3

Tabla 6

Fase	Nombre comercial	Nombre CTFA	Porcentaje	Cantidad (g)
D	DIÓXIDO DE TITANIO #3328	Dióxido de titanio	1.000	0.2000

Fase D (la "Fase de pigmento"). Un grado que puede dispersarse en agua de Polvo de dióxido de titanio se usó en la fórmula solamente para el propósito de aclarar el color de la crema final. El color amarillo-naranja de la crema, impartido por CoQ10, se redujo sustancialmente y se mejoró cosméticamente por la adición de alrededor de 1% p/p de dióxido de titanio.

Para la fase D del proceso, TiO₂ pesado se agregó al lote (fases A, B y C) y se mezcló y recirculó a través del homogenizador Silverson (cabezal de alto cizallamiento) durante alrededor de 10 minutos o hasta que estuviera completamente uniforme y completamente extendido (el color se verificó para confirmar).

Fue importante garantizar que no hubiera aglomeración o aglutinación del dióxido de titanio en las aspas del mezclado de arrastre; esto se confirmó por inspección visual. Un homogenizador en línea Silverson, como se describe anteriormente en el Ejemplo 1, se usó con una malla de alto cizallamiento para garantizar máxima desaglomeración y triturado del dióxido de titanio. La dispersión final del dióxido de titanio se verificó con una finza Hegman PH-175 de calibre de triturado.

Tabla 7

Fase	Nombre comercial	Nombre CTFA	Porcentaje	Cantidad (g)
E	CONCENTRADO CoQ10 22% (Del Ejemplo 1 anteriormente)	AGUA, POLISORBATO 80, UBIQUINONA, LECITINA, PENTILENGLICOL, FENOXIETANOL	7.500	1.5000
Totales			100.000	20.000

La recirculación se detuvo y el lote se enfrió a alrededor de 50°C a alrededor de 55°C con la mezcladora de arrastre en medio, a una velocidad de alrededor de 30 rpm. El concentrado previamente pesado de CoQ10 (fase E) del Ejemplo 1 se calentó a alrededor de 45°C a alrededor de 50°C y se agregó al lote (fases A, B, C y D).

Todas las fases se mezclaron con agitación de arrastre a alrededor de 60 rpm con un vacío aplicado hasta su uniformidad. La temperatura se mantuvo a alrededor de 50°C.

El lote se enfrió a alrededor de 35°C a alrededor de 45°C con mezclado a alrededor de 60 rpm y la aplicación de vacío.

El material resultante se colocó en recipientes de retención.

Para la preparación de una crema que tenía CoQ10 al 3% en peso, se siguió el mismo procedimiento exacto descrito anteriormente para formar la crema que tenía CoQ10 al 1.5% en peso. Los materiales para cada fase, y las cantidades utilizadas, se establecen a continuación en las Tablas 8-12:

Tabla 8

Crema CoQ10 3%				
Fase	Nombre comercial	Nombre CTFA	Porcentaje	Cantidad (g)
A	RITAMOLLIENT TN	benzoato de alquilo C12-15	4.000	0.8000
A	RITA CA	alcohol cetílico	2.500	0.5000
A	RITA SA	alcohol estearílico	2.000	0.4000
A	RITAPRO 165	estearato de glicerilo y estearato de PEG-100	4.500	0.9000

Tabla 9

Fase	Nombre comercial	Nombre CTFA	Porcentaje	Cantidad (g)
B	RITA GLYCERIN	Glicerina	2.000	0.4000
B	HYDROLITE-5	Pentilenglicol	2.250	0.4500
B	TRANSCUTOL P	Etoxidiglicol	5.000	1.0000
B	Fenoxietanol	Fenoxietanol	0.463	0.0926
B	ACRITAMER 940, Dispersión al 2%	Agua, CARBÓMERO 940	40.000	8.0000
B	Agua purificada, USP	Agua	15.000	3.0000

Tabla 10

Fase	Nombre comercial	Nombre CTFA	Porcentaje	Cantidad (g)
C	TEALAN 99%	Trietanolamina	1.300	0.2600
C	RITALAC LA	Ácido láctico	0.500	0.1000
C	RITALAC NAL	Lactato de sodio, agua	2.000	0.4000
C	Agua purificada, USP	Agua	2.487	0.4974

Tabla 11

Fase	Nombre comercial	Nombre CTFA	Porcentaje	Cantidad (g)
D	DIÓXIDO DE TITANIO #3328	Dióxido de titanio	1.000	0.2000

Tabla 12

Fase	Nombre comercial	Nombre CTFA	Porcentaje	Cantidad (g)
E	CONCENTRADO CoQ10 22% (Del Ejemplo 1 anteriormente)	agua, POLISORBATO 80, ubiquinona, LECITINA, pentilenglicol, fenoxietanol	15.000	3.0000
Totales			100.000	20.000

Una crema similar se preparó al usar el concentrado al 22% de CoQ10 del Ejemplo 1 en una cantidad de alrededor de 25% en peso para crear una crema que tenía CoQ10 en una concentración de alrededor de 5% en peso.

Un resumen de los contenidos de cremas de CoQ10 que tienen 1.5% de CoQ10 en peso, 3% de CoQ10 en peso, y 5% de CoQ10 en peso se establece a continuación en las Tablas 13, 14 y 15 respectivamente. Obsérvese que en todos los ejemplos de formulación dados anteriormente y a continuación para las cremas de CoQ10, la cantidad de concentrado usado puede producir en realidad una concentración teórica final de alrededor de 10% por arriba de la concentración objetivo. Así, para la "Crema de CoQ10, 1.5%", la cantidad real del lote usado fue 7.5% en peso de un concentrado al 22% en peso que produjo 1.65% p/p de CoQ10. La "Crema de CoQ10, 3%" se elaboró con 15% en peso del concentrado al 22% en peso de CoQ10 que produjo un contenido teórico de 3.3% de CoQ10 en peso. El fármaco en exceso al 10% se agregó para extender la vida global de anaquel del producto y mantener el contenido del fármaco de alrededor de 90% a alrededor de 110% del contenido etiquetado o esperado del fármaco.

ES 2 755 840 T3

Tabla 13
CREMA de CoQ10, 1.5%

Fase	Nombre comercial	Nombre INCI	Porcentaje	Proveedor
A	RITAMOLLIENT TN	Benzoatos de alquilo C12-15	5.000	RITA
A	RITA CA	alcohol cetílico	2.000	RITA
A	RITA SA	alcohol estearílico	1.500	RITA
A	RITAPRO 165	estearato de glicerilo y estearato de PEG-100	4.500	RITA
B	RITA GLYCERINE	Glicerina	2.000	RITA
B	HYDROLITE-5	Pentilenglicol	2.125	SYMRISE
B	TRANSCUTOL P	Etoxidiglicol	5.000	GATTEFOSSE
B	Fenoxietanol	Fenoxietanol	0.463	RITA
B	AGUA PURIFICADA	Agua desionizada	11.000	
B	ACRITAMER 940, Dispersión al 2%	Agua, pentilenglicol CARBÓMERO 940, Fenoxietanol	50.000	
C	Agua purificada, USP	Agua	4.212	
C	Trietanolamina	Trietanolamina	1.300	RITA
C	RITALAC NAL	Lactato de sodio y agua	2.000	RITA
C	RITALAC LA USP	Ácido láctico	0.400	RITA
D	DIÓXIDO DE TITANIO #3328	Dióxido de titanio	1.000	MPSI
E	Concentrado de Liposomas y CoQ10, 22% P/P (Del Ejemplo 1)	agua, POLISORBATO 80, ubiquinona, lecitina, pentilenglicol, fenoxietanol	7.500	
Totales			100.000	

Tabla 14
Crema de CoQ10 3%

Fase	Ingrediente	% p/p
A	Benzoato de alquilo C12-C15	4.000
A	Alcohol cetílico	2.000
A	Alcohol estearílico	1.500
A	Estearato de glicerilo y estearato de PEG 100	4.500
B	Glicerina	2.000
B	Pentilenglicol	2.250
B	Etoxidiglicol	5.000
B	Fenoxietanol	0.476
B	Carbómero	40.000
B	Agua purificada	16.000
C	Lactato de sodio	2.000
C	Agua purificada	2.474
C	Trietanolamina	1.300
C	Ácido láctico	0.500
D	Dióxido de titanio	1.000
E	Concentrado de CoQ10 22% (Del Ejemplo 1)	15.000
Total:		100.000

Tabla 15
Crema de CoQ10 5%

Fase	Ingrediente	% p/p
A	Benzoato de alquilo C12-C15	3.000
A	Alcohol cetílico	2.000
A	Alcohol estearílico	1.500
A	Estearato de glicerilo y estearato de PEG 100	4.500
B	Glicerina	2.000
B	Pentilenglicol	2.000
B	Etoxidiglicol	5.000
B	Fenoxietanol	0.450
B	Carbómero	35.000
B	Agua purificada	14.000
C	Lactato de sodio	2.000
C	Agua purificada	0.750
C	Trietanolamina	1.300
C	Ácido láctico	0.500
D	Dióxido de titanio	1.000
E	Concentrado de CoQ10 22% (Del Ejemplo 1)	25.000
Total:		100.000

Nota: 10% del excedente de elaboración de CoQ10 se agregó a los lotes de 1.5%, 3% y 5% (es decir, 1.5% más 0.15%, 3% más 0.3%, y 5% más 0.5%).

Ejemplo 4

Las cremas que tienen CoQ10 producidas en el Ejemplo 3 (es decir, 1.5%, 3%, y 5%) anteriormente se aplicaron a piel porcina. El estudio de dosis tópica se condujo en dos cerdos cada uno, uno macho y uno hembra. Cada animal tuvo 6 áreas de prueba; tres áreas de prueba a cada lado. Para cada cerdo, un lado (3 sitios) se dosificó una vez por día durante 7 días, mientras el lado de prueba opuesto (3 áreas de prueba) para cada cerdo se dosificó sólo una vez en el día 1. Las cremas del Ejemplo 3, preparadas con etoxidiglicol, se usaron en los animales machos. Los animales hembras recibieron 3 fórmulas de prueba que contenían los mismos ingredientes que las muestras producidas en el Ejemplo 3 anteriormente, excepto que contenían 5% de 1,3-butilenglicol en lugar de 5% de etoxidiglicol. Los detalles de estas formulaciones elaboradas con 1,3-butilenglicol, que tenían 1.5% de CoQ10 en peso, 3% de CoQ10 en peso y 5% de CoQ10 en peso, se establecen a continuación en las Tablas 16, 17, y 18 respectivamente.

Tabla 16
Crema de CoQ10 1.5% de base de butilenglicol activo nominal

Fase	Ingrediente	% p/p
A	Benzoato de alquilo C12-C15	5.000
A	Alcohol cetílico	2.000
A	Alcohol estearílico	1.500
A	Estearato de glicerilo y estearato de PEG 100	4.500
B	Glicerina	2.000
B	Pentilenglicol	2.125
B	Butilenglicol	5.000
B	Fenoxietanol	0.463
B	Carbómero	50.000
B	Agua purificada	11.001
C	Lactato de sodio	2.000
C	Agua purificada	4.211
C	Trietanolamina	1.300
C	Ácido láctico	0.400
D	Dióxido de titanio	1.000
E	Concentrado de CoQ10 22% (Del Ejemplo 1)	7.500
Total:		100.000

Tabla 17
Crema de CoQ10 3% de base de butilenglicol activo nominal

Fase	Ingrediente	% p/p
A	Benzoato de alquilo C12-C15	4.000
A	Alcohol cetílico	2.000
A	Alcohol estearílico	1.500
A	Estearato de glicerilo y estearato de PEG 100	4.500
B	Glicerina	2.000
B	Pentilenglicol	2.250
B	Butilenglicol	5.000
B	Fenoxietanol	0.476
B	Carbómero	40.000
B	Agua purificada	16.000
C	Lactato de sodio	2.000
C	Agua purificada	2.474
C	Trietanolamina	1.300
C	Ácido láctico	0.500
D	Dióxido de titanio	1.000
E	Concentrado de CoQ10 22% (Del Ejemplo 1)	15.000
Total:		100.000

Tabla 18
Crema de CoQ10 5% de base de butilenglicol activo nominal

Fase	Ingrediente	% p/p
A	Benzoato de alquilo C12-C15	3.000
A	Alcohol cetílico	2.000
A	Alcohol estearílico	1.500
A	Estearato de glicerilo y estearato de PEG 100	4.500
B	Glicerina	2.000
B	Pentilenglicol	2.000
B	Butilenglicol	5.000
B	Fenoxietanol	0.450
B	Carbómero	35.000
B	Agua purificada	14.000
C	Lactato de sodio	2.000
C	Agua purificada	0.750
C	Trietanolamina	1.300
C	Ácido láctico	0.500
D	Dióxido de titanio	1.000
E	Concentrado de CoQ10 22% (Del Ejemplo 1)	25.000
Total:		100.000

Todos los animales recibieron la misma dosis de cada formulación, que fue 200 mg, a un área de aplicación de 121 cm² aplicada una vez o diariamente durante 7 días.

Después de la aplicación, se obtuvieron y analizaron muestras de piel como sigue. El área de prueba de la piel se lavó suavemente con una mezcla de jabón ligero y agua (por ejemplo, 1% de Jabón Ivory en agua o equivalente) para remover cualquier formulación de prueba residual tópica. Si el área a escindir se era mayor al área dosificada, el área dosificada se delimitó con tinta indeleble para delinear el área de piel que se dosificó. Una sección de piel de espesor total se removió por bisturí con un tamaño aproximado a 10 cm x 10 cm, a la profundidad e incluyendo la capa adiposa. Después de la escisión, la sección de piel se colocó horizontalmente y se envolvió en dos capas de película de plástico (SARAN WRAP™ o equivalente), y se congeló a alrededor de -70°C o más frío de manera rápida. Cada sección de piel se identificó a conveniencia (por ejemplo, identificación de animal, número de estudio, fecha, etc.). Las muestras se mantuvieron a alrededor de -70°C o menos hasta su análisis.

Cada sección de piel se colocó en una bolsa de plástico hermética y se descongeló en baño maría de alrededor de 30°C a alrededor de 35°C. Una vez descongelada, cada sección de piel se enjuagó suavemente con agua desionizada destilada para remover cualquier dosis y sangre residual superficial. Todo el tejido subcutáneo (por ejemplo, adiposo) se removió por bisturí al nivel de la dermis papular.

Cada sección de piel entonces se removió con cinta adhesiva (TRANSPORE™, de 3M) de alrededor de 10 a alrededor de 20 veces hasta que aproximadamente 10-25% de superficie brillante se observó. Este proceso removió el estrato córneo y cualquier dosis residual superficial.

5 En cada lámina de piel total, 6 áreas se delimitaron con tinta. Las áreas delimitadas fueron de 1 cm² de área.

10 Cada sección de piel se colocó en una bolsa de plástico hermética y se sumergió en un baño maría a ~65° (± 3°)C para iniciar el proceso de separación de la epidermis de la dermis. Los sitios de prueba entonces se escindieron de la lámina de piel por punzón, y la epidermis se removió de la dermis por fórceps. Las secciones individuales de piel se pesaron y el peso se registró. Las secciones individuales de piel se desmenuzaron con un bisturí, se colocaron en tubos preetiquetados, y se guardaron para análisis subsecuente.

15 Las muestras de piel se extrajeron en isopropanol (IPA) en un agitador durante alrededor de 47 horas, entonces se almacenaron a alrededor de -20°C hasta que se procesaron más. Las muestras entonces se centrifugaron a alrededor de 13,500 rpm durante alrededor de 10 minutos y el sobrenadante se recolectó en viales ámbar de 2 ml.

20 La cuantificación de CoQ10 se realizó por Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC-UV). Brevemente, la HPLC se condujo en un sistema Hewlett-Packard 1100 Series HPLC con una LC/MSD Agilent 1100 Series. Un sistema solvente que incluye alrededor de 65% de etanol y alrededor de 35% de metanol se operó a través de una columna Aquasil C18 (alrededor de 3 mm x alrededor de 100 mm, 5 μ) a un flujo volumétrico de alrededor de 1 ml/min. Diez microlitros de muestra se inyectaron. Las áreas pico se cuantificaron a una concentración usando una curva externa estándar preparada del estándar puro. La curva se añadió a IPA debido a cuestiones de solubilidad de la CoQ10 en agua.

25 Los resultados para el contenido de CoQ10 en piel de mini-cerdos se resumen en las Figuras 1 y 2, y Tablas 19 y 20 posteriormente. Las 6 réplicas por sección de piel se corrigieron para el peso del tejido y se promediaron para obtener una media para cada sitio dosificado.

30 Tabla 19: Media ± DE Peso del tejido (n=42)

Donador #	Epidermis (gramos)	Dermis (gramos)
5061873 (Macho)	0.037 ± 0.012	0.682 ± 0.129
5061521 (Hembra)	0.026 ± 0.007	0.603 ± 0.090

35 Tabla 20: Media ± DE Concentración Medida de CoQ10 en piel porcina (n=6/sección)

Donador #	Sexo	Lado	Dosis (mg)	Epidermis (μg/g)	Dermis (μg/g)
5061873	Macho	Izquierdo	1.5	137.7 ± 58.2	0.72 ± 1.12
5061873	Macho	Izquierdo	3.0	188.7 ± 40.3	< LLQ
5061873	Macho	Izquierdo	5.0	163.4 ± 39.1	0.16 ± 0.39
5061873	Macho	Derecho	1.5	519.3 ± 101.2	0.93 ± 0.81
5061873	Macho	Derecho	3.0	315.3 ± 227.0	< LLQ
5061873	Macho	Derecho	5.0	331.2 ± 128.7	< LLQ
5061873	Macho	Centro	0	24.6 ± 11.5	< LLQ
5061521	Hembra	Izquierdo	1.5	135.6 ± 39.2	< LLQ
5061521	Hembra	Izquierdo	3.0	211.8 ± 60.5	< LLQ
5061521	Hembra	Izquierdo	5.0	211.9 ± 67.8	< LLQ
5061521	Hembra	Derecho	1.5	118.4 ± 32.6	< LLQ
5061521	Hembra	Derecho	3.0	84.7 ± 24.6	< LLQ
5061521	Hembra	Derecho	5.0	118.1 ± 26.6	< LLQ
5061521	Hembra	Centro	0	25.7 ± 21.8	< LLQ

40 <LLQ=por debajo del nivel inferior del intervalo de validación de calidad (es decir, no detectado)

45 Los datos indicaron que cantidades medibles de CoQ10 se observaron en todas las muestras epidérmicas y en muestras dérmicas seleccionadas.

50 Se encontró que todos los sitios dosificados para la epidermis contenían CoQ10 en niveles que fueron significativamente mayores a los sitios no dosificados (p < 0.001).

55 No hubo diferencias significativas entre los contenidos epidérmicos para CoQ10 en las tres concentraciones de dosificación en cada una de las secciones de piel de cerdo macho o hembra (p > 0.02)

Entre el cerdo macho y hembra, para los sitios del lado derecho del animal (dosificación 1 día), el contenido epidérmico para las dosis aplicadas de 1.5% de CoQ10 y 5% de CoQ10 de la piel del macho fue significativamente mayor al observado en la piel de la hembra ($p < 0.003$), pero no para la dosis de 3% de CoQ10 ($p = 0.0329$). De esta manera, como puede observarse a partir de los datos, la penetración de la CoQ10 con base en una sola dosis fue significativamente mayor para la fórmula con etoxidiglicol vs. la fórmula con butilenglicol ($p < 0.003$ para las dosis de 1.5% y 5% y $p=0.0329$ para la dosis de 3%).

Los niveles epidérmicos para las secciones de piel de macho y hembra, para las tres aplicaciones de dosis, para el periodo de dosificación de 7 días (lado izquierdo), fueron estadísticamente idénticas.

El contenido dérmico sólo se observó en las secciones de piel de macho para las aplicaciones de dosis de 1.5% de CoQ10 y 5% de CoQ10 del periodo de dosificación de 7 días (lado izquierdo), y la aplicación de dosis de 1.5% de CoQ10 del periodo de dosificación de 1 día (lado derecho).

Un resumen de los datos se proporciona como sigue en la Tabla 21:

Tabla 21

% de concentración	1.5	3	5
µg de fármaco/mg de formulación	15	30	50
Cantidad aplicada (mg):	200	200	200
Fármaco total aplicado (µg):	3000	6000	10000
Área aplicada (cm ²)	121	121	121
µg de fármaco/cm ²	24.79	49.59	82.64
Macho lado izquierdo (x7d)			
Epidermis (µg/cm ²)	3.470	6.688	7.311
% de dosis/cm ²	14.0	13.5	8.8
Dermis (µg/cm ²)	0.575	0	0.106
% de dosis/cm ²	2.3	0.0	0.1
Macho lado derecho (x1d)			
Epidermis (µg/cm ²)	18.309	8.215	10.986
% de dosis/cm ²	73.8	16.6	13.3
Dermis (µg/cm ²)	0.582	0	0
% de dosis/cm ²	2.3	0.0	0.0

Si se extrapolan los datos a partir de la Tabla 21 al área total de la piel, la penetración de la CoQ10 puede ser como se establece a continuación en la Tabla 22.

Tabla 22

	Si se expande al área total		
	1.5	3	5
Epidermis (µg/121 cm ²)	419.87	809.248	884.631
% de dosis	14.0	13.5	8.8
	Si se expande al área total		
	1.5	3	5
Epidermis (µg/121 cm ²)	2215.389	994.015	1329.306
% de dosis	73.8	16.6	13.3

Una sola aplicación de la formulación en crema de CoQ10 suministró un promedio de 12%, 17%, o 70% de la dosis aplicada para las respectivas formulaciones en crema de 5%, 3%, y 1.5% de CoQ10. En general, la penetración de la CoQ10 con base en una sola dosis fue significativamente mayor para la fórmula con etoxidiglicol vs. la fórmula con butilenglicol ($p < 0.003$ para las dosis de 1.5% y 5% y $p=0.0329$ para la dosis de 3%). Los datos indicaron que hubo un aumento en contenido epidérmico con la concentración aplicada a 3% de CoQ10 con la dosis de 5% de CoQ10 siendo esencialmente igual a la dosis de 3% de CoQ10. Esto sugiere que la piel llega a saturarse con CoQ10 a la dosis de 3% de CoQ10, o que el vehículo fue incapaz de suministrar más CoQ10 por arriba de la concentración de 3% de CoQ10. Puede observarse que los niveles alcanzados en la piel después de 7 días de aplicación tópica fueron idénticos entre los 2 animales.

Para las formulaciones con etoxidiglicol, y para los datos de una sola aplicación, se obtuvo la penetración promedio

de 73.8%, 16.6%, y 13.3% para las respectivas cremas que contienen 1.5%, 3% y 5% de etoxidiglicol.

Un hallazgo interesante e inesperado fue la cantidad desproporcionada de CoQ10 encontrada en la epidermis para la crema al 1.5%, la dosis más baja de CoQ10 probada. Sin restringirse a las teorías existentes, esta penetración potenciada de CoQ10 puede ser una función de la relación de CoQ10 a etoxidiglicol en las formulaciones en crema, o posiblemente puede relacionarse con la proporción de etoxidiglicol a CoQ10 y el liposoma fosfolipídico. La relación relativamente mayor de etoxidiglicol a CoQ10 usada en la crema que contiene una concentración inferior de CoQ10 puede ser responsable de las cantidades mayores de CoQ10 encontradas en la epidermis.

La crema al 1.5% y crema al 3% también completaron con éxito 9 semanas de pruebas aceleradas (almacenamiento a alrededor de 35°C y alrededor de 50°C); pasaron 5 ciclos de congelación-descongelación empacadas en frasco de plástico y empaque de tubo de metal; y pasaron pruebas de desafío microbiológico de USP. Los resultados se confirmaron para el mismo sistema con múltiples lotes de desarrollo y al 1.5%, 3% y 5% en peso de concentraciones de CoQ10 en la base de formulación prototipo en crema.

Ejemplo 5

Las cremas se produjeron como se describe en el Ejemplo 3 anteriormente, excepto que se utilizó propilenglicol en lugar de pentilenglicol. Un concentrado se produjo primero como se describe en el Ejemplo 1 anteriormente, con los componentes listados a continuación en la Tabla 23:

Tabla 23
Fórmula de lote - Concentrado de CoQ10

Fase	Nombre del material grueso	Cantidad teórica	
		% p/p	kg
A	Polisorbato 80 NF	25.000	5.000
A	Ubidecarenona USP	21.000	4.200
B	Propilenglicol USP	10.000	2.000
B	Fenoxietanol NF	0.500	0.100
C	Agua purificada USP	35.500	7.100
C	Lecitina NF	8.000	1.600
Totales		100.000	20.000

El concentrado de CoQ10 resultante tenía CoQ10 en una concentración de alrededor de 21% en peso.

Una dispersión de CARBÓMERO se preparó como se describe en el Ejemplo 2 anteriormente para su uso para formar la crema con los componentes listados a continuación en la Tabla 24:

Tabla 24
Fórmula de lote - Dispersión de Carbómero

Fase	Nombre del material grueso	Cantidad teórica	
		% p/p	kg
A	Fenoxietanol NF	0.500	0.0900
A	Propilenglicol USP	5.000	0.9000
B	Agua purificada USP	92.500	16.6500
C	Carbómero 940 NF	2.000	0.3600
Totales		100.000	18.000

Una crema que tenía 1.5% en peso de CoQ10 y otra crema que tenía 3% en peso de CoQ10 se prepararon como se describe anteriormente en el Ejemplo 3, con los componentes listados a continuación en las Tablas 25 y 26:

Tabla 25
Fórmula de lote - Crema de CoQ10 1.5%

Fase	Nombre del material grueso	Cantidad teórica	
		% p/p	kg
A	Benzoato de alquilo C12-C15 NF	5.000	1.000
A	Alcohol cetílico NF	2.000	0.400
A	Alcohol estearílico NF	1.500	0.300
A	Estearato de glicerilo/Estearato de PEG 100	4.500	0.900
B	Glicerina USP	2.000	0.400
B	Propilenglicol USP	1.750	0.350
B	Monoetiléter de dietilenglicol NF	5.000	1.000
B	Fenoxietanol NF	0.463	0.093
B	Dispersión de Carbómero, 2%	50.000	10.000
B	Agua purificada USP	8.377	1.675
B	Agua purificada USP (para enjuague)	3.000	0.600
C	Trolamina NF	1.300	0.260
C	Ácido láctico USP	0.400	0.080
C	Solución de lactato de sodio USP, 60%	2.000	0.400
C	Agua purificada USP	4.210	0.842
D	Dióxido de titanio USP	1.000	0.200
E	Concentrado de CoQ10 21%	7.500	1.500
Totales		100.000	20.00

agentes antiespumantes, acidulantes, alcalinizantes, reguladores, agentes antimicrobianos, antioxidantes, aglutinantes, agentes solubilizantes, solventes, modificadores de viscosidad, humectantes, agentes espesantes, y combinaciones de ello.

REIVINDICACIONES

1. Una composición para administración tópica, que comprende:
- 5 un concentrado liposómico en combinación con al menos un portador farmacéuticamente aceptable que tiene al menos un potenciador de difusión que es etoxidiglicol;
- en donde el concentrado liposómico comprende:
- 10 un fosfolípido seleccionado del grupo que consiste de lecitina, lisolecitina, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositol, fosfatidilglicerol, ácido fosfatídico, fosfatidilserina, lisofosfatidilcolina, lisofosfatidiletanolamina, lisofosfatidilglicerol, ácido lisofosfatídico, lisofosfatidilserina, PEG-fosfatidiletanolamina, PVP-fosfatidiletanolamina, y combinaciones de ello;
- 15 al menos un agente bioactivo que es coenzima Q10; y
- al menos un solubilizante; y
- 20 en donde la composición comprende coenzima Q en una cantidad de alrededor de 1.25% a alrededor de 5% en peso de la composición y etoxidiglicol en una cantidad de alrededor de 2% en peso a 8% en peso de la composición.
2. La composición de conformidad con la reivindicación 1, en donde la composición comprende coenzima Q10 en una cantidad de alrededor de 3% a 5% en peso de la composición.
- 25 3. La composición de conformidad con la reivindicación 1, en donde la composición comprende coenzima Q10 en una cantidad de 3% en peso de la composición.
4. La composición de conformidad con la reivindicación 1, en donde la composición comprende etoxidiglicol en una cantidad de alrededor de 4% en peso a 6% en peso de la composición.
- 30 5. La composición de conformidad con la reivindicación 1, en donde el fosfolípido está en combinación con un solvente seleccionado del grupo que consiste de agua, agua purificada, agua desionizada, etanol, isopropanol, glicoles, diglicoles, poliglicoles, y combinaciones de ello.
- 35 6. La composición de conformidad con la reivindicación 1, en donde el fosfolípido está en combinación con un componente adicional seleccionado del grupo que consiste de absorbentes, agentes antiespumantes, acidulantes, alcalinizantes, reguladores, agentes antimicrobianos, antioxidantes, aglutinantes, agentes solubilizantes, solventes, modificadores de viscosidad, humectantes, agentes espesantes, y combinaciones de ello.
- 40 7. La composición de conformidad con la reivindicación 1, en donde la coenzima Q10 está en combinación con al menos un agente bioactivo adicional.
- 45 8. La composición de conformidad con la reivindicación 7, en donde el al menos un agente bioactivo adicional es acutretina, albendazol, albuterol, aminoglutemida, amiodarona, amlodipina, anfetamina, anfotericina B, atorvastatina, atovacuona, azitromicina, baclofeno, beclometsona, benezepiril, benzonatato, betametasona, bicalutanida, budesonida, bupropion, busulfano, butenafina, calcifediol, calciprotieno, calcitriol, camptotecano, candesartan, capsaicina, carbamezepina, carotenos, celecoxib, cervistatina, cetirizina, clorfeniramina, colecalciferol, cilostazol, cimetidina, cinarizina, ciprofloxacina, cisaprida, claritromicina, clemastina, clomifeno, clomipramina, clopidrogel, codeína, ciclobenzaprina, ciclosporina, danazol, dantroleno, dexclufeniramina, diclofenaco, dicumarol, digoxina, dihidroepiandrosterona, dihidroergotamina, dihidrotaquisterol, diritromicina, donepezil, efavirenz, eposartan, ergocalciferol, ergotamina, fuentes de ácidos grasos esenciales, etodolaco, etopósido, famotidina, fenofibrato, fentanilo, fexofenadina, finasterida, flucanazol, flurbiprofeno, fluvastatina, fosfenitron, frovatriptan, furazolidona, gabapentina, gemfibrozil, glibenclamida, glipizida, gliburida, glimeprida, griseofulvina, halofantrina, ibuprofeno, irbesartan, irinotecano, dinitrato de isosorbida isotreinoína, itraconazol, ivermectina, ketoconazol, ketorolaco, lamotrigina, lanosprazol, leflunomida, lisinopril, loperamida, loratadina, lovastatina, L-tiroxina, luteína, licopeno, medroxiprogesterona, mefepristona, mefloquina, acetato de megesterol, metadona, metoxsalen, metronidazol, metronidazol, miconazol, midazolam, miglitol, minoxidil, mitoxantrona, montelukast, nabumetona, nalbufina, naratriptan, nelfinavir, nifedipina, nilsolidipina, nilutanida, nitrofurantoína, nizatidina, omeprazol, oprevelquina, osteradiol, oxaprozina, paclitaxel, paricalcitol, paroxetina, pentazocina, pioglitazona, pizofetina, pravastatina, prednisolona, probucol, progesterona, pseudoefedrina, piridostigmina, rabeprazol, raloxifeno, refocoxib, repaglinida, rifabutina, rifapentina, rimexolona, ritanovir, rizatriptan, rosiglitazona, saquinavir, sertralina, sibutramina, citrato de sildenafil, simvastatina, sirolimus, espirolactona, sumatriptan, tacrina, tacrolimus, tamoxifeno, tamsulosina, targretina, tazaroteno,
- 65

telmisartan, tenipósido, terbinafina, terzosina, tetrahidrocannabinol, tiagabina, ticlidopina, tirofibrano, tizanidina, topiramato, topotecano, toremifeno, tramadol, tretinoína, troglitazona, trovafloxacin, valsartan, venlafaxina, vertoporfina, vigabatrina, vitamina A, vitamina D1, vitamina E, vitamina K, zafirlukast, zileuton, zolmitriptan, Zolpidem, zopiclona, o una combinación de ello.

- 5
9. La composición de conformidad con la reivindicación 1, en donde el portador farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste de solventes, reguladores, antioxidantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, excipientes estabilizantes, agentes potenciadores de absorción, agentes retardantes de absorción, polímeros hidrofílicos, péptidos, proteínas, monosacáridos, disacáridos, carbohidratos, agentes quelantes, alcoholes de azúcar, tensoactivos, y combinaciones de ello.
- 10
10. La composición de conformidad con la reivindicación 1, en donde el etoxidiglicol está en combinación con al menos un potenciador de difusión adicional.
- 15
11. La composición de conformidad con la reivindicación 10, en donde al menos el potenciador de difusión adicional es un 1,3-butilenglicol, isopentildioli, 1,2-pentanodiol, propilenglicol, 2-metilpropan-2-ol, propan-2-ol, etil-2-hidroxiopropanoato, hexan-2,5-diol, di(2-hidroxiopropil)éter, pentan-2,4-diol, acetona, polioxietileno(2)metiléter, ácido 2-hidroxiopropiónico, ácido 2-hidroxiocetanoico, propan-1-ol, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, butan-1,4-diol, dipelargonato de propilenglicol, esteariléter de polioxipropileno 15, alcohol octílico, éster de polioxietileno de alcohol oleílico, alcohol oleílico, alcohol laurílico, dioctiladipato, dicapriladipato, diisopropiladipato, diisopropilsebacato, dibutilsebacato, dietilsebacato, dimetilsebacato, dioctilsebacato, dibutylsebacato, dioctilazelaato, dibencilsebacato, dibutilftalato, dibutilazelaato, etilmiristato, dimetilazelaato, butilmiristato, dibutylsuccinato, didecilftalato, deciloleato, etilcaproato, etilsalicilato, isopropilpalmitato, laurato de etilo, 2-etil-hexilpelargonato, isopropilisoestearato, laurato de butilo, bencilbenzoato, butilbenzoato, laurato de hexilo, etilcaprato, etilcaprilato, butilestearato, bencilsalicilato, ácido 2-hidroxiocetanoico, dimetilsulfóxido, metilsulfonilmetano, n,n-dimetilacetamida, n,n-dimetilformamida, 2-pirrolidona, 1-metil-2-pirrolidona, 5-metil-2-pirrolidona, 1,5-dimetil-2-pirrolidona, 1-etil-2-pirrolidona, óxidos de fosfina, éster de azúcar, alcohol tetrahidrofurfurílico, urea, dietil-m-toluamida, 1-dodecilazaciloheptan-2-ona, o una combinación de ello.
- 20
- 25
- 30
12. La composición de conformidad con la reivindicación 1, en donde el solubilizante se selecciona del grupo que consiste de dextranos de polioxialquileno, ésteres de ácidos grasos de sacarosa, ésteres de alcoholes grasos de oligoglucósidos, ésteres de ácidos grasos de glicerol, ésteres de ácidos grasos de polioxietilenos, ésteres de sorbitán de ácidos grasos polietoxilados, ésteres de ácidos grasos de poli(óxido de etileno), ésteres de alcoholes grasos de poli(óxido de etileno), alquilfenoléteres de poli(óxido de etileno), copolímeros de bloque de polioxietileno-polioxipropileno, aceites etoxilados, o una combinación de ello.
- 35
13. La composición de conformidad con la reivindicación 1, en donde el fosfolípido comprende lecitina, y el potenciador de difusión comprende propilenglicol en combinación con etoxidiglicol.
- 40
14. Una composición farmacéutica que comprende la composición de conformidad con la reivindicación 1, en donde el portador farmacéuticamente aceptable incluye una fase oleosa, una fase acuosa opcional, y una fase de neutralización opcional.
- 45
15. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 14, en donde la fase oleosa comprende emolientes, alcoholes grasos, emulsores, y combinaciones de ello.
- 50
16. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 15, en donde el emoliente se selecciona del grupo que consiste de benzoatos de alquilo C12-15, triglicéridos cápricos-caprílicos, aceites derivados de vegetales, capratos, linoleatos, dilinoleatos, isoestearatos, fumaratos, sebacatos, lactatos, citratos, estearatos, palmitatos, triglicéridos sintéticos de cadena mediana, aceites de silicona, polímeros y combinaciones de ello; el alcohol graso se selecciona del grupo que consiste de alcohol cetílico, alcohol estearílico, alcohol cetearílico, alcohol laurílico y combinaciones de ello; y el emulsor se selecciona del grupo que consiste de estearato de glicerilo, estearato de polietilenglicol 100, ácidos grasos neutralizados, ácidos grasos parcialmente neutralizados, estearato de polietilenglicol 150, laurato de polietilenglicol 8, oleato de polietilenglicol, estearato de polietilenglicol 8, estearato de polietilenglicol 20, estearato de polietilenglicol 40, diestearato de polietilenglicol 150, diestearato de polietilenglicol 8, y combinaciones de ello.
- 55
- 60
17. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 14, en donde la fase acuosa comprende el potenciador de difusión en combinación con un modificador de viscosidad seleccionado del grupo que consiste de polímeros reticulados de ácido acrílico, pululano, manano, escleroglucanos, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, goma guar, goma guar de hidroxipropilo, goma xantana, goma de acacia, goma arábica, tragacanto, galactano, goma de carobo, goma karayá, goma de algarrobo, carragenina, pectina, amilopectina, agar, semilla de membrillo, almidón de arroz, almidón de maíz, almidón de papa, almidón de trigo, extracto de algas, dextrano, succinoglucano, almidón de carboximetilo, almidón de metilhidroxipropilo,
- 65

alginato de sodio, ésteres de propilenglicol de ácido algínico, poliacrilato de sodio, polietilacrilato, poliacrilamida, polietilenimina, bentonita, silicato de aluminio y magnesio, laponita, hectonita, y ácido silícico anhidro.

- 5 18. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 14, en donde la fase acuosa comprende agua, glicerina, propilenglicol, etoxidiglicol, fenoxietanol, y polímeros reticulados de ácido acrílico.
- 10 19. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 14, en donde la fase de neutralización comprende componentes seleccionados del grupo que consiste de agua, aminas, lactato de sodio, ácido láctico, y combinaciones de ello.
20. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 14, que además comprende un pigmento.
- 15 21. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 20, en donde la fase oleosa comprende alcohol cetílico, alcohol estearílico, estearato de glicerilo, estearato de polietilenglicol, y uno de benzoatos de alquilo C₁₂₋₁₅ y triglicérido cáprico-caprílico; en donde la fase acuosa comprende glicerina, propilenglicol, etoxidiglicol, fenoxietanol, agua purificada, y un polímero de ácido acrílico reticulado en donde la fase de neutralización comprende agua purificada, trietanolamina, lactato de sodio, y ácido láctico; y en donde el pigmento comprende dióxido de titanio.
- 20 22. La composición de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-21, para su uso en el tratamiento del cáncer.
- 25 23. La composición para su uso de conformidad con la reivindicación 22, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste de leucemias, linfomas, carcinomas y sarcomas.
24. La composición para su uso de conformidad con la reivindicación 22, en donde el cáncer es un melanoma.
- 30 25. La composición para su uso de conformidad con la reivindicación 22, en donde el cáncer es un carcinoma de células escamosas.

Figura 1: Media \pm DE de la concentración epidérmica de CoQ₁₀ versus la dosis (cerdo macho)
(n=6/sección de piel);

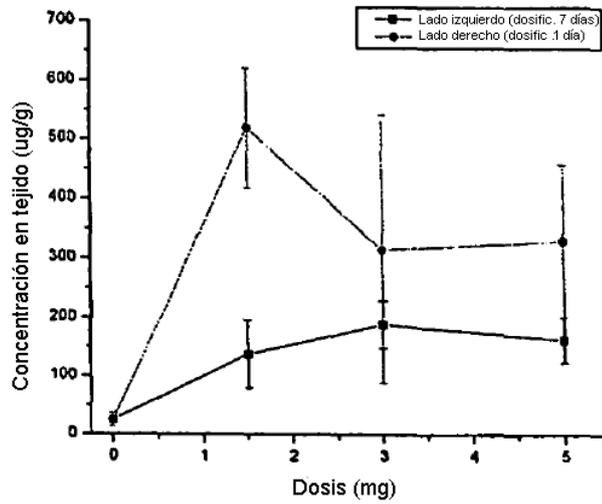


Figura 2: Media \pm DE de la concentración epidérmica de CoQ₁₀ versus la dosis (cerdo hembra)
(n=6/sección de piel);

