

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 635 763**

51 Int. Cl.:

A23L 33/10 (2006.01)

A23L 33/175 (2006.01)

A23L 33/13 (2006.01)

A23L 33/15 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.08.2011 E 11075190 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.05.2017 EP 2420147**

54 Título: **Composición de complemento nutricional**

30 Prioridad:

17.08.2010 EP 10380106

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

04.10.2017

73 Titular/es:

**VITAE NATURAL NUTRITION, S.L. (100.0%)
C/Vallès, 96-10 Local G-29
08172 Sant Cugat del Vallès Barcelona, ES**

72 Inventor/es:

**SUÑE NEGRE, JOSÉ MARIA;
ROIG CARRERAS, MANUEL;
SARRATE ARJONA, ROCIO y
CORTADA PASOLA, RAIMON**

74 Agente/Representante:

TORNER LASALLE, Elisabet

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 635 763 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

Composición de complemento nutricional

5 En los últimos años, se conocen varias formulaciones nutricionales, en particular, por sus composiciones ventajosas para reducir, por ejemplo, una fatiga física y mental, para aumentar la actividad, para mejorar la recuperación tras una actividad intensa, para fomentar el rendimiento muscular, para aumentar la energía, para contribuir a mejorar las defensas antioxidantes (es decir, reducir el estrés oxidativo o la lipidización por oxidación, conservar antioxidantes en el suero), para mejorar el estado de ánimo, para ayudar a evitar enfermedades primarias y secundarias asociadas con la fatiga y la atrofia muscular asociadas con la inactividad, para mejorar el sistema nervioso (es decir, neuronal) y la salud musculoesquelética (es decir, aumentar la síntesis de proteínas de los músculos esqueléticos, aumentar las células satélites) y contribuir a mejorar la salud en general. Las anteriores formulaciones tienen normalmente la forma de un suplemento dietético y tienen que ser tomadas además de programas alimentarios comunes.

Por ejemplo, hay disponibles varias formulaciones que contienen NADH en el mercado como suplemento dietético.

15 El dinucleótido de nicotinamida y adenina, abreviado NAD⁺, es una coenzima encontrada en todas las células vivas. El compuesto es un dinucleótido, dado que consiste en dos nucleótidos unidos mediante sus grupos fosfato, conteniendo un nucleótido una base de adenina y conteniendo el otro nicotinamida.

20 En el metabolismo, NAD⁺ está implicado en reacciones redox, que transportan electrones de una reacción a otra. Por lo tanto, la coenzima se encuentra en dos formas en células: NAD⁺, que es un agente oxidante —acepta electrones de otras moléculas y se reduce formando NADH—, que puede ser utilizado, entonces, como agente reductor para donar electrones. Estas reacciones de transferencia de electrones son la función principal del NAD⁺. Sin embargo, también se utiliza en otros procesos celulares, notablemente como un sustrato de coenzimas que añade grupos químicos a las proteínas, o los elimina de las mismas. Debido a la importancia de estas funciones, las enzimas implicadas en el metabolismo de NAD⁺ son dianas para un descubrimiento de fármacos.

25 En organismos, se puede sintetizar NAD⁺ de bloques constructivos sencillos (*de novo*) de los aminoácidos triptófano o ácido aspártico. De una forma alternativa, se captan más componentes complejos de las coenzimas de alimentos, como la vitamina denominada niacina.

30 El NADH está implicado directamente en el sistema inmunológico celular defensivo del cuerpo. El NADH, conocido biológicamente como coenzima 1 (dado que es la coenzima más importante, también conocida como Co-E1), es necesario, por lo tanto, para miles de reacciones bioquímicas en el cuerpo y se encuentra naturalmente en cada célula viva.

35 Como suplemento dietético, en la actualidad se comercializa NADH para contribuir a aumentar la energía y añadir vitalidad al cuerpo humano. Las composiciones nutricionales que contienen NADH también pueden ayudar a combatir los efectos de trastornos tales como la fibromialgia, es decir, un trastorno físico que provoca que el sistema sensorial se vuelva hiperconsciente de estímulos medioambientales tales como el dolor, y para aliviar los síntomas de ciertos trastornos energéticos tales como la fatiga, en particular el síndrome de fatiga crónica, que a menudo está relacionado con el estrés y que se define como una condición en la que un paciente tiene fatiga persistente no atribuible a ninguna otra causa.

40 Se conoce otro suplemento dietético, que comprende, por ejemplo coenzima Q10, que también es conocida como ubiquinona, ubidecarenona, coenzima Q, y abreviada a veces CoQ₁₀, CoQ, Q10 o Q. Este compuesto es 1,4-benzoquinona, haciendo referencia Q al grupo químico quinona, y 10 hace referencia al número de subunidades químicas isoprenilo.

Esta sustancia soluble en aceite está presente en la mayoría de células eucarióticas, principalmente en las mitocondrias. Es un componente de la cadena de transporte de electrones y participa en la respiración celular aeróbica, generando energía en forma de ATP.

45 Debido a su capacidad para transferir electrones y, por lo tanto, actuar como antioxidante, se utiliza CoQ₁₀ como suplemento dietético, por ejemplo en las siguientes aplicaciones: trastornos mitocondriales, insuficiencia cardíaca, dolores de cabeza, paro cardíaco, presión sanguínea, enfermedad periodontal, enfermedad de Parkinson.

50 Las formulaciones que contienen tanto NADH como CoQ₁₀ también son conocidas como suplemento dietético debido a su capacidad para suministrar energía, imitando los mecanismos de producción de energía y la actividad antioxidante que se producen normalmente en el cuerpo humano.

Otro producto que se utiliza de forma generalizada como suplemento dietético es la vitamina C, también denominada ácido ascórbico. Es un nutriente soluble en agua fácilmente excretado del cuerpo cuando no es necesario. Es tan crítico para la vida que casi todos los mamíferos utilizan sus propias células para fabricarlo.

Los seres humanos varían muchísimo en su requisito de vitamina C. Es natural que una persona necesite 10 veces la cantidad de vitamina C que otra persona; y la edad y el estado de salud de una persona puede cambiar drásticamente su necesidad de vitamina C.

5 La mayoría de formas de enfermedad cardiovascular, de enfermedad articular, de cáncer, de enfermedad ocular, de enfermedad tiroidea, de enfermedad hepática y de enfermedad pulmonar requiere un énfasis especial sobre la ingesta de vitamina C. El propio proceso de envejecimiento requiere atención especial a la vitamina C. Además de estas categorías más amplias, las diversas condiciones de salud específicas también requieren énfasis especial en la vitamina C. Estas condiciones de salud específicas incluyen, por ejemplo, astenia, acné, enfermedad de Alzheimer, asma, depresión, diabetes, enfermedad de Parkinson. Los efectos beneficiosos del ácido ascórbico son
10 debidos a su intervención en el metabolismo de la tirosina, dando lugar, al final del sistema bioquímico a la síntesis de adrenalina.

Los suplementos dietéticos normalmente contienen vitamina C como ácido ascórbico. Debido a que la vitamina C es absorbida mejor en presencia de flavonoides, muchos fabricantes de suplementos también incluyen flavonoides en sus formulaciones.

15 Las versiones tamponadas de vitamina C también están disponibles habitualmente. Estas formas tamponadas normalmente combinan vitamina C con minerales como calcio, magnesio o potasio. La vitamina C tamponada puede ser útil para individuos que tienen sensibilidad estomacal, o que están tomando mayores dosis del suplemento.

También hay formulaciones disponibles de forma generalizada que tienen una forma compleja de metabolito de
20 vitamina C, en la que el ácido ascórbico se combina con varios de sus metabolitos que se presentan en la naturaleza, incluyendo deshidroascorbato, treonato, ácidos aldónicos y también CoQ10.

Las composiciones que contienen NADH y vitamina C también son conocidas como suplemento dietético, indicado como adyuvante para situaciones de fatiga al igual que un excelente antioxidante.

25 El documento D1 (WO 2005/006890) da a conocer alimentos, bebidas, condimentos, especias y aderezos de ensalada con suplementos especializados. En particular, D1 da a conocer suplementos de pérdida de peso (punto 6, página 18), suplementos de mejora de la función cerebral y nerviosa (punto 7, página 25), suplementos mejorados diseñados para mejorar o contribuir a la función hepática y/o evitar el daño y/o la enfermedad hepática y abordar otras dolencias asociadas con el consumo de alcohol (punto 8, página 36) y muchos otros tipos de suplementos.

30 El documento WO 2005/006890 da a conocer una lista muy larga de componentes (del componente A al componente M), que, conjuntamente, podrían ser capaces de proporcionar la incorporación en un alimento, bebida, condimento, especia o aderezo de ensalada de una formulación para mejorar y mantener las funciones neurológicas y para normalizar una función neurológica deficiente o deteriorante (página 25, líneas 22-25). Se citan la CoQ10, la serina de fosfatidilo, la vitamina C y el NADH en la tabla X (páginas 34 a 36) como 4 de 47 otros componentes enumerados conjuntamente y descritos como ingredientes activos de una realización preferente del suplemento administrado oralmente de mejora cerebral o nerviosa según el documento WO 2005/006890.

35 El documento DE 10326822 da a conocer una composición que comprende NADH, L-carnitina, CoQ10, L-carnosina, ácido etilendicarboxílico, vitamina C y bioflavonoides. Todos los componentes divulgados son esenciales para la actividad de la preparación de suplementos divulgados en el mismo.

Un objeto de la presente invención es proporcionar nuevas composiciones que comprenden distintos ingredientes activos compatibles, para ser usados como suplementos dietéticos para seres humanos.

40 Otro objeto de la presente invención es proporcionar nuevas formulaciones que incluyen distintos ingredientes activos compatibles, para ser utilizados como suplemento dietético y productos nutricionales con fármacos y medicamentos comunes evitando efectos secundarios imprevistos.

Otro objeto más de la presente invención es proporcionar un procedimiento mejorado de fabricación a granel que permita la presentación de comprimidos y seguir manteniendo las características químico-físicas, al igual que la
45 homogeneidad de los ingredientes activos en la formulación.

Se consiguen estos y también otros objetos mediante una nueva composición de suplemento dietético que, como ingredientes activos, consiste en:

A.

- 50 - NADH y/o NAD+
- coenzima Q10 granulada en húmedo
- vitamina C (ácido ascórbico)

- serina y/o fosfoserina

B.

5 - compuestos (ingredientes farmacológicamente inactivos) añadidos a la formulación para mejorar las características de la mezcla a granel seleccionados, como lactosa, fosfato de calcio dibásico, sacarosa, almidón de maíz, celulosa microcristalina, povidona (polivinilpirrolidona), celulosa modificada, estearato de magnesio y estearato de calcio,

y

C.

- aditivos y excipientes farmacológicamente inactivos seleccionados como el gel de hidroxipropilmetil celulosa, maltodextrina y Starch 1500.

10 La formulación comprende, además, como componente C, excipientes e ingredientes normales necesarios como suplemento dietético.

Un suplemento dietético, también conocido como suplemento alimenticio o suplemento nutricional, es una preparación concebida para suplementar la dieta y proporcionar nutrientes, tales como vitaminas, minerales, fibra, ácidos grasos o aminoácidos, que pueden no incorporarse o pueden no ser consumidos suficientemente en la dieta.

15 Algunos países definen los suplementos dietéticos como alimentos, mientras que en otros son considerados fármacos o productos naturales para la salud.

Según la presente invención, cada uno de los ingredientes activos enumerados anteriormente (A), es esencial para el objetivo reivindicado.

20 La serina (abreviada Ser o S) es un compuesto orgánico con la fórmula $\text{HO}_2\text{CCH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{OH}$. Es un compuesto de la síntesis natural de aminoácidos proteínogénicos y también es importante para el metabolismo de las purinas y la biosíntesis de pirimidinas. Es el precursor de varios aminoácidos que incluyen glicina y cisteína, y triptófano en bacterias. Además, es el precursor de varios metabolitos adicionales, incluyendo esfingolípidos y folato, que es el donador principal de fragmentos monocarbónicos en la biosíntesis.

25 Aunque la serina se convierte en glicina, origina un tipo de "formaldehído activo". Esta reacción es una de las reacciones más importantes que producen fragmentos C1 (por ejemplo, grupos metilo, formaldehído y formiato).

La serina también es un precursor biológico de la colamina y desempeña un papel importante en el metabolismo de hidratos de carbono, principalmente a través de dos sistemas distintos. La serina desempeña un papel importante en la función catalítica de muchas enzimas. Se ha demostrado que aparece en los sitios activos de quimotripsina, tripsina y muchas otras enzimas.

30 Como constituyente (residuo) de proteínas, su cadena lateral puede experimentar una glicosilación enlazada por O, que puede estar relacionada funcionalmente con la diabetes. Es uno de tres residuos de aminoácidos que se fosforilan habitualmente por quinasas durante la señal celular en eucariotas. Los coproductos de serina fosforilada son denominados a menudo fosfoserina. Las proteasas de la serina son un tipo habitual de proteasa.

La serina es un compuesto soluble en agua pero no soluble en etanol.

35 La formulación según la presente invención muestra un efecto sorprendente como suplemento dietético (nutricional) debido a un efecto sinérgico de sus ingredientes activos esenciales y, en particular debido a la adición de serina y/o fosfoserina a los otros componentes, NADH y/o NAD^+ , coenzima Q10 y vitamina C (ácido ascórbico).

40 De hecho, se ha observado que la composición según la invención puede influir positivamente en algunos procesos redox principales que se presentan en la naturaleza, transfiriendo electrones a enzimas que actúan como biocatalizadores en estas reacciones. Por ejemplo, una de estas reacciones es la hidroxilación de la dopamina para formar noradrenalina y su proceso continuador para proporcionar adrenalina como el producto final.

El efecto simpaticomimético de la adrenalina es significativo, por ejemplo, durante una crisis emocional o cuando se necesita una situación de alerta o preparar el cuerpo a una situación de emergencia. De hecho, la adrenalina actúa como estimulante del sistema simpático y puede producir efectos positivos al sistema nervioso central principal.

45 Se debe hacer notar que no es factible administrar adrenalina oralmente, debido a que experimenta una oxidación y degradación/conjugación durante el tránsito gastrointestinal y en el hígado.

50 Por lo tanto, se ha descubierto que una formulación dietética suplementaria que incluye serina y/o fosfoserina, NADH y/o NAD^+ , coenzima Q10 y vitamina C (ácido ascórbico) como los ingredientes activos y esenciales, puede fomentar de forma sorprendente y significativa la producción natural de adrenalina en el cuerpo humano, mientras que se evitan los efectos secundarios no deseados.

Por lo tanto, según la presente invención, se utiliza de forma ventajosa la composición que comprende serina y/o fosfoserina, NADH y/o NAD⁺, coenzima Q10 y vitamina C (ácido ascórbico) como los ingredientes activos y esenciales, como un suplemento dietético en casos en los que existe la necesidad de mejorar y/o recuperar energía, por ejemplo durante una recuperación de una enfermedad. En este caso, por ejemplo, se ha observado que la composición actúa como un estimulante en el caso de debilidad, fatiga, somnolencia y otros efectos secundarios similares.

Por ejemplo, la formulación puede ser utilizada de forma ventajosa como suplemento dietético adyuvante para las personas que necesitan una atención particular, tales como conductores profesionales (coches, camiones y similares).

Otro uso relacionado de la composición es la reducción de la somnolencia causada por algunos fármacos, solucionando, por lo tanto, un problema muy generalizado. Por ejemplo, las personas obligadas a tomar fármacos antihistamínicos padecen problemas muy relevantes de somnolencia. En el mercado ya existen asociaciones entre los fármacos antihistamínicos y los estimulantes para superar el efecto secundario. Sin embargo, es difícil dosificar correctamente la acción excitante del fármaco estimulante y muy a menudo puede provocar efectos secundarios peores como mantener despierto al paciente demasiado tiempo y provocar, de esta manera, un síndrome asociado de fatiga.

La asociación de un fármaco antihistamínico con un suplemento dietético según la presente invención, permitiría modular fisiológicamente el efecto estimulante y, por lo tanto, evitar una respuesta excesiva y la presencia de efectos secundarios adicionales.

Según la presente invención, la palabra "asociación" o "combinación" significa que la formulación según la invención y el antihistamínico u otro fármaco ya existente (que produce somnolencia como efecto secundario fundamental) son administrados conjuntamente pero en distintas formas como distintas formulaciones, o en distintos momentos también en distintas formas y distintas formulaciones o en una forma o formulación unitaria, existiendo ambas en entidades separadas y distintas en la formulación.

Un producto con capacidad de inducir un efecto estimulante natural y endógeno, que pueda contrastar de forma eficaz con ciertos fármacos el efecto secundario de somnolencia es una necesidad que se percibe desde hace mucho tiempo, en particular para los profesionales que deben conducir coches, camiones, trenes y aviones.

En España, por ejemplo, aproximadamente un 5% de los accidentes de tráfico están relacionados con la ingesta de fármacos. Al menos aproximadamente un 17% de los conductores declaran recibir un tratamiento farmacológico; de ellos se estima que al menos un 26,4% de estos implican fármacos con efectos secundarios previstos de somnolencia. Este problema se exagera por el hecho de que el 76,5% de los pacientes totales declara no haber sido advertido sobre los efectos secundarios potenciales de los fármacos con respecto a su capacidad para conducir. Otro problema añadido es debido a que la mayoría de los pacientes que toma fármacos con efectos secundarios relacionados con la somnolencia no visita a un doctor antes y durante la ingesta del fármaco y, por lo tanto, no son advertidos acerca de los posibles efectos secundarios adversos.

La composición según la presente invención representa una gran mejora en los suplementos dietéticos. De hecho, el efecto sorprendente de reducir la somnolencia mientras se sigue induciendo una mejor sensación de energía, tiene como resultado un suplemento nutricional innovador en comparación con productos existentes, que son activos sobre los niveles de energía, pero no tienen ningún efecto contra la somnolencia. Se debe hacer notar, como ya se ha escrito anteriormente, que la composición puede inducir una respuesta positiva del cuerpo humano con respecto a la somnolencia, sin provocar un efecto secundario adverso como fatiga o similar, dado que la respuesta del cuerpo es un tipo de reacción "natural" y "endógenos" no provocada por fármacos adicionales.

Por lo tanto, el uso sugerido de este suplemento dietético está indicado para todos los casos en los que se requiere un aumento/una restauración de la energía corporal, junto con los niveles de recuperación de la atención, siendo afectados ambos por varias causas, entre las cuales se encuentran, por ejemplo, la ingesta con efectos secundarios adversos relacionados con la somnolencia.

Siempre según la invención, en la siguiente Tabla 1 se indican algunos ejemplos de composiciones que contienen serina y/o fosfoserina, NADH y/o NAD⁺, coenzima Q10 y vitamina C (ácido ascórbico) como ingredientes activos.

TABLA 1

Ingrediente activo	Fórmula 1	Fórmula 2	Fórmula 3	Fórmula 4
NAD ⁺ o NADH	10 mg	5-10 mg	10 mg	5-20 mg
CoQ10	100 mg	60-100 mg	90 mg	200 mg
Serina o fosfatidilserina	40 mg	40 mg	50 mg	80 mg
Vitamina C (ácido ascórbico)	90 mg	140 mg	100 mg	150 mg

Ingrediente activo	Fórmula 1	Fórmula 2	Fórmula 3	Fórmula 4
Excipientes q.s.p.	Aprox. 250-500 mg	Aprox. 300 mg	Aprox. 350 mg	Aprox. 500 mg

Se contempla que las anteriores formulaciones se dan únicamente como ejemplos de composiciones de suplemento dietético según la invención y no representan, de ninguna forma, una limitación del alcance de protección.

5 Las composiciones de suplemento dietético según la invención pueden ser formuladas en todas las formas adecuadas para una administración oral, por ejemplo comprimidos, comprimidos recubiertos con película, comprimidos sublinguales, comprimidos dispersables, comprimidos orales dispersables, bolsitas, cápsulas, en polvo, gránulos y microgránulos, gránulos efervescentes solubles, siendo los comprimidos la forma preferente de la formulación.

10 Siempre según la invención, las composiciones del suplemento dietético también pueden formularse para una administración rectal, nasal o cualquier otra forma adecuada de administración.

Según la presente invención, se proporciona un procedimiento de fabricación para la preparación de la composición del suplemento dietético, particularmente adecuado cuando se debe formular la composición en forma de comprimido.

15 En el procedimiento de compresión del comprimido, es importante que todos los ingredientes estén bastante secos, en polvo o granulados; tienen que tener un tamaño de partícula un tanto uniforme y con buenas características de flujo. La mezcla de polvo puede segregarse durante operaciones de fabricación/empaquetado debido a las distintas densidades de ingredientes, provocando una uniformidad deficiente del contenido y esto tiene que garantizar la dosis de ingredientes activos en cada comprimido.

20 La mayoría de formulaciones incluyen excipientes, ingredientes farmacológicamente inactivos como *aglutinantes*, que se añaden a la formulación para mejorar la agregación de los ingredientes del comprimido y proporcionan su fuerza. Existe una gran gama de aglutinantes, como lactosa, fosfato de calcio dibásico, sacarosa, almidón de maíz, celulosa microcristalina, povidona (polivinilpirrolidona) y celulosa modificada (es decir, hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxietilcelulosa).

25 A menudo, también se necesita que un ingrediente actúe como un *agente desintegrante* para ayudar a la dispersión del comprimido una vez tragado, liberando los ingredientes activos para su absorción por el cuerpo. Algunos aglutinantes, tales como almidón y celulosa, también son excelentes desintegrantes.

Normalmente también se añaden pequeñas cantidades de *lubricantes*. El más común es el estearato de magnesio y el estearato de calcio.

30 En el procedimiento de prensado de comprimidos, el fin y el objetivo principal es garantizar que haya presente la cantidad apropiada de ingredientes activos. Por lo tanto, todos los ingredientes deberían mezclarse bien para tener una formulación homogénea. Si esto no es posible con un procedimiento sencillo de mezcla, entonces los ingredientes tendrán que ser granulados antes de la etapa de compresión para garantizar una buena distribución de los compuestos activos en el comprimido final. Los polvos con buenas características de mezclado no requieren una granulación anterior y pueden ser prensados formando comprimidos mediante una compresión directa sencilla.

35 Se utilizan dos técnicas básicas para granular hasta formar polvo para una compresión de comprimidos: granulación húmeda y granulación seca.

40 La granulación húmeda es un procedimiento en el que se utiliza un aglutinante líquido para aglomerar ligeramente la mezcla en polvo. La cantidad de líquido añadida a la granulación tiene que ser dosificada de forma apropiada, debido a que una humectación excesiva podría originar que los gránulos sean demasiado duros y una humectación deficiente podría provocar un comprimido demasiado blando o desmenuzable. Las soluciones acuosas de aglutinante tienen la ventaja de ser más seguras durante la fabricación pero pueden no ser adecuadas para fármacos que se degradan mediante hidrólisis.

- Procedimiento

45 ○ Etapa 1: se pesan y mezclan el ingrediente activo y los excipientes.

○ Etapa 2: se prepara el granulado húmedo añadiendo el aglutinante-adhesivo líquido a la mezcla de polvo y se mezcla completamente. Ejemplos de aglutinantes/adhesivos incluyen preparaciones acuosas como almidón de maíz, gomas naturales (tales como la arábica), derivados de la celulosa (tales como la celulosa de metilo), gelatina y povidona.

50 ○ Etapa 3: tamizar la masa húmeda a través de una malla para formar perlas o gránulos.

○ Etapa 4: secar la granulación. Se utilizan más habitualmente un secador de bandeja o secador de lecho fluido convencional.

5 ○ Etapa 5: después de que se secan los gránulos, tienen que pasar a través de una criba de menor tamaño (que en la masa húmeda) para crear gránulos de tamaño uniforme.

10 Con independencia del procedimiento que se utilice para crear la mezcla a granel del comprimido, el procedimiento de compresión es el mismo: en primer lugar, se carga el polvo en el troquel inferior. La masa de polvo se determina mediante la posición del formador inferior en el troquel, el área en sección transversal del troquel y la densidad del polvo. En esta etapa, normalmente se realizan ajustes al peso del comprimido volviendo a ajustar el formador inferior. Después de que se llena el troquel inferior, se baja el formador superior al interior del troquel y se comprime el polvo hasta una porosidad entre un 5 y un 20%. La compresión puede tener lugar en una o dos etapas (compresión principal y, a veces, compresión previa o consolidación) a una velocidad de 50-500 mseg/carrera. Finalmente, se tracciona ascendentemente el formador superior y se lo saca del troquel (descompresión) y se expulsa el comprimido levantando el formador inferior hasta que su superficie superior está a ras con la cara superior del troquel. Este es el procedimiento repetido simplemente las mismas veces que se fabrica el comprimido.

15 Durante el procedimiento de desarrollo con las técnicas conocidas resumidas anteriormente, se ha observado que es difícil manipular la coenzima Q10 (que se caracteriza por una temperatura muy baja (48°C) de fusión) y es sencilla de fundir durante el procedimiento, siendo muy difícil formularla junto con los otros ingredientes activos, según la invención.

20 Es posible indicar un tipo de "adherencia por índice de fusión" I_{axf} que se define como sigue:

$$I_{axf} = C\% \times T_p\% / P_f$$

en la que C% es la concentración de un ingrediente activo (CoQ10) en la fórmula mencionada anteriormente, $T_p\%$ es la concentración de partículas, cuando su tamaño es inferior a 50 μm y P_f es la temperatura de fusión de la CoQ10.

25 Es evidente que la adherencia por fusión está relacionada directamente con la concentración de la CoQ10 y con la concentración de las partículas cuando tienen un tamaño de partícula inferior a 50 μm al igual que inversamente relacionado con su temperatura de fusión.

Según la presente invención:

$$I_{axf} = 10 \times 19,36 / 48 = 4,03$$

Teniendo en cuenta, como límite aceptable:

30
$$I_{axf} \leq 1 \text{ y } P_f > 40$$

El valor obtenido de 4,03 significa que la probabilidad de adherencia es muy elevada.

35 La fusión (al menos parcial) de la coenzima Q10 es probablemente debida a las elevadas fuerzas necesarias para llevar a cabo el procedimiento de compresión aumentando la temperatura por encima de la temperatura de fusión de la coenzima Q10, al menos en algunas partes de la mezcla. Como consecuencia, la mezcla de polvo se pega en el troquel durante la compresión del comprimido, haciendo que se formule un peso significativo de la mezcla, al igual que el que haya comprimidos con el peso diana, la forma y la composición homogénea correctos.

Se ha intentado solucionar el problema mencionado anteriormente utilizando una técnica de granulación en húmedo, partiendo de mezclas de excipientes que pueden formar una red, en la que se mantiene dispersa la coenzima Q10 y, por lo tanto, se evita una mezcla compacta que no ayudaría.

40 Los excipientes más utilizados son celulosa (diversos tipos), polioles (diversos polímeros), poloxámeros, carbómeros, maltodextrina, Starch 1500® (almidón pregelatinizado), anhídrido de Si, lecitina de soja, polvos de talco, estearato de magnesio, estearilfumarato de sodio, croscarmelosa.

Sin embargo, los resultados obtenidos no fueron completamente satisfactorios, dado que el producto final aún pegado en el troquel, proporcionando los problemas mencionados anteriormente.

45 Según la presente invención, se solucionó el problema con una granulación en húmedo de coenzima Q10 en la que se seleccionaron los excipientes como gel de hidroxipropilmetil celulosa (que tiene propiedades de formación de película), maltodextrina (proporcionando la solubilidad deseada en agua) y Starch 1500® (Starch 1500® es un almidón parcialmente pregelatinizado de maíz como un excipiente farmacéutico que puede combinar varias propiedades en un único producto. Actúa con múltiples funciones, como aglutinante, desintegrante y adyuvante del flujo, además de tener propiedades lubricantes. Se comercializa por Colorcon Europe).

El granulado obtenido según la presente invención se caracteriza por una matriz soluble en agua y gelificada de formación de película, que contiene coenzima Q10 dispersa y atrapada en la red especial formada por los excipientes.

- 5 Después de la invención descrita y de estos excipientes particulares, finalmente fue posible llevar a cabo un procedimiento para la preparación de la composición según la invención que no provoque la fusión de la coenzima Q10 y la adherencia consiguiente de la mezcla de polvo al troquel.

Por lo tanto, se debe hacer notar que, además de los problemas relacionados con la fusión de la CoQ10, el NADH también puede adolecer de una degradación parcial o total a valores ácidos de pH, mientras que el ácido ascórbico tiende a tener un tipo de degradación a valores alcalinos de pH.

- 10 Además, las soluciones (pero también las formas en polvo) de ácido ascórbico podrían reaccionar con serina según una reacción de Maillard, en condiciones determinadas de temperatura elevada.

Según este procedimiento, es posible, por lo tanto, preparar la composición dietética según la presente invención y prensarla formando comprimidos, evitando los problemas causados por la compresión de la coenzima Q10 y su fusión durante la compresión del comprimido.

- 15 El procedimiento se caracteriza por la presencia de coenzima Q10 en cantidades comprendidas entre 30 mg y 100 mg, partiendo de una mezcla de hidroxipropilmetil celulosa en forma de gel.

- 20 Otra posibilidad es mezclar maltodextrina y almidón pregelatinizado en los que se añade subsiguientemente hidroxipropilmetil celulosa granulada que contiene coenzima Q10, conteniendo los comprimidos resultados entre 30 mg y 100 mg de CoQ10, entre 50 mg y 100 mg de ácido ascórbico (vitamina C), entre 20 mg y 80 mg de serina y entre 5 mg y 20 mg de NADH.

Como procedimiento alternativo de fabricación de la mezcla a granel, también es factible preparar una mezcla de maltodextrina y de almidón pregelatinizado en la que se dispersa la coenzima Q10 y se la granula subsiguientemente y se la añade a otra mezcla que comprende ácido ascórbico, NADH y serina.

Ejemplo 1

- 25 Procedimiento para la producción de 1000 comprimidos.

Son necesarias varias etapas:

1.1 Granulación

I- Cribar a través de una malla de 0,8 mm los siguientes componentes:

CoQ10	100 g
Maltodextrina	100 g
Starch 1500®	240 g
Laurilsulfato de sodio	4 g (agente humectante, permite la disgregación)

- 30 II- Mezclar todos los componentes según el punto (I) anterior en un mezclador biconico durante 20 minutos.
 III- Preparar 165 ml de una solución aglutinante que comprende HPMC al 4% (6,60 g).
 IV- Introducir en un mezclador de doble Z (doble sigma) la solución obtenida según el punto (III) anterior y mezclarla con la mezcla obtenida según el punto (II) anterior, durante 10 minutos.
 V- Introducir la masa obtenida según el punto (IV) anterior en una granuladora giratoria en húmedo (IV) con una criba cilíndrica de 3 mm.
 35 VI- Secar el granulado obtenido según el punto (V) anterior en el calentador a 40°C durante 48 horas y hacerlo atravesar una criba oscilante de granulación de 1 mm.

- 40 De esta forma, es posible obtener un compuesto granulado en el que se atrapa CoQ10 en una matriz formada por tres componentes distintos, es decir, HPMC que, gracias a sus características de formación de gel y de formación de película, puede fijar la maltodextrina (soluble en agua) y Starch 1500® (en forma pregelatinizada) al núcleo de CoQ10. Como consecuencia, la CoQ10 no hace contacto directamente con los troqueles, lo que tiene como resultado, al mismo tiempo, un mayor valor de temperatura de fusión y un mayor tamaño de partícula. Entonces, se reduce el valor I_{axf} y, por lo tanto, es posible comprimirla sin provocar su adhesión al troquel.

VII- Cribar a través de una criba de 0,8 mm los siguientes componentes:

ácido ascórbico como ascorbato de sodio:	90 g
NADH	10 g
Citrato de sodio dibásico (regulador del pH):	1,5 g
Citrato de sodio tribásico (regulador del pH):	4,5 g

ES 2 635 763 T3

Croscarmelosa (agente desintegrante):	50 g
Vivapur 102 (celulosa, aglutinante);	270,70 g
Aerosil (SiO ₂ coloidal):	4 g
Polvos de talco:	45 g
Laurilsulfato de sodio:	5 g

VIII- Mezclar todos los componentes obtenidos según la anterior etapa (VII) en un mezclador bicónico durante 20 minutos.

5 Según el procedimiento de la invención, la introducción de ácido ascórbico como sal sódica ejerce una acción de protección contra una posible hidrólisis y contra la acción ácida que podría afectar al NADH. Siempre según la invención, la introducción en la mezcla de un regulador del pH (en forma de citratos) evita la alteración de los valores de pH debida, por ejemplo, a trazas de humedad al igual que permite mantener niveles de pH = 6, evitando, de esta manera, la posible degradación del ácido ascórbico.

10 IX- Se mezcla serina con una porción de estearato de magnesio (2 g) durante 10 minutos, entonces se criba la mezcla a través de una criba de 0,8 mm y se añade a la mezcla obtenida según el anterior punto (VIII), introduciéndola en un mezclador bicónico y mezclándola durante 15 minutos.

De esta manera, se protege la serina contra un contacto directo con el ascorbato de sodio, evitando, de esta manera la reacción de Maillard, teniendo en cuenta que la forma seca de sodio de la vitamina C es menos reactiva.

X- Finalmente, y en el mismo mezclador según la anterior etapa (IX), se añade estearato de magnesio y se mezcla la composición resultante durante 3 minutos.

15 1.2 Comprimido

XI- Se introduce la mezcla obtenida según el anterior punto (X) en una máquina giratoria dotada de troqueles de 19,5 mm × 9 mm con una tenacidad desde 120 hasta 140 N y un peso de 980 mg.

No se observaron adherencias.

20 XII- Se cubren los comprimidos obtenidos según el anterior punto (XI) por medio de una capa sellante formada por Sepifilm (84 g), Kollidon VA 64 (36 g), agua (700 g) hasta que se observa un aumento de peso del 3%.

Tambor de recubrimiento Glatt

Con este tipo de capa, se hace más sencilla la cobertura de la capa entérica. Las condiciones de este sellado son muy estrictas:

con referencia a la temperatura de procesamiento:

25 a- entrada de aire desde 40 °C hasta 44 °C. Salida de aire desde 30 °C hasta 35 °C

b- la velocidad del tambor debe ser muy baja: posición entre 2 y 3

c- la velocidad de alimentación debe ser, como consecuencia, muy baja.

30 Según las anteriores condiciones, es posible, por lo tanto, evitar que se funda la CoQ10 y también evitar la friabilidad de los comprimidos.

Por lo tanto, se adherirá la cubierta entérica, evitando la separación parcial de la capa.

XIII- En los comprimidos obtenidos según el anterior punto (XII), se lleva a cabo el recubrimiento entérico, para proteger el NADH de los ácidos gástricos con un pH ácido.

35 El recubrimiento se lleva a cabo utilizando el mismo tambor de recubrimiento utilizado para la preparación de la capa sellante, en las mismas condiciones utilizadas para dicha capa.

Se utilizan los siguientes componentes:

Eudragit L30 D55	511,78 g
Citrato de trietilo	18,39 g
NaOH 1 N	51,18 g
Agua desionizada	64,85 g
TiO ₂	5,25 g
Polvos de talco	39,53 g

De esta mezcla, en dispersión acuosa, es posible recuperar hasta un 15% en peso de los comprimidos.

REIVINDICACIONES

1. Composición de suplemento dietético formulada en forma de comprimido, que consiste en:

A.

5 - NADH y/o NAD⁺

- coenzima Q10 granulada en húmedo

10 - Vitamina C (ácido ascórbico)

- Serina y/o fosfoserina

B.

15 - compuestos (ingredientes farmacológicamente inactivos) añadidos a la formulación para mejorar las características de la mezcla a granel seleccionados como lactosa, fosfato de calcio dibásico, sacarosa, almidón de maíz, celulosa microcristalina, povidona (polivinilpirrolidona), celulosa modificada, estearato de magnesio y estearato de calcio,

y

C.

- aditivos y excipientes farmacológicamente inactivos seleccionados, como gel de hidroxipropilmetil celulosa, maltodextrina y almidón pregelatinizado de maíz.

20 2. Un suplemento dietético formulado en forma de comprimido según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho componente A consiste en:

• NADH y/o NAD⁺ desde 5 mg hasta 20 mg

25 • Coenzima Q10 desde 50 mg hasta 200 mg

• Vitamina C (ácido ascórbico) desde 50 mg hasta 500 mg

• Serina y/o fosfoserina desde 10 mg hasta 200 mg

como ingredientes activos

30 mientras que dicho componente B consiste en ingredientes farmacológicamente inactivos añadidos a la formulación para mejorar las características de la mezcla a granel y dicho componente C consiste en aditivos y excipientes farmacológicamente inactivos.

35 3. Un suplemento dietético formulado en forma de comprimido según la reivindicación 2, caracterizado porque dicho componente A consiste en:

• NADH y/o NAD⁺ desde 10 mg hasta 15 mg

• Coenzima Q10 desde 100 mg hasta 150 mg

40 • Vitamina C (ácido ascórbico) desde 200 mg hasta 300 mg

• Serina y/o fosfoserina desde 50 mg hasta 100 mg

45 como ingredientes activos además de dicho componente B que consiste en ingredientes farmacológicamente inactivos añadidos a la formulación para mejorar las características de la mezcla a granel y dicho componente C que consiste en aditivos y excipientes farmacológicamente inactivos.

4. El uso de la composición según la reivindicación 1 como suplemento dietético.

5. Una composición según la reivindicación 1, caracterizada porque está asociada/combinada con al menos un fármaco distinto que tiene somnolencia como efecto secundario fundamental.

6. Una composición según la reivindicación 5, caracterizada porque dicho fármaco es un fármaco antihistamínico.

- 5 7. Un procedimiento para la preparación de la composición de la reivindicación 1, en el que dicha composición se formula en forma de comprimido y en el que dicho procedimiento es un procedimiento de compresión de comprimidos en el que todos los ingredientes están bastante secos, en polvo o granulado, que comprende las siguientes etapas: se carga el polvo en el troquel inferior, se comprime el polvo hasta una porosidad entre un 5 y un 20%, después de la descompresión se expulsa el comprimido del troquel, caracterizado porque la coenzima Q10 es granulada en húmedo con al menos uno de los siguientes excipientes: hidroxipropilmetil celulosa en forma de gel, maltodextrina, almidón pregelatinizado.
8. Un procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque la coenzima Q10 es granulada en húmedo con hidroxipropilmetil celulosa en forma de gel.
- 10 9. Un procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque la coenzima Q10 es granulada en húmedo con maltodextrina, almidón pregelatinizado.
10. Un procedimiento según la reivindicación 7, adecuado para la preparación a granel de la composición de la reivindicación 1 para una compresión de comprimidos.