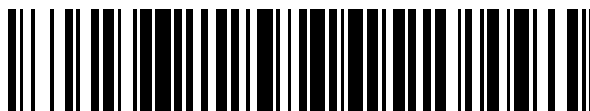


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 786 900**

51 Int. Cl.:

**C08B 37/18** (2006.01)

**A61K 31/715** (2006.01)

**C08L 5/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.03.2014 PCT/EP2014/056451**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.10.2014 WO14161815**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.03.2014 E 14713507 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.02.2020 EP 2981557**

54 Título: **Potenciadores de la solubilidad en agua a base de glucógeno**

30 Prioridad:

**05.04.2013 EP 13162453**

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

**14.10.2020**

73 Titular/es:

**AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI  
FRANCESCO A.C.R.A.F. S.P.A. (100.0%)  
Viale Amelia, 70  
00181 Roma, IT**

72 Inventor/es:

**RUSSO, VINCENZO;  
LIBERATI, ELISA y  
TONGIANI, SERENA**

74 Agente/Representante:

**CURELL SUÑOL, S.L.P.**

ES 2 786 900 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

Potenciadores de la solubilidad en agua a base de glucógeno

5 **Antecedentes****Campo de la invención**

10 La presente invención se refiere a polímeros potenciadores de la solubilidad en agua a base de glucógeno, a complejos que comprenden dicho polímero a base de glucógeno y por lo menos un compuesto lipófilo y a la utilización de dichos complejos para administrar compuestos lipófilos.

15 En particular, la presente invención se refiere a derivados de glucógeno para la utilización como potenciador de la solubilidad en agua para compuestos lipófilos, tales como, por ejemplo, fármacos lipófilos o vitaminas lipófilas.

**Técnica anterior**

20 Un gran número de fármacos y vitaminas son sólo poco o escasamente solubles en agua, por lo que se están preparando formas de aplicación adecuadas, tales como soluciones de gotas o soluciones para inyección, utilizando otros aditivos polares, tales como, por ejemplo, propilenglicol. En el caso de que la molécula de fármaco presente grupos básicos o ácidos, existe la posibilidad adicional de incrementar la solubilidad en agua mediante la formación de sales. Como regla general, lo anterior da como resultado una eficacia reducida o una estabilidad química disminuida. Debido al desplazamiento del equilibrio de distribución, el fármaco puede penetrar en la membrana lipófila únicamente lentamente, a una velocidad que corresponde a la concentración de la fracción no disociada, mientras que la fracción iónica puede estar sometida a una rápida descomposición hidrolítica.

30 La solubilidad acuosa del fármaco es una de sus propiedades fisicoquímicas más importantes. Una baja solubilidad acuosa puede limitar potencialmente la absorción del fármaco por el tracto gastrointestinal, conduciendo a una biodisponibilidad inadecuada y variable y a toxicidad mucosal gastrointestinal. Por otra parte, en los primeros estados de desarrollo farmacéutico de un fármaco, una mala solubilidad puede dificultar la realización de estudios farmacológicos, toxicológicos y farmacocinéticos.

35 El sistema de clasificación biofarmacéutico, o BCS, divide los fármacos en cuatro clases según sus propiedades de solubilidad y permeabilidad. Según el BCS, los fármacos que presentan una solubilidad baja y una elevada permeabilidad pertenecen a la clase II y los fármacos de baja solubilidad y baja permeabilidad pertenecen a la clase IV.

40 Son ejemplos de clases de fármacos: antiinfecciosos (antivíricos, antifúngicos, antibióticos y antiparasitarios), antirreumáticos, antialérgicos, anticancerosos, antiinflamatorios, antihipertensivos, anticolesterolemicos, antiepilépticos, analgésicos, hipoglucemiantes, anorrécticos, antihipertensivos, antiobesidad, hormonas y hormonas sintéticas.

45 Son ejemplos de fármacos de clase II, por ejemplo, amiodarona, atorvastatina, acitromicina, carbamacepina, carvedilol, celecoxib, clorpromacina, cisaprida, ciprofloxacino, ciclosporina, danazol, dapsona, diclofenac, diflunisal, digoxina, eritromicina, flurbiprofeno, glipicida, glibenclamida, griseofulvina, ibuprofeno, indinavir, indometacina, itraconazol, cetoconazol, lansoprazolel, lovastatina, mebendazol, naproxeno, nelfinavir, ofloxacino, oxaprocina, fenazopiridina, fenitoína, piroxicam, raloxifeno, repaglinida, ritonavir, saquinavir, sirolimus, espirolactona, tacrolimus, talinolol, tamoxifeno, terfenadina y similares.

50 Son ejemplos de fármacos de clase IV, por ejemplo, anfotericina B, clortalidona, clorotiácida, colistina, ciprofloxacino, docetaxel, furosemida, hidroclorotiácida, mebendazol, metotrexato, neomicina, paclitaxel y similares.

55 Recientemente, más de 40% de las nuevas entidades químicas desarrolladas en la industria farmacéutica son lipófilas y no alcanzan el mercado debido a su baja solubilidad acuosa. Por lo tanto, la mejora de la solubilidad del fármaco sigue siendo uno de los aspectos más problemáticos del procedimiento de desarrollo de un fármaco, especialmente para los sistemas de administración de fármaco orales. Se han desarrollado diversos enfoques para superar los problemas relacionados con una mala solubilidad del fármaco. Entre dichos enfoques, la utilización de solubilizadores ha centrado una atención y uso generalizados.

60 Los carotenoides se utilizan en la industria alimentaria por sus propiedades nutricionales y antioxidantes. Los carotenoides pertenecen a la categoría de los tetraterpenoides (es decir, contienen 40 átomos de carbono, estando contruidos a partir de cuatro unidades de terpeno, cada una de las cuales contiene 10 átomos de carbono). Estructuralmente, los carotenoides adoptan la forma de una cadena hidrocarbonada de polieno que en ocasiones termina en anillos y puede presentar o no unidos átomos adicionales de oxígeno.

El  $\beta$ -caroteno es un carotenoide de peso molecular relativamente elevado, constituido por ocho unidades isopreno, ciclizado en cada extremo. Numerosos informes sugieren que el  $\beta$ -caroteno posee propiedades biológicas que implican protección frente a trastornos cardiovasculares, arterioesclerosis, enfermedades oculares degenerativas, así como patologías correlacionadas con la edad y el cáncer. Dicho hidrocarburo posee una solubilidad en agua claramente inferior a 1 mg/ml. La administración oral de  $\beta$ -caroteno cristalino no resulta en niveles de fármaco eficaces en el plasma sanguíneo.

Otros carotenoides útiles pertenecientes a la clase de (i) carotenoides son  $\alpha$ -caroteno,  $\gamma$ -caroteno,  $\delta$ -caroteno,  $\epsilon$ -caroteno, licopeno, fitoeno, fitoflueno y toruleno. Entre los carotenoides se incluyen además (ii) xantófilas, tales como astaxantina, cantaxantina, citranaxantina, criptoxantina, diadinoxantina, diatoxantina, dinoxantina, flavoxantina, fucoxantina, luteína, neoxantina, rodoxantina, rubixantina, violaxantina y ceaxantina; (iii) apocarotenoides, tales como ácido abscísico, apocarotenal, bixina, crocetina, lononas, peridinina; (iv) retinoides de vitamina A, tales como retinal, ácido retinoico y retinol (vitamina A), y (v) fármacos retinoides, tales como acitretina, adapaleno, alitretinoína, bexaroteno, etretinato, fenretinida, isotretinoína, tazaroteno y tretinoína. Otros compuestos lipófilos relacionados estructuralmente con los carotenoides son las vitaminas/factores nutricionales, tales como otras vitaminas liposolubles, tales como las vitaminas E, D y K.

Desafortunadamente, los carotenoides, así como los compuestos lipófilos estructuralmente relacionados con los carotenoides, no son fácilmente solubles en los líquidos intestinales y, por lo tanto, su absorción en el cuerpo con frecuencia es bastante baja.

Las ciclodextrinas han sido ampliamente utilizadas para incrementar la solubilidad de fármacos poco solubles en agua mediante la formación de complejos de inclusión. Las ciclodextrinas son oligosacáridos cíclicos que consisten en 6, 7 o 8 unidades glucopiranosas, unidas mediante un enlace  $\alpha$ -1,4, con interiores hidrofóbicos, habitualmente denominadas ciclodextrinas  $\alpha$ ,  $\beta$  o  $\gamma$ , respectivamente. En soluciones acuosas, las ciclodextrinas pueden formar complejos de inclusión con muchos fármacos mediante asimilación de la molécula de fármaco o algunas fracciones lipófilas de la molécula, en la cavidad central. No se forman o rompen enlaces covalentes durante la formación de complejo y las moléculas de fármaco en el complejo establecen un rápido equilibrio con las moléculas libres en la solución.

Las ciclodextrinas (por ejemplo, la ciclodextrina  $\beta$ ) pueden utilizarse específicamente para incrementar la solubilidad en agua para la inyección parenteral del análogo estructural de carotenoide. La utilización de ciclodextrinas para incrementar la absorción y biodisponibilidad de los carotenoides se da a conocer en, por ejemplo, las patentes US nº 7.781.572 y nº 7.446.101, en las que se dan a conocer complementos nutricionales y cápsulas de gelatina blanda que comprenden un complejo de ciclodextrina con carotenoides.

A pesar de los resultados anteriores conocidos en la técnica, continúa la investigación de composiciones y métodos para incrementar la absorción y biodisponibilidad de los fármacos poco solubles en agua, los carotenoides, así como la de compuestos lipófilos estructuralmente relacionados con los carotenoides.

### Sumario de la invención

El solicitante ha resuelto el problema del desarrollo de nuevos potenciadores de solubilidad que puedan utilizarse para incrementar la solubilidad en agua de compuestos lipófilos, tales como fármacos poco solubles en agua, carotenoides y compuestos estructuralmente relacionados con los mismos, con el objetivo de mejorar su absorción en el tracto gastrointestinal y su biodisponibilidad, y para desarrollar soluciones en agua para formulaciones orales o inyectables.

Inesperadamente, el solicitante ha descubierto en el contexto de la presente invención que el glucógeno puede modificarse de manera que se obtienen nuevos polímeros a base de glucógeno que pueden utilizarse como potenciadores de la solubilidad en agua para compuestos lipófilos.

El solicitante inesperadamente ha descubierto además que los nuevos polímeros a base de glucógeno incrementan la solubilidad acuosa de los carotenoides en varios órdenes de magnitud con respecto a la solubilidad acuosa de los carotenoides obtenibles con el glucógeno natural o las ciclodextrinas disponibles comercialmente.

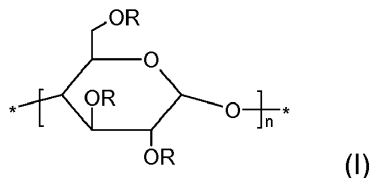
Ventajosamente, dichos nuevos polímeros base de glucógeno se caracterizan por su baja citotoxicidad.

El solicitante ha descubierto que los nuevos polímeros a base de glucógeno mantienen las características de biocompatibilidad del polímero natural a partir del que se derivan.

El solicitante ha descubierto además que dichos nuevos polímeros a base de glucógeno son capaces de formar complejos con compuestos lipófilos que presentan tamaños y pesos moleculares comprendidos dentro de un amplio intervalo.

En un primer aspecto, la presente invención se refiere, de esta manera, a nuevos polímeros a base de glucógeno, en particular la presente invención se refiere a un polímero a base de glucógeno que comprende por lo menos una unidad repetida representada mediante la fórmula (I) a continuación:

5



en la que:

10 cada grupo R, que puede ser idéntico o diferente, es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo con 1 a 9 átomos de carbono, un grupo alqueno con 2 a 12 átomos de carbono, un grupo arilalquilo con 7 a 18 átomos de carbono, o un grupo arilalqueno con 8 a 18 átomos de carbono, estando opcionalmente sustituida la cadena alquilo o alqueno de dichos grupos con un grupo hidroxilo y/o estando interrumpida por un átomo de oxígeno, y estando sustituido opcionalmente el residuo arilo de dichos grupos con un átomo de halógeno, con la condición de que por lo menos uno de dicho grupo R sea diferente de hidrógeno, y

15

'n' es un número entero superior o igual a 1.

En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a un complejo entre los polímeros a base de glucógeno tal como se ha definido anteriormente y un compuesto lipófilo.

20

Según una forma de realización preferida, dicho compuesto lipófilo es un fármaco poco soluble en agua, un carotenoide o un compuesto lipófilo estructuralmente relacionado con los carotenoides.

En un tercer aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un complejo entre los polímeros a base de glucógeno tal como se han definido anteriormente y un compuesto lipófilo, y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

25

En un cuarto aspecto, la presente invención se refiere a una composición nutracéutica que comprende un complejo entre los polímeros a base de glucógeno tal como se han definido anteriormente y un compuesto lipófilo, y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

30

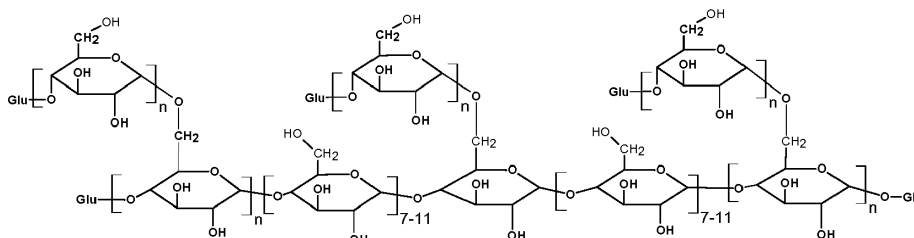
En un quinto aspecto, la presente invención se refiere a una composición cosmética que comprende un complejo entre los polímeros a base de glucógeno tal como se han definido anteriormente y un compuesto lipófilo, y por lo menos un excipiente cosméticamente aceptable.

35

### Descripción detallada de la invención

En la presente descripción y en las reivindicaciones siguientes, el término "glucógeno" indica, en general, un homopolímero de glucosa caracterizado por un peso molecular de por lo menos  $2.7 \times 10^5$  daltons y un elevado grado de ramificación, en el que los monómeros de glucosa están unidos mediante enlaces  $\alpha$ -(1,4) en las cadenas lineales, mientras que las ramas están injertadas mediante enlaces  $\alpha$ -(1,6), generalmente, aunque sin limitación, cada 7 a 11 monómeros de glucosa, tal como se muestra en la fórmula a continuación:

40



45

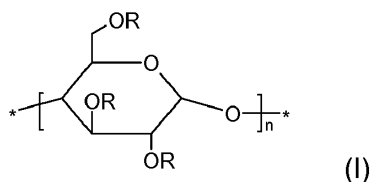
En el contexto de la presente descripción y de las reivindicaciones siguientes, la expresión "a base de glucógeno" se utiliza para indicar que el polímero comprende la estructura de glucógeno indicada anteriormente, en la que uno o más grupos hidroxilo se derivatizan para obtener el polímero según la presente invención.

50

En el contexto de la presente descripción, el término "derivatizado" se refiere a la formación de un grupo éter, -OR, en el que R presenta el significado definido en la fórmula (I) a continuación.

En el contexto de la presente descripción y de las reivindicaciones siguientes, la expresión “unidad repetitiva” identifica un monómero que se encuentra presente por lo menos una vez en el polímero según la presente invención.

- 5 En el contexto de la presente descripción y de las reivindicaciones siguientes, el término “complejo” indica un producto obtenido mediante la interacción del polímero a base de glucógeno según la presente invención con por lo menos un compuesto lipófilo, mediante interacciones no covalentes (por ejemplo, interacciones hidrófobas,  $\pi$ , electrostáticas, iónicas o de Van der Waals, enlaces de hidrógeno y similares).
- 10 En particular, la presente invención se refiere a un polímero a base de glucógeno que comprende por lo menos una unidad repetitiva representada mediante la fórmula (I) a continuación:



15 en la que:

20 cada grupo R, que puede ser idéntico o diferente, es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo con 1 a 9 átomos de carbono, un grupo alqueno con 2 a 12 átomos de carbono, un grupo arilalquilo con 7 a 18 átomos de carbono, o un grupo arilalqueno con 8 a 18 átomos de carbono, estando opcionalmente sustituida la cadena alquilo o alqueno de dichos grupos con un grupo hidroxilo y/o estando interrumpida por un átomo de oxígeno, y estando sustituido opcionalmente el residuo arilo de dichos grupos con un átomo de halógeno, con la condición de que por lo menos uno de dicho grupo R sea diferente de hidrógeno, y

25 'n' es un número entero superior o igual a 1.

El grupo alquilo representado por R es preferentemente un grupo alquilo con 2 a 9 átomos de carbono, todavía más preferentemente con 2 a 8 átomos de carbono, e incluso más preferentemente con 4 a 8 átomos de carbono.

30 El grupo alqueno representado por R es preferentemente un grupo alqueno con 2 a 10 átomos de carbono, más preferentemente con 2 a 8 átomos de carbono, y todavía más preferentemente con 4 a 8 átomos de carbono.

35 El grupo arilalquilo representado por R es preferentemente un grupo arilalquilo con 8 a 16 átomos de carbono, más preferentemente con 8 a 14 átomos de carbono, y todavía más preferentemente con 10 a 14 átomos de carbono.

40 El grupo arilalqueno representado por R es preferentemente un grupo arilalqueno con 8 a 16 átomos de carbono, más preferentemente con 8 a 14 átomos de carbono, y todavía más preferentemente con 10 a 14 átomos de carbono.

Preferentemente, cada grupo R, que puede ser idéntico o diferente, es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo con 2 a 9 átomos de carbono o un grupo arilalquilo con 8 a 16 átomos de carbono.

45 Más preferentemente, cada grupo R, que puede ser idéntico o diferente, es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo con 2 a 9 átomos de carbono o un grupo arilalquilo con 8 a 14 átomos de carbono.

Todavía más preferentemente, cada grupo R, que puede ser idéntico o diferente, es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo con 2 a 8 átomos de carbono o un grupo arilalquilo con 10 a 14 átomos de carbono.

50 Entre los ejemplos útiles de grupos alquilo con 1 a 12 átomos de carbono se incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, 3-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, sec-hexilo, neohexilo, n-heptilo, isoheptilo, sec-heptil, n-octilo, isoctilo, n-nonilo, isononilo y similares.

55 En una forma de realización preferida, el grupo alquilo representado por R presenta menos de 6 átomos de carbono, tal como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, 3-pentilo, isopentilo y neopentilo.

60 Entre los ejemplos útiles de grupos alqueno con 2 a 12 átomos de carbono se incluyen etenilo, propenilo, n-butenilo, isobutenilo, n-pentenilo, n-hexenilo, n-decenilo y similares.

5 Entre los ejemplos útiles de grupos arilalquilo con 7 a 18 átomos de carbono se incluyen bencilo, feniletilo, fenilpropilo, fenilisopropilo, fenil-n-butilo, fenil-isobutilo, fenil-sec-butilo, fenil-terc-butilo, fenil-n-pentilo, fenil-sec-pentilo, fenil-3-pentilo, fenil-isopentilo, fenilneopentilo, fenil-n-hexilo, fenil-sec-hexilo, fenil-neohexilo, fenil-n-heptilo, fenil-isoheptilo, fenil-sec-heptilo, fenil-n-octilo, fenil-isooctilo, fenil-n-nonilo, fenil-isononilo, fenil-n-decilo, fenil-isodecilo, fenil-n-undecilo, fenil-n-dodecilo y similares.

10 Entre los ejemplos útiles de grupos arilalqueno con 8 a 18 átomos de carbono se incluyen feniletleno, fenilpropeno, fenil-n-butenilo, fenilisobutenilo, fenil-n-pentenilo, fenil-n-hexenilo, fenil-n-decenilo y similares.

Según una forma de realización de la presente invención, pueden sustituirse uno o más átomos de hidrógeno de la cadena alquilo o alqueno de los grupos anteriormente indicados por un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi.

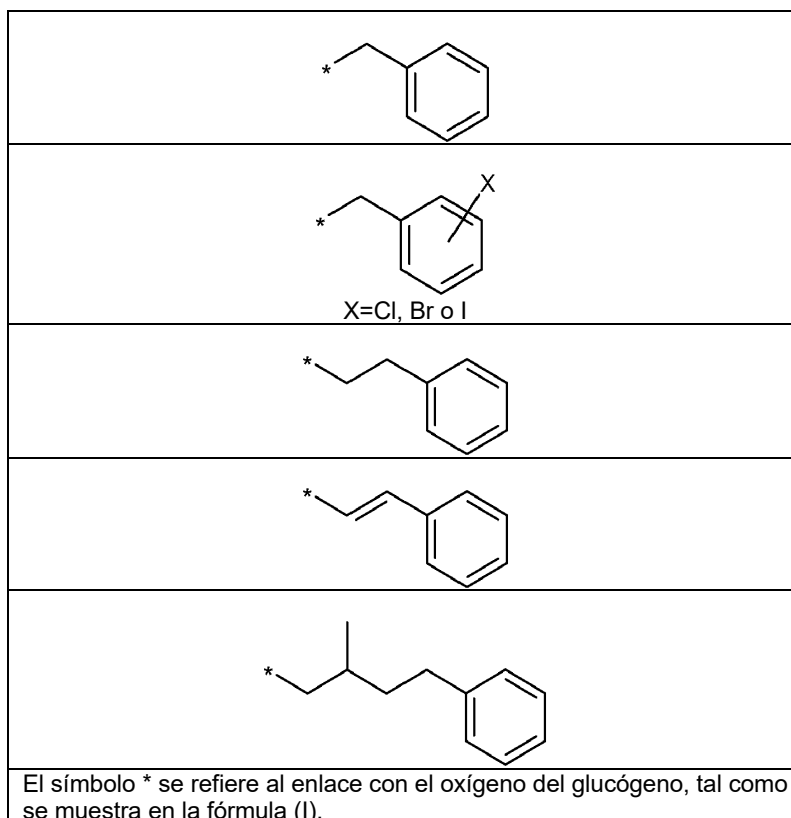
15 Según otra forma de realización de la presente invención, uno o más átomos de carbono de la cadena de alquilo o alqueno de los grupos anteriormente indicados pueden sustituirse por un átomo de oxígeno.

20 Según una forma de realización adicional de la presente invención, uno o más átomos de hidrógeno del residuo arilo de los grupos anteriormente indicados pueden sustituirse por un átomo de halógeno, tal como un átomo de cloro, un átomo de flúor o un átomo de yodo.

Se representan ejemplos útiles de grupos R en la tabla A, a continuación.

Tabla A

$^*-\text{CH}_2-\text{CH}_3$
$^*-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$
$^*-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$
$^*-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$
$^*-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$
$^*-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$
$^*-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$
$^*-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$



El glucógeno utilizado para preparar los polímeros a base de glucógeno según la presente invención presenta un peso molecular de entre aproximadamente  $2.7 \times 10^5$  y aproximadamente  $3.5 \times 10^6$  daltons.

- 5 Los polímeros a base de glucógeno según la presente invención presentan un peso molecular sustancialmente similar o superior al peso molecular del glucógeno de partida, debido a la sustitución de parte de los hidrógenos del grupo hidroxilo de los residuos de glucosa con el grupo R tal como se define en la presente memoria.

10 Los polímeros a base de glucógeno según la presente invención presentan el mismo esqueleto estructural del glucógeno de partida.

El glucógeno utilizado para preparar los polímeros a base de glucógeno según la presente invención puede obtenerse según uno de los métodos conocidos en la técnica.

- 15 Preferentemente, el glucógeno se prepara tal como se indica en la solicitud de patente internacional nº WO 94/03502.

Preferentemente, dicho glucógeno se obtiene de las especies *Mytilus edulis* y *Mytilus galloprovincialis*.

- 20 Entre otras fuentes de glucógeno que pueden utilizarse en el contexto de la presente invención se incluyen crustáceos y moluscos, tales como ostras y *Crepidula fornicata*, y los órganos ricos en glucógeno de animales vertebrados, tales como el hígado y los músculos.

- 25 Preferentemente, dicho glucógeno se encuentra sustancialmente libre de compuestos que contienen nitrógeno y azúcares reductores. Tal como se utiliza en la presente descripción y en las reivindicaciones siguientes, la expresión "sustancialmente libre de compuestos que contienen nitrógeno y azúcares reductores" indica que el contenido de nitrógeno es inferior a 60 ppm, medido mediante el método de Kjeldahl, y el contenido de azúcares reductores es inferior a 0,25%, medido mediante el método de F.D. Snell y Snell ("Colorimetric Methods of Analysis", vol. III, página 204, New York, 1954).

- 30 Preferentemente, el glucógeno utilizado según la presente invención se caracteriza además por un contenido de carbono de entre aproximadamente 44% y aproximadamente 45%, un peso molecular de aproximadamente  $(2.5 \pm 0.1) \times 10^6$  daltons medido mediante un método viscosimétrico y una rotación óptica  $(\alpha)_D^{20}$  de  $197 \pm 2.0$  (c=1, en agua).

35

Más preferentemente, el glucógeno utilizado según la presente invención es glucógeno Polglumyt™, producido por Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco A.C.R.A.F. S.p.A.

5 El experto en la materia apreciará fácilmente que la presente invención no se refiere a nuevas clases de compuestos con eficacia terapéutica de por sí. Por el contrario, la presente invención se refiere a la utilización de un polímero a base de glucógeno tal como se ha indicado anteriormente para formar un complejo con por lo menos un compuesto lipófilo.

10 En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a un complejo entre un polímero a base de glucógeno y un compuesto lipófilo, en el que dicho polímero a base de glucógeno comprende por lo menos una unidad repetitiva (I) tal como se ha indicado anteriormente.

15 Según una forma de realización preferida, dicho compuesto lipófilo es un fármaco poco soluble en agua, un carotenoide o un compuesto lipófilo estructuralmente relacionado con los carotenoides.

20 Preferentemente, dicho fármaco poco soluble en agua se selecciona de entre el grupo que consiste en fármacos (i) BCS de clase II y (ii) BCS de clase IV. Bajo las directrices del sistema de clasificación biofarmacéutico (BCS), se considera que una sustancia farmacológica es poco soluble y entonces se clasifica en BCS clase II o IV, en el caso de que la potencia de dosis más alta no sea soluble en menos de 250 ml de agua en un intervalo de pH de 1 a 7,5.

25 Ventajosamente, son fármacos poco solubles en agua útiles, pertenecientes a BCS clase II, amiodarona, atorvastatina, acitromicina, carbamacepina, carvedilol, celecoxib, clorpromacina, cisaprida, ciprofloxacino, ciclosporina, danazol, dapsona, diclofenac, diflunisal, digoxina, eritromicina, flurbiprofeno, glipicida, glibenclamida, griseofulvina, ibuprofeno, indinavir, indometacina, itraconazol, cetoconazol, lansoprazolel, lovastatina, mebendazol, naproxeno, nelfinavir, ofloxacino, oxaprocina, fenazopiridina, fenitoína, piroxicam, raloxifeno, repaglinida, ritonavir, saquinavir, sirolimus, espirolactona, tacrolimus, talinolol, tamoxifeno, terfenadina y similares.

30 Ventajosamente, son fármacos poco solubles en agua útiles pertenecientes a BCS de clase IV, anfotericina B, clortalidona, clorotiácida, colistina, ciprofloxacino, docetaxel, furosemida, hidroclorotiácida, mebendazol, metotrexato, neomicina, paclitaxel y similares.

35 Preferentemente, dicho compuesto carotenoide o lipófilo estructuralmente relacionado con los carotenoides se selecciona de entre el grupo que consiste en: (i) carotenos, (ii) xantofilas, (iii) apocarotenoides, (iv) retinoides de vitamina A, (v) fármacos retinoides y (vi) otras vitaminas/factores nutricionales lipófilas.

40 Ventajosamente, son carotenoides útiles pertenecientes a la clase de (i) carotenos:  $\alpha$ -caroteno,  $\beta$ -caroteno,  $\gamma$ -caroteno,  $\delta$ -caroteno,  $\epsilon$ -caroteno, licopeno, fitoeno, fitoflueno y toruleno.

45 Entre los carotenoides se incluyen además (ii) xantófilas, tales como anteraxantina, astaxantina, cantaxantina, citranaxantina, criptoxantina, diadinoxantina, diatoxantina, dinoxantina, flavoxantina, fucoxantina, luteína, neoxantina, rodoxantina, rubixantina, violaxantina y ceaxantina; (iii) apocarotenoides, tales como ácido abscísico, apocarotenal, bixina, crocetina, lononas, peridinina; (iv) retinoides de vitamina A, tales como retinal, ácido retinoico y retinol (vitamina A), y (v) fármacos retinoides, tales como acitretina, adapaleno, alitretinoína, bexaroteno, etretinato, fenretinida, isotretinoína, tazaroteno y tretinoína.

50 Otros compuestos lipófilos relacionados estructuralmente con los carotenoides son (vi) las vitaminas/factores nutricionales, tales como otras vitaminas liposolubles, tales como las vitaminas E, D y K.

Según una forma de realización preferida, dicho complejo comprende una cantidad de dicho compuesto lipófilo de entre 0,1% y 90% en peso respecto al peso de dicho polímero a base de glucógeno.

55 Preferentemente, dicho complejo comprende una cantidad de dicho compuesto lipófilo de entre 0,5% y 70% en peso respecto al peso de dicho polímero a base de glucógeno.

Más preferentemente, dicho complejo comprende una cantidad de dicho compuesto lipófilo de entre 1% y 50% en peso respecto al peso de dicho polímero a base de glucógeno.

60 El complejo entre un polímero a base de glucógeno y un compuesto lipófilo puede prepararse ventajosamente en forma de una composición farmacéutica.

65 En un tercer aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un complejo entre un polímero a base de glucógeno y un compuesto lipófilo, en por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en el que dicho polímero a base de glucógeno comprende por lo menos una unidad repetitiva representada por la fórmula (I) tal como se ha indicado anteriormente.



Según una forma de realización preferida, dicho compuesto lipófilo es un fármaco poco soluble en agua, un carotenoide o un compuesto lipófilo estructuralmente relacionado con los carotenoides.

5 Preferentemente, dicho fármaco poco soluble en agua se selecciona de entre el grupo que consiste en fármacos (i) BCS de clase II y (ii) BCS de clase IV.

10 Preferentemente, dicho compuesto carotenoide o lipófilo estructuralmente relacionado con los carotenoides se selecciona de entre el grupo que consiste en: (i) carotenos, (ii) xantofilas, (iii) apocarotenoides, (iv) retinoides de vitamina A, (v) fármacos retinoides y (vi) otras vitaminas/factores nutricionales lipófilas, tal como se ha indicado anteriormente.

15 El término “excipiente” se refiere a cualquier agente conocido de la técnica que resulta adecuado para preparar una forma farmacéutica.

Son ejemplos de excipientes que resultan adecuados según la presente invención: conservantes, estabilizantes, tensioactivos, sales reguladores de la presión osmótica, emulsionantes, edulcorantes, saborizantes, pigmentos y similares.

20 Dicha composición farmacéutica puede prepararse en una forma de dosis unitaria según métodos conocidos en la técnica.

25 Preferentemente, dicha composición farmacéutica es para la utilización inyectable, tal como, por ejemplo, una solución, suspensión o emulsión acuosa, o puede encontrarse en forma de unos polvos para la reconstitución para la preparación de una solución, suspensión o emulsión acuosa para la administración intravenosa, intramuscular, subcutánea, transdérmica o intraperitoneal.

30 Alternativamente, dicha composición farmacéutica puede encontrarse, por ejemplo, en forma de un comprimido, una cápsula, comprimidos recubiertos, gránulos, soluciones y jarabes para la administración oral; apósitos medicados, soluciones, pastas, cremas o pomadas para la administración transdérmica; supositorios para la administración rectal; una solución estéril para la administración de aerosol; para la liberación inmediata y sostenida.

35 En un cuarto aspecto, la presente invención se refiere a una composición nutracéutica que comprende un complejo entre los polímeros a base de glucógeno tal como se han definido anteriormente y un compuesto lipófilo, y por lo menos un excipiente nutracéuticamente aceptable.

Según una forma de realización preferida, dicho compuesto lipófilo es un carotenoide o un compuesto lipófilo relacionado estructuralmente con los carotenoides, tal como se ha indicado anteriormente.

40 Las composiciones nutracéuticas (por ejemplo, alimentos o complementos alimentarios naturales destinados a la ingestión humana y se cree que presentan un efecto beneficioso sobre la salud humana) se utilizan comúnmente por sus cualidades preventivas y medicinales.

45 Dichas composiciones nutracéuticas pueden comprender un único elemento o, alternativamente, pueden comprender combinaciones complejas de sustancias que resultan en un nutracéutico que proporciona beneficios específicos.

50 Las composiciones nutracéuticas pueden encontrarse en forma de un alimento complejo, un complemento alimenticio, una solución nutricional para la administración gastroentérica, por ejemplo para la alimentación entérica administrada por un tubo nasogástrico y nasoentérico, una solución nutricional para la administración parenteral, o un alimento o complemento para individuos diabéticos.

55 El excipiente nutracéuticamente aceptable para la utilización en las composiciones nutracéuticas según la presente invención puede mejorar su apariencia, carácter agradable y conservación, tal como, por ejemplo, agentes colorantes, conservantes, antioxidantes, reguladores de la acidez, espesantes, estabilizantes, emulsionantes, potenciadores del sabor, saborizantes, humectantes y edulcorantes.

60 En un quinto aspecto, la presente invención se refiere a una composición cosmética que comprende un complejo entre los polímeros a base de glucógeno tal como se han definido anteriormente y un compuesto lipófilo, y por lo menos un excipiente cosméticamente aceptable.

Según una forma de realización preferida, dicho compuesto lipófilo es un carotenoide o un compuesto lipófilo relacionado estructuralmente con los carotenoides, tal como se ha indicado anteriormente.

65 La composición cosmética según la presente invención comprende formulaciones líquidas o semisólidas.

Las formulaciones líquidas para la utilización cosmética según la presente invención comprenden soluciones, emulsiones, microemulsiones, lociones, espumas, leches, aceites, relajantes o suspensiones de viscosidad ampliamente variable.

5 Las formulaciones líquidas pueden ser, por ejemplo, soluciones acuosas, soluciones de agua-alcohol, soluciones en aceite, emulsiones obtenidas mediante dispersión de una fase aceitosa en una fase acuosa (aceite-en-agua) o viceversa; una fase acuosa en una fase aceitosa (agua-en-aceite) y suspensiones obtenidas mediante dispersión de una fase dispersada que comprende partículas sólidas en un medio de dispersión generalmente representado por un líquido acuoso o aceitoso con una viscosidad particular.

10 Las formulaciones semisólidas para la utilización cosmética según la presente invención comprenden cremas, geles, pomadas, pastas, los gel-crema, barras y ceras.

15 Las formulaciones para la utilización cosmética de la presente invención pueden comprender diversos aditivos o vehículos cosméticamente aceptables que resultan útiles en la preparación de productos cosméticos y son conocidos por el experto en la materia, tal como, por ejemplo, emulsionantes, agentes hidratantes, solventes, emolientes, estabilizantes, agentes de viscosidad, conservantes, lubricantes, agentes secuestrantes o quelantes, rellenos, fragancias, perfumes, absorbentes, agentes colorantes y opacificadores, extractos y aceites vegetales, vitaminas, sustancias espumantes, aceites esenciales, sustancias de queratina activa y aminoácidos.

20 Los ejemplos a continuación son proporcionados a título ilustrativo y no limitativo de la presente invención.

## Ejemplos

### 25 Ejemplo 1

#### Preparación de polímeros a base de glucógeno que comprenden la unidad (I)

30 Se secó glucógeno Polglumyt® (5 g; 30.86 mmoles de glucosa) al vacío a 60°C durante varios días para eliminar el agua físicamente adsorbida. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, bajo atmósfera de nitrógeno, se disolvió el polímero en dimetilsulfóxido seco (100 ml) en un matraz de fondo redondo de dos cuellos, provisto de un agitador magnético y un condensador de reflujo.

35 A continuación, se añadió hidruro sódico (NaH) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, el reactivo (R-X) y la mezcla se sometió a agitación a temperatura ambiente durante la noche. Las cantidades de hidruro sódico y reactivos R-X, expresadas en mmoles, se informan en la tabla 1.

40 Al día siguiente, se añadieron 300 ml de etanol y la mezcla se centrifugó. Se recuperó el precipitado y se lavó dos veces con 100 ml de etanol; se centrifugó y se recuperó el producto sólido. El sólido obtenido se disolvió en agua (150 ml) y se sometió finalmente a diálisis en tubos de celulosa regenerada (corte: 15,000) frente a agua destilada hasta que la conductividad era constante (igual a aproximadamente 2 a 3  $\mu$ S). La solución obtenida se filtró a través de un filtro de 0.45  $\mu$ m, se concentró bajo vacío y finalmente se liofilizó. Los rendimientos sintéticos se presentan en la tabla 1.

45 Tabla 1

Polímero	código AP	mmoles de NaH	Reactivo (RX)	mmoles de RX	Rendimiento (%)
1	AP104	46.30	1-Clorohexano	3.09	75
2	AP105	61.73	1-Clorohexano	6.17	75
3	AP106	84.50	1-Clorohexano	10.80	80
4	AP107	105.73	1-Clorohexano	15.43	65
5	AP110	105.73	1-Clorohexano	30.86	70
6	AP111	123.46	1-Clorohexano	46.29	75
7	AP112	46.29	Bromuro de bencilo	3.09	75
8	AP113	61.73	Bromuro de bencilo	6.17	65

50 Se disolvió glucógeno Polglumyt® (5 g; 30.86 mmoles de glucosa) en 31 ml de NaOH 1 N en un matraz de fondo redondo de dos cuellos, provisto de un agitador magnético y un condensador de reflujo. Una vez completada la disolución, la mezcla se calentó a 70°C y se agitó durante 2 horas.

A continuación, se añadió el reactivo (R-X) y la mezcla se sometió a agitación a 70°C durante la noche. Las cantidades de reactivo R-X, expresadas en mmoles de reactivo, son proporcionadas en la tabla 2.

55 Al día siguiente, se detuvo el calentamiento y se dejó que la mezcla se enfriase hasta la temperatura ambiente. A continuación, el producto de reacción en bruto se vertió lentamente en 200 ml de acetona. Una vez completada

la adición, la suspensión obtenida se agitó bajo reflujo durante aproximadamente 30 minutos. Tras parar la agitación, la mezcla se dejó sedimentar hasta la separación del sobrenadante y se recuperó el precipitado.

5 Se descartó el sobrenadante y el precipitado obtenido se lavó dos veces con acetona (100 ml). El sólido obtenido de esta manera se separó mediante filtración, se disolvió en 200 ml de agua destilada, se llevó a pH neutro con solución de HCl 1 N y finalmente se sometió a diálisis en tubos de celulosa regenerada (corte: 15,000) frente a agua destilada hasta que la conductividad era constante (igual a aproximadamente 2 a 3  $\mu$ S). La solución obtenida se filtró a través de un filtro de 0.45  $\mu$ m, se concentró bajo vacío y finalmente se liofilizó. Los rendimientos sintéticos se presentan en la tabla 2.

10

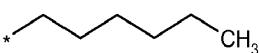
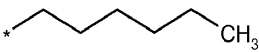
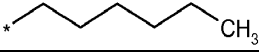
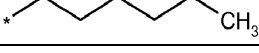
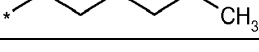
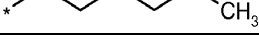
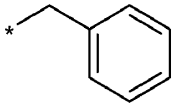
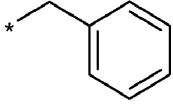
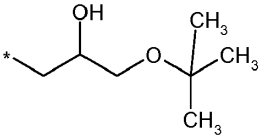
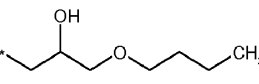
Tabla 2

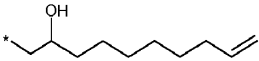
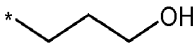
Polímero	código AP	Reactivo (RX)	mmoles de (RX)	rendimiento (%)
9	AP2	éter terc-butilglicídico	30.86	70
10	AP4	éter terc-butilglicídico	30.86	75
11	AP15	1,2-epoxi-9-deceno	30.86	75
12	AP22	3-cloro-1-propanol	30.86	70

15

La tabla 3 a continuación resume los datos de RMN-<sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O) o de IR de los compuestos 1 a 12 sintetizados anteriormente.

Tabla 3

Polímero	código AP	R	Datos de RMN- <sup>1</sup> H (D <sub>2</sub> O) o de IR
1	AP104		RMN- <sup>1</sup> H $\delta$ ppm: 1.22 (CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> ), 1.64 (CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ), 1.90 (-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-) 3.65-4.5 (multiplete), 5.25-5.85 (multiplete H, anomérico)
2	AP105		RMN- <sup>1</sup> H $\delta$ ppm: 1.17 (CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> ), 1.59 (CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ), 1.86 (-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-) 3.65-4.5 (multiplete), 5.25-5.85 (multiplete H, anomérico)
3	AP106		RMN- <sup>1</sup> H $\delta$ ppm: 1.22 (CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> ), 1.64 (CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ), 1.91 (-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-) 3.65-4.5 (multiplete), 5.25-5.85 (multiplete H, anomérico)
4	AP107		RMN- <sup>1</sup> H $\delta$ ppm: 1.22 (CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> ), 1.64 (CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ), 1.91 (-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-) 3.65-4.5 (multiplete), 5.25-5.85 (multiplete H, anomérico)
5	AP110		RMN- <sup>1</sup> H $\delta$ ppm: 1.21 (CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> ), 1.64 (CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ), 1.91 (-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-) 3.65-4.5 (multiplete), 5.25-5.85 (multiplete H, anomérico)
6	AP111		RMN- <sup>1</sup> H $\delta$ ppm: 1.21 (CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> ), 1.63 (CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ), 1.91 (-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-) 3.65-4.5 (multiplete), 5.25-5.85 (multiplete H, anomérico)
7	AP112		RMN- <sup>1</sup> H $\delta$ ppm: 3.6-4.5 (multiplete), 4.90-6.05 (multiplete H, anomérico), 7.76 (H aromático)
8	AP113		RMN- <sup>1</sup> H $\delta$ ppm: 3.6-4.5 (multiplete), 4.90-6.05 (multiplete H, anomérico), 7.75 (H aromático)
9	AP2		RMN- <sup>1</sup> H: $\delta$ ppm 1.26 (CH <sub>3</sub> ), 3.35-4.1 (multiplete), 5.25-5.85 (multiplete H, anomérico)
10	AP4		RMN- <sup>1</sup> H: $\delta$ ppm 0.91 (CH <sub>3</sub> ), 1.41 (CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -), 1.59 (CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -) 3.25-4.5 (multiplete), 5.25-5.85 (multiplete H, anomérico)

11	AP15		RMN- <sup>1</sup> H: δ ppm 1.0-2.6 (multiplete), 3.45-4.65 (multiplete), 5.05-6.25 (multiplete)
12	AP22		RMN- <sup>1</sup> H: δ ppm 1.84 (-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -), 3.25-4.25 (multiplete), 5.25-5.80 (multiplete H. anomérico)

## Ejemplo 2

### Evaluación de la potenciación de la solubilidad

5 Se prepararon doce soluciones en agua que contenían 5 mg/ml de cada compuesto sintetizado en el ejemplo 1. Las suspensiones se dejaron bajo agitación durante 24 horas. Se obtuvieron las soluciones A a N.

10 De manera similar, se prepararon cuatro soluciones en agua que contenían 5 mg/ml del compuesto de la tabla 4 a continuación. Las suspensiones se dejaron bajo agitación durante 24 horas. Se obtuvieron las soluciones O a R.

Tabla 4

Compuesto	Nombre
13	glucógeno natural (Polglumyt®)
14	γ-ciclodextrina (CAVAMAX W8)
15	β-ciclodextrina (CAVAMAX W7)
16	HP-β-ciclodextrina (CAVASOL W7 HP)

15 Se añadió una cantidad en exceso de β-caroteno (5 mg/ml) a 1 ml de cada solución A a R. La suspensión se mezcló utilizando un agitador de laboratorio a temperatura ambiente durante 24 horas. La concentración (mg/ml) de β-caroteno solubilizado se determinó mediante análisis de HPLC. La muestra se preparó para el análisis cromatográfico mediante filtración a través de un filtro MCE de 0.45 μm.

20 El sistema cromatográfico (Waters) consistía en un módulo de administración de solventes (Model Alliance e2695), un detector espectrofotométrico de UV de longitud de onda variable (modelo 2489) y un sistema de control y adquisición de datos cromatográficos (Empower). Se utilizó una columna X-Bridge™ Shield RP18 (4.6 x 150 mm). Se desarrolló un método analítico de HPLC adecuado para cuantificar la cantidad de fármaco en solución.

25 Se llevó a cabo la elución isocráticamente con acetonitrilo/cloruro de metileno en una proporción en peso de 89:11 a un caudal de 1.5 ml/min. Se monitorizó la absorbancia a 450 nm y el volumen de inyección era de 5 μl. Bajo dichas condiciones cromatográficas, se eluyó β-caroteno en aproximadamente 5.5 minutos.

30 Para la curva de calibración, se prepararon soluciones patrón de β-caroteno mediante dilución con dimetilsulfóxido de una solución madre preparada de la manera siguiente: se solubilizaron 1.145 mg de β-caroteno en 550 μl de cloruro de metileno y se añadieron a 18.32 ml de dimetilsulfóxido (la concentración final de β-caroteno era de 0.0607 mg/ml). Se diluyó la solución madre con dimetilsulfóxido a fin de obtener soluciones patrón de concentración decreciente, hasta una concentración de β-caroteno de  $9.5 \cdot 10^{-4}$  mg/ml. Se construyó la curva de calibración utilizando la superficie de pico de analito frente a la concentración de las soluciones patrón, se sometió a cromatografía bajo las mismas condiciones que las muestras.

35 Se preparó una dilución apropiada de cada muestra con dimetilsulfóxido, de manera que la concentración final de β-caroteno se encontrase dentro de la parte lineal de la curva patrón, antes de la inyección en la columna de HPLC.

40 Se calculó la cantidad de β-caroteno, en mg/ml, mediante la introducción de la superficie de pico de analito en la ecuación de ajuste de la curva de calibración y multiplicando el resultado por el factor de dilución.

45 Se informa de la solubilidad acuosa (mg/ml) del β-caroteno en presencia de los compuestos de la presente invención (muestras 1 a 12) y en presencia de glucógeno natural (muestra 13) o ciclodextrinas (muestras 14 a 16) en la tabla 5.

50 Tabla 5

Solución	Compuesto	Solubilidad
A	1	0.81

Solución	Compuesto	Solubilidad
B	2	0.76
C	3	0.54
D	4	0.55
E	5	0.90
F	6	0.44
G	7	0.53
H	8	0.59
I	9	0.07
L	10	0.13
M	11	0.18
N	12	0.01
O	13	0.00
P	14	0.01
Q	15	0.00
R	16	0.05

Los derivados hexil-glucógeno y bencil-glucógeno (compuestos 1 a 8) causaron el incremento más grande de solubilidad del  $\beta$ -caroteno. Incrementaron la solubilidad acuosa del fármaco en varios órdenes de magnitud en comparación con las ciclodextrinas. Los resultados se confirmaron a partir del aspecto visual de las soluciones.

5 La mezcla de  $\beta$ -caroteno con derivados hexil-glucógeno y bencil-glucógeno proporcionó una solución transparente naranja, mientras que las soluciones de ciclodextrina eran incoloras. Sólo se observó un color rosa pálido en la solución de Hp- $\beta$ -ciclodextrina (muestra 16), aunque la intensidad del color era inferior a la observada con la solución de los compuestos de la presente invención.

10 El glucógeno natural no mejoró la solubilidad del  $\beta$ -caroteno. Los compuestos 10 y 11 causaron un menor incremento de la solubilidad del  $\beta$ -caroteno y los compuestos 9 y 12 causaron el incremento más lento de la solubilidad del  $\beta$ -caroteno.

15 Estos resultados demuestran que los compuestos de la presente invención son capaces de potenciar la solubilidad del  $\beta$ -caroteno.

### Ejemplo 3

#### Evaluación de la potenciación de la solubilidad

20 Se añadió una cantidad en exceso de astaxantina (1 mg/ml) a 1 ml de cada solución A a R, preparada igual que en el ejemplo 2. La suspensión se mezcló utilizando un agitador de laboratorio a temperatura ambiente durante 24 horas. La concentración (mg/ml) de astaxantina solubilizada se determinó mediante análisis de HPLC. La muestra se preparó para el análisis cromatográfico mediante filtración a través de un filtro MCE de 0.45  $\mu$ m.

25 El sistema cromatográfico (Waters) consistía en un módulo de administración de solventes (Model Alliance e2695), un detector espectrofotométrico de UV de longitud de onda variable (modelo 2489) y un sistema de control y adquisición de datos cromatográficos (Empower). Se utilizó una columna X-Bridge™ Shield RP18 (4.6 x 150 mm). Se desarrolló un método analítico de HPLC adecuado para cuantificar la cantidad de astaxantina en solución.

30 La elución se llevó a cabo mediante elución de gradiente utilizando una mezcla de acetonitrilo/tetrahidrofurano en una proporción en peso de 70:30 en el canal A y agua en el canal B. El caudal era de 1 ml/min. Los parámetros de elución del gradiente eran los siguientes:

35

Tiempo (min.)	% de A	% de B	Observación
0:00 - 7:00	75	25	Elución isocrática
7:00 - 8:00	75→50	25→50	Elución por gradiente en 1 minuto
8:00 - 12:00	50	50	Elución isocrática
12:00 - 13:00	50→75	50→25	Elución por gradiente en 1 minuto
13:00 - 15:00	75	25	Elución isocrática

Se monitorizó la absorbancia a 489 nm y el volumen de inyección era de 6  $\mu$ l. En dichas condiciones cromatográficas, se eluyó astaxantina en aproximadamente 4.0 minutos.

40 Para la curva de calibración, se prepararon soluciones patrón de astaxantina mediante dilución con dimetilsulfóxido de una solución madre preparada de la manera siguiente: se solubilizaron 4 mg de astaxantina en 4 ml de dimetilsulfóxido. Se diluyó la solución madre con dimetilsulfóxido a fin de obtener soluciones patrón de concentración decreciente, hasta una concentración de astaxantina de  $9.7 \cdot 10^{-4}$  mg/ml. Se construyó la curva de

calibración utilizando la superficie de pico de analito frente a la concentración de las soluciones patrón, se sometió a cromatografía bajo las mismas condiciones que las muestras.

5 Se preparó una dilución apropiada de cada muestra con dimetilsulfóxido, de manera que la concentración final de  $\beta$ -caroteno se encontrase dentro de la parte lineal de la curva patrón, antes de la inyección en la columna de HPLC.

10 Se calculó la cantidad de  $\beta$ -caroteno, en mg/ml, mediante la introducción de la superficie de pico de analito en la ecuación de ajuste de la curva de calibración y multiplicando el resultado por el factor de dilución.

Se informa de la solubilidad acuosa (mg/ml) de la astaxantina en presencia de los compuestos de la presente invención (muestras 1 a 12) y en presencia de glucógeno natural (muestra 13) o ciclodextrinas (muestras 14 a 16) en la tabla 6.

15 Tabla 6

Solución	Compuesto	Solubilidad
A	1	0.0371
B	2	0.0504
C	3	0.0455
D	4	0.0554
E	5	0.0595
F	6	0.0712
G	7	0.0271
H	8	0.0336
I	9	0.0221
L	10	0.0331
M	11	0.0444
N	12	0.0198
O	13	0.0079
P	14	0.0012
Q	15	0.0005
R	16	0.0007

20 Todos los compuestos sometidos a ensayo incrementaron la solubilidad acuosa de la astaxantina en varios órdenes de magnitud en comparación con las ciclodextrinas. Los resultados se confirmaron a partir del aspecto visual de las soluciones. La mezcla de astaxantina con derivados de glucógeno proporcionó una solución transparente roja, mientras que las soluciones de ciclodextrina eran incoloras.

25 El glucógeno natural no mejoró la solubilidad de la astaxantina. En este caso, los compuestos 9 a 12 mostraron resultados comparables a los de los compuestos 1 a 8.

Estos resultados demuestran que los compuestos de la presente invención son capaces de potenciar la solubilidad de la astaxantina.

#### 30 Ejemplo 4

##### Evaluación de la viscosidad

35 Se prepararon doce soluciones en agua que contenían 10 mg/ml de cada compuesto sintetizado en el ejemplo 1. Las suspensiones se dejaron bajo agitación durante 24 horas. Se obtuvieron las soluciones A' a N'.

40 Se llevaron a cabo mediciones de la viscosidad utilizando un reómetro rotatorio Bohlin Gemini 150 controlado por el software Bohlin R6 40.5.32, provisto de una geometría de cono-plato de 2°/55 mm, mantenido termostáticamente con un instrumento Peltier de Bohlin a 25°C y se llevó a cabo en modo de "tensión controlada" en un intervalo de tensión de cizalla de 1 a 5 Pa. A título de ejemplo, la tabla 7 informa de los valores de viscosidad de los diversos derivados medidos a un único valor de tensión (2.5 Pa).

Las soluciones A' a N' mostraron unos valores de viscosidad muy bajos, todos de aproximadamente 1-2 mPa\*s, tal como se resumen en la tabla 7, a continuación.

45 Dichos valores bajos de viscosidad de las soluciones obtenidas con los compuestos de la presente invención los convierten en potenciadores ideales de la solubilidad para formulaciones inyectables.

Tabla 7

Solución	Compuesto	Viscosidad a 2.5 Pa (mPa*s)
A'	1	1.90
B'	2	1.94
C'	3	1.89
D'	4	1.95
E'	5	1.96
F'	6	1.95
G'	7	2.01
H'	8	1.95
I'	9	1.93
L'	10	1.94
M'	11	1.95
N'	12	1.93

**Ejemplo 5**

5 Las tablas 8 a 10 a continuación muestran ejemplos específicos de composiciones según la presente invención.

Tabla 8

Formulación farmacéutica		
Comprimido		
Ingrediente	Unidad	Cantidad
Beta-caroteno	mg	10
Compuesto 1	mg	90
Celulosa microcristalina	mg	160
Almidón	mg	39
Estearato de magnesio	mg	1

10

Tabla 9

Formulación nutracéutica		
Polvos para la disolución en aproximadamente 100 ml de agua		
Ingrediente	Unidad	Cantidad
Beta-caroteno	mg	30
Compuesto 1	mg	200
Maltodextrina	g	20
Dextrosa	g	10
Proteínas	g	10
Glutamina	g	2
Magnesio	mg	25
Sodio	mg	345
Potasio	mg	145
Cloruros	mg	130
Glucosamina	mg	200
Vitamina B1	% CDR	50%
Vitamina B2	% CDR	50%
Vitamina B5	% CDR	50%
Vitamina B6	% CDR	50%
Vitamina B12	% CDR	50%
Vitamina A	% CDR	50%
Vitamina C	% CDR	200%
Vitamina E	% CDR	200%

CDR=Cantidad diaria recomendada

Tabla 10

Formulación cosmética		
Crema, 100 g		
Ingrediente	Unidad	Cantidad
Beta-caroteno	g	0.2
Compuesto 1	g	1

ES 2 786 900 T3

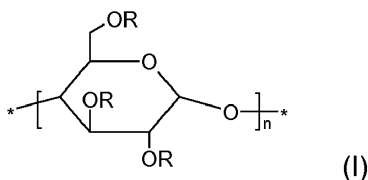
Formulación cosmética		
Crema, 100 g		
Ingrediente	Unidad	Cantidad
Alcohol cetosteárico	g	5
Sulfato de cetosteárico sódico	g	0.5
Dimeticona 350 CST	g	0.5
p-hidroxibenzoato de metilo	g	0.18
p-hidroxibenzoato de propilo	g	0.02
Agua	g	92.6



## REIVINDICACIONES

1. Polímero a base de glucógeno que comprende por lo menos una unidad repetitiva representada mediante la fórmula (I) siguiente

5



en el que:

10 cada grupo R, que puede ser idéntico o diferente, es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que presenta desde 1 a 9 átomos de carbono, un grupo alquenoilo que presenta desde 2 a 12 átomos de carbono, un grupo arilalquilo que presenta desde 7 a 18 átomos de carbono, o un grupo arilalquenoilo que presenta desde 8 a 18 átomos de carbono, estando opcionalmente sustituida la cadena alquilo o alquenoilo de dichos grupos por un grupo hidroxilo y/o interrumpida por un átomo de oxígeno, y estando sustituido opcionalmente el residuo arilo de dichos grupos por un átomo de halógeno, con la condición de que por lo menos uno de dicho grupo R sea diferente de hidrógeno, y

15

n es un número entero superior o igual a 1.

2. Polímero a base de glucógeno según la reivindicación 1, en el que dicho grupo alquilo presenta desde 2 a 8 átomos de carbono.

20

3. Polímero a base de glucógeno según la reivindicación 1, en el que dicho grupo alquenoilo presenta desde 2 a 8 átomos de carbono.

4. Polímero a base de glucógeno según la reivindicación 1, en el que dicho grupo arilalquilo presenta desde 8 a 14 átomos de carbono.

25

5. Polímero a base de glucógeno según la reivindicación 1, en el que dicho grupo arilalquenoilo presenta desde 8 a 14 átomos de carbono.

6. Polímero a base de glucógeno según la reivindicación 1, en el que el glucógeno utilizado para preparar dicho polímero a base de glucógeno presenta un peso molecular de desde aproximadamente  $2.7 \times 10^5$  a aproximadamente  $3.5 \times 10^6$  daltons.

30

7. Polímero a base de glucógeno según la reivindicación 1, en el que el glucógeno utilizado para preparar dicho polímero a base de glucógeno presenta un peso molecular de aproximadamente  $(2.5 \pm 0.1) \times 10^6$  daltons.

35

8. Complejo entre los polímeros a base de glucógeno como se definen en cualquiera de las reivindicaciones anteriores y un compuesto lipófilo.

9. Complejo según la reivindicación 8, en el que dicho compuesto lipófilo se selecciona de entre el grupo que comprende un fármaco poco soluble en agua, un carotenoide o un compuesto lipófilo relacionado estructuralmente con carotenoide.

40

10. Complejo según la reivindicación 9, en el que dicho fármaco poco soluble en agua se selecciona de entre el grupo que consiste en (i) fármacos de clase II del BCS y (ii) fármacos de clase IV del BCS.

45

11. Complejo según la reivindicación 10, en el que dicho fármaco de clase II del BCS se selecciona de entre el grupo que consiste en amiodarona, atorvastatina, acitromicina, carbamacepina, carvedilol, celecoxib, clorpromacina, cisaprida, ciprofloxacino, ciclosporina, danazol, dapsona, diclofenac, diflunisal, digoxina, eritromicina, flurbiprofeno, glipicida, glibenclamida, griseofulvina, ibuprofeno, indinavir, indometacina, itraconazol, cetoconazol, lansoprazolel, lovastatina, mebendazol, naproxeno, nelfinavir, ofloxacino, oxaprocina, fenazopiridina, fenitoína, piroxicam, raloxifeno, repaglinida, ritonavir, saquinavir, sirolimus, espirolactona, tacrolimus, talinolol, tamoxifeno y terfenadina.

50

12. Complejo según la reivindicación 10, en el que dicho fármaco de clase IV del BCS se selecciona de entre el grupo que consiste en anfotericina B, clortalidona, clorotiácida, colistina, ciprofloxacino, docetaxel, furosemida, hidroclorotiácida, mebendazol, metotrexato, neomicina y paclitaxel.

55

- 5 13. Complejo según la reivindicación 8, en el que dicho compuesto lipófilo se selecciona de entre el grupo que comprende (i) carotenos, (ii) xantófilas, (iii) apocarotenoides, (iv) retinoides de vitamina A, (v) fármacos retinoides y (vi) otras vitaminas/factores nutricionales lipófilos.
14. Complejo según la reivindicación 13, en el que dichos (i) carotenos se seleccionan de entre el grupo que comprende  $\alpha$ -caroteno,  $\beta$ -caroteno,  $\gamma$ -caroteno,  $\delta$ -caroteno,  $\epsilon$ -caroteno, licopeno, fitoeno, fitoflueno y toruleno.
- 10 15. Complejo según la reivindicación 13, en el que dichas (ii) xantófilas se seleccionan de entre el grupo que comprende anteraxantina, astaxantina, cantaxantina, citranaxantina, criptoxantina, diadinoxantina, diatoxantina, dinoxantina, flavoxantina, fucoxantina, luteína, neoxantina, rodoxantina, rubixantina, violaxantina y ceaxantina.
- 15 16. Composición farmacéutica que comprende (i) un complejo entre los polímeros a base de glucógeno como se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 anteriores y un compuesto lipófilo seleccionado de entre el grupo que comprende fármacos poco solubles en agua, y (ii) por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 20 17. Composición nutracéutica que comprende (i) un complejo entre los polímeros a base de glucógeno como se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 anteriores y un compuesto lipófilo seleccionado de entre el grupo que comprende carotenoides o compuestos lipófilos relacionados estructuralmente con los carotenoides, y por lo menos un excipiente nutracéuticamente aceptable.
- 25 18. Composición cosmética que comprende (i) un complejo entre los polímeros a base de glucógeno como se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 anteriores y un compuesto lipófilo seleccionado de entre el grupo que comprende carotenoides o compuestos lipófilos relacionados estructuralmente con los carotenoides y (ii) por lo menos un excipiente cosméticamente aceptable.
- 30 19. Utilización de los polímeros a base de glucógeno como se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 anteriores para aumentar la solubilidad en agua de los compuestos lipófilos.
20. Complejo entre los polímeros a base de glucógeno como se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 anteriores y un compuesto lipófilo para la utilización como un medicamento.