

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 639 567**

51 Int. Cl.:

C07C 41/46 (2006.01)
A61K 8/35 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)
A61K 31/122 (2006.01)
A61P 3/02 (2006.01)
C07C 41/26 (2006.01)
C07C 41/34 (2006.01)
C07C 43/23 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.04.2007 PCT/JP2007/059252**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **08.11.2007 WO07126083**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.04.2007 E 07742687 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.07.2017 EP 2017251**

54 Título: **Método para la estabilización de la coenzima reducida Q10**

30 Prioridad:

28.04.2006 JP 2006126897

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

27.10.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

UEDA, TAKAHIRO;
KITAMURA, SHIRO;
KUBO, HIROSHI y
HOSOE, KAZUNORI

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones :

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

ES 2 639 567 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

Método para la estabilización de la coenzima reducida Q₁₀

Campo técnico

5 La presente invención versa sobre un método de estabilización de la coenzima reducida Q₁₀, y sobre una composición que contiene coenzima reducida Q₁₀ estable contra la oxidación. En comparación con la coenzima oxidada Q₁₀, la coenzima reducida Q₁₀ presenta elevada absorbibilidad oral, y es un compuesto útil como alimento superior, alimento con reivindicaciones de funciones nutricionales, alimento para un uso salúfero especificado, producto nutricional, suplemento nutricional, fármaco para animales, bebida, pienso, alimento para mascotas, cosmético, producto farmacéutico, fármaco terapéutico, fármaco profiláctico y similares.

10 Técnica antecedente

Es sabido que se puede obtener coenzima reducida Q₁₀, por ejemplo, por un método que comprende producir coenzima Q₁₀ mediante un método conocido convencionalmente tal como síntesis, fermentación, extracción a partir de una sustancia que se da en la naturaleza y similares, y concentrar una fracción de coenzima reducida Q₁₀ en eluato de cromatografía y similares (referencia de patente 1). La referencia de patente 1 describe que, en este caso, 15 la coenzima oxidada Q₁₀ contenida en la coenzima reducida Q₁₀ anteriormente mencionada puede ser reducida con un agente reductor general tal como borohidruro de sodio, ditionito de sodio (hidrosulfito sódico) y similares, y concentrada por cromatografía, y que la coenzima reducida Q₁₀ también puede ser obtenida por un método que comprende hacer reaccionar coenzima Q₁₀ existente sumamente pura con el agente reductor anteriormente mencionado.

20 Además, también se dan a conocer métodos de producción para obtener de manera conveniente la coenzima reducida Q₁₀ (por ejemplo, las referencias de patente 2-4).

Sin embargo, la coenzima reducida Q₁₀ es oxidada fácilmente por el oxígeno molecular formando la coenzima oxidada Q₁₀ y, por lo tanto, la estabilización de la coenzima reducida Q₁₀ es un problema importante cuando es procesada formando un alimento, un alimento con reivindicaciones de funciones nutricionales, un alimento para un uso salúfero especificado, un producto nutricional, un suplemento nutricional, un fármaco para animales, una bebida, un pienso, un alimento para mascotas, un cosmético, un producto farmacéutico, un fármaco terapéutico, un fármaco profiláctico y similares, o un material o composición al efecto, o conservada después del procesamiento y similares. La eliminación o el bloqueo completos del oxígeno durante el procesamiento y la conservación anteriormente mencionados son sumamente difíciles, y el oxígeno restante o mezclado en particular durante el calentamiento para el procesamiento y la conservación a largo plazo ejerce un efecto notablemente adverso. La oxidación anteriormente mencionada está directamente relacionada con problemas de calidad, tales como el subproducto de la coenzima oxidada Q₁₀. 30

Según se ha mencionado anteriormente, la estabilización (protección de la oxidación) de la coenzima reducida Q₁₀ es un objeto muy importante. Sin embargo, dado que la coenzima reducida Q₁₀ no está comercialmente disponible hasta la fecha, no se ha emprendido a gran escala el estudio de métodos y composiciones para la retención estable de la coenzima reducida Q₁₀. 35

Como método convencionalmente conocido para retener de manera estable la coenzima reducida Q₁₀, se conoce un método que incluye la adición de un agente reductor. Sin embargo, algunos de los agentes reductores usados al efecto no son adecuados para alimentos ni para agentes farmacéuticos. Por ejemplo, la referencia de patente 5, que da a conocer una composición que, concurrentemente, contiene un agente reductor y un método de producción del mismo, también da a conocer: (1) una composición que comprende coenzima reducida Q₁₀; un agente reductor en una cantidad efectiva para eliminar la oxidación de la coenzima reducida Q₁₀ formando coenzima oxidada Q₁₀; un tensioactivo, aceite vegetal o una mezcla de los mismos en una cantidad efectiva para disolver la coenzima reducida Q₁₀ anteriormente mencionada y el agente reductor anteriormente mencionado; y un disolvente según sea necesario, (2) una composición para su administración oral, preparándose la composición anteriormente mencionada formando una cápsula de gelatina o un comprimido, y (3) un método de preparación de la composición anteriormente mencionada que contiene coenzima reducida Q₁₀ *in situ* usando coenzima oxidada Q₁₀ y un agente reductor. Sin embargo, no se proporciona ninguna descripción detallada relativa a la calidad, al efecto de estabilización y similares de la coenzima reducida Q₁₀ contenida en la composición, y no está claro el nivel previsto de estabilización. 40 45 50

Además, la composición anteriormente mencionada y el método de preparación de la misma son sumamente complicados y complejos, dados los múltiples papeles conferidos a la composición (concretamente, en primer lugar, un papel como un sitio de reacción para reducir la coenzima oxidada Q₁₀ a coenzima reducida Q₁₀, y, en segundo lugar, un papel de retención estable de la coenzima reducida Q₁₀). Además, la composición anteriormente mencionada y un método de preparación de la misma no son enteramente seguros, porque la mezcla de reacción es usada tal cual. En otras palabras, los ácidos ascórbicos que han de usarse como agentes reductores se oxidan, produciendo una cantidad considerable de ácidos deshidroascórbicos, y los ácidos deshidroascórbicos se mezclan con la composición anteriormente mencionada, planteando un problema. Los ácidos deshidroascórbicos y el ácido 55

oxálico producido por la descomposición de los ácidos deshidroascórbicos son sumamente nocivos, a diferencia de los ácidos ascórbicos. Por ejemplo, se han documentado una mayor cantidad de peróxido lípido, una menor cantidad de antioxidantes en el hígado y el riñón y una mayor cantidad de ácido oxálico en el riñón, y se temen efectos secundarios tales como menor resistencia al estrés oxidativo, facilitación de la aparición de litiasis ureteral (referencia no de patente 1) y similares.

Referencia de patente 1: JP-A-10-109933

Referencia de patente 2: WO03/06408

Referencia de patente 3: WO03/06409

Referencia de patente 4: WO03/32967

10 Referencia de patente 5: WO01/52822

Referencia no de patente 1: Nutrition Research, Vol. 13, páginas 667-676, 1993

Divulgación de la invención

Problemas que ha de resolver la invención

15 En vista de lo anterior, la presente invención busca proporcionar un método conveniente y preferible y una composición para retener de manera estable la coenzima reducida Q₁₀ mediante protección contra la oxidación mientras se mantiene una seguridad elevada durante el procesamiento para producir un alimento, un alimento con reivindicaciones de funciones nutricionales, un alimento para un uso salúfero especificado, un producto nutricional, un suplemento nutricional, un fármaco para animales, una bebida, un pienso, un alimento para mascotas, un cosmético, un producto farmacéutico, un fármaco terapéutico, un fármaco profiláctico que contengan coenzima 20 reducida Q₁₀ y similares, o un material o composición al efecto, y/o la conservación después del procesamiento y similares.

Medios de resolución de los problemas

25 Los presentes inventores han realizado intensivos estudios intentando resolver los problemas anteriormente mencionados y han descubierto que la coenzima reducida Q₁₀ puede ser estabilizada por la copresencia de coenzima reducida Q₉ y/o coenzima reducida Q₁₁ —que son análogos de la coenzima reducida Q₁₀— y coenzima reducida Q₁₀.

30 Es decir, han descubierto que la coenzima reducida Q₁₀ puede ser retenida de manera estable protegiendo la coenzima reducida Q₁₀ de la oxidación mediante la copresencia de coenzima reducida Q₉ (de no menos del 1,5% en peso a no más del 99% en peso con respecto a la coenzima reducida Q₁₀) y/o coenzima reducida Q₁₁, incluso cuando no se use un agente reductor como componente necesario para ser añadido, lo que resultó en la consecución de la presente invención.

En consecuencia, la presente invención proporciona lo siguiente.

[1] Un método para la estabilización de la coenzima reducida Q₁₀ que comprende la consecución de la copresencia de la coenzima reducida Q₁₀ y lo siguiente (a) y/o (b):

35 (a) de no menos del 1,5% en peso a no más del 99% en peso de coenzima reducida Q₉ con respecto a la coenzima reducida Q₁₀, y/o

(b) coenzima reducida Q₁₁.

[2] El método de [1] en el que las susodichas (a) coenzima reducida Q₉ y (b) coenzima reducida Q₁₁ son preparadas y añadidas por separado.

40 [3] El método de [1] en el que la copresencia se logra reduciendo la coenzima oxidada Q₁₀, que comprende coenzima oxidada Q₉ y/o coenzima oxidada Q₁₁.

[4] El método de uno cualquiera de [1] a [3] en el que la copresencia se logra en una atmósfera de desoxigenación.

[5] Una composición que contiene coenzima reducida Q₁₀ que comprende lo siguiente (a) y/o (b) en combinación con la coenzima reducida Q₁₀:

45 (a) de no menos del 1,5% en peso a no más del 99% en peso de coenzima reducida Q₉ con respecto a la coenzima reducida Q₁₀, y/o

(b) coenzima reducida Q₁₁.

[6] La composición de [5] en la que la coenzima reducida Q₁₀ es un cristal.

[7] La composición de [5] en la que la coenzima reducida Q₁₀ está disuelta o suspendida en un disolvente.

[8] La composición de [5] en el que la coenzima reducida Q₁₀ es una masa fundida.

5 [9] La composición de [5] que es una forma administrable a un mamífero y comprende coenzima reducida Q₁₀ como ingrediente activo.

[10] La composición de [5] que comprende al menos un tipo seleccionado del grupo constituido por un excipiente, un disgregante, un lubricante, un aglutinante, un antioxidante, un colorante, un anticoagulante, un promotor de la absorción, un solubilizante para el ingrediente activo, un estabilizante y un ingrediente activo distinto de la coenzima reducida Q₁₀.

10 [11] La composición de [10] que es una cápsula.

[12] La composición de [11] en la que la cápsula es una microcápsula, una cápsula blanda o una cápsula dura.

[13] Un método para producir una composición que contiene coenzima reducida Q₁₀ que comprende lo siguiente (a) y/o (b) en combinación con la coenzima reducida Q₁₀:

15 (a) de no menos del 1,5% en peso a no más del 99% en peso de coenzima reducida Q₉ con respecto a la coenzima reducida Q₁₀, y/o

(b) coenzima reducida Q₁₁,

método que comprende:

(i) preparar y añadir por separado (a) y/o (b), o

20 (ii) reducir coenzima oxidada Q₁₀, que contiene coenzima oxidada Q₁₁ y/o coenzima oxidada Q₉, estando presente dicha coenzima oxidada Q₉ en no menos del 0,6% en peso con respecto a la coenzima oxidada Q₁₀.

Efecto de la invención

25 Según la presente invención, se puede proporcionar un método de estabilización de la coenzima reducida Q₁₀ por la mera copresencia de un análogo de la coenzima reducida Q₁₀ incluso cuando no se usen múltiples componentes, en particular un agente reductor, como componentes necesarios para proteger la coenzima reducida Q₁₀ de la oxidación. Por lo tanto, puede proporcionarse coenzima reducida Q₁₀ muy segura que está libre de sustancias nocivas tales como el ácido deshidroascórbico, el ácido oxálico y similares, producidas cuando se usan ácido ascórbico y similares como agente reductor.

30 Además, la coenzima reducida Q₉ y la coenzima reducida Q₁₁ presentan el mismo efecto en el cuerpo que la coenzima reducida Q₁₀. Por lo tanto, cuando se ingieren la coenzima reducida Q₉ y la coenzima reducida Q₁₁ contenidas en la coenzima reducida Q₁₀, no se impide el efecto de la coenzima reducida Q₁₀ y puede presentar un efecto mayor de la coenzima Q que el de una composición que contenga únicamente coenzima reducida Q₁₀ y similares. Además, dado que la absorbibilidad de la coenzima reducida Q₉ en el cuerpo es mayor que la de la coenzima reducida Q₁₀, una composición que contenga coenzima reducida Q₉ y coenzima reducida Q₁₀ en combinación presenta mayor absorbibilidad en términos de la cantidad total de coenzima Q.

Breve descripción de los dibujos

(Fig. 1) La Fig. 1 muestra los resultados de la medición de la concentración de la coenzima Q total en cada plasma de la rata a la que se administra coenzima reducida Q₉ y de la rata a la que se administra coenzima reducida Q₁₀.

40 (Fig. 2) La Fig. 2 muestra los resultados de la medición de la concentración de la coenzima Q total en cada plasma de la rata a la que se administra coenzima reducida Q₁₀ y de la rata a la que se administra una mezcla de coenzima reducida Q₁₀ y coenzima reducida Q₁₁.

Mejor modo de implementación de la invención

45 En lo que sigue se explica con detalle la presente invención. En la presente memoria, cuando es expresada simplemente como coenzima Q₁₀, incluye una forma oxidada, una forma reducida y una mezcla de las mismas cuando ambas están presentes.

En la presente invención, la coenzima reducida Q₁₀ puede contener coenzima oxidada Q₁₀. Cuando también hay presente coenzima oxidada Q₁₀, la proporción entre la coenzima reducida Q₁₀ en la cantidad total de coenzima Q₁₀ (la cantidad total de coenzima reducida Q₁₀) y la coenzima oxidada Q₁₀ no está limitada en particular. Es, por ejemplo, no menor del 20% en peso, normalmente no menor del 40% en peso, preferentemente no menor del 60%

en peso, más preferentemente no menor del 80% en peso, particularmente no menor del 90% en peso, especialmente no menor del 96% en peso. Aunque el límite superior no está limitado en particular, es el 100% en peso, normalmente no más del 99,9% en peso.

5 La coenzima reducida Q₁₀ puede ser obtenida mediante diversos métodos mencionados anteriormente y, por ejemplo, puede obtenerse eficazmente una coenzima reducida Q₁₀ que tiene una proporción elevada de coenzima reducida Q₁₀ con respecto a la cantidad total de coenzima Q₁₀ obtenida por el método descrito en el documento WO03/06408.

10 El método de estabilización de la coenzima reducida Q₁₀ de la presente invención (que en lo sucesivo también ha de denominarse método de estabilización de la presente invención) es un método caracterizado por la copresencia (a) de no menos del 1,5% en peso a no más del 99% en peso de coenzima reducida Q₉ con respecto a la coenzima reducida Q₁₀, y/o (b) coenzima reducida Q₁₁, lo que suprime la oxidación de la coenzima reducida Q₁₀ transformándose en coenzima oxidada Q₁₀ por el oxígeno molecular, y retiene de manera estable la coenzima reducida Q₁₀.

15 Aunque la cantidad de coenzima reducida Q₁₁ contenida en la coenzima reducida Q₁₀ no está limitada en particular, la cantidad de la coenzima reducida Q₉ no es inferior al 1,5% en peso, preferentemente no inferior a aproximadamente el 2% en peso, en particular, preferentemente, no inferior a aproximadamente el 3% en peso, y no superior al 99% en peso, preferentemente no superior a aproximadamente el 90% en peso, más preferentemente no superior a aproximadamente el 80% en peso, en particular, preferentemente, no superior a aproximadamente el 70% en peso, más preferentemente no superior a aproximadamente el 60% en peso, siendo sumamente preferente que
20 no sea superior a aproximadamente el 50% en peso, especialmente no superior a aproximadamente el 40% en peso con respecto a la coenzima reducida Q₁₀.

Generalmente, la cantidad de coenzima reducida Q₁₁ no es inferior a aproximadamente el 0,1% en peso, preferentemente no inferior a aproximadamente el 1% en peso con respecto a la coenzima reducida Q₁₀.

25 Aunque el límite superior de la coenzima reducida Q₁₁ contenida en la coenzima reducida Q₁₀ no está limitado en particular, generalmente no es superior a aproximadamente el 99% en peso, preferentemente no superior a aproximadamente el 90% en peso, más preferentemente no superior a aproximadamente el 80% en peso, en particular, preferentemente, no superior a aproximadamente el 70% en peso, más preferentemente no superior a aproximadamente el 60% en peso, siendo sumamente preferente que no sea superior a aproximadamente el 50% en peso, especialmente no superior a aproximadamente el 40% en peso. No hace falta decir que en la coenzima
30 reducida Q₁₀ puede haber contenidas tanto coenzima reducida Q₉ como coenzima reducida Q₁₁.

35 En el método de estabilización de la presente invención, pueden prepararse por separado los anteriormente mencionados (a) y/o (b). Por ejemplo, la preparación separada puede ser una preparación por extracción y una purificación a partir de una sustancia que se da en la naturaleza, la reducción de la coenzima oxidada Q₉ y la coenzima oxidada Q₁₁ según el método anteriormente mencionado descrito en el documento WO 03/06408, o una reacción de acoplamiento de la cadena lateral de isoprenilo con 2-metil-5,6-dimetoxi-1,4-benzohidroquinona y similares. La coenzima reducida Q₁₀ también puede ser estabilizada añadiendo coenzima reducida Q₉ y/o coenzima reducida Q₁₁, obtenidas por tal preparación, a la coenzima reducida Q₁₀.

40 El método de estabilización de la presente invención también incluye la copresencia de coenzima reducida Q₁₀ y (a) y/o (b) mediante la reducción de la coenzima oxidada Q₁₀ que contiene coenzima oxidada Q₉ y/o coenzima oxidada Q₁₁.

El método de reducción de la coenzima oxidada Q₁₀ que contiene coenzima oxidada Q₉ y/o coenzima oxidada Q₁₁ puede ser llevado a cabo según el método descrito en el documento WO03/06408 y similares.

45 La composición de la presente invención que contiene coenzima reducida Q₁₀ (que en lo sucesivo también ha de denominarse composición de la presente invención) es una composición caracterizada por la copresencia (a) de no menos del 1,5% en peso a no más del 99% en peso de coenzima reducida Q₉ con respecto a la coenzima reducida Q₁₀, y/o (b) coenzima reducida Q₁₁.

Las cantidades preferibles de coenzima reducida Q₉ y/o coenzima reducida Q₁₁ que han de estar contenidas en la coenzima reducida Q₁₀ son según se ha mencionado anteriormente.

50 La composición de la presente invención puede ser obtenida añadiendo por separado a la coenzima reducida Q₁₀ coenzima reducida Q₉ y/o coenzima reducida Q₁₁ preparadas, o reduciendo la coenzima oxidada Q₁₀ que contiene coenzima oxidada Q₉ y/o coenzima oxidada Q₁₁.

55 El método de producción de la composición de la presente invención que contiene coenzima reducida Q₁₀ (que en lo sucesivo también ha de denominarse método de producción de la presente invención) es un método de producción de una composición que contiene coenzima reducida Q₁₀ que comprende los anteriormente mencionados (a) y/o (b) en combinación que incluye preparar y añadir por separado (a) y/o (b).

El método de producción de coenzima reducida Q₁₀ que contiene coenzima reducida Q₉ y/o coenzima reducida Q₁₁ no está limitado en particular. La etapa de preparar y añadir por separado (a) y/o (b) es una etapa para añadir (a) y/o (b) preparados por separado según se ha mencionado anteriormente, y la preparación y la adición se llevan a cabo mediante un método conocido por sí mismo.

- 5 El método de producción de la presente invención incluye una etapa de reducción de una coenzima oxidada Q₁₀ que contiene coenzima oxidada Q₉ (no menos del 0,6% en peso con respecto a la coenzima oxidada Q₁₀) y/o coenzima oxidada Q₁₁. Mediante esta etapa puede obtenerse finalmente una composición que contiene coenzima reducida Q₁₀ que contiene (a) y/o (b) en combinación.

- 10 No hace falta decir que el método (la etapa) de reducción de la coenzima oxidada Q₁₀ que contiene coenzima oxidada Q₉ y/o coenzima oxidada Q₁₁, y el método (la etapa) de añadir coenzima reducida Q₉ y/o coenzima reducida Q₁₁ preparadas por separado pueden ser empleados en combinación.

- 15 La forma de la composición que contiene coenzima reducida Q₁₀ que contiene coenzima reducida Q₉ y/o coenzima reducida Q₁₁ en combinación de la presente invención no está limitada en particular, y puede ser un cristal; estar disuelta o suspendida en un disolvente; ser una masa fundida mantenida a no menos del punto de fusión; o estar en una forma para su administración a mamíferos, tales como un agente para su administración oral, un preparado externo y similares.

- 20 En la presente invención, la forma de contacto entre la coenzima reducida Q₁₀ y la coenzima reducida Q₉ y/o la coenzima reducida Q₁₁ es está limitada en particular y, por ejemplo, la coenzima reducida Q₁₀ y la coenzima reducida Q₉ y/o la coenzima reducida Q₁₁ pueden estar presentes como cristales, o disueltas y/o suspendidas en cualquier disolvente. No hace falta decir que la coenzima reducida Q₉ y/o la coenzima reducida Q₁₁ pueden estar disueltas en una solución fundida de coenzima reducida Q₁₀.

- 25 En cuanto al disolvente utilizable en la presente invención, no está limitado en particular, y pueden usarse hidrocarburos, ésteres de ácidos grasos, éteres, alcoholes, ácidos grasos, cetonas, compuestos de nitrógeno (incluyendo nitrilos y amidas), compuestos de azufre, grasas y aceites, agua y similares. Estos disolventes pueden ser una mezcla de dos o más tipos de disolventes cualquiera.

Aunque los hidrocarburos no están limitados en particular, pueden enumerarse, por ejemplo, hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos halogenados y similares. En particular, son preferibles los hidrocarburos alifáticos y los hidrocarburos aromáticos, y son especialmente preferibles los hidrocarburos alifáticos.

- 30 Los hidrocarburos alifáticos pueden ser cíclicos o no cíclicos, saturados o insaturados, y no están limitados en particular. En general, se usan preferentemente los saturados.

Normalmente, preferentemente se usa un hidrocarburo alifático que tiene de 3 a 20 átomos de carbono, particularmente de 5 a 12 átomos de carbono, especialmente de 5 a 8 átomos de carbono.

- 35 Ejemplos específicos incluyen propano, butano, isobutano, pentano, 2-metilbutano, hexano, 2-metilpentano, 2,2-dimetilbutano, 2,3-dimetilbutano, heptano, un isómero de heptano (por ejemplo, 2-metilhexano, 3-metilhexano, 2,3-dimetilpentano, 2,4-dimetilpentano), octano, 2,2,3-trimetilpentano, isooctano, nonano, 2,2,5-trimetilhexano, decano, dodecano, 2-penteno, 1-hexeno, 1-hepteno, 1-octeno, 1-noneno, 1-deceno, ciclopentano, metilciclopentano, ciclohexano, metilciclohexano, etilciclohexano, p-mentano, ciclohexeno y similares.

- 40 De estos, son preferibles pentano, 2-metilbutano, hexano, 2-metilpentano, 2,2-dimetilbutano, 2,3-dimetilbutano, heptano, un isómero de heptano (por ejemplo, 2-metilhexano, 3-metilhexano, 2,3-dimetilpentano, 2,4-dimetilpentano), octano, 2,2,3-trimetilpentano, isooctano, nonano, 2,2,5-trimetilhexano, decano, dodecano, ciclopentano, metilciclopentano, ciclohexano, metilciclohexano, etilciclohexano, p-mentano y similares, y, en particular, son preferibles pentano, 2-metilbutano, hexano, 2-metilpentano, 2,2-dimetilbutano, 2,3-dimetilbutano, heptano, un isómero de heptano (por ejemplo, 2-metilhexano, 3-metilhexano, 2,3-dimetilpentano, 2,4-dimetilpentano), octano, 2,2,3-trimetilpentano, isooctano, ciclopentano, metilciclopentano, ciclohexano, metilciclohexano, etilciclohexano y similares.

En general, se usan preferentemente heptanos, por no mencionar el heptano, un análogo de heptano, tal como el metilciclohexano, que tiene 7 átomos de carbono, y similares, y una mezcla de dos o más de ellos.

- 50 En general, se usan preferentemente pentanos, que tienen 5 átomos de carbono (por ejemplo, pentano etc.), hexanos, que tienen 6 átomos de carbono (por ejemplo, hexano, ciclohexano etc.), heptanos, que tienen 7 átomos de carbono (por ejemplo, heptano, metilciclohexano, etc.) y similares. Los heptanos (por ejemplo, heptano, metilciclohexano, etc.) son los más preferibles y el heptano es especialmente preferible.

Aunque los hidrocarburos aromáticos no están limitados en particular, normalmente se usan preferentemente hidrocarburos aromáticos que tienen de 6 a 20 átomos de carbono, particularmente de 6 a 12 átomos de carbono, especialmente de 7 a 10 átomos de carbono.

Ejemplos específicos incluyen benceno, tolueno, xileno, o-xileno, m-xileno, p-xileno, etilbenceno, cumeno, mesitileno, tetralina, butilbenceno, p-cimeno, ciclohexilbenceno, dietilbenceno, pentilbenceno, dipentilbenceno, dodecilbenceno, estireno y similares.

5 De estos, son preferibles tolueno, xileno, o-xileno, m-xileno, p-xileno, etilbenceno, cumeno, mesitileno, tetralina, butilbenceno, p-cimeno, ciclohexilbenceno, dietilbenceno, pentilbenceno y similares, y, en particular, tolueno, xileno, o-xileno, m-xileno, p-xileno, cumeno, tetralina y similares. Cumeno es el más preferible.

Los hidrocarburos halogenados pueden ser cíclicos o no cíclicos, saturados o insaturados, y no están limitados en particular. En general, se usan preferentemente los no cíclicos.

10 Generalmente, son preferibles los hidrocarburos clorados y los hidrocarburos fluorados, y son particularmente preferibles los hidrocarburos clorados.

Preferentemente, se usan hidrocarburos halogenados que tengan de 1 a 6 átomos de carbono, particularmente de 1 a 4 átomos de carbono, especialmente 1 o 2 átomos de carbono.

15 Ejemplos específicos incluyen diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,1-dicloroetano, 1,2-dicloroetano, 1,1,1-tricloroetano, 1,1,2-tricloroetano, 1,1,1,2-tetracloroetano, 1,1,2,2-tetracloroetano, pentacloroetano, hexacloroetano, 1,1-dicloroetileno, 1,2-dicloroetileno, tricloroetileno, tetracloroetileno, 1,2-dicloropropano, 1,2,3-tricloropropano, clorobenceno, 1,1,1,2-tetrafluoroetano y similares.

20 De estos, son preferibles diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,1-dicloroetano, 1,2-dicloroetano, 1,1,1-tricloroetano, 1,1,2-tricloroetano, 1,1-dicloroetileno, 1,2-dicloroetileno, tricloroetileno, clorobenceno, 1,1,1,2-tetrafluoroetano y similares, preferentemente, en particular, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetileno, tricloroetileno, clorobenceno, 1,1,1,2-tetrafluoroetano y similares.

Aunque los ésteres de ácidos grasos no están limitados en particular, pueden usarse, por ejemplo, éster de ácido propiónico, éster de ácido acético, éster de ácido fórmico y similares.

En particular, son preferibles el éster de ácido acético y el éster de ácido fórmico, y es particularmente preferible el éster de ácido acético.

25 Aunque el grupo éster no está limitado en particular, en general, se usa preferentemente un éster de alquilo o un éster el aralquilo que tenga de 1 a 8 átomos de carbono, preferentemente éster de aralquilo que tenga de 1 a 6 átomos de carbono, más preferentemente éster de aralquilo que tenga de 1 a 4 átomos de carbono.

Ejemplos específicos de éster de ácido propiónico incluyen propionato metílico, propionato etílico, propionato butílico y propionato isopentílico.

30 Ejemplos específicos de éster de ácido acético incluyen acetato metílico, acetato etílico, acetato propílico, acetato isopropílico, acetato butílico, acetato isobutílico, acetato sec-butílico, acetato pentílico, acetato isopentílico, acetato sec-hexílico, acetato ciclohexílico, acetato bencílico y similares.

35 De estos, son preferibles acetato metílico, acetato etílico, acetato propílico, acetato isopropílico, acetato butílico, acetato isobutílico, acetato sec-butílico, acetato pentílico, acetato isopentílico, acetato sec-hexílico, acetato ciclohexílico y similares. Son más preferibles acetato metílico, acetato etílico, acetato propílico, acetato isopropílico, acetato butílico, acetato isobutílico y similares, y es particularmente preferible el acetato etílico.

Ejemplos de éster de ácido fórmico incluyen formiato metílico, formiato etílico, formiato propílico, formiato isopropílico, formiato butílico, formiato isobutílico, formiato sec-butílico, formiato pentílico y similares.

40 De estos, son preferibles formiato metílico, formiato etílico, formiato propílico, formiato butílico, formiato isobutílico, formiato pentílico y similares. El formiato etílico es más preferible.

Los éteres pueden ser cíclicos o no cíclicos, saturados o insaturados, y no están limitados en particular. En general, se usan preferentemente los saturados.

Normalmente, preferentemente se usa un éter que tenga de 3 a 20 átomos de carbono, particularmente éter que tenga de 4 a 12 átomos de carbono, especialmente éter que tenga de 4 a 8 átomos de carbono.

45 Ejemplos específicos incluyen éter dietílico, éter metil terc-butílico, éter dipropílico, éter diisopropílico, éter dibutílico, éter dihexílico, éter vinil-etílico, éter vinil-butílico, anisol, fenetol, éter fenil-butílico, metoxitolueno, dioxano, furano, 2-metilfurano, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, éter dimetílico de etilenglicol, éter dietílico de etilenglicol, éter dibutílico de etilenglicol, éter monometílico de etilenglicol, éter monoetílico de etilenglicol, éter dibutílico de etilenglicol y similares.

50 De estos, son preferibles éter dietílico, éter metil terc-butílico, éter dipropílico, éter diisopropílico, éter dibutílico, éter dihexílico, anisol, fenetol, éter fenil-butílico, metoxitolueno, dioxano, 2-metilfurano, tetrahidrofurano, tetrahidropirano,

éter dimetílico de etilenglicol, éter dietílico de etilenglicol, éter dibutílico de etilenglicol, éter monometílico de etilenglicol, éter monoetílico de etilenglicol y similares, y, en particular, son preferibles éter dietílico, éter metil terc-butílico, anisol, dioxano, tetrahidrofurano, éter monometílico de etilenglicol, éter monoetílico de etilenglicol y similares.

- 5 Los más preferibles son éter dietílico, éter metil terc-butílico, anisol, dioxano, tetrahidrofurano y similares, y son particularmente preferibles el dioxano y el tetrahidrofurano.

Los nitrilos pueden ser cíclicos y no cíclicos, saturados o insaturados, y no están limitados en particular. En general, preferiblemente se usan los saturados.

- 10 Normalmente, preferentemente se usa un nitrilo que tenga de 2 a 20 átomos de carbono, particularmente nitrilo que tenga de 2 a 12 átomos de carbono, especialmente nitrilo que tenga de 2 a 8 átomos de carbono.

15 Ejemplos específicos incluyen acetonitrilo, propionitrilo, malonitrilo, butironitrilo, isobutironitrilo, succinonitrilo, valerionitrilo, glutaronitrilo, hexanonitrilo, cianuro heptílico, cianuro octílico, undecanonitrilo, dodecanonitrilo, tridecanonitrilo, pentadecanonitrilo, estearonitrilo, cloroacetoneitrilo, bromoacetoneitrilo, cloropropionitrilo, bromopropionitrilo, metoxiacetonitrilo, cianoacetato metílico, cianoacetato etílico, tolunitrilo, benzonitrilo, clorobenzonitrilo, bromobenzonitrilo, ácido cianobenzoico, nitrobenzonitrilo, anisonitrilo, ftalonitrilo, bromotolunitrilo, cianobenzoato metílico, metoxibenzonitrilo, acetilbenzonitrilo, naftonitrilo, bifenilcarbonitrilo, fenilpropionitrilo, fenilbutironitrilo, metilfenilacetoneitrilo, difenilacetoneitrilo, naftilacetoneitrilo, nitrofenilacetoneitrilo, cianuro clorobencílico, ciclopropancarbonitrilo, ciclohexancarbonitrilo, cicloheptancarbonitrilo, fenilciclohexancarbonitrilo, toliiciclohexancarbonitrilo y similares.

- 20 Los alcoholes pueden ser cíclicos o no cíclicos, saturados o insaturados, y no están limitados en particular. En general, se usan preferentemente los saturados.

25 Normalmente, se usa preferentemente un alcohol que tenga de 1 a 20 átomos de carbono, particularmente alcohol que tenga de 1 a 12 átomos de carbono, especialmente alcohol que tenga de 1 a 6 átomos de carbono, particularmente alcohol monovalente que tenga de 1 a 5 átomos de carbono, alcohol divalente que tenga de 2 a 5 átomos de carbono o alcohol trivalente que tenga 3 átomos de carbono.

30 Ejemplos específicos de estos alcoholes incluyen metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol, alcohol isobutílico, alcohol terc-butílico, 1-pentanol, 2-pentanol, 3-pentanol, 2-metil-1-butanol, alcohol isopentílico, alcohol terc-pentílico, 3-metil-2-butanol, alcohol neopentílico, 1-hexanol, 2-metil-1-pentanol, 4-metil-2-pentanol, 2-etil-1-butanol, 1-heptanol, 2-heptanol, 3-heptanol, 1-octanol, 2-octanol, 2-etil-1-hexanol, 1-nonanol, 1-decanol, 1-undecanol, 1-dodecanol, alcohol alílico, alcohol propargílico, alcohol bencílico, ciclohexanol, 1-metilciclohexanol, 2-metilciclohexanol, 3-metilciclohexanol, 4-metilciclohexanol, 2-metoxietanol, 2-etoxietanol, 2-(metoximetoxi)etanol, 2-isoproxi etanol, 2-butoxi etanol, 2-(isopentiloxi)etanol, 2-(hexiloxi)etanol, alcohol furfúrico, diéter monometílico de etilenglicol, diéter monoetílico de etilenglicol, éter monobutílico de dietilenglicol, triéter monometílico de etilenglicol, 1-metoxi-2-propanol, 1-etoxi-2-propanol, éter monometílico de dipropilenglicol, éter monoetílico de dipropilenglicol, éter monometílico de tripropilenglicol, 1,2-etanodiol, 1,2-propanodiol, 1,3-propanodiol, 1,2-butanodiol, 1,3-butanodiol, 1,4-butanodiol, 2,3-butanodiol, 1,5-pentanodiol, 2-buteno-1,4-diol, 2-metil-2,4-pentanodiol, 2-etil-1,3-hexanodiol, dietilenglicol, trietilenglicol, tetraetilenglicol, polietilenglicol, dipropilenglicol, polipropilenglicol, glicerol y similares.

35 Ejemplos preferibles de alcohol monovalente incluyen metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol, alcohol isobutílico, alcohol terc-butílico, 1-pentanol, 2-pentanol, 3-pentanol, 2-metil-1-butanol, alcohol isopentílico, alcohol terc-pentílico, 3-metil-2-butanol, alcohol neopentílico, 1-hexanol, 2-metil-1-pentanol, 4-metil-2-pentanol, 2-etil-1-butanol, ciclohexanol y similares, y son particularmente preferibles metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol, alcohol isobutílico, alcohol terc-butílico, 1-pentanol, 2-pentanol, 3-pentanol, 2-metil-1-butanol, alcohol isopentílico, alcohol terc-pentílico, 3-metil-2-butanol, alcohol neopentílico y similares.

- 40 Los más preferibles son metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol, alcohol isobutílico, 2-metil-1-butanol, alcohol isopentílico y similares, siendo particularmente preferibles metanol, etanol, 1-propanol and 2-propanol, y es especialmente preferible el etanol.

45 Como alcohol divalente, son preferibles 1,2-etanodiol, 1,2-propanodiol, 1,3-propanodiol, 2-buteno-1,4-diol, 2-metil-2,4-pentanodiol, 2-etil-1,3-hexanodiol, dietilenglicol, trietilenglicol, tetraetilenglicol, polietilenglicol, dipropilenglicol, polipropilenglicol y similares, y los más preferibles son el 1,2-propanodiol y el polietilenglicol. Como alcohol trivalente, es preferible el glicerol.

50 Las cetonas no están limitadas en particular, y es generalmente preferible una cetona que tenga de 3 a 6 átomos de

carbono.

Ejemplos específicos incluyen acetona, metiletilcetona, metilbutilcetona, metilisobutilcetona y similares, y, en particular, son preferibles la acetona y la metiletilcetona, y es particularmente preferible la acetona.

- 5 Ejemplos de compuestos de nitrógeno incluyen nitrometano, acetonitrilo, trietilamina, piridina, formamida, N-metilformamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona y similares, y es particularmente preferible el acetonitrilo.

Ejemplos de compuestos de azufre incluyen dimetil sulfóxido, sulfolano y similares. Es preferible el dimetil sulfóxido.

Ejemplos de ácidos grasos incluyen ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolénico y similares. Son preferibles el ácido fórmico y el ácido acético, y es más preferible el ácido acético.

- 10 Las grasas y los aceites no están limitados en particular, y pueden ser grasas y aceites naturales procedentes de plantas y animales, grasas y aceites sintéticos o grasas y aceites procesados.

- 15 Ejemplos de aceite vegetal incluyen aceite de oliva, aceite de coco, aceite de palma, aceite de nuez de palma, aceite de linaza, aceite de camelia, aceite de germen de arroz integral, aceite de canola, aceite de arroz, aceite de cacahuete, 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 miraguano, aceite de onagra, manteca de karité, manteca de shorea, manteca de cacao, aceite de ajonjolí, aceite de cártamo y similares, y ejemplos de grasas y aceites animales incluyen manteca de cerdo, grasa láctea, aceite de pescado, sebo de vaca y similares. También se incluyen, además, grasas y aceites obtenidos procesándolos mediante fraccionamiento, hidrogenación, transesterificación (por ejemplo, aceite hidrogenado) y similares. No hace falta decir que también pueden usarse triglicéridos de cadena media (MCT), glicéridos parciales de ácidos grasos, fosfolípidos y similares.

- 20 Ejemplos de triglicéridos de cadena media incluyen triglicéridos en los que el ácido graso tiene de 6 a 12 átomos de carbono, preferentemente de 8 a 12 átomos de carbono, y ejemplos de glicéridos parciales de ácidos grasos incluyen monoglicéridos y diglicéridos en los que el ácido graso tiene de 6 a 18 átomos de carbono, preferentemente de 6 a 12 átomos de carbono.

- 25 De las grasas y los aceites mencionados anteriormente, son preferibles las grasas y los aceites vegetales, las grasas y los aceites sintéticos y las grasas y los aceites procesados por los aspectos de facilidad de manipulación, olor y similares.

Preferentemente, las grasas y los aceites son seleccionados en consideración del precio de las grasas y los aceites, de la estabilidad de la coenzima reducida Q₁₀, de la solubilidad de la coenzima Q₁₀ y similares.

- 30 Por ejemplo, son preferibles aceite de oliva, aceite de coco, aceite de palma, aceite de nuez de palma, aceite de canola, aceite de arroz, aceite de soja, aceite de semilla de algodón, MCT y similares, siendo particularmente preferibles el aceite de oliva, el aceite de arroz, el aceite de soja, el aceite de canola, los MCT y similares.

Por el aspecto de la solubilidad de la coenzima Q₁₀, pueden usarse preferentemente los MCT.

- 35 Cuando la composición de la presente invención es usada como alimento o agente farmacéutico, se usan preferentemente, de entre los disolventes anteriormente mencionados, el etanol, el agua y grasas y aceites utilizables para alimentos o agentes farmacéuticos. La composición de la presente invención puede contener otros materiales apropiados, además del disolvente anteriormente mencionado. Es decir, pueden contenerse excipientes, disgregantes, lubricantes, aglutinantes, antioxidantes, colorantes, anticoagulantes, promotores de la absorción, solubilizantes para el ingrediente activo, estabilizantes o ingredientes activos distintos de la coenzima reducida Q₁₀.

- 40 Aunque el excipiente anteriormente mencionado no está limitado en particular, pueden usarse, por ejemplo, sacarosa, lactosa, glucosa, fécula de maíz, manitol, celulosa cristalina, fosfato cálcico, sulfato cálcico y similares.

Aunque el disgregante anteriormente mencionado no está limitado en particular, pueden usarse, por ejemplo, fécula, agar, citrato cálcico, carbonato cálcico, carbonato ácido de sodio, dextrina, celulosa cristalina, carboximetilcelulosa, tragacanto y similares.

- 45 Aunque el lubricante anteriormente mencionado no está limitado en particular, pueden usarse, por ejemplo, talco, estearato de magnesio, polietilenglicol, sílice, aceite vegetal hidrogenado y similares.

Aunque el aglutinante anteriormente mencionado no está limitado en particular, pueden usarse, por ejemplo, etilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, tragacanto, goma laca, gelatina, goma arábiga, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, ácido poliacrílico, ácido polimetacrílico, sorbitol y similares.

- 50 Aunque el antioxidante anteriormente mencionado no está limitado en particular, pueden usarse, por ejemplo, ácido ascórbico, tocoferol, vitamina A, β-caroteno, sulfito ácido de sodio, tiosulfato de sodio, pirrosulfito de sodio, ácido cítrico y similares.

Aunque el colorante anteriormente mencionado no está limitado en particular, pueden usarse, por ejemplo, aquellos cuya adición se permite a productos farmacéuticos y alimentos y similares.

Aunque el anticoagulante anteriormente mencionado no está limitado en particular, pueden usarse, por ejemplo, ácido esteárico, talco, ácido silícico anhidro suave, dióxido de silicio con contenido de agua y similares.

- 5 Aunque el promotor de la absorción anteriormente mencionado no está limitado en particular, pueden usarse, por ejemplo, alcoholes superiores, ácidos grasos superiores, ésteres de ácidos grasos de sacarosa, tensioactivos tales como ésteres de ácidos grasos de sorbitano, ésteres de ácidos grasos de sorbitano polioxietileno y similares.

Aunque el solubilizante para el ingrediente activo anteriormente mencionado no está limitado en particular, pueden mencionarse, por ejemplo, ácidos orgánicos tales como ácido fumárico, ácido succínico, ácido málico y similares.

- 10 Aunque el estabilizante anteriormente mencionado no está limitado en particular, pueden mencionarse, por ejemplo, ácido benzoico, benzoato sódico, parahidroxibenzoato etílico y similares.

El ingrediente activo distinto de la coenzima Q₁₀ anteriormente mencionada es, por ejemplo, un aminoácido, una vitamina, un mineral, un polifenol, un ácido orgánico, sacáridos, un péptido, una proteína y similares.

- 15 Aunque la cantidad de coenzima reducida Q₁₀ contenida en la composición de la presente invención no está limitada en particular, el peso de la coenzima reducida Q₁₀ contenida en toda la composición es generalmente no inferior a aproximadamente el 0,01% en peso, preferiblemente no inferior a aproximadamente el 0,1% en peso, más preferiblemente no inferior a aproximadamente el 1% en peso, preferentemente en particular no inferior a aproximadamente el 2% en peso, más preferentemente no inferior a aproximadamente el 3% en peso.

- 20 Aunque el límite superior no está limitado en particular, generalmente no es superior a aproximadamente el 70%, preferiblemente no superior a aproximadamente el 60% en peso, más preferiblemente no superior a aproximadamente el 50% en peso en consideración de la viscosidad de la composición y similares.

Cuando se pone en práctica la presente invención, la temperatura no está limitada en particular. Para presentar el efecto de estabilización de la coenzima reducida Q₁₀ al máximo, normalmente no es superior a 50°C, preferentemente no superior a 40°C, más preferentemente no superior a 30°C.

- 25 Además, cuando se procesa creando una forma posológica para la administración oral mencionada posteriormente, la composición de la presente invención es, más preferentemente, un líquido (incluyendo no solo una solución, sino también una suspensión, una suspensión espesa o un liposoma) a temperatura ambiente o a una temperatura no menor que la temperatura ambiente.

- 30 Aunque la composición de la presente invención puede ser usada tal cual, puede ser procesada creando una forma posológica para su administración oral, tal como una cápsula (microcápsula, cápsula dura, cápsula blanda), comprimido, jarabe, una bebida y similares, y ser usada preferentemente.

Además, puede ser procesada creando una forma posológica para su administración parenteral, tal como crema, supositorio, dentífrico y similares y ser usada preferentemente. Se prefiere en particular una cápsula, especialmente una cápsula blanda.

- 35 El material base de la cápsula no está limitado en particular, y también pueden usarse gelatina derivada de huesos de vacuno, piel de vacuno, piel de cerdo, piel de pescado y similares, y otros materiales base (por ejemplo, estabilizantes de goma que pueden ser usados como aditivos alimenticios, tales como productos derivados de algas marinas (por ejemplo, carragenano, ácido alginico y similares), productos derivados de semillas vegetales (por ejemplo, goma de algarrobo, goma guar y similares), agentes para producción (por ejemplo, celulosas) y similares).

- 40 El método de estabilización y el método de producción de la presente invención se llevan a cabo preferentemente en combinación en una atmósfera de desoxigenación. Es decir, para ejercer el efecto de la invención en su máximo grado, por ejemplo, preferentemente se lleva a cabo el método de la presente invención y preferentemente se prepara la composición de la presente invención y/o se conserva en una atmósfera de desoxigenación, tal como una atmósfera de gas inerte (por ejemplo, atmósfera de nitrógeno, etc.) y similares.

- 45 El procesamiento y la conservación anteriormente mencionados también se llevan a cabo, preferentemente, en la atmósfera de desoxigenación anteriormente mencionada, tal como una atmósfera de gas inerte y similares.

Según se ha mencionado anteriormente, la estabilidad de la coenzima reducida Q₁₀ puede mejorar por la copresencia de coenzima reducida Q₁₀ y de coenzima reducida Q₉ y/o de coenzima reducida Q₁₁.

- 50 La coenzima reducida Q₉ y la coenzima reducida Q₁₁ presentan el mismo efecto proporcionado por la coenzima reducida Q₁₀ en el cuerpo. Por lo tanto, ni siquiera cuando se ingieren la coenzima reducida Q₉ y la coenzima reducida Q₁₁ contenidas en la coenzima reducida Q₁₀, impiden el efecto de la coenzima reducida Q₁₀, sino que actúan de la misma manera que la coenzima reducida Q₁₀.

Además, los presentes inventores han estudiado intensivamente y descubierto que la absorbibilidad de la coenzima reducida Q₉ en el cuerpo es mayor que la de la coenzima reducida Q₁₀.

5 Según se ha mencionado anteriormente, dado que la coenzima reducida Q₉ y la coenzima reducida Q₁₀ actúan de la misma manera en el cuerpo, cabe esperar que una composición que contenga coenzima reducida Q₉ y coenzima reducida Q₁₀ en combinación presente mayor absorción de la coenzima Q en su conjunto.

Según la presente invención, preferentemente, la coenzima reducida Q₁₀ puede ser protegida contra la oxidación y puede proporcionarse de manera óptima una composición libre de un producto de la oxidación de agentes reductores tales como ácidos deshidroascórbicos y similares. Además, también se puede proporcionar una composición que presenta elevada absorbibilidad biológica de la coenzima reducida Q₁₀.

10 Ejemplos

La presente invención es explicada con mayor detalle en lo que sigue con referencia a Ejemplos, que no debe interpretarse que sean limitativos.

15 En los Ejemplos, la pureza de la coenzima reducida Q₁₀, y la relación de peso entre la coenzima reducida Q₁₀ y la coenzima oxidada Q₁₀ fueron determinadas mediante el análisis de HPLC mencionado posteriormente. Sin embargo, la pureza de la coenzima reducida Q₁₀ obtenida no define el valor límite de la pureza de la presente invención. Asimismo, la proporción de coenzima reducida Q₁₀ en la relación de peso entre coenzima reducida Q₁₀ y coenzima oxidada Q₁₀ no define el valor límite superior de la misma.

Condiciones de análisis de HPLC

20 Columna: SYMMETRY C18 (fabricada por Waters) 250 mm (longitud), 4,6 mm (diámetro interno), fase móvil: C₂H₅OH:CH₃OH=4:3 (v:v), longitud de onda de detección; 210 nm, caudal: 1 ml/min, tiempo de retención de la coenzima reducida Q₁₀; 9,1 min, tiempo de retención de la coenzima oxidada Q₁₀; 13,3 min.

Ejemplo de producción 1

25 Se añadieron coenzima oxidada Q₁₀ (100 g) y ácido L-ascórbico (60 g) a 1000 g de etanol, y la mezcla fue agitada a 78°C para efectuar una reacción de reducción. Después de 30 horas, la mezcla fue enfriada hasta 50°C, y se añadieron 400 g de etanol mientras se mantenía a la misma temperatura. La solución de etanol (que contenía 100 g de coenzima reducida Q₁₀) fue enfriada hasta 2°C con una tasa de enfriamiento de 10°C/hora con agitación, dando una suspensión espesa blanca. La suspensión espesa obtenida fue filtrada a presión reducida, los cristales húmedos fueron lavados con etanol frío, agua fría y etanol frío en este orden (temperatura del disolvente frío usado para el lavado, 2°C) y secados a presión reducida (20 - 40°C, 0,13-4 kPa), dando cristales secos blancos (95 g).
30 Todas las operaciones, salvo el secado a presión reducida, se llevaron a cabo en atmósfera de nitrógeno. La relación de peso coenzima reducida Q₁₀/coenzima oxidada Q₁₀ de los cristales obtenidos fue 99,4/0,6.

Ejemplo de producción 2

35 Se añadieron coenzima oxidada Q₉ (10 g) y ácido L-ascórbico (7 g) a 100 g de etanol, y la mezcla fue agitada a 78°C para efectuar una reacción de reducción. Después de 30 horas, la mezcla fue enfriada hasta 50°C, y se añadieron etanol (40 g), hexano (140 g) y agua (140 g) en este orden mientras se mantenía a la misma temperatura. Después de retirar la capa acuosa, la capa orgánica fue concentrada a presión reducida, dando coenzima reducida Q₉ como cristales.

Ejemplo de producción 3

40 Se mezclaron la coenzima reducida Q₁₀ (9,85 g) obtenida en el Ejemplo de producción 1 y la coenzima reducida Q₉ (0,15 g) obtenida en el Ejemplo de producción 2 para dar una coenzima reducida Q₁₀ que contenía un 1,5% en peso de coenzima reducida Q₉ (coenzima reducida Q₁₀/coenzima oxidada Q₁₀=99,4/0,6).

Ejemplo de producción 4

45 Se añadieron coenzima oxidada Q₁₀ (10 g) que contenía un 0,1% de coenzima oxidada Q₁₀ y ácido L-ascórbico (6 g) a 100 g de etanol, y la mezcla fue agitada a 78°C para efectuar una reacción de reducción. Después de 30 horas, la mezcla fue enfriada hasta 50°C, y se añadieron 40 g de etanol y agua (10 g) mientras se mantenía la misma temperatura. La solución de etanol (que contenía 10 g de coenzima reducida Q₁₀) fue enfriada hasta 2°C con una tasa de enfriamiento de 10°C/hora con agitación, dando una suspensión espesa blanca. La suspensión espesa obtenida fue filtrada a presión reducida, los cristales húmedos fueron lavados con etanol frío, agua fría y etanol frío en este orden (temperatura del disolvente frío usado para el lavado, 2°C) y secados a presión reducida (20 - 40°C, 0,13-4 kPa), dando cristales secos blancos (9,5 g).
50 Todas las operaciones, salvo el secado a presión reducida, se llevaron a cabo en atmósfera de nitrógeno. Los cristales obtenidos contenían un 0,1% de coenzima reducida Q₁₀ y la relación de peso coenzima reducida Q₁₀/coenzima oxidada Q₁₀ de los cristales obtenidos fue 99,4/0,6.

Ejemplo 1

5 La coenzima reducida Q₁₀ (coenzima reducida Q₁₀/coenzima oxidada Q₁₀=99,4/0,6) que contenía un 1,5% en peso de coenzima reducida Q₉ obtenida en el Ejemplo de producción 3 y cristales de coenzima reducida Q₁₀ (coenzima reducida Q₁₀/coenzima oxidada Q₁₀=99,4/0,6) libres de coenzima reducida Q₉, que se obtuvieron en el Ejemplo de producción 1, fueron conservados en una condición expuesta al aire a 25°C. La Tabla 1 muestra los resultados de la relación coenzima reducida Q₁₀/coenzima oxidada Q₁₀ después del transcurso de 24 horas.

Tabla 1

	relación de peso coenzima reducida Q ₁₀ /coenzima oxidada Q ₁₀
coenzima reducida Q ₁₀ que contenía 1,5% de coenzima reducida Q ₉	96,7/3,3
coenzima reducida Q ₁₀ libre de coenzima reducida Q ₉	95,5/4,5

Ejemplo 2

10 Se añadieron 50 mg de la coenzima reducida Q₁₀ (coenzima reducida Q₁₀/coenzima oxidada Q₁₀=99,4/0,6) que contenía un 1,5% en peso de coenzima reducida Q₉ obtenidos en el Ejemplo de producción 3 o 50 mg de coenzima reducida Q₁₀ (coenzima reducida Q₁₀/coenzima oxidada Q₁₀=99,4/0,6) libre de coenzima reducida Q₉, que se obtuvieron en el Ejemplo de producción 1, a 5 g de etanol y se agitó al aire a 25°C. La Tabla 2 muestra los resultados de la relación coenzima reducida Q₁₀/coenzima oxidada Q₁₀ después de agitar durante 6 horas.

Tabla 2

	relación de peso coenzima reducida Q ₁₀ /coenzima oxidada Q ₁₀
coenzima reducida Q ₁₀ que contenía 1,5% de coenzima reducida Q ₉	90,2/9,8
coenzima reducida Q ₁₀ libre de coenzima reducida Q ₉	87,2/12,8

15 Ejemplo 3

Ratas Crj:CD (SD) (de 5 semanas de edad, 15 machos, 15 hembras, peso corporal 260 g - 300 g) fueron divididas en 3 grupos (5 por grupo), de machos y hembras para cada uno. Un primer grupo fue usado como grupo de control y se le administró aceite de maíz (3 ml/kg) oralmente una vez al día durante 14 días. A un segundo grupo de le administró oralmente una solución de aceite de maíz de la coenzima reducida Q₉ obtenida en el Ejemplo de producción 2, que fue preparada para satisfacer la dosis de coenzima reducida Q₉ de 600 mg/kg, una vez al día durante 14 días a una dosis de 3 ml/kg. A un tercer grupo de le administró oralmente una solución de aceite de maíz de la coenzima reducida Q₁₀ obtenida en el Ejemplo de producción 1, que fue preparada para satisfacer la dosis de coenzima reducida Q₁₀ de 600 mg/kg, una vez al día durante 14 días a una dosis de 3 ml/kg. Veinticuatro 24 horas después de la administración final, se recogieron muestras de sangre para obtener muestras de plasma. Usando HPLC, se midió la concentración de coenzima Q en el plasma obtenido. La Fig. 1 muestra los resultados.

En la Fig. 1, el eje vertical muestra la concentración de coenzima Q total en el plasma, y cada barra muestra la media ± desviación típica. Como queda claro por la Fig. 1, tanto en machos como en hembras, la concentración de coenzima Q total en el plasma aumentó en el grupo que recibía la administración de coenzima reducida Q₉ en comparación con el grupo que recibía la administración de coenzima reducida Q₁₀.

30 Ejemplo de preparación

35 A una mezcla de aceite de canola, monooleato de diglicerol (Poem DO-100 V, fabricado por Riken Vitamin), aceite hidrogenado, cera de abeja y lecitina se añadieron cristales de coenzima reducida Q₁₀ que contenía un 0,6% en peso de coenzima oxidada Q₁₀ y un 0,1% en peso de coenzima reducida Q₁₁, y se preparó mediante un método convencional una cápsula blanda de gelatina que contenía 30 mg de coenzima reducida Q₁₀ y que tenía la formulación siguiente.

coenzima reducida Q ₁₀	10,0%	en peso
monooleato de diglicerol	32,0%	en peso
aceite de canola	33,0%	en peso
aceite hidrogenado	17,0%	en peso
cera de abeja	6,0%	en peso
lecitina	2,0%	en peso

Ejemplo 4 (ensayo de absorbilidad oral)

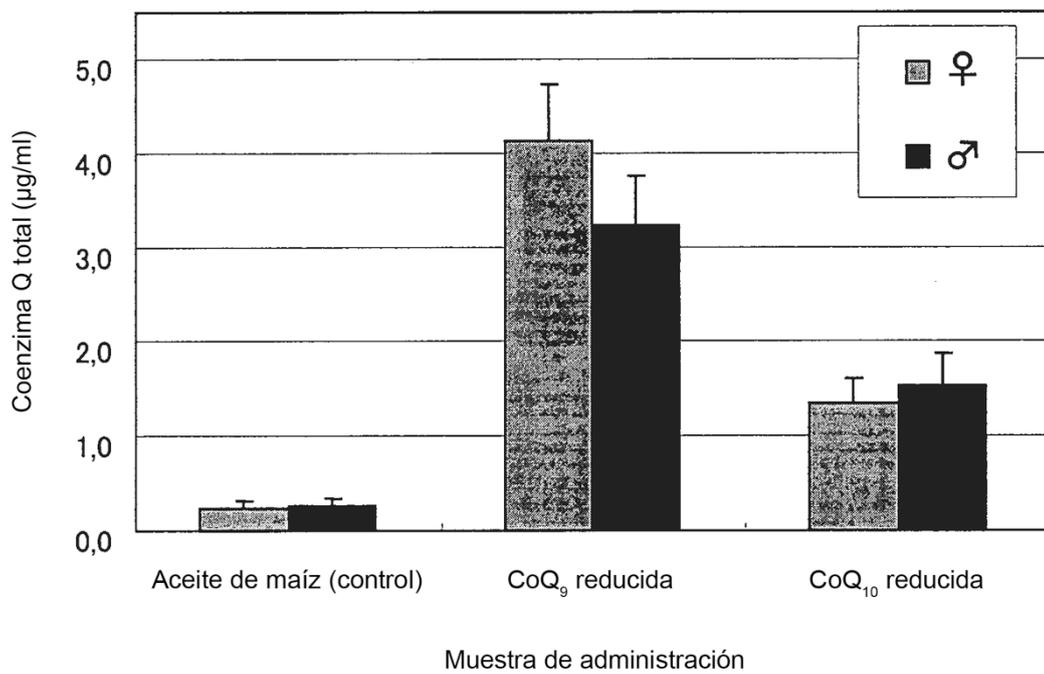
5 Se prepararon ratas Crj:CD(SD) (de aproximadamente 77 semanas de edad, 10 ratas macho) y se administró oralmente coenzima reducida Q₁₀ a 5 de ellas, y se administró oralmente a las restantes 5 de ellas una mezcla de coenzima reducida Q₁₀ y coenzima reducida Q₁₁ (que contenía un 0,1% de coenzima reducida Q₁₁), cada una como una solución de aceite de soja de 25 mg/ml a una dosis de 4,0 ml/kg. A las 2 horas desde la administración, se extrajo sangre y se la centrifugó para obtener muestras de plasma. Usando HPLC, se midió la concentración de coenzima Q₁₀ en el plasma obtenido. La Fig. 2 muestra los resultados. Como queda claro por la Fig. 2, la concentración de coenzima Q₁₀ en el plasma fue aproximadamente 3,4 µg/ml en la administración de tanto coenzima reducida Q₁₀ como de una mezcla de coenzima reducida Q₁₀ y coenzima reducida Q₁₁.

10 Aunque en lo que antecede se han descrito con detalle algunas de las realizaciones de la presente invención, la presente invención está definida en las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un método para la estabilización de la coenzima reducida Q₁₀ que comprende la consecución de la copresencia de la coenzima reducida Q₁₀ y lo siguiente (a) y/o (b):
- 5 (a) de no menos del 1,5% en peso a no más del 99% en peso de coenzima reducida Q₉ con respecto a la coenzima reducida Q₁₀, y/o
- (b) coenzima reducida Q₁₁.
2. El método de la reivindicación 1 en el que las susodichas (a) coenzima reducida Q₉ y (b) coenzima reducida Q₁₁ son preparadas y añadidas por separado.
3. El método de la reivindicación 1 en el que la copresencia se logra reduciendo la coenzima oxidada Q₁₀, que comprende coenzima oxidada Q₉ y/o coenzima oxidada Q₁₁.
- 10 4. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en el que la copresencia se logra en una atmósfera de desoxigenación.
5. Una composición que contiene coenzima reducida Q₁₀ que comprende lo siguiente (a) y/o (b) en combinación con la coenzima reducida Q₁₀:
- 15 (a) de no menos del 1,5% en peso a no más del 99% en peso de coenzima reducida Q₉ con respecto a la coenzima reducida Q₁₀, y/o
- (b) coenzima reducida Q₁₁.
6. La composición de la reivindicación 5 en la que la coenzima reducida Q₁₀ es un cristal.
7. La composición de la reivindicación 5 en la que la coenzima reducida Q₁₀ está disuelta o suspendida en un disolvente.
- 20 8. La composición de la reivindicación 5 en la que la coenzima reducida Q₁₀ es una masa fundida.
9. La composición de la reivindicación 5 que es una forma administrable a un mamífero y comprende coenzima reducida Q₁₀ como ingrediente activo.
10. La composición de la reivindicación 5 que comprende al menos un tipo seleccionado del grupo constituido por un excipiente, un disgregante, un lubricante, un aglutinante, un antioxidante, un colorante, un anticoagulante, un promotor de la absorción, un solubilizante para el ingrediente activo, un estabilizante y un ingrediente activo distinto de la coenzima reducida Q₁₀.
- 25 11. La composición de la reivindicación 10 que es una cápsula.
12. Un método para producir una composición que contiene coenzima reducida Q₁₀ que comprende lo siguiente (a) y/o (b) en combinación con la coenzima reducida Q₁₀:
- 30 (a) de no menos del 1,5% en peso a no más del 99% en peso de coenzima reducida Q₉ con respecto a la coenzima reducida Q₁₀, y/o
- (b) coenzima reducida Q₁₁,
- método que comprende:
- 35 (i) preparar y añadir por separado (a) y/o (b), o
- (ii) reducir coenzima oxidada Q₁₀, que contiene coenzima oxidada Q₁₁ y/o coenzima oxidada Q₉, estando presente dicha coenzima oxidada Q₉ en no menos del 0,6% en peso con respecto a la coenzima oxidada Q₁₀.
- 40

FIG. 1



Coenzima Q total en plasma de rata

FIG. 2

