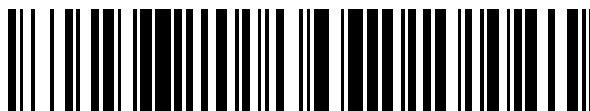


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 563 929**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/122** (2006.01)

**A61K 9/56** (2006.01)

**A61P 3/02** (2006.01)

**A61K 9/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2005 E 05819588 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.01.2016 EP 1829538**

54 Título: **Preparación sólida que comprende coenzima Q10 reducida y proceso para la producción de la misma**

30 Prioridad:

**24.12.2004 JP 2004373553**

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

**16.03.2016**

73 Titular/es:

**KANEKA CORPORATION (100.0%)  
2-3-18, Nakanoshima, Kita-ku  
Osaka, JP**

72 Inventor/es:

**ONO, TADAO;  
UEDA, TAKAHIRO;  
KITAMURA, SHIRO y  
UEDA, YASUYOSHI**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

ES 2 563 929 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

Preparación sólida que comprende coenzima Q10 reducida y proceso para la producción de la misma

5 **Campo de la técnica**

La presente invención se refiere a una preparación sólida que contiene coenzima Q<sub>10</sub> reducida, un método para producir la misma, un método para estabilizar una preparación sólida que contiene coenzima Q<sub>10</sub> reducida y un método para manipular la misma.

10

**Técnica anterior**

La coenzima Q<sub>10</sub> reducida muestra una capacidad de absorción oral más alta en comparación con la coenzima Q<sub>10</sub> oxidada y es un compuesto favorable adecuado para su uso en alimentos, alimentos nutritivos funcionales, alimentos saludables específicos, suplementos nutritivos, nutrientes, fármacos para animales, bebidas, piensos, cosméticos, medicamentos, remedios, fármacos preventivos etc.

15

Se han divulgado varios métodos en la literatura de la técnica anterior para preparar coenzima Q<sub>10</sub> reducida (documentos WO03/006408, WO03/006409, WO03/006410, WO03/006411, WO03/006412, WO03/008363 y WO03/032967). No obstante, la coenzima Q<sub>10</sub> reducida se oxida fácilmente a coenzima Q<sub>10</sub> oxidada con oxígeno molecular y todavía es un problema importante para estabilizar la coenzima Q<sub>10</sub> reducida en el procesamiento de la misma en alimentos, alimentos nutritivos funcionales, alimentos saludables específicos, suplementos nutritivos, fármacos para animales, bebidas, piensos, cosméticos, medicamentos, remedios, fármacos preventivos, etc., o materias primas o composiciones para la producción de los mismos y/o para estabilizar la misma en la manipulación de dichos productos, materias primas o composiciones tras la incorporación de la misma.

20

25

Con objeto de dicha manipulación, es muy difícil eliminar completamente o apagar el oxígeno y, en particular en la etapa de calentamiento para procesamiento o durante la conservación durante periodos largos de dichos productos, el oxígeno restante o contaminante ejerce una gran influencia adversas y está directamente afectado por problemas de calidad tales como la formación de coenzima Q<sub>10</sub> oxidada como subproducto.

30

Por tanto, es un problema muy importante estabilizar (proteger contra la oxidación) la coenzima Q<sub>10</sub> reducida. No obstante, hasta ahora se han realizado pocos estudios sobre el método y la composición para estabilizar la coenzima Q<sub>10</sub>. Solo existen dos ejemplos; un describe una composición que comprende un agente reductor coexistente y un método para producir la misma (documento WO01/052822) y, en el otro, la coenzima Q<sub>10</sub> reducida se estabiliza en un aceite o una grasa (documento WO03/062182).

35

En el documento WO01/052822 se divulgan 1) una composición que comprende una cantidad eficaz en la prevención de la oxidación de la coenzima Q<sub>10</sub> reducida en coenzima Q<sub>10</sub> oxidada de un agente reductor y una cantidad eficaz en la disolución de la coenzima Q<sub>10</sub> reducida y agente reductor de un tensioactivo o aceite vegetal o una mezcla de estos, en caso necesario, junto con un disolvente, 2) una composición para administración oral en forma de cápsula de gelatina o comprimidos preparados a partir de la composición anterior y, adicionalmente, 3) un método para preparar la composición anterior que contiene coenzima Q<sub>10</sub> reducida *in situ* usando coenzima Q<sub>10</sub> oxidada y un agente reductor.

40

45

No obstante, en el documento WO01/052822 no existe una descripción detallada de la calidad de la coenzima Q<sub>10</sub> reducida contenida en las composiciones mencionadas anteriormente o el agente estabilizante, por ejemplo. Las composiciones mencionadas anteriormente y el método para preparar las mismas son muy complicados y complejos, de modo que las composiciones pueden desempeñar una pluralidad de papeles (es decir, el papel como un campo de reacción para la reducción de coenzima Q<sub>10</sub> oxidada en coenzima Q<sub>10</sub> reducida y el papel en el mantenimiento de coenzima Q<sub>10</sub> reducida en una condición estable). Adicionalmente, se sabe que cuando se introduce un ácido ascórbico (agente reductor) en cápsulas de gelatina, la capacidad de disgregación de las cápsulas de gelatina generalmente se deteriora, de modo que la capacidad de absorción en el cuerpo humano se ve afectada de forma adversa.

50

55

Adicionalmente, cabe destacar que la seguridad de las composiciones anteriores y/o el método para preparar las mismas no siempre se puede garantizar, ya que la mezcla de reacción se usa como tal. Más específicamente, el uso de un ácido ascórbico como agente reductor en la reducción de coenzima Q<sub>10</sub> oxidada en coenzima Q<sub>10</sub> reducida da como resultado la oxidación del ácido ascórbico, lo que conduce a la formación de una cantidad considerable del correspondiente ácido dehidroascórbico, que contamina las composiciones mencionadas anteriormente. Al contrario que los ácidos ascórbicos, los ácidos dehidroascórbicos en el producto de descomposición de ácido oxálico son altamente dañinos. Por ejemplo, produjeron supuestamente incrementos de los niveles de peróxido y disminuciones de los niveles de antioxidantes en el hígado y el riñón e incrementos de los niveles de ácido oxálico en el riñón, y existe miedo a que produzcan algunos efectos adversos, por ejemplo los efectos de disminución de la resistencia a la tensión oxidativa y de causar fácilmente ureterolitiasis.

60

65

Por otro lado, en el documento WO03/062182, se divulga un método para estabilizar la coenzima Q<sub>10</sub> reducida que se caracteriza por que la coenzima Q<sub>10</sub> reducida se incorpora en una composición cuyo componente principal es una grasa o aceite (a excepción del aceite de oliva) y/o un poliol que no interferirá sustancialmente con la estabilización de la coenzima Q<sub>10</sub> reducida, como método para proteger la coenzima Q<sub>10</sub> reducida frente a la oxidación. No obstante, el método de estabilización anterior puede no ser suficiente para aumentar la estabilidad de la coenzima Q<sub>10</sub> reducida en un grado satisfactorio en algunos casos. Como en el caso del documento WO01/052822, el método anterior usa una grasa o aceite y/o un tensioactivo, por lo que la gama de aplicación de mismo es limitado.

El documento WO 03/077895 A1 divulga una composición que contiene una coenzima Q como componente principal, que mejora la tolerancia alterada a la glucosa de los pacientes diabéticos.

El documento JP 2003 026625 A divulga una solución de coenzima Q reducida preparada mediante recubrimiento de la coenzima Q reducida con un liposoma hecho de lecitina de soja refinada.

## 15 Sumario de la invención

En vista del estado de la técnica mencionada anteriormente, es un objeto de la presente invención proporcionar una preparación sólida que contiene coenzima Q<sub>10</sub> reducida estabilizada y un método para producir la misma, así como un método para estabilizar dicha preparación sólida que contiene coenzima Q<sub>10</sub> reducida y un método para manipular la misma para su uso o puesta en práctica en los campos de alimentos, alimentos nutritivos funcionales, alimentos saludables específicos, suplementos nutricionales, nutrientes, fármacos para animales, piensos, cosméticos, medicamentos, remedios, fármacos preventivos etc.

Los presentes inventores realizaron intensas investigaciones en un intento para conseguir el objeto anterior y, como resultado, hallaron que una preparación sólida que contenía coenzima Q<sub>10</sub> reducida recubierta con al menos un medio de recubrimiento seleccionado de entre medios de recubrimiento solubles en aceite y medios de recubrimiento solubles en agua se pueden proteger de un modo sorprendentemente favorable contra la oxidación, mediante oxígeno molecular, de la coenzima Q<sub>10</sub> reducida en la preparación sólida. Según este hallazgo, ahora han completado la presente invención.

La materia objeto de la presente invención se define en las reivindicaciones.

Por tanto, la divulgación proporciona lo siguiente:

(1) Una preparación sólida que contiene coenzima Q<sub>10</sub> reducida que comprende una composición sólida que contiene coenzima Q<sub>10</sub> reducida recubierta con al menos un medio de recubrimiento seleccionado de entre medios de recubrimiento solubles en aceite y medios de recubrimiento solubles en agua.

(2) La preparación sólida de acuerdo con (1), donde la composición sólida que contiene coenzima Q<sub>10</sub> reducida está recubierta con un medio de recubrimiento hidrosoluble y, después, con un medio de recubrimiento soluble en aceite.

(3) La preparación sólida de acuerdo con (1), donde el medio de recubrimiento es el aceptado para su uso en alimentos.

(4) La preparación sólida de acuerdo con (1), donde el medio de recubrimiento usado es un medio de recubrimiento hidrosoluble.

(5) La preparación sólida de acuerdo con (1), donde el medio de recubrimiento soluble en aceite es al menos una especie seleccionada de entre goma laca y zeína.

(6) La preparación sólida de acuerdo con (1), donde el medio de recubrimiento hidrosoluble usado es al menos una especie seleccionada del grupo que consiste en gelatina y fracciones de la pared celular de levaduras.

(7) La preparación sólida de acuerdo con (1), donde el peso de recubrimiento total del medio o medios de recubrimiento no es inferior al 5 % en peso pero no superior al 99,9 % en peso con respecto al peso de la preparación sólida.

(8) La preparación sólida de acuerdo con (1), que muestra una retención en porcentaje de coenzima Q<sub>10</sub> reducida no inferior al 50 % en peso tras 30 días de conservación en el aire a 40 °C en condiciones de protección frente a la luz.

(9) Un método para producir una preparación sólida que contiene coenzima Q<sub>10</sub> reducida, donde una composición sólida que contiene coenzima Q<sub>10</sub> reducida se recubre con al menos un medio de recubrimiento seleccionado de entre medios de recubrimiento solubles en aceite y medios de recubrimiento hidrosolubles.

(10) El método de producción de acuerdo con (9), donde la composición sólida que contiene coenzima Q<sub>10</sub> reducida está recubierta con un medio de recubrimiento hidrosoluble y, después, con un medio de recubrimiento soluble en aceite.

(11) El método de producción de acuerdo con (9), donde el medio de recubrimiento es el aceptado para su uso en alimentos.

(12) El método de producción de acuerdo con (9),  
donde el medio de recubrimiento usado es un medio de recubrimiento hidrosoluble.

(13) El método de producción de acuerdo con (9),  
donde el medio de recubrimiento soluble en aceite es al menos una especie seleccionada de entre goma laca y zeína.

(14) El método de producción de acuerdo con (9),  
donde el medio de recubrimiento hidrosoluble usado es al menos una especie seleccionada del grupo que  
consiste en gelatina y fracciones de la pared celular de levaduras.

(15) El método de producción de acuerdo con (9),  
donde el recubrimiento se lleva a cabo a una temperatura no inferior a 0 °C pero no superior a 120 °C.

(16) Un método para estabilizar una preparación sólida que contiene coenzima Q<sub>10</sub> reducida,  
donde una composición sólida que contiene coenzima Q<sub>10</sub> reducida se recubre con al menos un medio de  
recubrimiento seleccionado de entre medios de recubrimiento solubles en aceite y medios de recubrimiento  
hidrosolubles para estabilizar de este modo la preparación sólida resultante que contiene coenzima Q<sub>10</sub> reducida.

(17) El método de estabilización de acuerdo con (16), donde la composición sólida que contiene coenzima Q<sub>10</sub>  
reducida está recubierta con un medio de recubrimiento hidrosoluble y, después, con un medio de recubrimiento  
soluble en aceite.

(18) El método de estabilización de acuerdo con (16), donde el medio de recubrimiento es el aceptado para su  
uso en alimentos.

(19) El método de estabilización de acuerdo con (16), donde el medio de recubrimiento es un medio de  
recubrimiento hidrosoluble.

(20) El método de estabilización de acuerdo con (16), donde el medio de recubrimiento soluble en aceite es al  
menos una especie seleccionada de entre goma laca y zeína.

(21) El método de estabilización de acuerdo con (16), donde el medio de recubrimiento hidrosoluble usado es al  
menos una especie seleccionada del grupo que consiste en gelatina y fracciones de la pared celular de  
levaduras.

(22) El método de estabilización de acuerdo con (16), donde la retención en porcentaje de coenzima Q<sub>10</sub>  
reducida no es inferior al 50 % en peso tras 30 días de conservación en el aire a 40 °C en condiciones de  
protección frente a la luz.

(23) Un método para manipular una preparación sólida que contiene coenzima Q<sub>10</sub> reducida,  
donde la preparación sólida que contiene coenzima Q<sub>10</sub> reducida de acuerdo con (1) se introduce en un ambiente  
ajustado a una humedad relativa de no más del 75 %.

(24) El método de manipulación de acuerdo con (23),  
donde la retención en porcentaje de coenzima Q<sub>10</sub> reducida es no inferior al 80 % en peso tras 30 días de  
conservación en el aire a 40 °C en condiciones de protección frente a la luz.

#### Descripción detallada de la invención

A continuación, la presente divulgación e invención se describen con detalle, definiéndose la invención en las  
reivindicaciones.

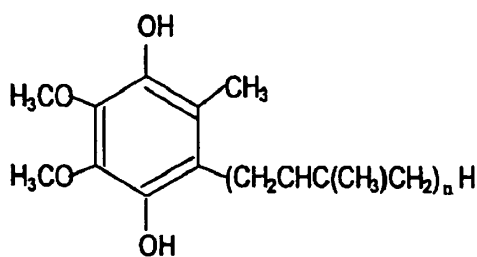
La expresión "coenzima Q<sub>10</sub>" usada en el presente documento significa tanto la reducida como la oxidada y, en el  
caso donde sean ambas, la expresión anterior significa la mezcla como un todo.

En primer lugar se describen la preparación sólida y el método para producir la misma.

La preparación sólida de la divulgación que contiene coenzima Q<sub>10</sub> reducida que comprende una composición  
sólida que contiene coenzima Q<sub>10</sub> reducida recubierta con al menos un medio de recubrimiento seleccionado de  
entre medios de recubrimiento solubles en aceite y medios de recubrimiento solubles en agua.

El método de la divulgación para producir preparaciones sólidas que contienen coenzima Q<sub>10</sub> reducida se caracteriza  
por que una composición sólida que contiene coenzima Q<sub>10</sub> reducida está recubierta con al menos un medio de  
recubrimiento seleccionado de entre medios de recubrimiento solubles en aceite y medios de recubrimiento solubles  
en agua.

La coenzima Q<sub>10</sub> reducida que está contenida en la preparación sólida de la invención se representa por la fórmula  
(1):



(1)

(donde  $n = 10$ ).

- 5 La preparación sólida de la invención que contiene coenzima  $Q_{10}$  reducida puede contener coenzima  $Q_{10}$  reducida solo o puede contener adicionalmente coenzima  $Q_{10}$  oxidada.

10 Cuando la preparación sólida contiene coenzima  $Q_{10}$  reducida y coenzima  $Q_{10}$  oxidada, la proporción de coenzima  $Q_{10}$  reducida respecto a la cantidad total de coenzima  $Q_{10}$  (es decir, la suma de coenzima  $Q_{10}$  reducida y coenzima  $Q_{10}$  oxidada) no está particularmente restringida pero, desde el punto de vista de realizar la función de la coenzima  $Q_{10}$  reducida marcadamente, no es, por ejemplo, inferior a aproximadamente 20 % en peso, generalmente no inferior a aproximadamente 40 % en peso, preferentemente no inferior a aproximadamente 60 % en peso, más preferentemente no inferior a aproximadamente 80 % en peso, todavía preferentemente no inferior a aproximadamente 90 % en peso, lo más preferentemente no inferior a aproximadamente 96 % en peso, El límite superior es, entre otros, 100 % en peso y generalmente no es superior a aproximadamente 99,9 % en peso.

Los pesos de la coenzima  $Q_{10}$  reducida y la coenzima  $Q_{10}$  oxidada se pueden medir, por ejemplo, mediante el método descrito en los ejemplos mencionados más adelante.

20 Como se describe en la publicación "kokai" de solicitud de patente japonesa Hei-10-109933, la coenzima  $Q_{10}$  reducida se puede producir, por ejemplo, preparando una mezcla de coenzima  $Q_{10}$  oxidada y coenzima  $Q_{10}$  reducida mediante un método conocido tal como síntesis, fermentación o extracción a partir de un producto natural y sometiendo la mezcla a cromatografía para la concentración de la fracción de la coenzima  $Q_{10}$  reducida en la fracción eluida. Dicha vez, la coenzima  $Q_{10}$  oxidada contenida junto con la coenzima  $Q_{10}$  reducida se puede reducir con un agente reductor ordinario tal como borohidruro sódico o ditionita sódica, seguido de concentración mediante cromatografía. La coenzima  $Q_{10}$  reducida también se puede obtener haciendo reaccionar un grado de pureza elevado existente de la coenzima  $Q_{10}$  con dicho agente reductor como se ha mencionado anteriormente. Preferentemente, la coenzima  $Q_{10}$  reducida se obtiene reduciendo la coenzima  $Q_{10}$  oxidada, tal como un grado de pureza alto existente de la coenzima  $Q_{10}$  o una mezcla de la coenzima  $Q_{10}$  oxidada y la coenzima  $Q_{10}$  reducida con un agente reductor normal tal como ditionita sódica, borohidruro sódico o ácido ascórbico. Más preferentemente, la coenzima  $Q_{10}$  reducida se obtiene reduciendo la coenzima  $Q_{10}$  oxidada tal como un grado de pureza elevado existente de coenzima  $Q_{10}$  o una mezcla de coenzima  $Q_{10}$  oxidada y coenzima  $Q_{10}$  reducida con ácidos ascórbicos.

35 La composición sólida antes del recubrimiento con al menos un medio de recubrimiento seleccionado de entre medios recubrimiento solubles en aceite y recubrimiento hidrosolubles no está particularmente restringida, siempre que contenga coenzima  $Q_{10}$  reducida.

40 Como se divulga en el presente documento, también es posible preparar la composición sólida usando coenzima  $Q_{10}$  reducida sola. En ese caso, la coenzima  $Q_{10}$  reducida como tal en forma de un polvo o gránulos se pueden usar como la composición sólida para recubrir con un medio de recubrimiento.

45 También es posible preparar la composición sólida en formas de dosificación adecuadas para administración oral, por ejemplo polvos, gránulos finos, gránulos, píldoras, comprimidos, cápsulas duras y cápsulas blandas, de acuerdo con métodos conocidos para producir preparaciones farmacéuticas (por ejemplo, los métodos descritos en la farmacopea japonesa, 14ª edición, Normas generales de preparación) usando uno o más aditivos aceptados para su uso en alimentos, cosméticos y fármacos. Los comprimidos masticables se pueden mencionar como forma de comprimido preferido.

50 La composición sólida también se puede preparar mezclando el o los aditivos mencionados anteriormente con un polvo granular que contiene coenzima  $Q_{10}$  reducida preparada mediante cualquiera de los métodos de granulación usados habitualmente (por ejemplo, métodos de granulación en húmedo tales como métodos de granulación por pulverización, método de granulación en tambor, método de granulación por extrusión y método de granulación en lecho fluido usando una solución o dispersión que contiene agua y/o un disolvente orgánico, métodos de granulación en seco tales como método de granulación en lecho fluido y método de granulación en tambor usando un aglutinante en polvo) y moldeando por compresión la mezcla resultante.

- Los aditivos mencionados anteriormente no están particularmente restringidos, pero incluyen los aceptados para su uso en alimentos, cosméticos y fármacos. Los aceptados para su uso en alimentos son particularmente preferidos. Los aditivos incluyen excipientes, agentes de disgregación, lubricantes, aglutinantes, agentes colorantes, inhibidores de la aglomeración, estimulantes de la absorción, auxiliares de disolución, estabilizantes, aceites y grasas, tensioactivos y similares. Por supuesto, es posible incorporar en la composición sólida uno o más componentes activos distintos a la coenzima Q<sub>10</sub> reducida. Estos aditivos se pueden usar de forma individual o dos o más de ellos se pueden usar en combinación.
- Los excipientes no están particularmente restringidos, pero incluyen, por ejemplo, sacarosa (sacarosa purificada, azúcar blanca blanda), lactosa, glucosa, almidón, almidón de maíz, manitol, celulosa cristalina, fosfato cálcico, sulfato cálcico y similares.
- Los agentes disgregantes no están particularmente restringidos pero incluyen, por ejemplo, almidón, agar, citrato cálcico, carbonato cálcico, hidrógenocarbonato sódico, dextrina, celulosa cristalina, carboximetilcelulosa, tragacanto, ácido alginico y similares.
- Los lubricantes no están particularmente restringidos pero incluyen, por ejemplo, talco, estearato de magnesio, polietilenglicol, sílice, aceites hidrogenados y similares.
- Los aglutinantes no están particularmente restringidos pero incluyen, por ejemplo, etilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, tragacanto, goma laca, gelatina, pululano, goma arábiga, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, ácido poliacrílico, ácido polimetacrílico, sorbitol y similares.
- Los agentes colorantes no están particularmente restringidos pero incluyen, por ejemplo, óxido de titanio, colores alimentarios, colores de bengala, colores de cártamo, colores de caramelo, colores de gardenia, colores de alquitrán, clorofila y similares.
- Los inhibidores de la aglomeración no están particularmente restringidos pero incluyen, por ejemplo, ácido esteárico, talco, ácido silícico anhidro ligero, dióxido de silicio hidratado y similares.
- Los estimulantes de la absorción no están particularmente restringidos pero incluyen, por ejemplo, alcoholes superiores, ácidos grasos superiores y similares.
- Los auxiliares de disolución no están particularmente restringidos pero incluyen, por ejemplo, ácidos orgánicos tales como ácido fumárico, ácido succínico, ácido málico y similares.
- Los estabilizantes no están particularmente restringidos pero incluyen, por ejemplo, ácido benzoico, benzoato sódico, parahidroxibenzoato de etilo, cera de abeja y similares.
- Los aceites y grasas no están particularmente restringidos pero incluyen, por ejemplo, aceites y grasas naturales derivados de animales y plantas, aceites y grasas sintéticos o aceites y grasas modificados. Se prefieren más los aceptados para uso en alimentos, cosméticos o fármacos. Como aceites y grasas vegetales se pueden mencionar, por ejemplo, aceite de coco, aceite de palma, aceite de almendra de palma, aceite de linaza, aceite de camelia, aceite de germen de arroz marrón, aceite de colza, aceite de arroz, aceite de coco, aceite de maíz, aceite de germen de trigo, aceite de soja, aceite de perilla, aceite de semilla de algodón, aceite de semilla de girasol, aceite de ceiba, aceite de primula, manteca de karité, grasa salada, manteca de cacao, aceite de sésamo, aceite de cártamo, aceite de oliva y similares. Como grasas y aceites derivados de animales se pueden mencionar, por ejemplo, manteca, grasa de leche, aceites de pescado, sebo de vaca y similares. Además, también se pueden mencionar aceites y grasas modificados que se pueden obtener mediante fraccionamiento, hidrogenación, transesterificación etc. de estos aceites y grasas naturales (por ejemplo, aceites hidrogenados). Por supuesto, es posible usar triglicéridos de ácidos grasos de cadena media (TCM). También se pueden usar mezclas de estos.
- Como triglicéridos de ácidos grasos de cadena media se pueden mencionar, por ejemplo, triglicéridos cuyos restos derivados de ácidos grasos contienen cada uno de ellos de 6 a 12 átomos de carbono, preferentemente de 8 a 12 átomos de carbono.
- Entre los aceites y grasas enumerados anteriormente, se prefieren los aceites y grasas vegetales, aceites y grasas sintéticos y aceites y grasas modificados, se prefieren desde el punto de vista de la fácil manipulación y del olor. Como ejemplos, se pueden mencionar aceite de coco, aceite de palma, aceite de almendra de palma, aceite de colza, aceite de arroz, aceite de soja, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de oliva, TCM y similares.
- Como tensioactivos se pueden mencionar, por ejemplo, glicéridos parciales de ácidos grasos, ésteres de ácido graso de propilenglicol, fosfolípidos, ésteres de ácido graso de sacarosa, ésteres de ácido graso de sorbitán, ésteres de ácido graso de polioxietilensorbitán, ésteres de ácido graso de poliglicerol y similares.

Como glicéridos parciales de ácido graso se pueden mencionar, por ejemplo, monoglicéridos y diglicéridos derivados de ácidos grasos cada uno con de 6 a 18 átomos de carbono, preferentemente de 6 a 12 átomos de carbono.

5 Como ésteres de ácido graso de propilenglicol se pueden mencionar, por ejemplo, monoésteres y diésteres derivados de ácidos grasos cada uno con de 6 a 18 átomos de carbono, preferentemente de 6 a 12 átomos de carbono.

10 Como fosfolípidos se pueden mencionar, por ejemplo, lecitina de clara de huevo, lecitina de soja purificada, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, esfingomielina, fosfato de dicetilo, estearilamina, fosfatidilglicerol, ácido fosfatídico, fosfatidilinositolamina, cardiolipina, fosforiletanolamina ceramida, fosforilglicerol ceramida y mezclas de estos, y similares.

15 Como ésteres de ácido graso de sacarosa ésteres de ácido graso de sorbitán, ésteres de ácido graso de polioxietilensorbitán y ésteres de ácido graso de poliglicerol se pueden mencionar, por ejemplo, los derivados de ácidos grasos cada uno con 6 o más átomos de carbono, preferentemente 8 o más átomos de carbono.

20 Los otros componentes activos no están particularmente restringidos siempre que estén aceptados para su uso en alimentos, cosméticos o fármacos. Por tanto, se pueden mencionar aminoácidos, vitaminas, minerales, polifenoles, ácidos orgánicos, azúcares, péptidos, proteínas y similares. Entre estos, son particularmente preferidos los que tienen una actividad antioxidante, por ejemplo glutatión, L-cisteína, N-acetilcisteína, ácido  $\alpha$ -lipoico reducido, tocotrienol, vitamina E ( $\alpha$ -tocoferol) y derivados éster de los mismos, vitamina C (ácido ascórbico) y derivados éster y sales de los mismos, ácido etitórnic y derivados éster y sales de los mismos, vitamina A y derivados éster de los mismos, carotenoides, rutina, zeaxantina, astaxantina, licopeno, flavonoides, L-carnitina y sales farmacológicamente aceptables (por ejemplo, tartrato, fumarato), acetil-L-carnitina, propionil-L-carnitina, magnesio, cinc, selenio, manganeso, riboflavina, niacinamida, curcuminoides, proantocianidina extraída de la semilla de uva o corteza de árbol de pino, NADH (dinucleótido nicotinamida adenina reducida), NADPH (dinucleótido fosfato nicotinamida adenina reducida), resveratrol, un extracto de arándano, un extracto de cardo de maría, ácidos grasos altamente insaturados obtenidos por concentración de aceites de pescado o similares, y similares.

30 Se prefieren glutatión, L-cisteína, tocotrienol, vitamina E ( $\alpha$ -tocoferol) y derivados éster de los mismos, vitamina C (ácido ascórbico) y derivados éster y sales de los mismos, ácido eritórnic y derivados éster y sales de los mismos, vitamina A y derivados éster de los mismos, carotenoides, rutina, astaxantina, licopeno, flavonoides, L-carnitina y similares. Entre estos se prefieren desde el punto de vista de estabilización de coenzima Q<sub>10</sub> reducida los carotenoides, astaxantina, vitamina E y derivados éster de los mismos, vitamina C y derivados éster y sales de los mismos, y antioxidantes similares. Por supuesto, es posible usar dos o más de los componentes activos mencionados anteriormente en mezcla.

40 De acuerdo con la divulgación, la composición sólida mencionada anteriormente se recubre usando al menos un medio de recubrimiento seleccionado de entre medios de recubrimiento solubles en aceite y medios de recubrimiento hidrosolubles de modo que se puede inhibir la oxidación de la coenzima Q<sub>10</sub> reducida que está en la composición sólida en coenzima Q<sub>10</sub> por oxígeno molecular.

45 Preferentemente, el recubrimiento es distinto a un recubrimiento entérico, considerando que el recubrimiento se debería disolver en el estómago o similar y la coenzima Q se debería absorber rápidamente. Como el recubrimiento entérico al que se hace referencia en el presente documento se pueden mencionar composiciones que contienen hipromelosa, ftalato, ftalato de dietilo, polietilenglicol o un componente de recubrimiento entérico farmacológicamente aceptable.

50 Los medios de recubrimiento solubles en aceite en la presente invención no están particularmente restringidos, siempre que sean solubles en disolventes orgánicos distintos de agua, por ejemplo los alcoholes, cetonas, hidrocarburos halogenados, hidrocarburos mencionados más adelante, y similares. Los medios de recubrimiento solubles en aceite son aquellos que tienen solubilidad (el peso de un soluto (% en peso) con respecto al peso de una solución saturada) en disolventes orgánicos de normalmente no menos de 0,1 % en peso, preferentemente no menos de 0,5 % en peso, más preferentemente no menos de 1 % en peso.

55 Como medios de recubrimiento solubles en aceite se pueden mencionar, por ejemplo, ésteres de azúcar de ácido graso superior, goma laca, derivados de celulosa, derivados de ácidos grasos y éster de los mismos, y aceites y grasas, zeína y similares. Desde el punto de vista de la estabilización de la coenzima Q<sub>10</sub> reducida se prefieren goma laca, derivados de celulosa y zeína, y son más preferidas goma laca y zeína.

60 Como los ésteres de azúcar de ácido graso superior se pueden mencionar, por ejemplo, palmitato de sacarosa y similares, que tienen solubilidad en disolventes orgánicos de dentro de los intervalos mencionados anteriormente.

65 Como los derivados de celulosa se pueden mencionar, por ejemplo, etilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa y sales de sodio (carboximetilcelulosa sódica, etc.) y sales de calcio (carboximetilcelulosa cálcica etc.) de los mismos, que tienen solubilidad en disolventes orgánicos de dentro de los

intervalos mencionados anteriormente.

5 Como los derivados de ácidos grasos y éster de los mismos se pueden mencionar, por ejemplo, ácido caprílico, ácido cáprico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido behénico y ésteres de los mismos (por ejemplo, ésteres de metilo, ésteres de etilo y similares).

10 Como los aceites y grasas se pueden mencionar, por ejemplo, los aceites y grasas mencionados anteriormente. Desde el punto de vista de mantener la calidad de la preparación sólida, se prefieren los aceites y las grasas que están en estado sólido a la temperatura habitual.

15 Los medios de recubrimiento hidrosolubles en la presente divulgación no están particularmente restringidos, siempre que sean solubles en agua. Los medios de recubrimiento hidrosolubles son aquellos que tienen solubilidad (el peso de un soluto (% en peso) con respecto al peso de una solución saturada) en agua de normalmente no menos de 0,1 % en peso, preferentemente no menos de 0,5 % en peso, más preferentemente no menos de 1 % en peso.

20 Como los medios de recubrimiento hidrosolubles se pueden mencionar, por ejemplo, gelatina, azúcares, goma arábica, ésteres de azúcar de ácido graso superior, tragacanto, pectina, pululano, ácido algínico, clara de huevo seca, leche, curdlano, derivados de celulosa, caseína, compuestos de caseína, almidón, fracciones de la pared celular de levaduras y similares. Desde el punto de vista de la estabilización de la coenzima Q<sub>10</sub> reducida se prefieren gelatina, azúcares, goma arábica, pululano, derivados de celulosa y fracciones de la pared celular de levaduras, son más preferidos gelatina, azúcares, derivados de celulosa y fracciones de la pared celular de levaduras, todavía más preferidos son gelatina, derivados de celulosa y fracciones de la pared celular de levaduras y son particularmente preferidas las fracciones de la pared celular de levaduras.

25 Como los azúcares se pueden mencionar monosacáridos y disacáridos tales como sacarosa (sacarosa purificada, azúcar blanca blanda), fructosa, glucosa, lactosa y trehalosa, alcoholes de azúcar tales como eritritol, manitol, sorbitol, xilitol, maltitol, jarabe de maltosa reducida en polvo y lactosa reducida, polisacáridos tales como dextrina y maltodextrina, y similares.

30 Como los ésteres de azúcar de ácido graso superior se pueden mencionar, por ejemplo, palmitato de sacarosa y similares, que tienen solubilidad en agua de dentro de los intervalos mencionados anteriormente.

35 Como los derivados de celulosa se pueden mencionar, por ejemplo, etilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa y sales de sodio (carboximetilcelulosa sódica, etc.) y sales de calcio (carboximetilcelulosa cálcica etc.) de los mismos, que tienen solubilidad en agua de dentro de los intervalos mencionados anteriormente.

40 La solubilidad de los ésteres de azúcar de ácido graso superior y los derivados de celulosa se pueden ajustar de acuerdo con las especies de ésteres, el grado de polimerización y similares.

45 Entre los medios de recubrimiento mencionados anteriormente se prefieren los medios de recubrimiento solubles en aceite y los medios de recubrimiento hidrosolubles aceptados para su uso en alimentos. La expresión "medios de recubrimiento aceptados para su uso en alimentos" como se usa en el presente documento significa medios de recubrimiento no tóxicos arbitrarios actualmente en uso en la industria alimentaria. Dichos medios de recubrimiento no están particularmente restringidos, pero incluyen gelatina, azúcares, goma arábica, pululano, ácido algínico, derivados de celulosa, fracciones de la pared celular de levaduras, goma laca, zeína y similares.

50 Entre los medios de recubrimiento mencionados anteriormente se prefieren medios de recubrimiento hidrosolubles desde el punto de vista de la disgregación y absorción *in vivo*.

Por supuesto, estos medios de recubrimiento se pueden usar de forma individual o en forma de una mezcla de dos o más de ellos. Dos o más recubrimientos también se pueden hacer por separado.

55 Para incrementar la resistencia a la humedad y la resistencia al agua de la composición sólida, se puede mencionar, por ejemplo, el proceso que comprende recubrir la composición sólida primero con un medio de recubrimiento soluble en aceite y después adicionalmente con un medio de recubrimiento hidrosoluble. Más específicamente, la composición sólida se recubre, preferentemente, con goma laca o etilcelulosa, por ejemplo, y después se recubre adicionalmente con gelatina o una fracción de la pared celular de levadura.

60 Para incrementar la resistencia a la humedad y la resistencia al agua de la composición sólida recubierta con el medio de recubrimiento hidrosoluble se puede mencionar, por ejemplo, el proceso que comprende recubrir la composición sólida primero con un medio de recubrimiento hidrosoluble y después adicionalmente con un medio de recubrimiento soluble en aceite. Más específicamente, la composición sólida se recubre, preferentemente, con gelatina, una fracción de la pared celular de levaduras o un derivado de celulosa, por ejemplo y, después, se recubre adicionalmente con goma laca, zeína o similar. Más preferentemente, la composición sólida se recubre con una fracción de la pared celular de levaduras y después, adicionalmente, con goma laca.



Aunque la composición sólida que contiene coenzima Q<sub>10</sub> reducida se puede recubrir con al menos un medio de recubrimiento seleccionado de entre dichos medios de recubrimiento solubles en aceite y medios de recubrimiento hidrosolubles como se ha mencionado anteriormente, por supuesto es posible recubrir la coenzima Q<sub>10</sub> reducida sola directamente o recubrir una composición sólida preparada mediante cualquiera de los métodos conocidos en la técnica, como se ha mencionado anteriormente, para dar una preparación sólida que contiene coenzima Q<sub>10</sub> reducida.

Con el recubrimiento de la composición sólida mencionada anteriormente con dicho medio o medios de recubrimiento como se ha mencionado anteriormente, se puede usar un agente auxiliar, cuando sea necesario, para la finalidad de formar recubrimientos adecuados, y similares.

El agente auxiliar no está particularmente restringido siempre que esté aceptado para su uso en alimentos, cosméticos o fármacos. No obstante, se prefiere uno aceptado para su uso en alimentos, por ejemplo un tensioactivo, plastificante o agente colorante.

Los tensioactivos mencionados anteriormente no están particularmente restringidos pero incluyen, por ejemplo, ésteres de ácido graso de glicerol, ésteres de ácido graso de sacarosa, polisorbatos y similares.

Los plastificantes mencionados anteriormente no están particularmente restringidos pero incluyen, por ejemplo, polietilenglicol, glicerol, citrato de trietilo, propilenglicol, aceites y grasas vegetales, aceites de pescado, aceites y grasas de animales y similares.

Los agentes colorantes mencionados anteriormente no están particularmente restringidos pero incluyen, por ejemplo, óxido de titanio, colores alimentarios, colores de bengala, colores de cártamo, colores de caramelo, colores de gardenia, colores de alquitrán, clorofila y similares. En particular se prefieren el óxido de titanio y el caramelo.

El proceso de recubrimiento con dicho medio de recubrimiento como se ha mencionado anteriormente se puede llevar a cabo de un modo conocido per se, por ejemplo mediante recubrimiento en bombo, recubrimiento en seco, recubrimiento con oscilación, recubrimiento en lecho fluido o similares.

El medio de recubrimiento también puede contener agua y/o disolvente orgánico que pueden disolver el medio de recubrimiento.

Los disolventes orgánicos mencionados anteriormente no están particularmente restringidos en cuanto al tipo, pero incluyen, por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol y 2-propanol; cetonas tales como acetona y metilcetilcetona; hidrocarburos halogenados tales como cloroformo y cloruro de metileno; hidrocarburos tales como hexano, heptano y tolueno; y similares. No obstante, se prefieren particularmente alcoholes. Por supuesto, las mezclas compuestas por dos o más disolventes orgánicos, mezclas de agua y uno o más alcoholes, mezclas de agua y una o más cetonas y similares también se pueden usar adecuadamente.

Adicionalmente, la temperatura a la cual se lleva a cabo el proceso de recubrimiento anterior no está particularmente restringida pero, desde el punto de vista de la estabilización de la coenzima Q<sub>10</sub> reducida y los costes, el recubrimiento se puede llevar a cabo, generalmente, a una temperatura no superior a aproximadamente 120 °C, preferentemente no superior a aproximadamente 100 °C, más preferentemente no superior a aproximadamente 80 °C, todavía más preferentemente no superior a aproximadamente 60 °C, lo más preferentemente no superior a aproximadamente 40 °C. En este caso, el límite inferior de la temperatura normalmente no es inferior a aproximadamente 0 °C, preferentemente no inferior a aproximadamente 10 °C, más preferentemente no inferior a aproximadamente 15 °C, todavía más preferentemente no inferior a aproximadamente 20 °C, lo más preferentemente no inferior a aproximadamente 25 °C.

La preparación sólida que contiene coenzima Q<sub>10</sub> reducida de la invención, como se ha obtenido de la forma anterior, en particular cuando se produce como un polvo, gránulos finos o gránulos, por ejemplo, se pueden usar adecuadamente sin ningún procesamiento adicional o se pueden modificar mediante moldeo por compresión, en comprimidos, píldoras o similares, o, adicionalmente, se pueden usar para rellenar cápsulas duras o blandas o cubiertas similares, hechas de gelatina o similares, con la misma.

Para maximizar los efectos de la invención y desde el punto de vista de la estabilidad de la coenzima Q<sub>10</sub> reducida, todo o parte del proceso de producción se lleva a cabo, preferentemente, en una atmósfera desoxidada. Por ejemplo, todo el proceso de producción se lleva a cabo, preferentemente, en una atmósfera desoxidada, tal como gas nitrógeno, gas argón, gas helio o dióxido de carbono.

El método de producción de la invención se puede llevar a cabo a la presión habitual, a presión aumentada o a presión reducida.

La proporción en peso (%) de al menos un medio de recubrimiento seleccionado de entre medios de recubrimiento solubles en aceite y medios de recubrimiento hidrosolubles respecto al peso (100 % en peso) de la preparación

sólida que contiene coenzima Q<sub>10</sub> reducida en la preparación sólida obtenida del modo anterior no está particularmente restringida pero, desde el punto de vista de los costes y desde el punto de vista de la realización de la función de los recubrimientos formados, el valor del límite superior generalmente no es superior a aproximadamente 99,9 % en peso, preferentemente no superior a aproximadamente 90 % en peso, todavía más preferentemente no superior a aproximadamente 80 % en peso, más todavía preferentemente no superior a aproximadamente 70 % en peso. El valor del límite inferior generalmente no es inferior a aproximadamente 5 % en peso, preferentemente no inferior a aproximadamente 10 % en peso, más preferentemente no inferior a aproximadamente 15 % en peso, todavía más preferentemente no inferior a aproximadamente 20 % en peso, lo más preferentemente no inferior a aproximadamente 25 % en peso. El peso mencionado anteriormente del medio de recubrimiento es el determinado después de la formulación.

El contenido de coenzima Q<sub>10</sub> reducida en la preparación sólida no está particularmente restringido pero, desde el punto de vista de la eficacia y similares, de la coenzima Q<sub>10</sub> reducida y de la facilidad de la formulación es, preferentemente, de 0,1 a 95 % en peso, más preferentemente de 1 a 90 % en peso.

La preparación sólida de la invención, cuando se conserva en el aire a 40 °C en una condición de protección de la luz durante 30 días, muestra un porcentaje de retención de coenzima Q<sub>10</sub> reducida (porcentaje del peso de la coenzima Q<sub>10</sub> reducida tras la conservación al peso inicial de la coenzima Q<sub>10</sub> reducida) no inferior a aproximadamente el 50 % en peso, preferentemente no inferior a aproximadamente el 60 % en peso, todavía más preferentemente no inferior a aproximadamente el 70 % en peso, todavía más preferentemente no inferior a aproximadamente el 80 % en peso, lo más preferentemente no inferior a aproximadamente el 90 % en peso.

Desde el punto de vista de la estabilización de la coenzima Q<sub>10</sub> reducida, el límite superior de la temperatura a la cual la preparación sólida de la invención se va a conservar generalmente no es superior a aproximadamente 100 °C, preferentemente no superior a aproximadamente 80 °C, todavía más preferentemente no superior a aproximadamente 60 °C, todavía más preferentemente no superior a 40 °C, lo más preferentemente no superior a 20 °C. El límite inferior de dicha temperatura generalmente no es inferior a aproximadamente -100 °C, preferentemente no inferior a aproximadamente -80 °C, todavía más preferentemente no inferior a aproximadamente -60 °C, todavía más preferentemente no inferior a aproximadamente -40 °C, lo más preferentemente no inferior a aproximadamente -20 °C.

La humedad de la atmósfera a la cual la preparación se va a conservar no está particularmente restringida pero, desde el punto de vista de la estabilización de la coenzima Q<sub>10</sub> reducida generalmente no es superior a aproximadamente 90 %, preferentemente no superior a aproximadamente 80 %, más preferentemente no superior a aproximadamente 75 %, todavía más preferentemente no superior a aproximadamente 60 %, todavía más preferentemente no superior a aproximadamente 40 %, y el límite inferior de la misma no es inferior a 0 %, expresado en términos de humedad relativa.

A continuación se describen el método para estabilizar y el método para manipular una preparación sólida que contiene coenzima Q<sub>10</sub> reducida de acuerdo con la invención.

El método para estabilizar una preparación sólida que contiene coenzima Q<sub>10</sub> reducida de acuerdo con la divulgación se caracteriza por que una composición sólida que contiene coenzima Q<sub>10</sub> reducida está recubierta con al menos un medio de recubrimiento seleccionado de entre medios de recubrimiento solubles en aceite y medios de recubrimiento solubles en agua para, de este modo, estabilizar la preparación sólida resultante que contiene coenzima Q<sub>10</sub> reducida.

El método para manipular una preparación sólida que contiene coenzima Q<sub>10</sub> reducida de acuerdo con la invención se caracteriza por que la preparación sólida que contiene coenzima Q<sub>10</sub> reducida se introduce en un ambiente ajustado a una humedad relativa no superior a 75 %.

La estabilización, así denominada en el presente documento, indica la inhibición de la oxidación de la coenzima Q<sub>10</sub> reducida en coenzima Q<sub>10</sub> oxidada.

La manipulación, así denominada en el presente documento, es la realización de una acción externa sobre algo para hacer que el mismo mantenga o efectúe alguna u otra función del mismo. Ejemplos de la manipulación no están particularmente restringidos, pero pueden incluir la descarga de la máquina de recubrimiento, empaquetamiento, envasado, conservación, almacenamiento, transferencia y similares. Una manipulación preferida consiste en la conservación.

Desde el punto de vista de la estabilidad de la coenzima Q<sub>10</sub> reducida, el límite superior de la temperatura a la cual la preparación sólida que contiene la coenzima Q<sub>10</sub> reducida de la invención se va a conservar o manipular de acuerdo con el método para estabilizar y el método para manipular la preparación generalmente no es superior a aproximadamente 100 °C, preferentemente no superior a aproximadamente 80 °C, todavía más preferentemente no superior a aproximadamente 60 °C, todavía más preferentemente no superior a aproximadamente 40 °C, lo más preferentemente no superior a aproximadamente 20 °C. En este caso, el límite inferior de dicha temperatura

generalmente no es inferior a aproximadamente -100 °C, preferentemente no inferior a aproximadamente -80 °C, todavía más preferentemente no inferior a aproximadamente -60 °C, todavía más preferentemente no inferior a aproximadamente -40 °C, lo más preferentemente no inferior a aproximadamente -20 °C.

5 La preparación sólida de la invención, cuando se conserva en el aire a 40 °C en una condición de protección de la luz durante 30 días, muestra un porcentaje de retención de coenzima Q<sub>10</sub> reducida no inferior a aproximadamente el 50 % en peso, preferentemente no inferior a aproximadamente el 60 % en peso, todavía más preferentemente no inferior a aproximadamente el 70 % en peso, todavía más preferentemente no inferior a aproximadamente el 80 % en peso, lo más preferentemente no inferior a aproximadamente el 90 % en peso.

10 En la práctica de la invención, el método para estabilizar y el método para manipular la preparación sólida que contiene coenzima Q<sub>10</sub> reducida de acuerdo con la invención, la humedad en la atmósfera de conservación es importante y, controlando dicha humedad, se hace posible mejorar marcadamente la estabilidad de la preparación sólida que contiene coenzima Q<sub>10</sub> reducida. El límite superior de la humedad relativa generalmente no es superior a aproximadamente 90 %, preferentemente no superior a aproximadamente 80 %, más preferentemente no superior a aproximadamente 75 %, todavía más preferentemente no superior a aproximadamente 60 %, todavía más preferentemente no superior a aproximadamente 40 %, y, en dicho ambiente controlado, la preparación sólida que contiene coenzima Q<sub>10</sub> reducida puede manipularse en una condición más estable. El límite inferior de la humedad relativa no es inferior a 0 %.

20 En un modo de realización preferida donde la humedad en la atmósfera de conservación está controlada de la manera anterior, el porcentaje de retención de la coenzima Q<sub>10</sub> reducida tras 30 días de conservación en el aire a 40 °C en una condición de protección frente a la luz no es inferior a 80 % en peso, preferentemente no inferior a aproximadamente 85 % en peso, más preferentemente no inferior a aproximadamente 90 % en peso, todavía más preferentemente no inferior a aproximadamente 95 % en peso, lo más preferentemente no inferior a aproximadamente 97 % en peso.

30 Dicho ambiente con una humedad relativa controlada puede proporcionarse, por ejemplo, mediante deshumidificación del ambiente, introducción de un deshumidificador (preferentemente un gas inerte seco, aunque también puede usarse aire) en el ambiente, y similares. El método de deshumidificación no está particularmente restringido pero la deshumidificación se puede conseguir mediante congelación de la humedad o el uso de un deshumidificador o un desecante (por ejemplo, gel de sílice, cloruro cálcico, zeolita sintética) y similares. No hace falta decir que si se proporciona un ambiente que tiene una humedad relativa controlada, el método para crear el mismo no importa de ninguna manera.

35 Para maximizar los efectos de la invención y desde el punto de vista de la estabilidad de la coenzima Q<sub>10</sub> reducida, la conservación y/o manipulación de la preparación sólida preferentemente se lleva a cabo en una atmósfera desoxigenada, de forma rutinaria. Por tanto, por ejemplo, la presente invención se practica, preferentemente, en una atmósfera desoxigenada. Tal como un gas inerte, por ejemplo gas nitrógeno, gas argón, gas helio, dióxido de carbono o similares.

45 La preparación sólida que contiene coenzima Q<sub>10</sub> reducida como se ha obtenido de acuerdo con la invención se puede manipular, por ejemplo empaquetar y envasar, usando una botella de cristal, una botella de plástico, una bolsa de plástico, una bolsa laminada de aluminio o similar. Como los materiales que se van a usar en la manipulación mencionada anteriormente, por ejemplo empaquetamiento o envasado, se pueden mencionar vidrio, polietileno de alta densidad, polietileno de densidad media, polietileno de baja densidad, tereftalato de polietileno, alcohol polivinílico, polipropileno, cloruro de polivinilo, cloruro de polivinilideno y materiales similares. Los materiales basados en películas metálicas (por ejemplo, aluminio) fabricados por laminado con cualquiera de las calidades mencionadas anteriormente de polietileno o tereftalato de polietileno, por ejemplo, también se pueden usar adecuadamente. Cuando se usa un material relativamente inferior en cuanto al rendimiento de barrera al gas y rendimiento a prueba de humedad, por ejemplo, polietileno, es deseable que al menos se realice doble empaquetamiento o envasado usando una bolsa externa hecha de un material excelente en cuanto al rendimiento de barrera al gas y rendimiento a prueba de humedad, por ejemplo una película de laminado de aluminio.

55 También es posible llevar a cabo empaquetamiento con PTP, empaquetamiento de sellado por tres lados, empaquetamiento de sellado por cuatro lados, empaquetamiento de tipo cojín, empaquetamiento longitudinal, empaquetamiento con forma de aluminio, empaquetamiento en barra o similar usando los materiales mencionados anteriormente. Después del empaquetamiento/envasado, los paquetes/envases obtenidos se pueden encerrar, en caso necesario, en un tambor de acero, tambor de resina, tambor de fibra, caja de cartón comprimido o recipiente similar para transporte y/o almacenamiento. Por supuesto, es posible encerrar un desecante tal como gel de sílice, cloruro de calcio o una zeolita sintética en dicho recipiente.

#### **Efecto de la invención**

65 De acuerdo con la presente invención, la coenzima Q<sub>10</sub> reducida que es inestable en el aire se puede mantener de un modo muy estable.

**Breve descripción de las figuras**

La figura 1 muestra las proporciones en peso (%) de la coenzima Q<sub>10</sub> reducida tras 15 días y 30 días de conservación de los comprimidos recubiertos producidos en el ejemplo 1 en los siguientes ambientes ajustados: protegida de la luz, al aire, 40 °C, 10 %, 40 %, 60 % y 75 % de humedad relativa.

La figura 2 muestra las proporciones en peso (%) de la coenzima Q<sub>10</sub> reducida tras 15 días y 30 días de conservación de los comprimidos recubiertos producidos en el ejemplo 2 en los siguientes ambientes ajustados: protegida de la luz, al aire, 40 °C, 10 %, 40 %, 60 % y 75 % de humedad relativa.

**Mejor modo de llevar a cabo la invención**

Los siguientes ejemplos 1, 2 y de 6 a 8 ilustran la invención con mayor detalle. No obstante, de ningún modo son limitantes del alcance de la invención.

La pureza de la coenzima Q<sub>10</sub> reducida y la proporción en peso (%) de la coenzima Q<sub>10</sub> reducida se determinaron mediante el siguiente análisis HPLC (proporción en peso (%) = coenzima Q<sub>10</sub> reducida / (coenzima Q<sub>10</sub> oxidada + coenzima Q<sub>10</sub> reducida) x 100).

(Condiciones de análisis HPLC)

Columna: SYMMETRY C18 (producto de Waters Corporation), 250 mm (longitud), 4,6 mm (diámetro interno); fase móvil: C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH/CH<sub>3</sub>OH = 4/3 (v/v); longitud de onda de detección: 210 nm; caudal: 1,0 ml/min; tiempo de retención de la coenzima Q<sub>10</sub> reducida: 9,1 min; tiempo de retención de la coenzima Q<sub>10</sub> oxidada: 13,3 min.

(Ejemplo de síntesis 1)

A 1.000 g de etanol se añadieron cristales de coenzima Q<sub>10</sub> oxidada (100 g) y 60 g de ácido L-ascórbico y la reacción de reducción se llevó a cabo con agitación a 78 °C. Después de un periodo de 30 horas, la mezcla se enfrió hasta 50 °C y, manteniendo la temperatura, se añadieron 400 g de etanol y 100 g de agua. La solución de etanol resultante se enfrió hasta 2 °C a una velocidad de 10 °C/hora con agitación. El precipitado se lavó en secuencia con etanol frío y agua fría, y los cristales húmedos obtenidos se secaron a presión reducida, dando 95 g de cristales blancos secos (rendimiento después del aislamiento: 95 % mol). Todas las etapas del procedimiento, a excepción del secado al vacío, se llevaron a cabo en atmósfera de nitrógeno. La pureza de los cristales obtenidos fue de 99,1 % y la proporción en peso (%) de la coenzima Q<sub>10</sub> reducida fue 99,0 %.

(Ejemplo de síntesis 2)

Los cristales de coenzima Q<sub>10</sub> reducida obtenidos en el ejemplo de síntesis 1, celulosa cristalina (AVICEL(R)), almidón de maíz y lactosa se mezclaron de acuerdo con la formulación proporcionada más adelante y, adicionalmente, se mezcló estearato de magnesio (1 parte en peso) con la mezcla obtenida, dando un polvo mixto. El tamaño de partícula del polvo mixto obtenido se ajustó mediante cribado y el polvo tamizado se convirtió en comprimidos en una máquina de formación de comprimidos rotatoria, dando comprimidos no recubiertos cada uno de ellos con un peso total de 150 mg y que contienen 30 mg de coenzima Q<sub>10</sub> reducida.

Cristal de coenzima Q <sub>10</sub> reducida	20 partes en peso
Celulosa cristalina (AVICEL(R))	20 partes en peso
Almidón de maíz	20 partes en peso
Lactosa	39 partes en peso

(Ejemplo 1)

Los comprimidos no recubiertos que contienen coenzima Q<sub>10</sub> reducida obtenida en el ejemplo de síntesis 2 se pulverizaron con una solución compuesta por 500 g de una solución acuosa de una fracción de pared celular de levaduras (producto de KIRIN BREWERY CO., LTD., YeastWrap(R)) y 4 g de glicerol, seguido de secado. Por tanto, se produjo una preparación sólida que contiene coenzima Q<sub>10</sub> reducida (comprimidos recubiertos) recubierta con aproximadamente 50 mg por comprimido, de la fracción de pared celular de levaduras.

(Ejemplo 2)

Los comprimidos no recubiertos que contienen coenzima Q<sub>10</sub> reducida obtenida en el ejemplo de síntesis 2 se pulverizaron con una solución compuesta por 450 g de agua purificada y 50 g de gelatina (producto de Nitta Gelatin Inc., APH-100), seguido de secado. Por tanto, se produjo una preparación sólida que contiene coenzima Q<sub>10</sub> reducida (comprimidos recubiertos) recubierta con aproximadamente 50 mg por comprimido, de gelatina.

## (Ejemplo 3)

Los comprimidos no recubiertos que contienen coenzima Q<sub>10</sub> reducida obtenida en el ejemplo de síntesis 2 se pulverizaron con una solución compuesta por 450 g de agua purificada y 50 g de hidroxipropilmetilcelulosa (producto de Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., Metolose 90SH-04)), seguido de secado. Por tanto, se produjo una preparación sólida que contiene coenzima Q<sub>10</sub> reducida (comprimidos recubiertos) recubierta con aproximadamente 50 mg por comprimido, de hidroxipropilmetilcelulosa.

## (Ejemplo 4)

Los comprimidos no recubiertos que contienen coenzima Q<sub>10</sub> reducida obtenida en el ejemplo de síntesis 2 se pulverizaron con una solución en etanol de goma laca (producto de GIFU SHELLAC), seguido de secado. Por tanto, se produjo una preparación sólida que contiene coenzima Q<sub>10</sub> reducida (comprimidos recubiertos) recubierta con aproximadamente 30 mg por comprimido, de goma laca.

## (Ejemplo 5)

Los comprimidos no recubiertos que contienen coenzima Q<sub>10</sub> reducida obtenida en el ejemplo de síntesis 2 se pulverizaron con una solución en etanol de goma laca (producto de GIFU SHELLAC), seguido de secado. Los comprimidos proporcionados de este modo con un recubrimiento a prueba de humedad se pulverizaron adicionalmente con una solución acuosa compuesta por 44 g de agua purificada, 44 g de sacarosa purificada y 12 g de goma arábica (producto de Ina Food Industry Co., Ltd., Gum Arabic A), seguido de secado. Por tanto, se produjo una preparación sólida que contiene coenzima Q<sub>10</sub> reducida (comprimidos recubiertos con azúcar) recubierta con aproximadamente 80 mg por comprimido, de sacarosa purificada y goma arábica.

## (Ejemplo 6)

Los comprimidos no recubiertos que contienen coenzima Q<sub>10</sub> reducida obtenida en el ejemplo de síntesis 2 se pulverizaron con una solución compuesta por 500 g de una solución acuosa de una fracción de la pared celular de levaduras (producto de KIRIN BREWERY CO., LTD., YeastWrap(R)) y 4 g de glicerol, seguido de secado. Por tanto, se produjo una preparación sólida que contiene coenzima Q<sub>10</sub> reducida (comprimidos recubiertos) recubierta con aproximadamente 50 mg por comprimido, de la fracción de pared celular de levaduras. Adicionalmente, esta preparación sólida se pulverizó con una solución en etanol de goma laca (producto de GIFU SHELLAC), seguido de secado. Por tanto, se produjo una preparación sólida que contiene coenzima Q<sub>10</sub> reducida (comprimidos recubiertos) recubierta con aproximadamente 2 mg por comprimido, de goma laca.

## (Ejemplo 7)

Se prepararon gránulos que contienen coenzima Q<sub>10</sub> reducida mezclando los cristales de coenzima Q<sub>10</sub> reducida obtenidos en el ejemplo de síntesis 1, hidroxipropilcelulosa, lactosa y etanol de acuerdo con la formulación mostrada más adelante, agitando y secando la mezcla. Dichos gránulos se pulverizaron con una solución compuesta por 500 g de una solución acuosa de una fracción de la pared celular de levaduras (producto de KIRIN BREWERY CO., LTD., YeastWrap(R)) y 4 g de glicerol, seguido de secado. Por tanto, se produjo una preparación sólida que contiene coenzima Q<sub>10</sub> reducida (gránulos) recubierta con aproximadamente 30 g de la fracción de pared celular de levaduras por 70 g de los gránulos. Se mezcló estearato de magnesio (1 parte en peso por 100 partes en peso de los gránulos) con esta preparación sólida (gránulos) y el polvo mixto resultante se convirtió en comprimidos en una máquina para la formación de comprimidos rotatoria, dando comprimidos que contienen coenzima Q<sub>10</sub> reducida cada uno de ellos con un peso total de 200 mg y que contienen 30 mg de coenzima Q<sub>10</sub> reducida.

Cristal de coenzima Q <sub>10</sub> reducida	20 partes en peso
Hidroxipropilcelulosa	6 partes en peso
Lactosa	73 partes en peso
Etanol	50 partes en peso

## (Ejemplo 8)

Los cristales de coenzima Q<sub>10</sub> reducida obtenidos en el ejemplo de síntesis 1, celulosa cristalina (AVICEL(R)), almidón de maíz y sacarosa purificada se mezclaron de acuerdo con la formulación proporcionada más adelante y, adicionalmente, se mezcló estearato de magnesio (1 parte en peso) con la mezcla obtenida, dando un polvo mixto. El tamaño de partícula del polvo mixto obtenido se ajustó mediante cribado y el polvo tamizado se convirtió en comprimidos en una máquina de formación de comprimidos rotatoria, dando comprimidos masticables cada uno de ellos con un peso total de 500 mg y que contienen 100 mg de coenzima Q<sub>10</sub> reducida. Dichos comprimidos masticables se pulverizaron con una solución compuesta por 500 g de una solución acuosa de una fracción de la pared celular de levaduras (producto de KIRIN BREWERY CO., LTD., YeastWrap(R)) y 4 g de glicerol, seguido de secado. Por tanto, se produjo una preparación sólida que contiene coenzima Q<sub>10</sub> reducida (comprimidos masticables) recubierta con aproximadamente 170 mg por comprimido, de la fracción de pared celular de levaduras.

La preparación sólida se pulverizó adicionalmente con una solución en etanol de goma laca (producto de GIFU SHELLAC), seguido de secado. Por tanto, se produjo una preparación sólida que contiene coenzima Q<sub>10</sub> reducida (comprimidos recubiertos) recubierta con aproximadamente 40 mg por comprimido, de goma laca.

Cristal de coenzima Q <sub>10</sub> reducida	20 partes en peso
Celulosa cristalina (AVICEL(R))	10 partes en peso
Almidón de maíz	5 partes en peso
Sacarosa purificada	64 partes en peso

5 (Ejemplo 9)

10 Los comprimidos recubiertos producidos en los ejemplos 1 a 4 y 6 a 8 se conservaron en el siguiente ambiente ajustado: protegidos de la luz, en aire, 40 °C y a una humedad relativa del 60 %. Tras 15 días y 30 días, las proporciones en peso (%) de la coenzima Q<sub>10</sub> reducida se determinaron mediante el análisis HPLC mencionado anteriormente. Los resultados se muestran en la tabla 1. Por comparación, también se muestran los resultados obtenidos con los comprimidos no recubiertos producidos en el ejemplo de síntesis 2 como control. En la evaluación de los resultados, los porcentajes de retención de la coenzima Q<sub>10</sub> reducida no inferiores a aproximadamente 80 % en peso tras 30 días de conservación en el ambiente ajustado (protegidos de la luz, en aire, a 40 °C, humedad

15 relativa del 60 %) se consideraron indicativos del éxito de la estabilización.

Tabla 1

	Medio de recubrimiento	Proporción en peso (%) de coenzima Q <sub>10</sub> reducida	
		Tras 15 días	Tras 30 días
Ejemplo 1	Pared celular de levaduras	100 %	100 %
Ejemplo 2	Gelatina	100 %	100 %
Ejemplo 3	Hidroxipropilmetilcelulosa	94 %	90 %
Ejemplo 4	Goma laca	97 %	94 %
Ejemplo 6	Pared celular de levaduras + goma laca	100 %	100 %
Ejemplo 7	Pared celular de levaduras	100 %	100 %
Ejemplo 8	Pared celular de levaduras + goma laca	100 %	100 %
Control	Comprimidos no recubiertos	67 %	45 %

20 (Ejemplo 10)

Los comprimidos recubiertos producidos en el ejemplo 1 se conservaron en los siguientes ambientes ajustados: protegidos de la luz, al aire, 40 °C, 10 %, 40 %, 60 % y 75 % de humedad relativa. Tras 15 días y 30 días, las proporciones en peso (%) de la coenzima Q<sub>10</sub> reducida se determinaron mediante el análisis HPLC mencionado anteriormente. Los resultados se muestran en la figura 1. En la evaluación de los resultados, los porcentajes de retención de la coenzima Q<sub>10</sub> reducida no inferiores a aproximadamente 80 % en peso tras 30 días de conservación en el ambiente ajustado (protegidos de la luz, en aire, a 40 °C, cada una de la humedad relativa) se consideraron

25 indicativos del éxito de la estabilización.

30 (Ejemplo 11)

Los comprimidos recubiertos producidos en el ejemplo 2 se conservaron en los siguientes ambientes ajustados: protegidos de la luz, al aire, 40 °C, 10 %, 40 %, 60 % y 75 % de humedad relativa. Tras 15 días y 30 días, las proporciones en peso (%) de la coenzima Q<sub>10</sub> reducida se determinaron mediante el análisis HPLC mencionado anteriormente. Los resultados se muestran en la figura 2. En la evaluación de los resultados, los porcentajes de retención de la coenzima Q<sub>10</sub> reducida no inferiores a aproximadamente 80 % en peso tras 30 días de conservación en el ambiente ajustado (protegidos de la luz, en aire, a 40 °C, cada una de la humedad relativa) se consideraron

35 indicativos del éxito de la estabilización.

#### 40 Aplicabilidad industrial

De acuerdo con la presente invención, la coenzima Q<sub>10</sub> reducida que es inestable en el aire se puede mantener de un modo muy estable.

**REIVINDICACIONES**

1. Una preparación sólida que contiene coenzima Q<sub>10</sub> reducida  
 que comprende una composición sólida que contiene coenzima Q<sub>10</sub> reducida recubierta con al menos un medio de  
 5 recubrimiento hidrosoluble, que es al menos una especie seleccionada del grupo que consiste en gelatina y  
 fracciones de pared celular de levaduras.
2. La preparación sólida de acuerdo con la reivindicación 1,  
 donde la composición sólida que contiene coenzima Q<sub>10</sub> reducida está recubierta con un medio de recubrimiento  
 10 hidrosoluble de gelatina y/o fracciones de pared celular de levaduras y, después, además con un medio de  
 recubrimiento soluble en aceite.
3. La preparación sólida de acuerdo con la reivindicación 1,  
 donde el medio de recubrimiento es el aceptado para su uso en alimentos.  
 15
4. La preparación sólida de acuerdo con la reivindicación 2,  
 donde el medio de recubrimiento soluble en aceite usado es al menos una especie seleccionada de entre goma laca  
 y zeína.
- 20 5. La preparación sólida de acuerdo con la reivindicación 1,  
 donde el peso de recubrimiento total del medio o medios de recubrimiento no es inferior al 5 % en peso pero no  
 superior al 99,9 % en peso con respecto al peso de la preparación sólida.
- 25 6. La preparación sólida de acuerdo con la reivindicación 1,  
 que muestra una retención en porcentaje de coenzima Q<sub>10</sub> reducida no inferior al 50 % en peso tras 30 días de  
 conservación en el aire a 40 °C en condiciones de protección frente a la luz.
- 30 7. Un método para producir una preparación sólida que contiene coenzima Q<sub>10</sub> reducida,  
 donde una composición sólida que contiene coenzima Q<sub>10</sub> reducida está recubierta con al menos un medio de  
 recubrimiento hidrosoluble, que es una especie seleccionada del grupo que consiste en gelatina y fracciones de  
 pared celular de levaduras.
- 35 8. El método de producción de acuerdo con la reivindicación 7,  
 donde la composición sólida que contiene coenzima Q<sub>10</sub> reducida está recubierta con un medio de recubrimiento  
 hidrosoluble de gelatina y/o fracciones de pared celular de levaduras y, después, además con un medio de  
 recubrimiento soluble en aceite.
- 40 9. El método de producción de acuerdo con la reivindicación 7,  
 donde el medio de recubrimiento es el aceptado para su uso en alimentos.
- 45 10. El método de producción de acuerdo con la reivindicación 8,  
 donde el medio de recubrimiento soluble en aceite es al menos una especie seleccionada de entre goma laca y  
 zeína.
- 50 11. El método de producción de acuerdo con la reivindicación 7,  
 donde el recubrimiento se lleva a cabo a una temperatura no inferior a 0 °C pero no superior a 120 °C.
- 55 12. Un método para estabilizar una preparación sólida que contiene coenzima Q<sub>10</sub> reducida,  
 donde una composición sólida que contiene coenzima Q<sub>10</sub> reducida está recubierta con al menos un medio de  
 recubrimiento hidrosoluble, que es una especie seleccionada del grupo que consiste en gelatina y fracciones de  
 pared celular de levaduras, para estabilizar de este modo la preparación sólida resultante que contiene coenzima  
 Q<sub>10</sub> reducida.
- 60 13. El método de estabilización de acuerdo con la reivindicación 12,  
 donde la composición sólida que contiene coenzima Q<sub>10</sub> reducida está recubierta con un medio de recubrimiento  
 hidrosoluble de gelatina y/o fracciones de pared celular de levaduras y, después, además con un medio de  
 recubrimiento soluble en aceite.
- 65 14. El método de estabilización de acuerdo con la reivindicación 12,  
 donde el medio de recubrimiento es el aceptado para su uso en alimentos.
15. El método de estabilización de acuerdo con la reivindicación 13,  
 donde el medio de recubrimiento soluble en aceite es al menos una especie seleccionada de entre goma laca y  
 zeína.

16. El método de estabilización de acuerdo con la reivindicación 12, donde la retención en porcentaje de coenzima Q<sub>10</sub> reducida no es inferior al 50 % en peso tras 30 días de conservación en el aire a 40 °C en condiciones de protección frente a la luz.
- 5 17. Un método para manipular una preparación sólida que contiene coenzima Q<sub>10</sub> reducida, donde la preparación sólida que contiene coenzima Q<sub>10</sub> reducida de acuerdo con la reivindicación 1 se introduce en un ambiente ajustado a una humedad relativa de no más del 75 %.
- 10 18. El método de manipulación de acuerdo con la reivindicación 17, donde la retención en porcentaje de coenzima Q<sub>10</sub> reducida no es inferior al 80 % en peso tras 30 días de conservación en el aire a 40 °C en condiciones de protección frente a la luz.



Fig. 1

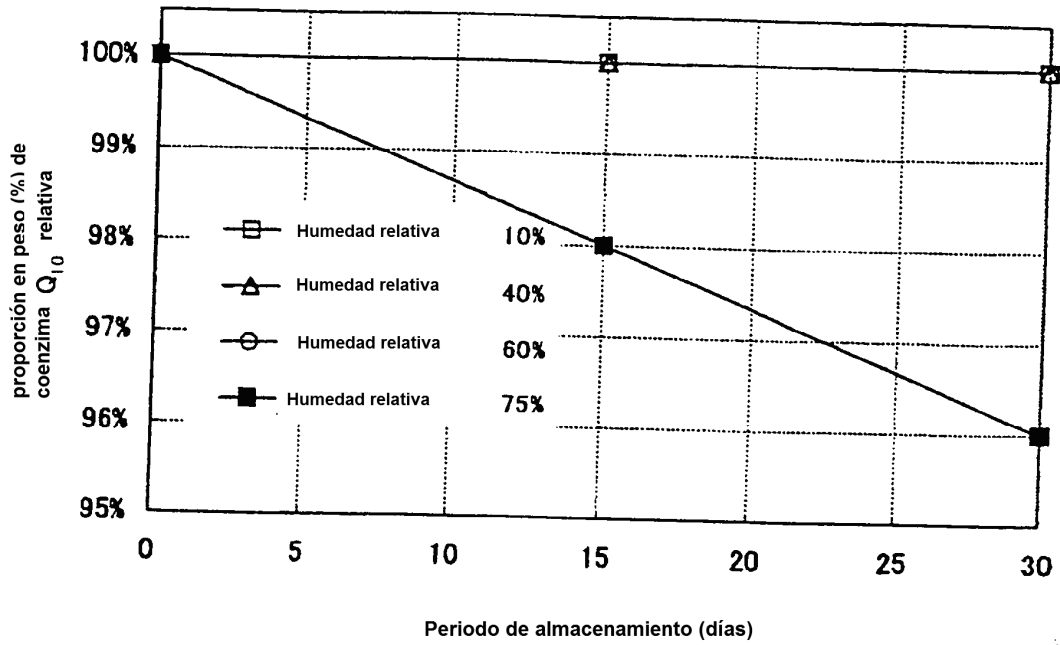


Fig. 2

