

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 712 704**

51 Int. Cl.:

A61K 31/09	(2006.01) A61P 3/02	(2006.01)
A61K 9/14	(2006.01) A61K 9/16	(2006.01)
A61K 47/10	(2007.01) A61K 9/20	(2006.01)
A61K 47/14	(2007.01) A61K 9/48	(2006.01)
A61K 47/24	(2006.01) A61K 9/00	(2006.01)
A61K 47/26	(2006.01) A61K 31/122	(2006.01)
A61K 47/32	(2006.01)	
A61K 47/36	(2006.01)	
A61K 47/38	(2006.01)	
A61K 47/42	(2007.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.06.2007 PCT/JP2007/062627**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **27.12.2007 WO07148798**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.06.2007 E 07767436 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.12.2018 EP 2039353**

54 Título: **Composición que contiene la coenzima Q10 reducida y método para su producción**

30 Prioridad:

22.06.2006 JP 2006172086
12.10.2006 US 829240 P
24.04.2007 JP 2007114877

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.05.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

UEDA, TAKASHI;
AKAO, SHINSUKE;
KITAMURA, SHIRO;
KISHIDA, HIDEYUKI y
UEDA, TAKAHIRO

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 2 712 704 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 que contiene la coenzima Q10 reducida y método para su producción

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a una composición de partículas que contiene la coenzima Q₁₀ reducida y un método de producción de la misma. Más particularmente, la presente invención se refiere a una composición de partículas que contiene la coenzima Q₁₀ reducida, que muestra simultáneamente una alta estabilidad oxidativa y una alta capacidad de absorción oral, y un método de producción de la misma.

Antecedentes de la técnica

10 La coenzima Q es un componente esencial ampliamente distribuido en los organismos vivos desde bacterias a mamíferos. Es sabido que la coenzima Q humana se compone principalmente de coenzima Q₁₀, que tiene 10 estructuras repetidas en su cadena lateral. La coenzima Q₁₀ es un componente fisiológico presente como un componente constituyente del sistema de transporte de electrones mitocondrial en la célula del cuerpo vivo. Funciona como un componente de transporte en el sistema de transporte de electrones mediante la repetición de la oxidación y reducción en el cuerpo vivo.

15 Se sabe que la coenzima Q₁₀ muestra producción de energía, estabilización de la membrana y actividad antioxidante en el cuerpo vivo, y tiene un alto grado de facilidad de uso. La coenzima Q₁₀ se presenta en dos formas, la forma oxidada y la forma reducida, y es sabido que, en el cuerpo vivo, normalmente aproximadamente del 40 al 90% de la coenzima existe en la forma reducida. De las coenzimas Q₁₀, la coenzima Q₁₀ oxidada (también conocida como, ubiquinona o ubidecarenona) se utiliza ampliamente en el campo farmacéutico como un fármaco para la insuficiencia cardíaca congestiva. Además del uso farmacéutico, es ampliamente utilizada como un agente para la preparación oral y una preparación para la piel, o como un producto nutricional o un suplemento dietético, como la vitamina.

20 Por otro lado, la coenzima Q₁₀ reducida muestra una capacidad de absorción oral más alta que la coenzima Q₁₀ oxidada, y es un compuesto superior eficaz como alimento, alimentos con reivindicaciones de función de nutrientes, alimentos para usos de salud específicos, suplemento nutricional, producto nutricional, fármaco para animales, bebida, alimento, alimento para mascotas, cosmético, producto farmacéutico, fármaco terapéutico, fármaco profiláctico y similares.

25 Sin embargo, la coenzima Q₁₀ reducida se oxida fácilmente con el oxígeno molecular en la coenzima Q₁₀ oxidada, y por lo tanto, la estabilización de la coenzima Q₁₀ reducida es un problema importante cuando se procesa en un alimento, alimentos con reivindicaciones de función de nutrientes, alimentos para usos de salud específicos, suplemento nutricional, producto nutricional, fármaco para animales, bebida, alimento, alimento para mascotas, cosmético, producto farmacéutico, fármaco terapéutico, fármaco profiláctico y similares, o un material o composición para los mismos, o durante el manejo después del procesamiento o similares. La eliminación completa o el bloqueo de oxígeno durante la manipulación mencionada anteriormente es extremadamente difícil y el oxígeno que permanece o mezclado, particularmente durante el calentamiento para el procesamiento y la conservación a largo plazo, ejerce un efecto marcadamente adverso. La oxidación anteriormente mencionada está directamente relacionada con problemas de calidad tales como el subproducto de la coenzima Q₁₀ oxidada.

30 Como se mencionó anteriormente, la retención estable (protección de la oxidación) de la coenzima Q₁₀ reducida es un problema extremadamente importante, para el cual se han realizado pocos estudios sobre el método y la composición para retener de forma estable la coenzima Q₁₀ reducida. Solo hay un informe sobre una composición que contiene simultáneamente un agente reductor y un método de producción del mismo (referencia de Patente 1) y un informe sobre la estabilización de la coenzima Q₁₀ reducida en grasas y aceites (referencia de Patente 2).

La referencia de Patente 1 describe los métodos para preparar

45 1) una composición que comprende la coenzima Q₁₀ reducida y una cantidad de agente reductor eficaz para prevenir la oxidación de la coenzima Q₁₀ reducida a coenzima Q₁₀ oxidada; y una cantidad de un tensioactivo o un aceite vegetal o una mezcla de estos, y opcionalmente, un disolvente eficaz para solubilizar la coenzima Q₁₀ reducida anteriormente mencionado y el agente reductor anteriormente mencionado,

2) una composición para administración oral obtenida mediante la formulación de la composición anteriormente mencionada en una cápsula o tableta de gelatina,

50 3) la composición anteriormente mencionada que contiene la coenzima Q₁₀ reducida mediante el uso de coenzima Q₁₀ oxidada y un agente reductor in situ.

Sin embargo, la referencia de Patente 1 anteriormente mencionada no contiene una descripción detallada relacionada con la calidad, efecto estabilizante y similares de la coenzima Q₁₀ reducida contenida en la composición. Además, la composición y método de preparación de la misma anteriormente mencionados son muy complicados y molestos debido a que la composición desempeña múltiples funciones (es decir, la función del campo de reacción

para reducir la coenzima Q₁₀ oxidada a coenzima Q₁₀ reducida y la función de retener de manera estable la coenzima Q₁₀ reducida). En general, se sabe que los ácidos ascórbicos (agentes reductores) encapsulados en una cápsula de gelatina degradan la capacidad de desintegración de la cápsula de gelatina, que a su vez ejerce una influencia adversa sobre la capacidad de absorción en el cuerpo vivo.

- 5 Además, se debe tener en cuenta, se debe tener en cuenta que, dado que la composición y el método de preparación de la misma anteriormente mencionado utiliza una mezcla de reacción como tal, la seguridad no está completamente asegurada. Para ser específicos, los ácidos ascórbicos utilizados como agentes reductores para reducir la coenzima Q₁₀ oxidada a coenzima Q₁₀ reducida se oxidan para dar una cantidad considerable de ácidos deshidroascórbicos, que permanecen en las composiciones anteriormente mencionadas. Los ácidos deshidroascórbicos y el ácido oxálico producidos por descomposición son altamente dañinos a diferencia de los ácidos ascórbicos. Por ejemplo, se teme un aumento en la cantidad de lipoperóxido y una disminución en la sustancia antioxidante en el hígado y el riñón, así como un aumento en la cantidad de ácido oxálico en el riñón, y efectos secundarios tales como una menor resistencia al estrés oxidativo, la fácil aparición de cálculos ureterales y similares.
- 10
- 15 Además, la referencia de Patente 2 describe, como un método para proteger la coenzima Q₁₀ reducida de la oxidación, un método de estabilización de la coenzima Q₁₀ reducida, que comprende la formación de una composición que contiene la coenzima Q₁₀ reducida, grasas y aceites (excluyendo aceite de oliva) y/o un poliol como un componente principal, que no inhibe sustancialmente la estabilización de la coenzima Q₁₀ reducida. Sin embargo, el método de estabilización mencionado anteriormente puede ser insuficiente para garantizar la estabilidad de la coenzima Q₁₀ reducida.
- 20

Además, las composiciones descritas en la referencia de Patente 1 y referencia de Patente 2 son composiciones oleosas en las que la coenzima Q₁₀ reducida se disuelve en grasas y aceites y/o tensioactivos. Por lo tanto, los intervalos aplicables de los mismos son limitados. En estas circunstancias, existe una demanda de una composición que contenga la enzima Q₁₀ reducida en polvo y estable, que se pueda utilizar para diversas aplicaciones.

25 Referencia de Patente 1: WO01/052822

Referencia de Patente 2: WO03/062182

Descripción de la invención

Problemas a resolver por la invención

- 30 Para resolver los problemas anteriormente mencionados, la presente invención propone una composición de partículas que comprende un componente de aceite (A), que comprende la coenzima Q₁₀ reducida, y una matriz que comprende un excipiente soluble en agua, en la que el componente de aceite (A) se polidispersa formando un dominio en la matriz y dicha composición de partículas tiene una esfericidad de no menos de 0,9, siendo dicha esfericidad determinada mediante una relación de diámetro del diámetro de un círculo que tiene la misma área y un círculo circunscrito más pequeño de las imágenes obtenidas por observación de las partículas recuperadas con un microscopio electrónico, en donde el excipiente soluble en agua es un polímero soluble en agua, solo o en combinación con al menos un tipo seleccionado del grupo que consiste en un tensioactivo (C), azúcar y una pared celular de levadura, en donde el polímero soluble en agua es al menos un tipo seleccionado del grupo que consiste en goma arábiga, gelatina, agar, almidón, pectina, carragenano, caseína, albúmina seca, curdlan, ácidos alginicos, polisacárido de soja, pullulan, celulosas, goma xantana, sal de carmelosa y polivinilpirroliona. La composición de partículas de la invención muestra simultáneamente una alta estabilidad oxidativa y una alta capacidad de absorción en el cuerpo. Además, la presente invención proporciona una preparación que comprende la composición de partículas de la invención.
- 35
- 40

- Además, la presente invención proporciona un método para estabilizar una composición de partículas o preparación que comprende la coenzima Q₁₀ reducida, que comprende colocar la composición de partículas de la invención, o la preparación de la invención en un entorno de una humedad relativa circundante de no más del 90%.
- 45

Además, la presente invención proporciona un método para estabilizar una composición de partículas o preparación que comprende la enzima Q₁₀ reducida, que comprende envolver o empaquetar la composición de partículas de la invención o la preparación de la invención con un material de vidrio, plástico y/o metal.

- Además, la presente invención proporciona un método para producir una composición de partículas o preparación que comprende la coenzima Q₁₀ reducida en donde dicha composición de partículas tiene una esfericidad de no menos de 0,9 como se determinada mediante una relación de diámetro del diámetro de un círculo que tiene la misma área y un círculo circunscrito más pequeño de las imágenes obtenidas por observación de las partículas recuperadas con un microscopio electrónico, que comprende suspender una composición de emulsión de aceite en agua preparada a partir de un componente de aceite (A) que contiene la coenzima Q₁₀ reducida y una solución acuosa que contiene un excipiente soluble en agua en un componente de aceite (B), y eliminar el agua de la composición de emulsión en el componente de aceite (B).
- 50
- 55

Medios para resolver los problemas

Los presentes inventores han realizado estudios intensivos en un intento de resolver los problemas anteriormente mencionados y han encontrado que una composición de partículas según la invención es una composición que tiene simultáneamente una alta estabilidad oxidativa y una alta capacidad de absorción oral, lo que dio lugar a la realización de la presente invención.

- 5
- [1] Una composición de partículas que comprende un componente de aceite (A), que comprende la coenzima Q₁₀ reducida, y una matriz que comprende un excipiente soluble en agua, en donde el componente de aceite (A) se polidispersa formando un dominio en la matriz y dicha composición de partículas tiene una esfericidad de no menos de 0,9, y siendo determinada dicha esfericidad mediante una relación de diámetro del diámetro de un círculo que tiene la misma área y un círculo circunscrito más pequeño de las imágenes obtenidas por observación de las partículas recuperadas con un microscopio electrónico, en donde el excipiente soluble en agua es un polímero soluble en agua, solo o en combinación con al menos un tipo seleccionado del grupo que consiste en un tensioactivo (C), azúcar y una pared celular de levadura, en donde el polímero soluble en agua es al menos un tipo seleccionado del grupo que consiste en goma arábiga, gelatina, agar, almidón, pectina, carragenano, caseína, albúmina seca, curdlan, ácidos alginicos, polisacáridos de soja, pullulan, celulosas, goma xantana, sal de carmelosa y polivinilpirrolidona.
- 10
- [2] La composición de partículas de [1], en donde no menos del 10% en peso de la coenzima Q₁₀ reducida en la composición de partículas no es cristalina.
- [3] La composición de partículas de [1] o [2], en donde el tensioactivo (C) es al menos un tipo seleccionado del grupo que consiste en éster de ácido graso del glicerol, éster de ácido graso de sacarosa, éster de ácido graso de sorbitán, éster de ácido graso de polioxietilensorbitan, lecitinas y saponinas.
- 20
- [4] La composición de partículas de [1] o [2], en donde el azúcar es al menos un tipo seleccionado del grupo que consiste en monosacárido, disacárido, oligosacárido, alcohol de azúcar y polisacárido.
- [5] La composición de partículas de uno cualquiera de [1] a [4], en donde el componente de aceite (A) que contiene la coenzima Q₁₀ reducida comprende un 5 – 100% en peso de la coenzima Q₁₀ reducida, 0 – 95% en peso de grasa y aceite, y 0 – 95% en peso de tensioactivo (D).
- 25
- [6] La composición de partículas de [5], en donde el tensioactivo (D) es al menos de un tipo seleccionado del grupo que consiste en un éster de ácido graso de glicerol, éster de poliglicerina, éster de ácido graso de sacarosa, éster de ácido graso de sorbitán, éster de ácido graso de propilenglicol y éster de ácido graso de polioxietilensorbitan, teniendo cada uno un HLB de no más de 10, y lecitinas.
- 30
- [7] La composición de partículas de uno cualquiera de [1] a [6], en donde el contenido de la coenzima Q₁₀ reducida en la composición de partículas es de 1 – 70% en peso.
- [8] La composición de partículas de uno cualquiera de [1] a [7], en donde el dominio formado por el componente de aceite (A) tiene un tamaño de partícula medio de 0,01 – 50 μm.
- 35
- [9] Una preparación que comprende la composición de partículas de uno cualquiera de [1] a [8].
- [10] Un método para estabilizar una composición de partículas o una preparación que comprende la coenzima Q₁₀ reducida, que comprende colocar la composición de partículas de uno cualquiera de [1] a [8], o la preparación de [9] en un entorno de una humedad relativa circundante de no más del 90%.
- 40
- [11] Un método para estabilizar una composición de partículas o una preparación que comprende la coenzima Q₁₀ reducida, que comprende envolver o empaquetar la composición de partículas de uno cualquiera de [1] a [8] o la preparación de [9] con un material de vidrio, plástico y/o metal.
- [12] Un método de estabilización de [10] o [11], que comprende utilizar de manera simultánea un agente a prueba de humedad.
- 45
- [13] Un método para producir una composición de partículas que comprende la coenzima Q₁₀ reducida en donde dicha composición de partículas tiene una esfericidad de no menos de 0,9 como se determina mediante una relación de diámetro del diámetro de un círculo que tiene la misma área y un círculo circunscrito más pequeño de las imágenes obtenidas por observación de las partículas recuperadas con un microscopio electrónico, que comprende suspender una composición de emulsión de aceite en agua preparada a partir del componente de aceite (A) que contiene la coenzima Q₁₀ reducida y una solución acuosa que contiene un excipiente soluble en agua en un componente de aceite (B), y eliminar el agua de la composición de emulsión en un componente de aceite (B).
- 50
- [14] El método de producción de [13], en donde el componente de aceite (B) comprende un 5 – 99,99% en peso de grasa y aceite y 0,01 – 95% en peso de tensioactivo (E).
- [15] El método de producción de [14], en donde el tensioactivo (E) es al menos un tipo seleccionado del grupo que

consiste en éster del ácido graso de glicerol, éster de poliglicerina, éster de ácido graso de sacarosa, éster de ácido graso de sorbitan y éster de ácido graso de polioxietilensorbitan, teniendo cada uno un HLB de no más de 10, y lecitinas.

[16] Un método de producción de una preparación que comprende la etapa de uno cualquiera de [13] a [15].

5 **Efecto de la invención**

La presente invención proporciona una composición de partículas que contiene la coenzima Q₁₀ reducida, que es capaz de mantener la alta capacidad de absorción oral que tiene originalmente la coenzima Q₁₀ reducida y la retención extremadamente estable de la coenzima Q₁₀ inestable en el aire. La presente invención proporciona también un método de producción industrial de la composición de partículas.

10 **Breve descripción de los dibujos**

La Figura 1 muestra una micrografía electrónica de la apariencia de la composición de partículas obtenida en el Ejemplo 1.

La Figura 2 muestra una micrografía electrónica de la sección de la composición de partículas obtenida en el Ejemplo 5.

15 La Figura 3 muestra una micrografía electrónica de la apariencia de la composición de partículas obtenida en el Ejemplo 7.

La Figura 4 muestra una micrografía electrónica de la sección de la composición de partículas obtenida en el Ejemplo 8.

20 La Figura 5 muestra una micrografía electrónica de la apariencia de la composición de partículas obtenida en el Ejemplo 16.

La Figura 6 muestra una micrografía electrónica de la sección de la composición de partículas obtenida en el Ejemplo 16.

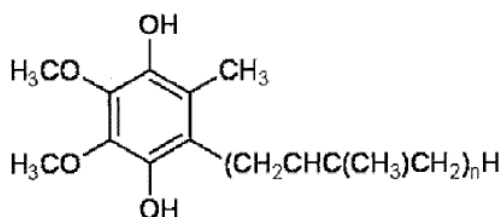
La Figura 7 muestra los resultados del ensayo de la capacidad de absorción oral de las composiciones de partículas obtenidas en los Ejemplos 5, 6 y 7, y el polvo obtenido en el Ejemplo Comparativo 1.

25 La Figura 8 muestra los resultados del ensayo de la capacidad de absorción oral cuando se ingieren las composiciones de partículas obtenidas en los Ejemplos 5, 8, 14, 15 y 16 y el polvo obtenido en el Ejemplo Comparativo 1.

Mejor modo de realizar la invención

30 Primero se explica la composición de partículas de la presente invención. En la composición de partículas de la presente invención, un componente de aceite (A), que comprende la coenzima Q₁₀ reducida, y una matriz que comprende un excipiente soluble en agua, en donde el componente de aceite (A) se polidispersa formando un dominio en la matriz y dicha composición de partículas tiene una esfericidad de no menos de 0,9, siendo determinada dicha esfericidad mediante una relación de diámetro del diámetro de un círculo que tiene la misma área y un círculo circunscrito más pequeño de las imágenes obtenidas por observación de las partículas recuperadas con un microscopio electrónico, en donde el excipiente soluble en agua es un polímero soluble en agua, solo o en combinación con al menos un tipo seleccionado del grupo que consiste en un tensioactivo (C), azúcar y pared celular de levadura, en donde el polímero soluble en agua es al menos un tipo seleccionado del grupo que consiste en goma arábiga, gelatina, agar, almidón, pectina, carragenano, caseína, albúmina seca, curdlan, ácidos algínicos, polisacáridos de soja, pullulan, celulosas, goma xantana, sal de carmelosa y polivinilpirrolidona.

40 La coenzima Q₁₀ reducida contenida en la composición de partículas de la presente invención se representa por la siguiente fórmula (1):



en donde n=10.

Como se mencionó anteriormente, la coenzima Q₁₀ se presenta en una forma reducida y una forma oxidada. En la presente invención, la coenzima Q₁₀ se refiere a la coenzima Q₁₀ reducida. La composición de partículas de la presente invención contiene esencialmente la coenzima Q₁₀ reducida, que puede ser una forma reducida sola o una mezcla de la coenzima Q₁₀ oxidada y la coenzima Q₁₀ reducida. Cuando la composición de partículas de la presente invención contiene tanto la coenzima Q₁₀ reducida como la coenzima Q₁₀ oxidada, la proporción de coenzima Q₁₀ reducida en la cantidad total de coenzima Q₁₀ (es decir, cantidad total de coenzima Q₁₀ reducida y coenzima Q₁₀ oxidada) no está particularmente limitada. Por ejemplo, no es menos de aproximadamente 20% en peso, generalmente no menos de aproximadamente 40% en peso, preferiblemente no menos de aproximadamente 60% en peso, más preferiblemente no menos de aproximadamente 80% en peso, particularmente no menos de aproximadamente 90% en peso, y especialmente no menos de aproximadamente 96% en peso. Mientras que el límite superior es del 100% en peso y no está particularmente limitado, generalmente no es más de aproximadamente 99,9% en peso.

La coenzima Q₁₀ reducida se puede producir, como se describe en el documento de Patente JP-A-10-109933, por ejemplo, mediante un método que comprende obtener la coenzima Q₁₀ que es una mezcla de coenzima Q₁₀ oxidada y coenzima Q₁₀ reducida mediante un método convencionalmente conocido tal como síntesis, fermentación, extracción de una sustancia natural, y similares, concentrando la fracción de coenzima Q₁₀ reducida en el eluyente utilizando cromatografía y similares. En este caso, la coenzima Q₁₀ oxidada contenida en la coenzima Q₁₀ anteriormente mencionada se puede reducir con un agente reductor convencional tal como borohidruro de sodio, hidrosulfito de sodio (ditiionito de sodio) y similares, y concentrar mediante cromatografía. Además, la coenzima Q₁₀ reducida se puede obtener haciendo reaccionar la coenzima Q₁₀ oxidada de alta pureza existente con el agente reductor mencionado anteriormente.

Preferiblemente, se obtiene por reducción de la coenzima Q₁₀ oxidada de alta pureza existente, o coenzima Q₁₀ que es una mezcla de la coenzima Q₁₀ oxidada y la coenzima Q₁₀ reducida, utilizando un agente reductor convencional, por ejemplo, hidrosulfito de sodio (ditiionito de sodio), borohidruro de sodio, ácidos ascórbicos y similares. Más preferiblemente, se obtienen por reducción de la coenzima Q₁₀ oxidada de alta pureza existente, o coenzima Q₁₀ que es una mezcla de la coenzima Q₁₀ oxidada y la coenzima Q₁₀ reducida, utilizando ácidos ascórbicos.

La matriz en la presente invención retiene un componente de aceite (A) que contiene la coenzima Q₁₀ reducida y forma una forma de partículas en la composición de partículas. La matriz en la presente invención contiene un excipiente soluble en agua como componente principal. El principal componente significa en la presente memoria que no menos del 80% en peso del componente de la matriz es un excipiente soluble en agua.

El excipiente soluble en agua en la presente invención es un polímero soluble en agua, solo o en combinación con al menos un tipo seleccionado del grupo que consiste en un tensioactivo (C), azúcar y una pared celular de levadura. El polímero soluble en agua en la presente invención es al menos un tipo seleccionado del grupo que consiste en goma arábiga, gelatina, agar, almidón, pectina, carragenano, caseína, albúmina seca, curdlan, ácidos alginicos, polisacárido de soja, pullulan, celulosas, goma xantana, sal de carmelosa y polivinilpirrolidona. El excipiente soluble en agua anteriormente mencionado es aceptable para alimentos, productos cosméticos o farmacéuticos, es particularmente preferible uno aceptable para alimentos.

El polímero soluble en agua anteriormente mencionado se puede utilizar individualmente o en una mezcla de dos o más tipos de los mismos. De estos, se prefieren goma arábiga, gelatina, agar, almidón, pectina, carragenano, caseína, albúmina seca, curdlan, ácidos alginicos, polisacáridos de soja, pullulan, celulosas, goma xantana, sal de carmelosa y polivinilpirrolidona. La goma arábiga, gelatina y polisacáridos de soja se utilizan más preferiblemente en vista de la manejabilidad de la solución acuosa durante la producción, o dado que se puede obtener una composición de partículas que tiene simultáneamente alta estabilidad oxidativa y alta capacidad de absorción oral en el cuerpo vivo, que es objeto de la presente memoria.

Si bien el tensioactivo (C) anteriormente mencionado no está particularmente limitado siempre que sea aceptable para alimentos, productos cosméticos y farmacéuticos, se prefiere uno particularmente aceptable para alimentos. Por ejemplo, se pueden utilizar ésteres de ácidos grasos de glicerol, ésteres de ácidos grasos de sacarosa, ésteres de ácidos grasos de sorbitan, ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitan, lecitinas y saponinas. No hace falta decir que se pueden utilizar solos o en una mezcla de dos o más tipos de los mismos en la presente invención.

Como los ésteres de los ácidos grasos del glicerol anteriormente mencionados, por ejemplo, se pueden mencionar ésteres de ácidos grasos y ácidos orgánicos de monoglicerol, ésteres de ácidos grasos de poliglicerol, ricinoleato condensado de poliglicerina y similares.

Como ésteres de ácido graso y ácido orgánico de monoglicerol se pueden mencionar, por ejemplo, éster de ácido esteárico y ácido cítrico de monoglicerol, éster de ácido esteárico y ácido acético de monoglicerol, éster de ácido esteárico y ácido succínico de monoglicerol, éster de ácido caprílico y ácido succínico de monoglicerol, éster de ácido esteárico y ácido láctico de monoglicerol, éster de ácido esteárico y ácido diacetiltartárico de monoglicerol y similares.

Como éster de ácido graso de poliglicerol se puede mencionar, por ejemplo, uno que tiene un grado de

polimerización de poliglicerina medio de 2 – 10, en donde el constituyente del ácido graso tiene de 6 a 22 átomos de carbono.

5 Como el ricinoleato condensado de poliglicerina anteriormente mencionado se puede mencionar, por ejemplo, uno que tiene un grado de polimerización de poliglicerina medio de 2 – 10, en donde el grado de condensación de ácido poliricinoleico medio (número medio de condensación de ácido ricinoleico) es de 2 a 4.

Como los ésteres de ácidos grasos de sacarosa anteriormente mencionados se puede mencionar, uno en donde uno o más grupos hidroxilos de la sacarosa está/están esterificados cada uno con un ácido graso que tiene de 6 a 18, preferiblemente de 6 a 12, átomos de carbono.

10 Como los ésteres de ácidos grasos de sorbitán anteriormente mencionados se puede mencionar, uno en donde uno o más grupos hidroxilos del sorbitan está/están esterificado cada uno con un ácido graso que tiene de 6 a 18, preferiblemente de 6 a 12 átomos de carbono.

Como los ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitan se pueden mencionar, uno en donde uno o más grupos hidroxilo de sorbitan tiene/tienen una cadena de polioxietileno y uno o más grupos hidroxilo está/están esterificados con un ácido graso que tiene de 6 a 18, preferiblemente de 6 a 12, átomos de carbono.

15 Como las lecitinas anteriormente mencionadas se pueden mencionar, por ejemplo, lecitina de yema de huevo, lecitina de soja purificada, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, esfingomielina, fosfato de diacetilo, estearilamina, fosfatidilglicerol, ácido fosfatídico, fosfatidilinositolamina, cardiolipina, fosforiletanolamina de ceramida, fosforilglicerol de ceramida, lecitina descompuesta enzimáticamente (lisolecitina) y una mezcla de las mismas y similares.

20 Como las saponinas anteriormente mencionadas puede mencionarse, por ejemplo, saponina de enju, saponina de quillaja, saponina de soja, saponina de yuca y similares.

25 De los tensioactivos anteriormente mencionados (C), el tensioactivo (C) es preferiblemente un tensioactivo hidrofílico y, por ejemplo, se puede utilizar un tensioactivo que tiene un HLB de no menos de 4, generalmente no menos de 6, preferiblemente no menos de 8, más preferiblemente no menos de 9,5, más preferiblemente no menos de 11 debido a que un componente de aceite que contiene la coenzima Q10 reducida se puede emulsionar de manera estable, y se puede obtener una composición de partículas que tiene simultáneamente una alta estabilidad oxidativa y una alta capacidad de absorción en el cuerpo vivo, que es el objetivo de la presente invención.

30 Tales como tensioactivos, específicamente, ésteres de ácidos grasos y ácidos orgánicos de monoglicerol tales como éster de ácido esteárico y ácido cítrico de monoglicerol, éster de ácido esteárico y ácido diacetiltartárico de monoglicerol y similares; ésteres de ácidos grasos de poliglicerol tales como monolaurato de triglicerol, monomiristato de triglicerol, monooleato de triglicerol, monoestearato de triglicerol, monomiristato de pentaglicerol, éster del ácido trimirístico de pentaglicerol, monooleato de pentaglicerol, trioleato de pentaglicerol, monoestearato de pentaglicerol, triestearato de pentaglicerol, monocaprilato de hexaglicerol, dicaprilato de hexaglicerol, monolaurato de hexaglicerol, monomiristato de hexaglicerol, monooleato de hexaglicerol, monosostearato de hexaglicerol, monolaurato de decaglicerol, monomiristato de decaglicerol, monooleato de decaglicerol, éster del ácido monopalmitico de decaglicerol, monoestearato de decaglicerol, diestearato de decaglicerol y similares; ricinoleato condensado de poliglicerina tales como ricinoleato condensado de tetraglicerol, ricinoleato condensado de pentaglicerol, ricinoleato condensado de hexaglicerol, ricinoleato condensado de diglicerol y similares; ésteres de ácidos grasos de sorbitan tales como monoestearato de sorbitan, monooleato de sorbitan y similares; ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitan tales como monoestearato de polioxietilensorbitan, monooleato de polioxietilensorbitan y similares, ésteres de ácidos grasos de sacarosa tales como palmitato de sacarosa, estearato de sacarosa y similares; lecitinas tales como lecitina de soja, lecitina de yema de huevo, lecitina descompuesta enzimáticamente y similares; y saponinas tales como saponina de enju, saponina de quillaja, saponina de soja, saponina de yuca y similares se pueden mencionar.

45 Los azúcares anteriormente mencionados no están particularmente limitados siempre que sean aceptables para alimentos y, por ejemplo, monosacáridos tales como glucosa, fructosa, galactosa, arabinosa, xilosa, manosa y similares; disacáridos tales como maltosa, sacarosa, lactosa y similares; oligosacáridos tales como fructooligosacárido, oligosacárido de soja, galactooligosacárido, xilo-oligosacárido y similares; alcoholes de azúcar tales como sorbitol, maltitol, eritritol, lactitol, xilitol y similares; polisacáridos tales como dextrina y similares; y
50 similares pueden utilizarse preferiblemente.

La dextrina no está particularmente limitada, y se puede utilizar un producto de degradación del almidón, donde tanto la dextrina de bajo peso molecular como la dextrina de alto peso molecular se pueden utilizar preferiblemente. Sin embargo, desde el aspecto de la solubilidad en la capa acuosa y similares, la dextrina que tiene un equivalente de dextrosa (DE) de generalmente no más de 40, preferiblemente no más de 35, más preferiblemente no más de 30,
55 y generalmente no menos de 1, preferiblemente no menos de 2, más preferiblemente no menos de 5, se pueden utilizar preferiblemente. Además, la dextrina puede ser maltodextrina, ciclodextrina, dextrina en racimo y similares.

Como la pared celular de levadura anteriormente mencionada, puede mencionarse la pared celular de levadura de

cerveza y similares.

En la presente invención, el polímero soluble en agua y el azúcar se utilizan preferiblemente en combinación con el excipiente soluble en agua. Es más preferible combinar goma arábica como el polímero soluble en agua y sacarosa o dextrina como el azúcar. Cuando un polímero soluble en agua y un azúcar se utilizan en combinación, la relación en peso del polímero soluble en agua y azúcar no está particularmente limitada. El peso del polímero soluble en agua con relación al peso total del polímero soluble en agua y azúcar es generalmente no menos del 25%, preferiblemente no menos del 40%, más preferiblemente no menos del 50%, particularmente preferible no menos del 60%, y generalmente no más del 99%, preferiblemente no más del 95%, más preferiblemente no más del 90%, particularmente preferible no más del 85%.

El componente de aceite (A) que contiene la coenzima reducida Q₁₀ en la composición de partículas de la presente invención puede ser (1) la coenzima Q₁₀ sola, o la coenzima Q₁₀ que es una mezcla de la coenzima Q₁₀ reducida y la coenzima Q₁₀ oxidada (en lo sucesivo, se denomina simplemente Q₁₀) sola, o (2) una mezcla de la coenzima Q₁₀ reducida o la coenzima Q₁₀, y grasa y aceite y/o un tensioactivo (D). Cuando el componente de aceite (A) es una mezcla de la coenzima Q₁₀ reducida o coenzima Q₁₀, y grasa y aceite y/o un tensioactivo (D), es preferiblemente un componente de aceite que se mezcla visualmente de manera uniforme cuando se funde por calor a 50°C o más. Desde el aspecto de mantener un alto contenido de coenzima Q₁₀ reducido en un componente de aceite (A), se prefiere el anteriormente mencionado (1).

Las grasas y aceites que se utilizarán cuando el componente de aceite (A) sea el mencionado anteriormente (2) no están particularmente limitados y, por ejemplo, pueden ser grasas y aceites naturales de plantas y animales, grasas y aceites sintéticos o grasas y aceites procesados. Más preferiblemente se utiliza uno aceptable para alimentos, cosméticos o agentes farmacéuticos. Ejemplos de aceites vegetales incluyen aceite de coco, aceite de palma, aceite de semilla 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 kapok, aceite de onagra, manteca de karité, mantequilla de sal, mantequilla de cacao, aceite de sésamo, aceite de cártamo, aceite de oliva y similares, y ejemplos de grasas y aceites animales incluyen manteca de cerdo, grasa de leche, aceite de pescado, grasa de vaca y similares. Además, también se incluyen las grasas y aceites obtenidos por procesamiento de las mismas, tales como fraccionamiento, hidrogenación, transesterificación (por ejemplo, aceite hidrogenado) y similares. No hace falta decir que también se pueden utilizar triglicéridos de cadena media (MCT) y similares. También se puede utilizar una mezcla de los mismos. Como el triglicérido de cadena media se puede mencionar, por ejemplo, triglicéridos en los que el ácido graso tiene de 6 a 12, preferiblemente de 8 a 12, átomos de carbono.

De las grasas y aceites anteriormente mencionados, las grasas y aceites vegetales, las grasas y aceites sintéticos y las grasas y aceites procesados son preferibles desde el punto de vista de la manejabilidad, el olor y similares. Por ejemplo, se pueden mencionar aceite de coco, aceite de palma, aceite de semilla de palma, aceite de canola, aceite de arroz, aceite de soja, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de oliva, MCT y similares.

Como el tensioactivo (D) que se utiliza cuando el componente de aceite (A) es el (2) mencionado anteriormente, por ejemplo, ésteres de ácidos grasos de glicerol, ésteres de poliglicerina, ésteres de ácidos grasos de sacarosa, ésteres de ácidos grasos de sorbitan, ésteres de ácidos grasos de propilenglicol o ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitan, un tensioactivo que tiene un HLB de no más de 10 o lecitinas y similares son preferibles, pero el tensioactivo no está limitado a éstos.

Como tales ésteres de ácidos grasos de glicerol se pueden mencionar, por ejemplo, monoglicéridos y diglicéridos en donde el ácido graso tiene de 6 a 18, preferiblemente de 6 a 12, átomos de carbono. Como los ésteres de poliglicerina se puede mencionar, por ejemplo, poliglicerina que comprende poliglicerina que tiene un grado de polimerización de 2 a 10 como un componente principal, en donde uno o más grupos hidroxilo de la poliglicerina está/están esterificados con ácidos grasos que tienen de 6 a 18, preferiblemente de 6 a 12, átomos de carbono. Como ésteres de ácidos grasos de sacarosa se puede mencionar, uno en el que uno o más grupos hidroxilo de sacarosa está/están esterificados con un ácido graso que tienen de 6 a 18, preferiblemente de 6 a 12, átomos de carbono. Como los ésteres de ácidos grasos de sorbitan se pueden mencionar, uno en el que uno o más grupos hidroxilo del sorbitan está/están esterificados con un ácido graso que tiene de 6 a 18, preferiblemente de 6 a 12, átomos de carbono. Como ésteres de ácidos grasos del propilenglicol se pueden mencionar, por ejemplo, monoglicéridos y diglicéridos en los que el ácido graso tiene de 6 a 18, preferiblemente de 6 a 12, átomos de carbono. Como ésteres de ácidos grasos del polioxietilensorbitan se pueden mencionar, uno en el que uno o más grupos hidroxilo del sorbitan tiene/tienen una cadena de polioxietileno y uno o más grupos hidroxilo está/están esterificados con un ácido graso que tiene de 6 a 18, preferiblemente de 6 a 12, átomos de carbono. Como las lecitinas se puede mencionar, por ejemplo, lecitina de yema de huevo, lecitina de soja purificada, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, esfingomielina, fosfato de diacetilo, estearilamina, fosfatidilglicerol, ácido fosfatídico, fosfatidilinositolamina, cardiolipin, fosforiletanolamina de ceramida, fosforilglicerol de ceramida, lecitina descompuesta enzimáticamente (lisolectina), y una mezcla de las mismas y similares.

De los tensioactivos (D) anteriormente mencionados, es preferible un tensioactivo hidrofílico y, por ejemplo, un tensioactivo que tiene un HLB de no más de 9, preferiblemente no más de 8, más preferiblemente no más de 6,

todavía más preferiblemente menos de 5 se puede utilizar porque muestra una buena compatibilidad con la coenzima Q₁₀ reducida, y se puede obtener una composición de partículas que tiene simultáneamente una alta estabilidad oxidativa y una alta capacidad de absorción en el cuerpo vivo, que es el objetivo de la presente invención. Las lecitinas se pueden utilizar preferiblemente sin limitación por su HLB.

- 5 Como dicho tensioactivo, específicamente, ésteres del ácido monograso del monoglicerol tales como monoestearato de monoglicerol, monooleato de monoglicerol, monomiristato de monoglicerol, monocaprilato de monoglicerol, monolaurato de monoglicerol, monobehenato de monoglicerol, monoerucato de monoglicerol y similares; ésteres de ácido digraso de monoglicerol tales como diestearato de monoglicerol, dioleato de monoglicerol, dicaprilato de monoglicerol, dilaurato de monoglicerol y similares; ésteres de ácidos grasos y ácidos orgánicos del monoglicerol
 10 tales como éster del ácido esteárico y ácido cítrico del monoglicerol, éster del ácido esteárico y ácido acético del monoglicerol, aceite de coco hidrogenado y éster del ácido acético del monoglicerol, éster del ácido esteárico y ácido succínico del monoglicerol, éster del ácido caprílico y ácido succínico del monoglicerol, éster del ácido esteárico y ácido láctico del monoglicerol, éster del ácido esteárico y del ácido diacetiltartárico del monoglicerol y similares; los ésteres de ácidos grasos de monoglicerol obtenidos utilizando varias grasas y aceites tales como ésteres de ácidos grasos de sebo de vaca hidrogenado y monoglicerol, ésteres de ácidos grasos de aceite de canola hidrogenado y de monoglicerol, ésteres de ácidos grasos de aceite de soja hidrogenado y de monoglicerol, ésteres de ácidos grasos de aceite de semilla de algodón y de monoglicerol, ésteres de ácidos grasos de aceite de cártamo y de monoglicerol y similares; ésteres de ácidos grasos de poliglicerol tales como éster de poliglicerina que tiene un grado de polimerización medio de 2 a 10 y un ácido graso que tiene de 6 a 22 átomos de carbono y similares; ésteres de ácido graso de propilenglicol tal como monoestearato de propilenglicol, monooleato de propilenglicol, y monolaurato de propilenglicol y similares; ésteres de ácidos grasos de sorbitan tales como diestearato de sorbitan, trisestearato de sorbitan, sesquioleato de sorbitan, dioleato de sorbitan, y trioleato de sorbitan y similares; éster de ácido graso de polioxietilensorbitan tal como monoestearato de polioxietilensorbitan, monooleato de polioxietilensorbitan y similares, y una mezcla de uno o más tipos seleccionados de lecitinas tales como lecitina de soja, lecitina de yema de huevo, lecitina descompuesta enzimáticamente y similares pueden mencionarse. De éstos, se prefiere una mezcla de uno o más tipos seleccionado de ésteres de ácidos grasos de glicerol y lecitinas, se prefiere más una mezcla de uno o más tipos seleccionados de ésteres de ácido monograsos de monoglicerol, ésteres de ácidos digrasos de monoglicerol, ésteres de ácidos grasos y ácidos orgánicos de monoglicerol (particularmente ésteres de ácidos grasos y ácido acético de monoglicerol, aceite de coco hidrogenado y éster de ácido acético de monoglicerol), ésteres de ácidos grasos de poliglicerol (particularmente ésteres de ácido monograso de diglicerol), y ricinoleato condensado de poliglicerina (particularmente éster de poliglicerina que tiene un grado medio de polimerización de 2 a 10 y ácido poliricinoleico que tiene un grado de condensación de 2 a 4), lecitina de soja, lecitina de yema de huevo, y lecitina descompuesta enzimáticamente, son más preferidos los ésteres de ácidos grasos y ácidos orgánicos de monoglicerol (particularmente ésteres de ácidos grasos y ácido acético de monoglicerol, aceite de coco hidrogenado y ésteres de ácido acético de monoglicerol), monooleato de diglicerol, lecitina de soja, lecitina de yema de huevo y lecitina descompuesta enzimáticamente. Ejemplos específicos de los ésteres de ácidos grasos y ácido acético de monoglicerol, ésteres de aceite de coco hidrogenado y ácido acético de monoglicerol anteriormente mencionados, incluyen un 50% de producto acetilado del monoestearato de monoglicerol, producto completamente acetilado de monoglicérido de aceite de coco hidrogenado.
- 40 Además de lo mencionado anteriormente, el componente de aceite (A) en la presente invención puede contener, según los diversos objetivos, un componente soluble en aceite tal como una grasa o aceite sólido, ácidos grasos y derivados de ésteres de los mismos y similares.

Como las grasas o aceites sólidos anteriormente mencionados se puede mencionar, por ejemplo, cera para alimentos como cera de abeja, cera vegetal, cera de candelilla, cera de salvado de arroz, cera de carnauba, cera de nieve y similares.

Los ácidos grasos y derivados de ésteres de los mismos anteriormente mencionados incluyen, pero no se limitan a, ácido caprílico, ácido cáprico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido behénico y ésteres de los mismos, por ejemplo, éster metílico, éster etílico y similares de los mismos.

Si bien la relación de composición de un componente de aceite (A) que contiene la coenzima reducida Q₁₀ en la composición de partículas de la presente invención no están particularmente limitada, el contenido de coenzima Q₁₀ reducida en el componente de aceite (A) no es generalmente menor de 5% en peso, preferiblemente no menos de 20% en peso, más preferiblemente no menos de 40% en peso, más preferiblemente no menos de 50% en peso, particularmente preferible no menos del 60% en peso, desde el aspecto de prevención de una disminución en el contenido de coenzima Q₁₀ reducida en la composición de partículas finalmente obtenida que contiene la coenzima Q₁₀ reducida. El límite superior del contenido de coenzima Q₁₀ reducida en el componente de aceite (A) es por supuesto del 100% en peso, y el uso de grasas y aceites y tensioactivos distintos de la coenzima Q₁₀ reducida como componente de aceite (A) no siempre es necesario. Sin embargo, cuando las grasas y aceites o tensioactivos se utilizan, el límite superior del contenido de coenzima Q₁₀ reducida en el componente de aceite (A) es 99,99%. El contenido de grasa y aceite en el componente de aceite (A) es generalmente no más del 95% en peso, preferiblemente no más del 75% en peso, más preferiblemente no más del 50% en peso, particularmente preferible no más del 30% en peso. El uso de grasas y aceites no siempre es necesario y el límite inferior de los mismos es 0% en peso y generalmente no menos de 0,01% en peso cuando se va a utilizar. El contenido de tensioactivo

generalmente no es más del 95% en peso, preferiblemente no más del 75% en peso, más preferiblemente no más del 50% en peso, particularmente preferible no más del 30% en peso. El uso de tensioactivo no siempre es necesario y el límite inferior de los mismos es 0% en peso y generalmente no menos de 0,01% en peso cuando se va a utilizar. Es decir, como la composición, el componente de aceite (A) contiene preferiblemente de 5 a 100 % en peso de coenzima Q₁₀ reducida, 0 – 95% en peso de grasa y aceite, 0 – 95% en peso de tensioactivo, más preferiblemente contiene de 20 a 100% en peso de coenzima Q₁₀ reducida, 0 – 75% en peso de grasa y aceite, y 0 – 75% en peso de tensioactivo, más preferiblemente contiene de 40 – 100% en peso de coenzima Q₁₀ reducida, 0 – 50% en peso de grasa y aceite, y 0 – 50% en peso de tensioactivo, particularmente preferido contiene 50 – 100% en peso de coenzima Q₁₀ reducida, 0 – 50% en peso de grasa y aceite, y 0 – 50% en peso de tensioactivo, y particularmente preferido contiene 60 – 100% en peso de coenzima Q₁₀ reducida, 0 – 50% en peso de grasa y aceite, y 0 – 50% en peso de tensioactivo. No es necesario decir que la coenzima Q₁₀ reducida en la presente memoria puede ser una mezcla de coenzima Q₁₀ reducida y coenzima Q₁₀ oxidada, es decir, coenzima Q₁₀.

El tamaño de partícula medio del dominio formado por el componente de aceite (A) que contiene la coenzima Q₁₀ reducida en la composición de partículas de la presente invención no está particularmente limitado siempre que se pueda lograr el objetivo de la presente invención. Cuando el tamaño de partícula medio del dominio formado es grande, la capacidad de absorción de la composición de partículas puede disminuir. Por lo tanto, el tamaño de partícula medio generalmente no es más de 50 µm, preferiblemente no más de 20 µm, más preferiblemente no más de 15 µm, particularmente preferible no más de 10 µm. Por otro lado, cuando el tamaño de partícula medio del dominio es pequeño, se producen problemas porque se necesita un exceso de excipiente soluble en agua para mantener la estabilidad de la gota de emulsión durante el proceso de producción, se aplica un exceso de carga a un aparato de emulsificación y similares. Por lo tanto, el tamaño de partícula medio es generalmente 0,001 µm, preferiblemente no menos de 0,005 µm, más preferiblemente no menos de 0,01 µm, particularmente preferible no menos de 0,1 µm.

El tamaño de partícula medio del dominio formado por un componente de aceite (A) que contiene la coenzima Q₁₀ reducida se puede determinar mediante la ruptura de una composición de partículas en el hemisferio, seguido de un análisis de imágenes de imágenes de microscopía electrónica de la sección desglosada del mismo.

Si bien el contenido de coenzima Q₁₀ reducida en la composición de partículas de la presente invención no está particularmente limitada, generalmente no es menos de 1% en peso, preferiblemente no menos de 5% en peso, más preferiblemente no menos de 10% en peso, del aspecto de reducción de la cantidad de ingestión de la composición de partículas necesaria para la ingesta de una cantidad dada de coenzima Q₁₀ reducida. Por otro lado, generalmente no es más del 70% en peso, preferiblemente no más del 50% en peso, más preferiblemente no más del 40% en peso, del aspecto de mantenimiento de la alta estabilidad de la coenzima Q₁₀ reducida en la composición de partículas. Es decir, el contenido de coenzima Q₁₀ reducida en la composición de partículas de la presente invención es generalmente de 1 a 70% en peso, preferiblemente 5 – 50% en peso, más preferiblemente 10 – 40% en peso.

En la composición de partículas de la presente invención, un componente de aceite (A) que contiene la coenzima Q₁₀ reducida se polidispersa, formando preferiblemente no menos de 5 dominios, más preferiblemente no menos de 1000 dominios, más preferiblemente no menos de 10000, particularmente preferible no menos de 100000 en la matriz que contiene un excipiente soluble en agua. Si bien el límite superior no está particularmente limitado, es en general aproximadamente 1000000000.

Cuando el número de dominios en la matriz que contiene un excipiente soluble en agua es menor de 5, el contenido de coenzima Q₁₀ reducida en la composición de partículas finalmente obtenida disminuye, lo que no necesariamente requiere la ingestión de una gran cantidad de composición de partículas para la administración oral de una cantidad dada de coenzima Q₁₀ reducida.

En la presente invención, la composición de partículas muestra una esfericidad de no menos de 0,9, siendo dicha esfericidad determinada mediante una relación de diámetro del diámetro de un círculo que tiene la misma área y un círculo circunscrito más pequeño de las imágenes obtenidas por observación de las partículas recuperadas con un microscopio electrónico. Cuando la esfericidad de la composición de partículas es alta, el área superficial total por unidad de peso de la composición de partículas se vuelve pequeña. Como resultado, la composición de partículas no se somete fácilmente a una reacción de oxidación debido a las moléculas de oxígeno en el aire que se supone proceden de la superficie de la partícula. Por otro lado, cuando la esfericidad de una composición de partículas es baja, el área superficial total por unidad de peso de la composición de partículas se vuelve alta. Como resultado, la composición de partículas se somete fácilmente a una reacción de oxidación debido a las moléculas de oxígeno en el aire que se supone que proceden de la superficie de las partículas, y una composición de partículas que tiene una alta estabilidad oxidativa, que es uno de los objetivos de la presente invención, tiende a ser difícil de obtener. En otras palabras, los presentes inventores han encontrado que incluso cuando la coenzima Q₁₀ reducida que tiene la misma composición está contenida en composiciones de partículas, la estabilidad oxidativa de la coenzima Q₁₀ reducida que tiene una alta estabilidad oxidativa en las composiciones de partículas varía dependiendo de la esfericidad de la misma.

La esfericidad de una composición de partículas se puede determinar mediante una relación de diámetro del diámetro de un círculo que tiene la misma área y un círculo circunscrito más pequeño de las imágenes obtenidas por

observación de las partículas recuperadas con un microscopio electrónico, y de la relación de diámetro del diámetro de un círculo que tiene la misma área y un círculo circunscrito más pequeño, utilizando un software de análisis de imagen WinROOF Ver.3.30 y similares.

- 5 Además, en la composición de partículas de la presente invención, cuando el tamaño de partícula es aproximadamente el mismo, es más preferible una composición que tiene una rugosidad superficial más pequeña (Ra). Se considera que cuanto más pequeña es la rugosidad de la superficie (Ra) de una composición de partículas, menor es el área superficial total por unidad de peso de la composición de partículas, y la composición de partículas no está sujeta fácilmente a una reacción de oxidación debido a las moléculas de oxígeno en el aire que se supone que proceden de la superficie de la partícula. En contraste, cuando la rugosidad de la superficie (Ra) de una
10 composición de partículas es grande, el área de superficie total por unidad de peso de la composición de partículas se hace grande. Como resultado, la composición de partículas se somete fácilmente a una reacción de oxidación debido a las moléculas de oxígeno en el aire que se supone que proceden de la superficie de las partículas, y una composición de partículas que tiene una alta estabilidad oxidativa que es uno de los objetivos de la presente invención, tiende a ser difícil de obtener.
- 15 La rugosidad de la superficie (Ra) de una partícula se puede determinar, por ejemplo, como la media aritmética de la rugosidad de la superficie (Ra) definida en el documento de Patente JIS B 0601-1994. La rugosidad de la superficie en la presente memoria se considera que está en una relación opuesta con la esfericidad mencionada anteriormente, donde la esfericidad es alta, la rugosidad de la superficie tiene a ser pequeña.

- 20 En la composición de partículas de la presente invención, no menos del 10% en peso de coenzima Q₁₀ reducida en la composición es generalmente no cristalina, es decir, amorfa o fundida. Preferiblemente no menos del 20% en peso, más preferiblemente no menos del 50% en peso, más preferiblemente no menos del 70% en peso, particularmente preferible no menos del 80% en peso, y 100% en peso como máximo no es cristalino. En general, cuando se conserva en un punto no superior al punto de fusión, la coenzima Q₁₀ reducida cambia gradualmente a un estado cristalino. En la composición de partículas obtenida mediante el método de producción preferible mencionado
25 a continuación, por ejemplo, no menos del 10% en peso de la coenzima Q₁₀ reducida en la composición no es cristalina incluso después de la conservación a 25°C en el aire durante 30 días después de la producción. La coenzima Q₁₀ reducida se mantiene en un estado amorfo o fundido en la composición de partículas, en lugar de un estado cristalino. Por lo tanto, se supone que la coenzima Q₁₀ reducida en un componente de aceite (A), que se libera tras la disgregación de la composición de partículas mediante jugo gástrico o jugo intestinal después de la administración oral, se supone que mantiene un estado amorfo o fundido. En general, la coenzima Q₁₀ reducida en un estado amorfo o fundido es más susceptible de emulsionar en el estómago o el intestino por los ingredientes tensioactivos que coexisten en el cuerpo vivo o en la composición de partículas, en lugar de la coenzima Q₁₀ reducida en estado cristalino. Como resultado, la absorción de la coenzima Q₁₀ reducida en un estado amorfo o fundido del tracto gastrointestinal se promueve más fácilmente que la coenzima Q₁₀ reducida en un estado cristalino.
- 30 En consecuencia, se considera que la composición de partículas preferible de la presente invención adquiere una alta capacidad de absorción oral, que es uno de los objetivos de la misma. En la composición de partículas de la presente invención, su estructura se controla para permitir que un componente de aceite (A) que contiene la coenzima Q₁₀ reducida sea una polidispersión al formar un dominio en la matriz de excipiente soluble en agua. En un método de producción preferible, por ejemplo, dado que un componente de aceite fundido (A) que contiene la coenzima Q₁₀ reducida está encerrado en una microcápsula rodeada por un excipiente soluble en agua, la probabilidad de desarrollo del núcleo cristalino de la coenzima Q₁₀ reducida disminuye drásticamente, y el estado amorfo o fundido de las partículas se mantiene durante mucho tiempo después de su formación. En otras palabras, la estructura de la composición de partículas de la presente invención, en la que un componente de aceite (A) que contiene la coenzima Q₁₀ reducida (A) se polidispersa formando un dominio en una matriz que contiene un excipiente soluble en agua, se supone que es extremadamente importante para realizar un alta capacidad de absorción oral.
- 35
40
45

- Si bien el tamaño medio de partícula en volumen de la composición de partículas de la presente invención no está particularmente limitado siempre que pueda lograrse el objetivo de la presente invención. En vista de la facilidad de recuperación como un polvo o similares, es preferiblemente no menos de 1 µm, más preferiblemente no menos de 5
50 µm, más preferiblemente no menos de 10 µm, particularmente preferible no menos de 20 µm, especialmente preferible no menos de 50 µm. El límite superior del tamaño medio de partícula en volumen no está particularmente limitado siempre que se pueda mantener la alta estabilidad y la alta capacidad de absorción de la coenzima Q₁₀ reducida, que es el objetivo de la presente invención. Para un fácil procesamiento en alimentos, productos farmacéuticos, cosméticos y similares, es preferible que no sea más de 5000 µm, más preferiblemente no más de 2000 µm, más preferiblemente no más de 1000 µm, particularmente preferible no más de 800 µm, especialmente preferible no más de 700 µm. Es decir, el tamaño medio de partícula en volumen de la composición de partículas de la presente invención es preferiblemente de 1 a 5000 µm, más preferiblemente de 5 – 2000 µm, todavía más preferiblemente de 10 – 1000 µm, particularmente preferible de 20 – 800 µm, especialmente preferible de 50 – 700 µm. El tamaño medio de partícula en volumen se puede medir utilizando, por ejemplo, un disolvente de etanol en un
60 aparato de medición de la distribución de tamaño de partícula de dispersión por difracción láser (Microtruck MT3000II fabricado por NIKKISO CO., LTD.).

Además, la composición de partículas de la presente invención puede contener varios aditivos e ingredientes activos

distintos de la coenzima Q₁₀ que se pueden utilizar para diversos objetivos en los usos respectivos de alimentos, cosméticos y productos farmacéuticos según cada objetivo.

Por ejemplo, además de los compuestos mencionados anteriormente se pueden utilizar, excipientes tales como celulosa cristalina, fosfato de calcio, sulfato de calcio y similares, disgregantes tales como citrato de calcio, carbonato de calcio, hidrogenocarbonato de sodio, dextrina, celulosa cristalina, carboximetilcelulosa, tragacanto, ácido algínico y similares, lubricantes tales como el talco, estearato de magnesio, polietilenglicol, sílice, aceite hidrogenado y similares, pigmentos tales como óxido de titanio, colorante alimentario, colcothar, pigmento de cártamo, pigmento de caramelo, pigmento de gardenia, pigmento de alquitrán, clorofila y similares, agentes antibloqueantes tales como ácido esteárico, talco, ácido silícico anhidro ligero, dióxido de silicio hidratado y similares, promotores de la absorción tales como alcoholes superiores, ácidos grasos superiores y similares, agentes solubilizantes tales como ácido fumárico, ácido succínico, ácido málico y similares, estabilizantes tales como ácido benzoico, benzoato de sodio, p-oxibenzoato de etilo, cera de abeja y similares.

El ingrediente activo distinto de la coenzima Q₁₀ no está particularmente limitado siempre que sea aceptable para utilizarse en alimentos, cosméticos o productos farmacéuticos y, por ejemplo, glutatión, L-cisteína, N-acetilcisteína, ácido alfa-lipoico, tocotrienol, vitamina E (α-tocoferol) y derivados de éster de los mismos, ácido eritorbico y derivados de éster y sales del mismo, vitamina A y derivados de éster de la misma, carotenoides, zeaxantina, astaxantina, licopene, flavonoide, L-carnitina y sales de los mismos farmacológicamente aceptables tales como tartrato y fumarato de los mismos y similares, acetil-L-carnitina, propionil-L-carnitina, magnesio, zinc, selenio, manganeso, riboflavina, niacinamida, curcuminoid, proantocianidina extraída de semilla de uva y corteza de pino, NADH (dinucleótido de nicotinamida-adenina reducido), NADPH (dinucleótido fosfato de nicotinamida-adenina reducido), resveratrol, extracto de bilberry, extracto de cardo mariano, ácidos grasos altamente insaturados obtenidos por concentración del aceite de pescado y similares, derivado de éster de la vitamina C y similares se pueden mencionar. Preferiblemente, glutatión, L-cisteína, tocotrienol, vitamina E (α-tocoferol) y derivados de éster de los mismos, ácido eritorbico y derivado de éster y sal de los mismos, vitamina A y derivado de éster de la misma, carotenoide, rutina, astaxantina, licopene, flavonoide y L-carnitina se pueden mencionar. De estos, los antioxidantes tales como carotenoides, astaxantina, vitamina E y derivados de éster de los mismos y similares son preferibles desde el aspecto de estabilidad de la coenzima Q₁₀ reducida. No hace falta decir, que varios componentes mencionados en la presente memoria también pueden utilizarse como una mezcla de dos o más tipos de ellos.

Ahora se explica el método de producción de la composición de partículas que contiene la coenzima Q₁₀ reducida de la presente invención. La composición de partículas de la presente invención se obtiene preferiblemente mediante el siguiente método de producción. Sin embargo, si una composición de partículas similar se puede obtener por un método de producción diferente, el método de producción no está limitado al siguiente.

La composición de partículas que contiene la coenzima Q₁₀ reducida de la presente invención puede producirse preferiblemente por

(1) un método que comprende suspender una composición de emulsión de aceite en agua preparada a partir de un componente de aceite (A) que contiene la coenzima Q₁₀ reducida y una disolución acuosa que contiene el excipiente soluble en agua en el componente de aceite (B), y eliminar el agua de la composición de emulsión de aceite en agua en el componente de aceite (B) (en adelante denominado método de producción (1)), o,

(2) un método no según la presente invención que comprende el secado por pulverización, en una fase gaseosa, una composición de emulsión de aceite en agua preparada a partir de un componente de aceite (A) que contiene la coenzima Q₁₀ reducida y una disolución acuosa que contiene un excipiente soluble en agua (en adelante denominado método de producción (2)).

En los métodos de producción anteriormente mencionados (1) y (2), el excipiente soluble en agua se utiliza preferiblemente en la forma de una disolución acuosa disuelta en agua, donde la concentración está libre de cualquier limitación particular. Es preferible manipular a una concentración en la que la viscosidad de la disolución acuosa no exceda de 1 Poise, ya que la propiedad de transferencia y similares pueden garantizarse. Los ejemplos específicos y los ejemplos preferibles del excipiente soluble en agua de la presente memoria son los mismos enumerados en la explicación de la composición de partículas mencionada anteriormente.

En los métodos de producción (1) y (2) anteriormente mencionados, el método de preparación más conveniente y preferible del componente de aceite (A) que contiene la coenzima Q₁₀ reducida incluye, pero no se limita a, agregar, cuando sea necesario, grasa y aceite y/o tensioactivo (D) y similares a la coenzima Q₁₀ reducida fundida a no menos de 50°C, y mezclar por agitación o similares. Ejemplos específicos y ejemplos preferibles del componente de aceite (A) en la presente memoria son los mismos que los enumerados en la explicación de la composición de partículas anteriormente mencionada.

En los métodos de producción (1) de la presente invención y (2) no de acuerdo con la presente invención, la composición de emulsión de aceite en agua se prepara a partir del componente de aceite anteriormente mencionado (A) que contiene la coenzima Q₁₀ reducida, y una disolución acuosa que contiene el excipiente soluble en agua. En el método de preparación anteriormente mencionado de la composición de emulsión de aceite en agua, por ejemplo,

es más conveniente y preferible agregar un componente de aceite (A) que contiene la coenzima Q₁₀ reducida preparada a una temperatura no menor al punto de fusión de la coenzima Q₁₀ reducida a una disolución acuosa que contiene el excipiente soluble en agua, que se calentó previamente a no menos de 50°C, y dispersar o emulsionar finalmente el componente de aceite (A) a un tamaño de partícula medio deseado utilizando un aparato de emulsificación conocido tal como un homogeneizador de alta presión, etc. Además, es posible agregar la coenzima Q₁₀ reducida en polvo, junto con, cuando sea necesario, otro componente de aceite a una disolución acuosa que contiene un excipiente soluble en agua, que se calentó previamente a no menos de 50°C, fundir la coenzima Q₁₀ reducida con/sin otro componente de aceite en una disolución acuosa del excipiente soluble en agua, y emulsionar la mezcla, o agregar directamente la coenzima Q₁₀ reducida en polvo o como una masa fundida a no menos de 50°C y, cuando sea necesario, otro componente de aceite a una solución acuosa que contiene el excipiente soluble en agua, calentar la mezcla a no menos de 50°C para fundir la coenzima Q₁₀ reducida y otro componente de aceite y emulsionar la mezcla. Sin embargo, el método no está limitado a éstos.

En el método de producción de la presente invención, el tamaño de partícula de la emulsión de un componente de aceite (A) que contiene la coenzima Q₁₀ reducida de la composición de emulsión de aceite en agua anteriormente mencionada no está particularmente limitado. Cuando el tamaño de partícula medio del componente de aceite (A) en la composición de emulsión de aceite en agua es grande, la capacidad de absorción de la composición de partículas puede disminuir. Por lo tanto, en general no es más de 50 µm, preferiblemente no más de 20 µm, más preferiblemente no más de 15 µm, particularmente preferible no más de 10 µm. Cuando el tamaño de partícula medio del componente de aceite (A) en la composición de emulsión de aceite en agua es pequeño, surgen problemas debido a que es necesario un exceso de excipiente soluble en agua para mantener la estabilidad de la gota de emulsión durante el proceso de producción, se aplica un exceso de carga a un aparato de emulsificación y similares. Por lo tanto, el tamaño de partícula medio es en general de 0,001 µm, preferiblemente no menos de 0,05 µm, más preferiblemente no menos de 0,1 µm. Para controlar el tamaño de partícula de la gota de emulsión en esta etapa, se puede controlar el tamaño de partícula del dominio de la composición de partículas obtenida.

El tamaño de partícula de emulsión del componente de aceite (A) en la composición de emulsión de aceite en agua anteriormente mencionado se puede medir utilizando un aparato de medición de la distribución de tamaño de partícula de dispersión por difracción láser disponible comercialmente.

En los métodos de producción (1) de la presente invención y (2) no de acuerdo con la presente invención, la temperatura de la etapa para preparar una composición de emulsión de aceite en agua a partir de un componente de aceite (A) que contiene la coenzima Q₁₀ reducida y una disolución acuosa que contiene el excipiente soluble en agua y la etapa de emulsión no está particularmente limitado siempre y cuando no sea inferior a la temperatura a la que se funde la coenzima Q₁₀ reducida en la composición de aceite en agua. En general, no es menor de 50°C, preferiblemente no menos de 55°C, más preferiblemente no menos de 60°C. El límite superior es el punto de ebullición del sistema, que varía dependiendo de las condiciones tales como la presurización y similares y la temperatura no se puede definir generalmente. En el caso de condiciones de presión normales, la temperatura no es generalmente más de 100°C, preferiblemente no más de 90°C.

En el método de producción (1) de la presente invención, la composición de emulsión de aceite en agua anteriormente mencionada se mezcla con un componente de aceite diferente (B), y la composición de emulsión de aceite en agua se suspende en el componente de aceite (B) a un tamaño de partícula deseado, por lo que se puede producir la emulsión aceite/agua/aceite. La operación de mezclado anteriormente mencionada se realiza, por ejemplo, más conveniente y preferiblemente agregando una composición de emulsión de aceite en agua que contiene la coenzima Q₁₀ reducida al componente de aceite (B) calentado previamente a no menos de 50°C. Sin embargo, el método no se limita a esto. El tamaño de las partículas suspendidas en la composición de emulsión de aceite en agua en el componente de aceite (B) se puede ajustar mediante agitación, circulación de la solución, etc., o aplicando cizalla a la mezcla. La temperatura del componente de aceite (B) durante la preparación de la mezcla está preferiblemente en general dentro del intervalo de 50 – 100°C para evitar la rápida evaporación del agua.

Mientras que la relación de la mezcla de la composición de emulsión de aceite en agua y componente de aceite (B) en el método de producción (1) de la presente invención está libre de cualquier limitación particular, el porcentaje en peso de la composición de emulsión de aceite en agua en la mezcla de la composición de emulsión de aceite en agua y el componente de aceite (B) es preferiblemente no menor de 1% en peso, más preferiblemente no menos de 10% en peso, particularmente preferible no menos de 15% en peso, desde el aspecto de la eficacia de producción y similares. Además, es preferiblemente no más del 70% en peso, particularmente preferible no más del 60% en peso, particularmente preferible no más del 50% en peso, desde el aspecto de la capacidad de suspensión en el componente en aceite (B) de la composición de emulsión de aceite en agua y similares. Es en general de 1 – 70% en peso, preferiblemente de 10 – 60% en peso, particularmente preferible de 15 – 50% en peso.

En el método de producción (1) de la presente invención, se proporciona la emulsión aceite/agua/aceite anteriormente mencionada y después se elimina de la composición de emulsión de aceite en agua suspendida en el componente de aceite (B). Para eliminar el agua de la composición de emulsión de aceite en agua, por ejemplo, la composición se calienta a no menos de 80°C, preferiblemente no menos de 100°C, bajo presión atmosférica para evaporar el agua. Alternativamente, se puede mencionar un método que incluye ajustar la temperatura a una temperatura no menor que punto de ebullición del agua (a la presión correspondiente), bajo cualquier presión

reducida, y evaporar el agua y similares, pero el método no se limita a esto. Desde los aspectos de acortamiento del tiempo de operación y similares, la eliminación se realiza preferiblemente bajo cualquier presión reducida.

En la presente invención, el componente de aceite (B) en el método de producción (1) es un componente que contiene grasa y aceite o, cuando sea necesario, un tensioactivo (E). Las grasas y aceites que se van a utilizar para el componente de aceite (B) no están particularmente limitados siempre que puedan suspender la composición de emulsión de aceite en agua anteriormente mencionada y pueden ser, por ejemplo, grasas y aceites naturales de plantas y animales, o grasas o aceites sintéticos o grasas y aceites procesados. Más preferiblemente, son aceptables para alimentos, cosméticos o agentes farmacéuticos. Ejemplos de aceites vegetales incluyen aceite de coco, aceite de palma, aceite de semilla 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 kapok, aceite de onagra, manteca de karité, mantquilla de sal, mantquilla de cacao, aceite de sésamo, aceite de cártamo, aceite de oliva, y similares, y ejemplos de grasas y aceites animales incluyen manteca de cerdo, grasa de leche, aceite de pescado, grasa de vaca y similares.

Además, se incluyen también las grasas y aceites obtenidos procesándolos por fraccionamiento, hidrogenación, transesterificación (por ejemplo, aceite hidrogenado) y similares. No hace falta decir que se pueden utilizar triglicéridos de cadena media (MCT). Además, se puede utilizar una mezcla de los mismos.

Ejemplos de triglicéridos de cadena media incluyen triglicéridos en los que el ácido graso tiene de 6 a 12 átomos de carbono, preferiblemente de 8 a 12 átomos de carbono.

De las grasas y aceites anteriormente mencionados, las grasas y aceites vegetales, grasas y aceites sintéticos y grasas y aceites procesados son preferibles desde los aspectos de manejabilidad, olor y similares. Por ejemplo, se pueden utilizar aceite de coco, aceite de palma, aceite de semilla de palma, aceite de canola, aceite de arroz, aceite de soja, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de oliva, MCT y similares.

En el método de producción (1) de la presente invención, el componente de aceite (B) puede ser una grasa o un aceite solo. Cuando sea necesario, el componente de aceite (B) puede contener un tensioactivo (E). La gota de la composición de emulsión de aceite en agua adquiere gradualmente mayor adhesividad a medida que avanza el secado, y las partículas tienden a aglomerarse fácilmente entre sí. Sin embargo, en la copresencia del tensioactivo (E) en el componente de aceite (B), la aglomeración de las gotas de la composición de emulsión de aceite en agua con un aumento de la adhesividad durante el secado se reduce drásticamente y, como resultado, la velocidad de recuperación de la composición de partículas que tiene un tamaño de partícula medio en volumen deseado puede mejorarse preferiblemente de manera sorprendente.

Si bien el contenido de tensioactivo (E) en el componente de aceite (B) está libre de cualquier limitación particular, el % en peso de tensioactivo (E) en relación con el componente de aceite (B) es en general no menos de 0,001 % en peso, preferiblemente no menos de 0,005% en peso, más preferiblemente no menos de 0,01% en peso, desde el aspecto de la supresión de la aglomeración durante el secado de las gotas de la composición de emulsión de aceite en agua y similares. Si bien el límite superior no está particularmente limitado, en general no es más del 95% en peso, preferiblemente no más del 80% en peso, más preferiblemente no más del 60% en peso, desde el aspecto de capacidad de flujo del componente de aceite (B), la eliminación del tensioactivo (E) y similares.

El tensioactivo anteriormente mencionado (E) no está particularmente limitado siempre que sea aceptable para su uso en alimentos, cosméticos y productos farmacéuticos. Se prefiere particularmente un tensioactivo aceptable para alimentos y, por ejemplo, se pueden utilizar tensioactivos tales como ésteres de ácidos grasos del glicerol, ésteres de poliglicerol, ésteres de ácidos grasos de sacarosa, ésteres de ácidos grasos de sorbitán, ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitán y similares, y lecitinas, que tienen un HLB de no más de 10. No hace falta decir que se pueden utilizar solos o en una mezcla de dos o más de sus tipos en la presente invención.

Ejemplos de ésteres de ácidos grasos de glicerol incluyen monoglicéridos y diglicéridos en los que el ácido graso tiene de 6 a 18, preferiblemente de 12 a 18, átomos de carbono.

Ejemplos de ésteres de poliglicerol incluyen ésteres de ácidos grasos de poliglicerol obtenidos por esterificación de uno o más grupos hidroxilo de la poliglicerina que comprende poliglicerina que tiene un grado de polimerización de 2 a 10 como un componente principal con ácido(s) grasos que tienen de 6 a 18, preferiblemente de 12 a 18, átomos de carbono, ésteres de ácido ricinoleico condensado con poliglicerina y similares.

Ejemplos de ésteres de ácidos grasos de sacarosa incluyen uno en el que uno o más grupos hidroxilo de la sacarosa está/están esterificados con ácidos grasos que tienen de 6 a 18, preferiblemente de 12 a 18, átomos de carbono.

Ejemplos de ésteres de ácidos grasos de sorbitán incluyen uno en el que uno o más grupos hidroxilo del sorbitán está/están esterificados con ácidos grasos que tienen de 6 a 18, preferiblemente de 12 a 18, átomos de carbono.

Ejemplos de ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitán incluyen uno en el que uno o más grupos hidroxilos

del sorbitán tiene/tienen una cadena de polioxietileno y uno o más grupos hidroxilo está/están esterificados con ácidos grasos que tienen de 6 a 18, preferiblemente de 6 a 12, átomos de carbono.

5 Ejemplos de lecitinas incluyen lecitina de yema de huevo, lecitina de soja purificada, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, esfingomielina, fosfato de diacetilo, estearilamina, fosfatidilglicerol, ácido fosfátidico, fosfatidilinositolamina, cardiolipin, fosforiletanolamina de ceramida, fosforil glicerol de ceramida, lecitina descompuesta enzimáticamente (lisolecitina) y una mezcla de los mismos y similares.

10 El HLB del tensioactivo (E) anteriormente mencionado es preferiblemente no más de 10, más preferiblemente no más de 7, lo más preferible no más de 5 debido a que la aglomeración de las gotas de la composición de emulsión de aceite en agua durante el secado puede suprimirse eficazmente. Las lecitinas se pueden utilizar preferiblemente sin ninguna limitación de HLB.

15 Ejemplo específico de dicho tensioactivo es una mezcla de uno o más tipos seleccionados de ésteres de ácidos grasos de monoglicerol tales como monoestearato de monoglicerol, monooleato de monoglicerol, monomiristato de monoglicerol, monocaprilato de monoglicerol, monolaurato de monoglicerol, monobehenato de monoglicerol, monoerucato de monoglicerol y similares; ésteres de ácidos digrasos de monoglicerol tales como diestearato de monoglicerol, dioleato de monoglicerol, dicaprilato de monoglicerol, dilaurato de monoglicerol y similares; ésteres de ácidos grasos y ácidos orgánicos de monoglicerol tales como ésteres del ácido esteárico y ácido cítrico de monoglicerol, ésteres del ácido esteárico y ácido acético de monoglicerol, aceite de coco hidrogenado y ésteres del ácido acético del monoglicerol, ésteres del ácido esteárico y ácido succínico de monoglicerol, ésteres del ácido caprílico y ácido succínico de monoglicerol, ésteres de ácido esteárico y ácido láctico de monoglicerol, ésteres del ácido esteárico y ácido diacetiltartárico de monoglicerol y similares; ésteres de ácidos grasos de monoglicerol obtenidos utilizando diversas grasas y aceites tales como ésteres de sebo de vaca hidrogenado y ácidos grasos de monoglicerol, ésteres de aceite de canola y ácidos grasos de monoglicerol, ésteres de aceite de soja hidrogenado y ácidos grasos de monoglicerol, ésteres de aceite de semilla de algodón y ácidos grasos de monoglicerol, ésteres de aceite de cártamo y ácidos grasos de monoglicerol y similares; ésteres de poliglicerol tales como ésteres de ácidos grasos de poliglicerol (por ejemplo, un éster de poliglicerina que tiene un grado de polimerización medio de 2 a 10 y un ácido graso que tiene de 6 a 22 átomos de carbono y similares), ricinoleato condensado con poliglicerina (por ejemplo, un éster de poliglicerina que tiene un grado de polimerización medio de 2 a 10 y un ácido poliricinoleico que tiene un grado de condensación de 2 a 4 y similares) y similares; ésteres de ácidos grasos de propilenglicol tales como monoestearato de propilenglicol, monooleato de propilenglicol, monolaurato de propilenglicol y similares; ésteres de ácidos grasos de sorbitán tales como diestearato de sorbitán, trisestearato de sorbitán, sesquioleato de sorbitán, dioleato de sorbitán, trioleato de sorbitán y similares; ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitán tales como monoestearato de polioxietilensorbitán, monooleato de polioxietilensorbitán y similares; lecitinas tales como lecitina de soja, lecitina de yema de huevo, lecitina descompuesta enzimáticamente y similares. De los anteriormente mencionados, es preferible una mezcla de uno o más tipos seleccionados de ésteres de ácidos grasos de glicerol, ésteres de ácidos grasos de poliglicerol, ricinoleatos condensados con poliglicerina y lecitinas, es más preferible una mezcla de uno o más tipos seleccionados de ésteres de ácidos monograsos de monoglicerol, ésteres de ácidos digrasos de monoglicerol, ésteres de ácidos grasos y ácidos orgánicos de monoglicerol (particularmente ésteres de ácidos grasos y ácido acético de monoglicerol, ésteres de aceite de coco hidrogenado y ácido acético de monoglicerol), ésteres de ácidos grasos de poliglicerol (particularmente un éster de poliglicerina que tiene un grado de polimerización medio de 2 a 10 y un ácido graso que tiene de 6 a 22 átomos de carbono) y ricinoleatos condensados con poliglicerina (particularmente un éster de poliglicerina que tiene un grado de polimerización medio de 2 a 10 y un ácido poliricinoleico que tiene un grado de condensación de 2 a 4), y ésteres de ácidos grasos y ácidos orgánicos de monoglicerol (particularmente ésteres de ácidos grasos y ácido acético de monoglicerol, ésteres de aceite de coco hidrogenado y ácido acético de monoglicerol, específicamente 50% del producto acetilado del monoestearato de monoglicerol, completamente el producto acetilado del monoglicérido de aceite de coco hidrogenado), pentaoleato de tetraglicerol, ricinoleato condensado con poliglicerina, lecitina de yema de huevo, lecitina de soja, lecitina descompuesta enzimáticamente son aún más preferibles.

50 En el método de producción (1) de la presente invención, se prefiere particularmente el uso de MCT como grasa y aceite y lecitina de yema de huevo, lecitina de soja o lecitina descompuesta enzimáticamente como tensioactivo (E) en combinación.

55 En el método de producción (1) de la presente invención, el tiempo necesario para eliminar el agua de las gotas de la composición de emulsión de aceite en agua está libre de cualquier limitación particular. Está preferiblemente dentro del intervalo de 5 segundos a 24 horas, más preferiblemente de 1 minuto a 12 horas, lo más preferible de 5 minutos a 6 horas. No es preferible el tiempo necesario para eliminar el agua de menos de 5 segundos porque se produce un burbujeo violento debido a la evaporación instantánea del agua del componente de aceite (B). Por otro lado, el tiempo necesario para eliminar el agua durante más de 24 horas no es preferible porque se degrada la productividad.

60 Incluso si el agua no se elimina completamente, la eliminación del agua en el método de producción (1) de la presente invención es suficiente siempre que se produzca el secado de las gotas de la composición de emulsión de aceite en agua y sea posible la recuperación como partículas. El contenido de agua residual es preferiblemente en general no más del 30% en peso, más preferiblemente no más del 10% en peso, lo más preferible no más del 5% en

peso, del peso de partículas recuperadas.

5 En el método de producción (1) anteriormente mencionado, el método de recuperación de la composición de partículas después de eliminar el agua no está particularmente limitado. Es más conveniente y preferible eliminar el componente de aceite (B) mediante separación sólido-líquido, lavar la composición de partículas obtenida con un disolvente orgánico, etc, para quitar la mayor parte del componente de aceite (B), evaporar el disolvente orgánico y recuperar la composición como un polvo.

El disolvente orgánico utilizado para lavar el componente de aceite (B) no está particularmente limitado siempre que se pueda disolver y eliminar el componente de aceite (B). Es preferiblemente un disolvente orgánico útil para la producción de alimentos, productos farmacéuticos, cosméticos y similares.

10 Ejemplos de los disolventes incluyen etanol, metanol, isopropanol, acetona, hexano, acetato de etilo, tetrahidrofurano y similares. De estos, el etanol es el más preferible cuando la composición de partículas de la presente invención se utiliza para alimentos. El disolvente orgánico anteriormente mencionado se puede secar por, pero no se limita a, secado al vacío, secado por calentamiento, secado al aire y similares. La composición de partículas después de la recuperación se puede someter a una operación de clasificación para tener un tamaño de
15 partícula deseable de un producto dado.

En el método de producción (2) según la presente invención, como se mencionó anteriormente, la composición de partículas de la presente invención se puede obtener por secado por pulverización, en una fase gaseosa, una composición de emulsión de aceite en agua preparada a partir de un componente de aceite (A) que contiene la coenzima Q₁₀ reducida y una disolución acuosa que contiene un excipiente soluble en agua. Para el secado por
20 pulverización en una fase gaseosa, se puede utilizar lo que se denomina un método de secado por pulverización. Las condiciones para el secado por pulverización pueden seleccionarse de manera apropiada de las condiciones generalmente empleadas.

De los dos tipos de métodos de producción anteriormente mencionados, el método de producción (1) es el método de producción más preferible ya que una composición de partículas que tiene una alta estabilidad oxidativa, alta
25 esfericidad y pequeña rugosidad superficial (Ra), que es el objetivo de la presente invención, tiende a obtenerse fácilmente porque la eliminación de agua se produce mientras que las gotitas individuales de la composición de emulsión de aceite en agua suspendidas en una forma casi esférica en el componente de aceite (B) mantienen la forma esférica.

Una composición de partículas que contiene la coenzima Q₁₀ reducida que tiene una forma casi esférica y una rugosidad superficial pequeña (Ra) también puede formarse mediante el método de producción (2) controlando de
30 manera apropiada la temperatura y el tiempo de residencia y similares durante el secado.

Ahora se explica el método de estabilización de la composición de partículas que contiene la coenzima Q₁₀ reducida de la presente invención.

La estabilización a la que se hace referencia en la presente memoria descriptiva significa la supresión de la oxidación de la coenzima Q₁₀ reducida a coenzima Q₁₀ oxidada. El manejo al que se hace referencia en la presente
35 memoria descriptiva significa mantener o ejercer la función de un determinado objeto aplicando una acción externa sobre el objeto. Si bien los ejemplos de manejo no están limitados, incluyen retirar de una máquina de recubrimiento, envoltura, embalaje, conservación, almacenamiento, transporte y clasificación con una preferencia dada a la conservación.

El límite superior de la temperatura del método de estabilización de la composición de partículas que contiene la coenzima Q₁₀ reducida de la presente invención es en general no más de aproximadamente 100°C, preferiblemente
40 no más de aproximadamente 80°C, más preferiblemente no más de aproximadamente 60°C, más preferiblemente no más de aproximadamente 40°C, particularmente preferible no más de aproximadamente 20°C. En este caso, el límite inferior de la temperatura en general no es menos de aproximadamente -100°C, preferiblemente no menos de
45 aproximadamente -80°C, más preferiblemente no menos de aproximadamente -60°C, más preferiblemente no menos de aproximadamente -40°C, particularmente preferible no menos de aproximadamente -20°C.

La relación residual de coenzima Q₁₀ reducida (%) después de la conservación a 40°C en el aire durante 30 días en condiciones de sombreado de la composición de partículas que contiene la coenzima Q₁₀ reducida de la presente
50 invención no está particularmente limitada. No es menos de aproximadamente 50% en peso, preferiblemente no menos de aproximadamente 60% en peso, más preferiblemente no menos de aproximadamente 70% en peso, todavía más preferiblemente no menos de aproximadamente 80% en peso, particularmente preferible no menos de aproximadamente 90% en peso.

La presente invención proporciona un método de estabilización de una composición de partículas que contiene la coenzima Q₁₀ reducida y una preparación que contiene la composición, que se caracteriza por controlar la humedad
55 relativa, dicho método de estabilización comprende colocar la composición de partículas de la invención, o la preparación de la invención en un entorno de una humedad relativa circundante de no más del 90%. En el método de estabilización de la presente invención, la humedad de la atmósfera de conservación es importante. Al controlar

la humedad, la estabilización de la composición de partículas que contiene la coenzima Q₁₀ reducida se puede mejorar notablemente. El límite superior de la humedad relativa no es más del 90%, dicha composición de partículas que contiene la coenzima Q₁₀ reducida puede conservarse de manera estable. Una composición de partículas que contiene la coenzima Q₁₀ reducida puede manejarse de forma más estable en un entorno ajustado a la humedad relativa de no más de aproximadamente 90%, preferiblemente no más de aproximadamente 80%, más preferiblemente no más de aproximadamente 70%, particularmente preferible no más de aproximadamente 60%. El límite inferior de la humedad relativa es 0%.

El entorno anteriormente mencionado con la humedad relativa ajustada se puede proporcionar mediante la deshumidificación del ambiente o la introducción de un gas deshumidificado (por ejemplo, aire, preferiblemente un gas inerte seco tal como nitrógeno seco y similares) en el ambiente y similares. Si bien la deshumidificación anteriormente mencionada no está particularmente limitada, se logra mediante la congelación de la humedad, el uso de una máquina de deshumidificación, un agente desecante (gel de sílice, cloruro de calcio, zeolita de síntesis, etc.) y similares. No hace falta decir que el método no se cuestiona particularmente siempre que se pueda permitir el medio ambiente con humedad relativa ajustada.

Para ejercer al máximo el efecto de la invención y desde el aspecto de la estabilidad de la coenzima Q₁₀ reducida, la producción y la conservación de la composición de partículas de la presente invención se realiza de manera natural preferiblemente en una atmósfera de desoxigenación. Por ejemplo, se realiza preferiblemente en una atmósfera de desoxigenación utilizando un gas inerte tal como gas nitrógeno, gas argón, etc., y similares.

La presente invención proporciona un método de estabilización de una composición de partículas que contiene la coenzima Q₁₀ reducida, que se obtiene en la presente invención, que se caracteriza por envolver o empaquetar con un material de vidrio, plástico y/o metal. La estabilidad de la composición de partículas se mejora notablemente envolviéndola o envasándola con el material mencionado anteriormente.

Como el material de vidrio se puede utilizar, por ejemplo, vidrio blando, vidrio duro y similares. Como el material de plástico se pueden utilizar, por ejemplo, polietileno de alta densidad, polietileno de media densidad, polietileno de baja densidad, polipropileno, tereftalato de polietileno, alcohol polivinílico, cloruro de polivinilo, cloruro de polivinilideno, nailon y similares. No hace falta decir que una película laminada con el material de plástico anteriormente mencionado, una película laminada con aluminio y similares sobre un material de plástico tal como el laminado de aluminio y similares, y una película obtenida mediante la deposición de vapor de aluminio, alúmina, sílice y similares sobre un material de plástico también se incluyen en los materiales de plásticos.

Como material de metal se puede utilizar, por ejemplo, hierro, aluminio, zinc, níquel, cobalto, cobre, estaño, titanio, cromo o sus aleaciones (acero inoxidable, latón, etc.). Además, también se puede utilizar un material esmaltado que utiliza vidrio y metal en combinación y similares.

Los materiales anteriormente mencionados se forman preferiblemente en una botella, bolsa, bote, bidón, caja y similares, y se utilizan para envolver o empaquetar la composición de partículas de la presente invención. Utilizando los materiales anteriormente mencionados, además también se pueden realizar empaquetamientos PTP, empaquetamientos de sellado de tres lados, empaquetamientos de sellado de cuatro lados, empaquetamientos de almohadas, empaquetamientos de tiras, empaquetamientos de aluminio moldeado, empaquetamientos de barras y similares. Cuando se utiliza un material que tiene propiedades de barrera al gas comparativamente bajas y a prueba de humedad, como polietileno y similares, es preferible una doble envoltura o embalaje o más. En este caso, es particularmente preferible el uso de un material que tenga propiedades de barrera a los gases y a prueba de humedad comparativamente altas, tales como laminado de aluminio, películas de deposición de vapor (por ejemplo, aluminio, alúmina, sílice y similares), vidrio, metal y similares. Después de envolver y empaquetar, la composición se puede transportar o conservar en, cuando sea necesario, bidón de acero, bidón de resina, bidón de fibra, cartón corrugado y similares.

En la presente invención, se proporciona el método de estabilización anteriormente mencionado de una composición de partículas que contiene la coenzima Q₁₀ reducida, que utiliza un agente a prueba de humedad en combinación. Utilizando un agente a prueba de humedad en combinación, la estabilidad de la composición de partículas se mejora notablemente. Como agente a prueba de humedad, se pueden utilizar gel de sílice, cloruro de calcio, zeolita de síntesis y similares.

La relación residual de la coenzima Q₁₀ reducida después de la conservación a 40°C en el aire durante 30 días en condiciones de sombra en el entorno anteriormente mencionado en una atmósfera de conservación donde la humedad se ha ajustado, y/o en una forma de envoltura o empaquetamiento no está particularmente limitado. Es en general no menos de aproximadamente el 80% en peso, preferiblemente no menos de aproximadamente 85% en peso, más preferiblemente no menos de aproximadamente 90% en peso, aún más preferiblemente no menos de aproximadamente 95% en peso, particularmente preferible no menos de aproximadamente 97% en peso. No es necesario decir que es posible proporcionar un ambiente donde la humedad se haya ajustado empleando la forma de envoltura o empaquetamiento anteriormente mencionada.

La composición de partículas que contiene la coenzima Q₁₀ reducida, que se obtiene en la presente invención, se

5 puede procesar en o utilizar como un agente farmacéutico, alimento, cosmético y similares en la forma de una preparación tal como tabletas, píldoras, cápsulas (cápsulas duras, cápsulas blandas, microcápsulas y similares), tabletas masticables, preparaciones en polvo, gránulos, jarabes, preparaciones para beber y similares, y similares. Es decir, la preparación en este contexto no se refiere únicamente a un agente farmacéutico, sino que también abarca la forma anteriormente mencionada que pertenece a los alimentos y cosméticos. Para la preparación de las preparaciones, se pueden utilizar excipientes, disgregantes, lubricantes, aglutinantes, anticoagulantes, promotores de absorción, agentes de disolución, estabilizantes y similares. Para formar una cápsula, grasas y aceites, tensioactivos tales como lecitina, lisolecitina y similares se pueden utilizar en combinación.

10 Desde el aspecto de la estabilidad de una composición de partículas que contiene la coenzima Q₁₀ reducida se emplea, en una realización preferible de la preparación anteriormente mencionada, manipulación o conservación en el entorno anteriormente mencionado donde se ha ajustado la humedad y/o la envoltura o empaquetamiento anteriormente mencionado para la manipulación o conservación.

15 La presente descripción proporciona además la coenzima Q₁₀ reducida en un estado no cristalino a una temperatura no superior a la temperatura de fusión, y además, la coenzima Q₁₀ reducida en la que al menos una parte de la coenzima Q₁₀ reducida está en un estado no cristalino. En general, la presente descripción proporciona la coenzima Q₁₀ reducida en la que no menos del 10% en peso, preferiblemente no menos del 20% en peso, más preferiblemente no menos del 50% en peso, más preferiblemente no menos del 70% en peso, particularmente preferible no menos del 80% en peso, 100% en peso como máximo, está en un estado no cristalino. Como se utiliza en la presente memoria, el estado no cristalino significa un estado amorfo o un estado fundido.

20 La coenzima Q₁₀ reducida en un estado no cristalino se puede producir mediante el método de producción de la composición de partículas anteriormente mencionado debido a que la coenzima Q₁₀ reducida contenida en el componente de aceite (A) de la composición de partículas obtenida por este método está en general en un estado no cristalino.

25 Como otro método de producción, por ejemplo, se puede emplear un método que incluye traer un primer fluido en aerosol que contiene una solución de polímero soluble en agua que tiene las propiedades para formar un gel físico y una coenzima Q₁₀ reducida y un segundo fluido en aerosol que contiene un agente gelificante en contacto entre sí.

30 En la presente memoria, la "disolución de polímero soluble en agua que tiene la propiedad de formar un gel físico" es un polímero soluble en agua capaz de formar un estado reticulado de tipo gel mediante enlace de hidrógeno y un enlace de iones entre polímeros, formación de quelatos y similares. La "propiedad de formar un gel físico" significa una propiedad que permite un cambio observable visualmente desde un fluido viscoso (sol) a una forma elástica (gel) mediante la adición de una sal o ácido inorgánico, o aplicación de una operación tal como calentamiento, enfriamiento y similares a una solución acuosa de un polímero soluble en agua.

35 Ejemplos de los polímeros solubles en agua anteriormente mencionados incluyen ácido alginico soluble en agua y derivados del mismo, metoxilpectina baja, gelatina, goma de xantano, carmelosa de sodio, polivinilpirrolidona, celulosa soluble en agua y derivados de los mismos y similares.

Ejemplos de agentes gelificantes incluyen una disolución acuosa de cloruro de calcio, cloruro de magnesio o cloruro de bario y similares.

40 Como un método para poner en contacto una disolución de polímero soluble en agua que contiene la coenzima Q₁₀ reducida con un agente de coagulación (agente gelificante), por ejemplo, una cantidad dada de una disolución acuosa de un agente de coagulación (agente gelificante) se pulveriza continuamente en un estado de aerosol para formar una atmósfera de fase gaseosa coagulante, una disolución del polímero soluble en agua que contiene la coenzima Q₁₀ reducida preferiblemente en un estado de emulsión se pulveriza continuamente o se añade gota a gota en la atmósfera.

45 De esta forma, se puede obtener gránulos que contienen la coenzima Q₁₀ reducida. La coenzima Q₁₀ reducida contenida en los gránulos contiene en general al menos un estado no cristalino.

Ejemplos

La presente invención se explica con más detalle a continuación haciendo referencia a

(pureza de la coenzima Q₁₀ reducida)

50 La pureza de la coenzima Q₁₀ reducida y la relación en peso (%) de la coenzima Q₁₀ reducida se determinaron mediante el siguiente análisis de HPLC (relación en peso (%) = {coenzima Q₁₀ reducida/(coenzima Q₁₀ oxidada + coenzima Q₁₀ reducida)} x 100).

Las condiciones del análisis de HPLC se describen a continuación.

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,

velocidad de flujo; 1,0 ml/min,

tiempo de retención de la coenzima Q₁₀ reducida; 9,1 min,

5 tiempo de retención de la coenzima Q₁₀ oxidada; 13,3 min.

(esfericidad)

10 La esfericidad de la composición de partículas obtenida se determinó analizando, utilizando un software de análisis de imágenes (WinROOF Ver.3.30), las imágenes obtenidas mediante la observación de las partículas recuperadas con un microscopio electrónico y de una relación de diámetro del diámetro de un círculo que tiene la misma área y un círculo circunscrito más pequeño. Para el análisis, se analizaron 20 muestras y se determinó un valor medio.

(cristalinidad)

15 La cristalinidad de la coenzima Q₁₀ reducida en la composición de partículas obtenida se determinó mediante el siguiente análisis de DSC (calorímetro de barrido diferencial [EXSTAR6000 fabricado por Seiko Instruments Inc.]) después de la conservación a 25°C en el aire durante 30 días. Las composiciones de partículas obtenidas en los Ejemplos y los Ejemplos Comparativos se conservaron en las condiciones dadas anteriormente mencionadas, se tomaron 10 mg de las mismas en una bandeja de aluminio y la temperatura se elevó de 15°C a 70°C a una velocidad de aumento de temperatura de 5°C/min, durante la cual se midió la caloría de fusión del cristal. La cristalinidad se calculó según la siguiente fórmula utilizando la caloría de fusión teórica determinada a partir del contenido de coenzima Q₁₀ reducida en la composición de partículas y los datos de calorías de fusión realmente medidos por DSC.

20

Cristalinidad (%) = (caloría de fusión medida/caloría de fusión teórica) x 100

(tamaño de partícula medio en volumen)

25 El tamaño de partícula medio en volumen de la composición de partículas obtenida se midió mediante un aparato de medición de distribución de tamaño de partícula del tipo de dispersión por difracción láser (Microtruck MT3000II fabricado por NIKKISO CO., LTD) utilizando un disolvente de etanol.

25

(tamaño de partícula medio del dominio)

30 La composición de partículas obtenida se añadió a un adhesivo curable de dos componentes (Araldite manejado por As One Co. Ltd.) y se curó. La muestra incorporada obtenida se sumergió en nitrógeno líquido durante 5 minutos, se enfrió suficientemente y se rompió con un martillo. La sección desglosada se sumergió en hexano durante 15 minutos para eliminar el componente de aceite (A), y la sección desglosada de la composición de partículas se fotografió con un microscopio electrónico de barrido (S-4800; Hitachi). El tamaño de partícula medio del dominio se determinó seleccionando 50 huecos de imágenes tomadas al azar, midiendo el tamaño de partícula de los mismos y tomando la media de los mismos.

30

(Ejemplo de producción)

35 Un cristal de coenzima Q₁₀ oxidada (100 g, fabricado por Kaneka Corporation) y ácido L-ascórbico (60 g) se añadieron a etanol (1000 g) y la mezcla se agitó a 78°C para llevar a cabo una reacción de reducción. Después de 30 horas, la mezcla se enfrió a 50°C, y se añadieron etanol (400 g) y agua (100 g) mientras se mantenía la misma temperatura. Con agitación, la disolución de etanol se enfrió a 2°C a una velocidad de enfriamiento de 10°C/hora, se lavó con etanol frío y agua fría en este orden, y los cristales húmedos obtenidos se secaron bajo presión reducida para dar cristales secos blancos (95 g) (rendimiento 95% en moles). Todas las operaciones excepto el secado bajo presión reducida, se llevaron a cabo en una atmósfera de nitrógeno. La pureza de los cristales obtenidos fue del 99,1% y la relación en peso (%) de la coenzima Q₁₀ reducida en relación con la cantidad total de coenzima Q₁₀ fue del 99,0%.

40

(Ejemplo 1 no según la presente invención)

45 Goma arábica (60 g, goma arábica A fabricada por Ina Food Industry Co., Ltd.) se disolvió en agua destilada (332 g) a 30°C para dar una disolución acuosa del excipiente soluble en agua. Después de calentar la disolución acuosa a 60°C, la coenzima Q₁₀ reducida en polvo (8 g) obtenida en el Ejemplo de Producción anteriormente mencionado se añadió y fundió, y después la disolución se emulsionó mediante un hommezclador TK MarkII (fabricado por PRIMIX Corporation) a 10000 rpm x 5 minutos para dar una composición de emulsión de aceite en agua. El tamaño de partícula de la emulsión (tamaño de partícula medio de dominio) de la coenzima Q₁₀ reducida en la composición de emulsión de aceite en agua fue aproximadamente de 1 µm. La composición de emulsión de aceite en agua se secó por pulverización con aire caliente utilizando un secador por pulverización (B-290 fabricado por Nihon BUCHI K.K.)

50

bajo la condición de una temperatura de entrada de aire caliente de 200°C para proporcionar una composición de partículas que contiene la coenzima Q₁₀ reducida.

5 La composición de partículas obtenida tenía esfericidad; 0,87, tamaño de partícula medio en volumen; 6,9 µm, contenido de coenzima Q; 11,8% en peso y contenido de coenzima Q reducida; 11,1% en peso. La Figura 1 muestra una micrografía electrónica de la apariencia de la composición de partículas obtenida. La relación residual de la coenzima Q₁₀ reducida después de la conservación a 40°C en el aire en un sombreado suave durante 30 días fue del 83%. Además, la cristalinidad medida por DSC fue del 21%.

(Ejemplo 2 no según la presente invención)

10 Gelatina (30 g, APH-250 fabricado por Nitta Gelatin Inc.) se disolvió en agua destilada (336 g) a 60°C para dar una disolución acuosa del excipiente soluble en agua. La disolución acuosa se mantuvo a 60°C, la coenzima Q₁₀ reducida en polvo (4 g) obtenida en el Ejemplo de Producción anteriormente mencionado se añadió y fundió, y después la disolución se emulsionó con un homomezclador TK MarkII (fabricado por PRIMIX Corporation) a 10000 rpm x 5 minutos para dar una composición de emulsión de aceite en agua. El tamaño de partícula de emulsión de la coenzima Q₁₀ reducida en la composición de emulsión de aceite en agua fue aproximadamente de 0,5 µm. La composición de emulsión de aceite en agua se secó por pulverización con aire caliente utilizando un secador por pulverización (B-290 fabricado por Nihon BUCHI K.K.) bajo la condición de una temperatura de entrada de aire caliente de 200°C para dar una composición de partículas que contienen la coenzima Q₁₀ reducida.

15 La composición de partículas obtenida tenía esfericidad; 0,83, contenido de coenzima Q; 11,8% en peso y contenido de coenzima Q reducida; 10,8% en peso. La relación residual de la coenzima Q₁₀ reducida después de la conservación a 40°C en el aire en un sombreado suave durante 30 días fue del 63%. Además, la cristalinidad medida por DSC fue del 27%.

(Ejemplo 3 no según la presente invención)

25 Polisacáridos de soja (40 g, S-ZR100 fabricado por FUJI OIL CO., LTD) se disolvieron en agua destilada (360 g) a 60°C para dar una disolución acuosa del excipiente soluble en agua. La disolución acuosa se mantuvo a 60°C, la coenzima Q₁₀ reducida en polvo (6,2 g) obtenida en el Ejemplo de Producción anteriormente mencionado se añadió y fundió, y después la disolución se emulsionó con un homomezclador TK MarkII (fabricado por PRIMIX Corporation) a 10000 rpm x 5 minutos para dar una composición de emulsión de aceite en agua. El tamaño de partícula de emulsión de la coenzima Q₁₀ reducida en la composición de emulsión de aceite en agua fue aproximadamente de 1 µm. La composición de emulsión de aceite en agua se secó por pulverización con aire caliente utilizando un secador por pulverización (B-290 fabricado por Nihon BUCHI K.K.) bajo la condición de una temperatura de entrada de aire caliente de 200°C para dar una composición de partículas que contienen la coenzima Q₁₀ reducida.

30 La composición de partículas obtenida tenía esfericidad; 0,81, contenido de coenzima Q; 13,4% en peso y contenido de coenzima Q reducida; 12,5% en peso. La relación residual de la coenzima Q₁₀ reducida después de la conservación a 40°C en el aire en un sombreado suave durante 30 días fue del 79%. Además, la cristalinidad medida por DSC fue del 36%.

(Ejemplo 4 no según la presente invención)

40 Gelatina (18 g, APH-250 fabricado por Nitta Gelatin Inc.) se disolvió en agua destilada (182 g) a 60°C, y una disolución acuosa de pared celular de levadura (200 g, YeastWrap fabricado por Kirin Brewery Co., LTD) se añadió a la misma para dar una disolución acuosa del excipiente soluble en agua. La disolución acuosa se mantuvo a 60°C, la coenzima Q₁₀ reducida en polvo (5,4 g) obtenida en el Ejemplo de Producción anteriormente mencionado se añadió y fundió, y después la disolución se emulsionó con un homomezclador TK MarkII (fabricado por PRIMIX Corporation) a 10000 rpm x 5 minutos para dar una composición de emulsión de aceite en agua. El tamaño de partícula de emulsión de la coenzima Q₁₀ reducida en la composición de emulsión de aceite en agua fue aproximadamente de 1 µm. La composición de emulsión de aceite en agua se secó por pulverización con aire caliente utilizando un secador por pulverización (B-290 fabricado por Nihon BUCHI K.K.) bajo la condición de una temperatura de entrada de aire caliente de 200°C para dar una composición de partículas que contienen la coenzima Q₁₀ reducida.

45 La composición de partículas obtenida tenía esfericidad; 0,84, contenido de coenzima Q; 13,2% en peso y contenido de coenzima Q reducida; 12,2% en peso. La relación residual de la coenzima Q₁₀ reducida después de la conservación a 40°C en el aire en un sombreado suave durante 30 días fue del 64%. Además, la cristalinidad medida por DSC fue del 49%.

(Ejemplo 5)

55 Goma arábica (60 g, goma arábica A fabricada por Ina Food Industry Co., Ltd) se disolvió en agua destilada (140 g) a 30°C para dar una disolución acuosa del excipiente soluble en agua. La disolución acuosa se calentó a 60°C, la coenzima Q₁₀ reducida en polvo (9,2 g) obtenida en el Ejemplo de Producción anteriormente mencionado se añadió y fundió, y después la disolución se emulsionó con un homomezclador TK MarkII (fabricado por PRIMIX Corporation)

a 10000 rpm x 5 minutos para dar una composición de emulsión de aceite en agua. El tamaño de partícula de emulsión de la coenzima Q₁₀ reducida en la composición de emulsión de aceite en agua fue aproximadamente de 1 µm. La composición de emulsión de aceite en agua (75 g) obtenida en la presente memoria se añadió al componente de aceite (B) que consiste en MCT (145 g, Actor M-2 fabricado por Riken Vitamin Co., Ltd.) y un tensioactivo (5 g, ricinolato condensado con poliglicerina: SY Glyster CRS-75 fabricado por Sakamoto Yakuhin Kogyo Co., Ltd), que se calentó a 90°C previamente, y el número de rotación de agitación se ajustó para fijar el tamaño de partícula de la gota de la suspensión de la composición de emulsión de aceite en agua a aproximadamente 200 µm. La eliminación de agua de la gota de la suspensión de la composición de emulsión de aceite en agua procedió ajustando la temperatura de la suspensión a 105°C mientras se continuó agitando con el número de agitación mencionado anteriormente, y la mayor parte del agua se evaporó en aproximadamente 30 minutos. Después de eso, el componente de aceite (B) se filtró mediante separación sólido-líquido según un método convencional, y el componente de aceite (B) unido a las partículas se lavó con etanol (aproximadamente 500 g) y se secó a 50°C para dar una composición de partículas que contiene la coenzima Q₁₀ reducida.

La composición de partículas obtenida tenía esfericidad; 0,97, tamaño de partícula medio en volumen; 130 µm, tamaño de partícula de dominio; 1,4 µm, contenido de coenzima Q; 12,8% en peso y contenido de coenzima Q reducida; 11,9% en peso. La relación residual de la coenzima Q₁₀ reducida después de la conservación a 40°C en el aire en un sombreado suave durante 30 días fue del 100%. Además, la cristalinidad medida por DSC fue del 0%.

La micrografía electrónica de la sección de la composición de partículas obtenida se muestra en la Figura 2. Como se muestra en la Figura 2, se confirmó que los dominios formados por el componente de aceite (A) se polidispersaron como huecos ultrafinos en la composición de partículas. A partir de esta imagen, se asume que el número de dominios en una partícula es aproximadamente 1000000.

(Ejemplo 6)

Goma arábica (60 g, goma arábica A fabricada por Ina Food Industry Co., Ltd.) se disolvió en agua destilada (140 g) a 30°C para dar una disolución acuosa del excipiente soluble en agua.

Por separado, el componente de aceite (A) obtenido mezclando uniformemente la coenzima Q₁₀ reducida en polvo (9,2 g) obtenida en el Ejemplo de Producción anteriormente mencionado y un tensioactivo (4,2 g, monooleato de diglicerol: poem DO-100V fabricado por Riken Vitamin Co., Ltd.) a 60°C se añadieron a una disolución acuosa del excipiente soluble en agua a 60°C, y después la mezcla se emulsionó con un homomezclador TK MarkII (fabricado por PRIMIX Corporation) a 10000 rpm x 5 minutos para dar una composición de emulsión de aceite en agua. El tamaño de partícula de emulsión de la coenzima Q₁₀ reducida en la composición de emulsión de aceite en agua fue aproximadamente de 0,5 µm. La composición de emulsión de aceite en agua (75 g) obtenida en la presente memoria se añadió al componente de aceite (B) que consiste en MCT (145 g, Actor M-2 fabricado por Riken Vitamin Co., Ltd.) y un tensioactivo (5 g, ricinolato condensado con poliglicerina: SY Glyster CRS-75 fabricado por Sakamoto Yakuhin Kogyo Co., Ltd.), que se calentó a 90°C previamente, y el número de rotación de agitación se ajustó para fijar el tamaño de partícula de la gota de la suspensión de la composición de emulsión de aceite en agua a aproximadamente 200 µm. La eliminación de agua de la gota de la suspensión de la composición de emulsión de aceite en agua procedió ajustando la temperatura de la suspensión a 105°C mientras se continuó agitando con el número de agitación mencionado anteriormente, y la mayor parte del agua se evaporó en aproximadamente 30 minutos. Después de eso, el componente de aceite (B) se filtró mediante separación sólido-líquido según un método convencional, y el componente de aceite (B) unido a las partículas se lavó con etanol (aproximadamente 500 g) y se secó a 50°C para dar una composición de partículas que contiene la coenzima Q₁₀ reducida.

La esfericidad de la composición de partículas obtenida fue 0,97, y el contenido de coenzima Q fue 11,6% en peso y el contenido de coenzima Q reducida fue 10,7%. La relación residual de la coenzima Q₁₀ reducida después de la conservación a 40°C en el aire en un sombreado suave durante 30 días fue del 100%. Además, la cristalinidad medida por DSC fue del 0%.

(Ejemplo 7)

Gelatina (40 g, APH-250 fabricado por Nitta Gelatin Inc.) se disolvió en agua destilada (160 g) a 60°C para dar una disolución acuosa del excipiente soluble en agua. La disolución acuosa se calentó a 60°C, la coenzima Q₁₀ reducida en polvo (6,2 g) obtenida en el Ejemplo de Producción anteriormente mencionado se añadió y fundió, y después la disolución se emulsionó con un homomezclador TK MarkII (fabricado por PRIMIX Corporation) a 10000 rpm x 5 minutos para dar una composición de emulsión de aceite en agua. El tamaño de partícula de emulsión de la coenzima Q₁₀ reducida en la composición de emulsión de aceite en agua fue aproximadamente de 0,5 µm. La composición de emulsión de aceite en agua (75 g) obtenida en la presente memoria se añadió al componente de aceite (B) que consiste en MCT (145 g, Actor M-2 fabricado por Riken Vitamin Co., Ltd.) y un tensioactivo (5 g, ricinolato condensado con poliglicerina: SY Glyster CRS-75 fabricado por Sakamoto Yakuhin Kogyo Co., Ltd.), que se calentó a 90°C previamente, y el número de rotación de agitación se ajustó para fijar el tamaño de partícula de la gota de la suspensión de la composición de emulsión de aceite en agua a aproximadamente 200 µm. La eliminación de agua de la gota de la suspensión de la composición de emulsión de aceite en agua procedió ajustando la temperatura de la suspensión a 105°C mientras se continuó agitando con el número de agitación mencionado

anteriormente, y la mayor parte del agua se evaporó en aproximadamente 30 minutos. Después de eso, el componente de aceite (B) se filtró mediante separación sólido-líquido según un método convencional, y el componente de aceite (B) unido a las partículas se lavó con etanol (aproximadamente 500 g) y se secó a 50°C para dar una composición de partículas que contiene la coenzima Q₁₀ reducida.

- 5 La composición de partículas tenía esfericidad; 0,97, tamaño de partícula medio en volumen; 131 µm, contenido de coenzima Q; 12,3% en peso y contenido de coenzima Q reducida; 11,3% en peso. La relación residual de la coenzima Q₁₀ reducida después de la conservación a 40°C en el aire en un sombreado suave durante 30 días fue del 94%. Además, la cristalinidad medida por DSC fue del 0%.

10 La micrografía electrónica de la apariencia de la composición de partículas obtenida se muestra en la Figura 3. Como se muestra en la Figura 3, se confirmó que la composición de partículas obtenida en el Ejemplo 7 tenía una alta esfericidad.

(Ejemplo 8)

15 Goma arábica (60 g, goma arábica A fabricada por Ina Food Industry Co., Ltd) se disolvió en agua destilada (140 g) a 30°C para dar una disolución acuosa del excipiente soluble en agua. La disolución acuosa se calentó a 60°C, la coenzima Q₁₀ reducida en polvo (25,7 g) obtenida en el Ejemplo de Producción anteriormente mencionado se añadió y fundió, y después la disolución se emulsionó con un homomezclador TK MarkII (fabricado por PRIMIX Corporation) a 10000 rpm x 5 minutos para dar una composición de emulsión de aceite en agua. El tamaño de partícula de emulsión de la coenzima Q₁₀ reducida en la composición de emulsión de aceite en agua fue aproximadamente de 1,5 µm. La composición de emulsión de aceite en agua (75 g) obtenida en la presente memoria se añadió al componente de aceite (B) que consiste en MCT (145 g, Actor M-2 fabricado por Riken Vitamin Co., Ltd.) y un tensioactivo (5 g, ricinolato condensado con poliglicerina: SY Glyster CRS-75 fabricado por Sakamoto Yakuhin Kogyo Co., Ltd.), que se calentó a 90°C previamente, y el número de rotación de agitación se ajustó para fijar el tamaño de partícula de la gota de la suspensión de la composición de emulsión de aceite en agua a aproximadamente 200 µm. La eliminación de agua de la gota de la suspensión de la composición de emulsión de aceite en agua procedió ajustando la temperatura de la suspensión a 105°C mientras se continuó agitando con el número de agitación mencionado anteriormente, y la mayor parte del agua se evaporó en aproximadamente 30 minutos. Después de eso, el componente de aceite (B) se filtró mediante separación sólido-líquido según un método convencional, y el componente de aceite (B) unido a las partículas se lavó con etanol (aproximadamente 500 g) y se secó a 50°C para dar una composición de partículas que contiene la coenzima Q₁₀ reducida.

- 20 La composición de partículas obtenida tenía esfericidad; 0,97, tamaño de partícula de dominio; 1,4 µm, contenido de coenzima Q; 30% en peso y contenido de coenzima Q reducida; 29,5% en peso. La relación residual de la coenzima Q₁₀ reducida después de la conservación a 40°C en el aire en un sombreado suave durante 30 días fue del 100%. Además, la cristalinidad medida por DSC fue del 0%.

25 La micrografía electrónica de la sección de la composición de partículas obtenida se muestra en la Figura 4. Como se muestra en la Figura 4, se confirmó que los dominios formados por el componente de aceite (A) se polidispersaron como huecos ultrafinos en la composición de partículas. A partir de esta imagen, se asume que el número de dominios en una partícula es aproximadamente 250000.

(Ejemplo 9)

30 Goma arábica (60 g, goma arábica A fabricada por Ina Food Industry Co., Ltd) se disolvió en agua destilada (140 g) a 30°C para dar una disolución acuosa del excipiente soluble en agua. La disolución acuosa se calentó a 60°C, la coenzima Q₁₀ reducida en polvo (9,2 g) obtenida en el Ejemplo de Producción anteriormente mencionado se añadió y fundió, y después la disolución se emulsionó con un homomezclador TK MarkII (fabricado por PRIMIX Corporation) a 10000 rpm x 5 minutos para dar una composición de emulsión de aceite en agua. El tamaño de partícula de emulsión de la coenzima Q₁₀ reducida en la composición de emulsión de aceite en agua fue aproximadamente de 1 µm. La composición de emulsión de aceite en agua (75 g) obtenida en la presente memoria se añadió al componente de aceite (B) que consiste en MCT (100 g, Actor M-2 fabricado por Riken Vitamin Co., Ltd.) y un tensioactivo (50 g, pentaoleato de tetraglicerol: SY Glyster PO-3S, HLB3.0 fabricado por Sakamoto Yakuhin Kohyo Co., Ltd.), que se calentó a 90°C previamente, y el número de rotación de agitación se ajustó para fijar el tamaño de partícula de la gota de la suspensión de la composición de emulsión de aceite en agua a aproximadamente 200 µm. La eliminación de agua de la gota de la suspensión de la composición de emulsión de aceite en agua procedió ajustando la temperatura de la suspensión a 105°C mientras se continuó agitando con el número de agitación mencionado anteriormente, y la mayor parte del agua se evaporó en aproximadamente 30 minutos. Después de eso, el componente de aceite (B) se filtró mediante separación sólido-líquido según un método convencional, y el componente de aceite (B) unido a las partículas se lavó con etanol (aproximadamente 500 g) y se secó a 50°C para dar una composición de partículas que contiene la coenzima Q₁₀ reducida.

35 La composición de partículas obtenida tenía esfericidad; 0,97, contenido de coenzima Q; 12,3% en peso y contenido de coenzima Q reducida; 11,6% en peso.

La relación residual de la coenzima Q₁₀ reducida después de la conservación a 40°C en el aire en un sombreado

suave durante 30 días fue del 99%. Además, la cristalinidad medida por DSC fue del 0%.

(Ejemplo 10)

5 Goma arábica (45 g, goma arábica A fabricada por Ina Food Industry Co., Ltd.) y gelatina (15 g, APH-250 fabricada por Nitta Gelatin Inc.) se disolvieron en agua destilada (140 g) a 60°C para dar una disolución acuosa del excipiente soluble. Por separado, el componente de aceite (A) obtenido mezclando uniformemente la coenzima Q₁₀ reducida en polvo (9,2 g) obtenida en el Ejemplo de Producción anteriormente mencionado y un tensioactivo (4,2 g, monooleato de diglicerol: poem DO-100V fabricado por Riken Vitamin Co., Ltd.) a 60°C se añadieron a una disolución acuosa del excipiente soluble en agua a 60°C, y después la mezcla se emulsionó con un homomezclador TK MarkII (fabricado por PRIMIX Corporation) a 10000 rpm x 5 minutos para dar una composición de emulsión de aceite en agua. El tamaño de partícula de emulsión de la coenzima Q₁₀ reducida en la composición de emulsión de aceite en agua fue aproximadamente de 1 µm. La composición de emulsión de aceite en agua (75 g) obtenida en la presente memoria se añadió al componente de aceite (B) que consiste en MCT (75 g, Actor M-2 fabricado por Riken Vitamin Co., Ltd.) y un tensioactivo (75 g, pentaoleato de tetraglicerol: SY Glyster PO-3S, HLB3.0 fabricado por Sakamoto Yakuhi Kogyo Co., Ltd.), que se calentó a 90°C previamente, y el número de rotación de agitación se ajustó para fijar el tamaño de partícula de la gota de la suspensión de la composición de emulsión de aceite en agua a aproximadamente 200 µm. La eliminación de agua de la gota de la suspensión de la composición de emulsión de aceite en agua procedió ajustando la temperatura de la suspensión a 105°C mientras se continuó agitando con el número de agitación mencionado anteriormente, y la mayor parte del agua se evaporó en aproximadamente 30 minutos. Después de eso, el componente de aceite (B) se filtró mediante separación sólido-líquido según un método convencional, y el componente de aceite (B) unido a las partículas se lavó con etanol (aproximadamente 500 g) y se secó a 50°C para dar una composición de partículas que contiene la coenzima Q₁₀ reducida.

15 La composición de partículas obtenida tenía esfericidad; 0,96, contenido de coenzima Q; 12,5% en peso y contenido de coenzima Q reducida; 11,5% en peso. La relación residual de la coenzima Q₁₀ reducida después de la conservación a 40°C en el aire en un sombreado suave durante 30 días fue del 97%. Además, la cristalinidad medida por DSC fue del 0%.

(Ejemplo 11 no según la presente invención)

30 Goma arábica (30 g, goma arábica A fabricada por Ina Food Industry Co., Ltd.) gelatina (10 g, APH-250 fabricada por Nitta Gelatin Inc.), sacarosa (17,5 g, fabricada por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y lactosa (2,5 g, fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) se disolvieron en agua destilada (140 g) a 60°C para dar una disolución acuosa del excipiente soluble en agua. Por separado, el componente de aceite (A) obtenido mezclando uniformemente la coenzima Q₁₀ reducida en polvo (9,2 g) obtenida en el Ejemplo de Producción anteriormente mencionado y un tensioactivo (4,2 g, monooleato de diglicerol: poem DO-100V fabricado por Riken Vitamin Co., Ltd.) a 60°C se añadieron a una disolución acuosa del excipiente soluble en agua a 60°C, y después la mezcla se emulsionó con un homomezclador TK MarkII (fabricado por PRIMIX Corporation) a 10000 rpm x 5 minutos para dar una composición de emulsión de aceite en agua. El tamaño de partícula de emulsión de la coenzima Q₁₀ reducida en la composición de emulsión de aceite en agua fue aproximadamente de 1 µm. La composición de emulsión de aceite en agua (75 g) obtenida en la presente memoria se añadió al componente de aceite (B) que consiste en MCT (75 g, Actor M-2 fabricado por Riken Vitamin Co., Ltd.) y un tensioactivo (75 g, pentaoleato de tetraglicerol: SY Glyster PO-3S, HLB3.0 fabricado por Sakamoto Yakuhi Kogyo Co., Ltd.), que se calentó a 90°C previamente, y el número de rotación de agitación se ajustó para fijar el tamaño de partícula de la gota de la suspensión de la composición de emulsión de aceite en agua a aproximadamente 200 µm. La eliminación de agua de la gota de la suspensión de la composición de emulsión de aceite en agua procedió ajustando la temperatura de la suspensión a 105°C mientras se continuó agitando con el número de agitación mencionado anteriormente, y la mayor parte del agua se evaporó en aproximadamente 30 minutos. Después de eso, el componente de aceite (B) se filtró mediante separación sólido-líquido según un método convencional, y el componente de aceite (B) unido a las partículas se lavó con etanol (aproximadamente 500 g) y se secó a 50°C para dar una composición de partículas que contiene la coenzima Q₁₀ reducida.

45 La composición de partículas obtenida tenía esfericidad; 0,87, contenido de coenzima Q; 12,5% en peso y contenido de coenzima Q reducida; 11,6% en peso. La relación residual de la coenzima Q₁₀ reducida después de la conservación a 40°C en el aire en un sombreado suave durante 30 días fue del 97%. Además, la cristalinidad medida por DSC fue del 0%.

(Ejemplo 12)

55 Goma arábica (60 g, goma arábica A fabricada por Ina Food Industry Co., Ltd.) se disolvió en agua destilada (140 g) a 30°C para dar una disolución acuosa del excipiente soluble en agua. Por separado, la coenzima Q₁₀ reducida en polvo (9,2 g) obtenida en el Ejemplo de Producción anteriormente mencionado se añadió a una disolución acuosa del excipiente soluble en agua a 60°C y se fundió, y después la disolución se emulsionó con un homomezclador TK MarkII (fabricado por PRIMIX Corporation) a 10000 rpm x 5 minutos para dar una composición de emulsión de aceite en agua. El tamaño de partícula de emulsión de la coenzima Q₁₀ reducida en la composición de emulsión de aceite en agua fue aproximadamente de 1 µm. La composición de emulsión de aceite en agua (75 g) obtenida en la

presente memoria se añadió al componente de aceite (B) que consiste en MCT (149,6 g, Actor M-2 fabricado por Riken Vitamin Co., Ltd.) y una lecitina descompuesta enzimáticamente (0,4 g, Emultop HL50 manejada por Nihon SiberHegner K.K.), que se calentó a 90°C previamente, y el número de rotación de agitación se ajustó para fijar el tamaño de partícula de la gota de la suspensión de la composición de emulsión de aceite en agua a aproximadamente 200 µm. La eliminación de agua de la gota de la suspensión de la composición de emulsión de aceite en agua procedió ajustando la temperatura de la suspensión a 105°C mientras se continuó agitando con el número de agitación mencionado anteriormente, y la mayor parte del agua se evaporó en aproximadamente 30 minutos. Después de eso, el componente de aceite (B) se filtró mediante separación sólido-líquido según un método convencional, y el componente de aceite (B) unido a las partículas se lavó con etanol (aproximadamente 500 g) y se secó a 50°C para dar una composición de partículas que contiene la coenzima Q₁₀ reducida.

La composición de partículas obtenida tenía esfericidad; 0,97, contenido de coenzima Q; 13,3% en peso y contenido de coenzima Q reducida; 12,4% en peso. La relación residual de la coenzima Q₁₀ reducida después de la conservación a 40°C en el aire en un sombreado suave durante 30 días fue del 99%. Además, la cristalinidad medida por DSC fue del 0%.

(Ejemplo 13)

Goma arábica (60 g, goma arábica A fabricada por Ina Food Industry Co., Ltd.) se disolvió en agua destilada (140 g) a 30°C para dar una disolución acuosa del excipiente soluble en agua. Por separado, la coenzima Q₁₀ reducida en polvo (9,2 g) obtenida en el Ejemplo de Producción anteriormente mencionado se añadió a una disolución acuosa del excipiente soluble en agua a 60°C y se fundió, y después la disolución se emulsionó con un homomezclador TK MarkII (fabricado por PRIMIX Corporation) a 10000 rpm x 5 minutos para dar una composición de emulsión de aceite en agua. El tamaño de partícula de emulsión de la coenzima Q₁₀ reducida en la composición de emulsión de aceite en agua fue aproximadamente de 1 µm. La composición de emulsión de aceite en agua (75 g) obtenida en la presente memoria se añadió al componente de aceite (B) que consiste en MCT (148,5 g, Actor M-2 fabricado por Riken Vitamin Co., Ltd.) y lecitina (1,5 g, Emulpur IP manejado por Nihon SiberHegner K.K.), que se calentó a 90°C previamente, y el número de rotación de agitación se ajustó para fijar el tamaño de partícula de la gota de la suspensión de la composición de emulsión de aceite en agua a aproximadamente 200 µm. La eliminación de agua de la gota de la suspensión de la composición de emulsión de aceite en agua procedió ajustando la temperatura de la suspensión a 105°C mientras se continuó agitando con el número de agitación mencionado anteriormente, y la mayor parte del agua se evaporó en aproximadamente 30 minutos. Después de eso, el componente de aceite (B) se filtró mediante separación sólido-líquido según un método convencional, y el componente de aceite (B) unido a las partículas se lavó con etanol (aproximadamente 500 g) y se secó a 50°C para dar una composición de partículas que contiene la coenzima Q₁₀ reducida.

La composición de partículas obtenida tenía esfericidad; 0,97, contenido de coenzima Q; 13,3% en peso y contenido de coenzima Q reducida; 12,4% en peso. La relación residual de la coenzima Q₁₀ reducida después de la conservación a 40°C en el aire en un sombreado suave durante 30 días fue del 99%. Además, la cristalinidad medida por DSC fue del 0%.

(Ejemplo 14)

Goma arábica (60 g, goma arábica A fabricada por Ina Food Industry Co., Ltd.) se disolvió en agua destilada (140 g) a 30°C para dar una disolución acuosa del excipiente soluble en agua. Por separado, la coenzima Q₁₀ reducida en polvo (10,6 g) obtenida en el Ejemplo de Producción anteriormente mencionado y lecitina descompuesta enzimáticamente (5,3 g, Emultop HL50 manejado por Nihon SiberHegner K.K.) se añadieron a una disolución acuosa del excipiente soluble en agua a 60°C y se fundieron, y después la disolución se emulsionó con un homomezclador TK MarkII (fabricado por PRIMIX Corporation) a 10000 rpm x 5 minutos para dar una composición de emulsión de aceite en agua. El tamaño de partícula de emulsión de la coenzima Q₁₀ reducida en la composición de emulsión de aceite en agua fue aproximadamente de 1 µm. La composición de emulsión de aceite en agua (75 g) obtenida en la presente memoria se añadió al componente de aceite (B) que consiste en MCT (150 g, Actor M-2 fabricado por Riken Vitamin Co., Ltd.), que se calentó a 90°C previamente, y el número de rotación de agitación se ajustó para fijar el tamaño de partícula de la gota de la suspensión de la composición de emulsión de aceite en agua a aproximadamente 200 µm. La eliminación de agua de la gota de la suspensión de la composición de emulsión de aceite en agua procedió ajustando la temperatura de la suspensión a 105°C mientras se continuó agitando con el número de agitación mencionado anteriormente, y la mayor parte del agua se evaporó en aproximadamente 30 minutos. Después de eso, el componente de aceite (B) se filtró mediante separación sólido-líquido según un método convencional, y el componente de aceite (B) unido a las partículas se lavó con etanol (aproximadamente 500 g) y se secó a 50°C para dar una composición de partículas que contiene la coenzima Q₁₀ reducida.

La composición de partículas obtenida tenía esfericidad; 0,97, contenido de coenzima Q; 13,9% en peso y contenido de coenzima Q reducida; 12,9% en peso. La relación residual de la coenzima Q₁₀ reducida después de la conservación a 40°C en el aire en un sombreado suave durante 30 días fue del 99%. Además, la cristalinidad medida por DSC fue del 0%.

(Ejemplo 15)

Goma arábica (60 g, goma arábica A fabricada por Ina Food Industry Co., Ltd.) se disolvió en agua destilada (140 g) a 30°C para dar una disolución acuosa del excipiente soluble en agua. Por separado, la coenzima Q₁₀ reducida en polvo (10,6 g) obtenida en el Ejemplo de Producción anteriormente mencionado y lecitina (1,0 g, -IP manejado por Nihon SiberHegner K.K.) se añadieron a una disolución acuosa del excipiente soluble en agua y se fundieron, y después la disolución se emulsionó con un homomezclador TK MarkII (fabricado por PRIMIX Corporation) a 10000 rpm x 5 minutos para dar una composición de emulsión de aceite en agua. El tamaño de partícula de emulsión de la coenzima Q₁₀ reducida en la composición de emulsión de aceite en agua fue aproximadamente de 1 µm. La composición de emulsión de aceite en agua (75 g) obtenida en la presente memoria se añadió al componente de aceite (B) que consiste en MCT (150 g, Actor M-2 fabricado por Riken Vitamin Co., Ltd.), que se calentó a 90°C previamente, y el número de rotación de agitación se ajustó para fijar el tamaño de partícula de la gota de la suspensión de la composición de emulsión de aceite en agua a aproximadamente 200 µm. La eliminación de agua de la gota de la suspensión de la composición de emulsión de aceite en agua procedió ajustando la temperatura de la suspensión a 105°C mientras se continuó agitando con el número de agitación mencionado anteriormente, y la mayor parte del agua se evaporó en aproximadamente 30 minutos. Después de eso, el componente de aceite (B) se filtró mediante separación sólido-líquido según un método convencional, y el componente de aceite (B) unido a las partículas se lavó con etanol (aproximadamente 500 g) y se secó a 50°C para dar una composición de partículas que contiene la coenzima Q₁₀ reducida.

La composición de partículas obtenida tenía esfericidad; 0,97, contenido de coenzima Q; 13,3% en peso y contenido de coenzima Q reducida; 12,4% en peso. La relación residual de la coenzima Q₁₀ reducida después de la conservación a 40°C en el aire en un sombreado suave durante 30 días fue del 99%. Además, la cristalinidad medida por DSC fue del 0%.

(Ejemplo 16)

Goma arábica (60 g, goma arábica A fabricada por Ina Food Industry Co., Ltd.), sacarosa (20 g, fabricada por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y lecitina (17,2 g, -IP manejada por Nihon SiberHegner K.K.) se disolvieron en agua destilada (140 g) a 30°C para dar una disolución acuosa del excipiente soluble en agua. Por separado, la coenzima Q₁₀ reducida en polvo (17,2 g) obtenida en el Ejemplo de Producción anteriormente mencionado se añadió a una disolución acuosa del excipiente soluble en agua a 60°C y se fundió, y después la disolución se emulsionó con un homomezclador TK MarkII (fabricado por PRIMIX Corporation) a 10000 rpm x 5 minutos para dar una composición de emulsión de aceite en agua. El tamaño de partícula de emulsión de la coenzima Q₁₀ reducida en la composición de emulsión de aceite en agua fue aproximadamente de 1 µm. La composición de emulsión de aceite en agua (75 g) obtenida en la presente memoria se añadió al componente de aceite (B) que consiste en MCT (149,6 g, Actor M-2 fabricado por Riken Vitamin Co., Ltd.) y una lecitina descompuesta enzimáticamente (0,4 g, Emultop HL50 manejada por Nihon SiberHegner K.K.), que se calentó a 90°C previamente, y el número de rotación de agitación se ajustó para fijar el tamaño de partícula de la gota de la suspensión de la composición de emulsión de aceite en agua a aproximadamente 200 µm. La eliminación de agua de la gota de la suspensión de la composición de emulsión de aceite en agua procedió ajustando la temperatura de la suspensión a 105°C mientras se continuó agitando con el número de agitación mencionado anteriormente, y la mayor parte del agua se evaporó en aproximadamente 30 minutos. Después de eso, el componente de aceite (B) se filtró mediante separación sólido-líquido según un método convencional, y el componente de aceite (B) unido a las partículas se lavó con etanol (aproximadamente 500 g) y se secó a 50°C para dar una composición de partículas que contiene la coenzima Q₁₀ reducida.

La composición de partículas obtenida tenía esfericidad; 0,97, tamaño medio de partícula en volumen; 309 µm, tamaño de partícula de dominio; 0,6 µm, contenido de coenzima Q; 15% en peso y contenido de coenzima Q reducida; 14,0% en peso. La relación residual de la coenzima Q₁₀ reducida después de la conservación a 40°C en el aire en un sombreado suave durante 30 días fue del 100%. Además, la cristalinidad medida por DSC fue del 0%.

Las micrografías electrónicas de la apariencia y sección de la composición de partículas obtenida se muestran en la Figura 5 y Figura 6. Como se muestra en la Figura 5, se confirmó que la composición de partículas obtenida en el Ejemplo 16 tenía una alta esfericidad. Como se muestra en la Figura 6, se confirmó que los dominios formados por el componente de aceite (A) se polidispersaron como huecos ultrafinos en la composición de partículas. A partir de esta imagen, el número de dominios en una partícula se asume que es aproximadamente de 20 millones.

(Ejemplo Comparativo 1)

Los cristales secos blancos de la coenzima Q₁₀ reducida obtenidos en el Ejemplo de Producción se pulverizaron en un mortero para dar un polvo de coenzima Q₁₀ reducida.

La esfericidad del polvo obtenido fue de 0,78, y la relación residual de la coenzima Q₁₀ reducida después de la conservación a 40°C en el aire en un sombreado suave durante 30 días fue del 28%. Además, la cristalinidad medida por DSC fue del 100%, y no contenía la coenzima Q₁₀ reducida en un estado amorfo o fundido.

A partir de los Ejemplos y los Ejemplos Comparativos, está claro que la composición de partículas de la presente invención tiene una alta esfericidad, y la coenzima Q₁₀ reducida contenida en la composición de partículas tiene una

estabilidad oxidativa mejorada.

(evaluación de la capacidad de absorción oral)

5 Se utilizaron ratas macho Slc:SD (9 semanas de edad) (especificadas por ser de peso corporal de 320 g o más a la llegada) para el ensayo. Cinco ratas por grupo se criaron preliminarmente durante 2 semanas. Las ratas se criaron en una habitación para animales a una temperatura ambiente de 20 – 26°C, humedad 40 – 70%, iluminación 12 h/día (7:30 – 19:30), y se les permitió tomar libremente una alimentación sólida CE-2 (fabricado por CLEA japan, Inc.) y agua del grifo. El peso corporal de las ratas se midió un día antes de la administración, y se calculó la cantidad de muestra a rellenar en una cápsula. Cada muestra se midió con precisión para hacer la dosis por peso corporal de 10 mg/Kg de peso corporal de rata como el contenido de la coenzima Q₁₀ reducida, y se llenó en una cápsula dura de gelatina utilizando un embudo exclusivo.

10 El peso corporal de las ratas se midió un día antes del ensayo y las ratas se agruparon para que cada grupo tuviera aproximadamente el mismo peso corporal medio.

15 Para la administración, se utilizó una máquina de administración de cápsulas (fabricada por TOAPAC) solo para ratas. La administración oral a la rata se realizó mediante una cápsula dura, el tiempo de administración se registró en un papel de registro determinado y se administraron 1,5 ml/Kg de agua destilada inmediatamente después de la administración.

20 Después de la administración a cada grupo, muestras de sangre (aproximadamente 0,5 ml) se tomaron de la vena cervical 1, 2, 4, 8 y 24 horas después. Después, el plasma se separó mediante una centrifuga de enfriamiento (4°C, 3000 rpm x 20 minutos), y el plasma obtenido se conservó en un congelador (-20°C) hasta la fecha de inicio del análisis. La coenzima Q₁₀ del plasma total se cuantificó por HPLC según un método convencional.

Primero, se llevó a cabo un ensayo de capacidad de absorción oral mediante la administración de cápsulas duras rellenas directamente con las composiciones de partículas obtenidas en los Ejemplos 5, 6 y 7 mencionados anteriormente o el polvo obtenido en el Ejemplo Comparativo 1. Los resultados se muestran en la Figura 7.

25 A partir de los resultados mencionados anteriormente, se puede confirmar que la capacidad de absorción oral de la coenzima Q₁₀ reducida en la composición de partículas de la presente invención en un estado amorfo o fundido como lo demuestra la cristalinidad del 0% llegó a ser extremadamente más alta que el polvo convencional en un estado cristalino. Es decir, se puede decir que la composición de partículas que contiene la coenzima Q₁₀ reducida de la presente invención es una composición de partículas que tiene simultáneamente una alta estabilidad oxidativa y una alta capacidad de absorción oral.

30 A continuación, se llevó a cabo un ensayo de la capacidad de absorción oral administrando las composiciones de partículas obtenidas en los Ejemplos 5, 8, 14, 15 y 16 y el polvo obtenido en el Ejemplo Comparativo 1, y se calculó el AUC. En este momento, en cuanto a la composición de partículas del Ejemplo 8 anteriormente mencionado y el polvo del Ejemplo Comparativo 1, las composiciones preparadas para tener las siguientes formulaciones se rellenan en cápsulas duras y las composiciones de partículas de los Ejemplos 5, 14, 15 y 16 se rellenan directamente en cápsulas duras. Los resultados se muestran en la Figura 8.

35 La formulación de la cápsula dura del Ejemplo 8 (la cantidad de uso es la cantidad de cada componente por 1 kg de peso corporal de rata): una mezcla de la composición de partículas obtenida en el Ejemplo 8 (33,3 mg, 10 mg como cantidad de coenzima Q₁₀ reducida), aceite de cártamo (77,8 mg, contenido de ácido oleico del ácido graso constituyente 76,6%), monooleato de hexaglicerol (11,1 mg, SUNSOFT Q-17F fabricado por Taiyo Kagaku Co., Ltd.), lecitina descompuesta enzimáticamente (11,1 mg, Emultop IP manejada por Nihon Siberhegner K.K.).

40 Formulación de la cápsula dura del Ejemplo Comparativo 1 (la cantidad de uso es la cantidad de cada componente por 1 kg de peso corporal de rata): una mezcla del polvo obtenido en el Ejemplo Comparativo 1 (10 mg), aceite de canola (51,1 mg), monooleato de diglicerol (21,9 mg, poem DO-100V fabricado por Riken Vitamin Co., Ltd), cera de abeja (7,8 mg) y lecitina de soja (0,09 mg).

45 A partir de los resultados anteriormente mencionados, está claro que se muestra una capacidad de absorción oral particularmente alta cuando se utiliza lecitina como tensioactivo (D) o (E). Además, está claro que la capacidad de absorción oral se mejora aún más cuando la lecitina no se utiliza como tensioactivo (D) o (E), tomando la composición de partículas de la presente invención junto con la lecitina.

(Ejemplo de preparación 1)

50 “KANEKA QH (20 g, marca comercial registrada)” (fabricado por Kaneka Corporation), que es la coenzima Q₁₀ reducida, se fundió por calentamiento a 60°C, la masa fundida se dispersó en una disolución acuosa (1 L) que contiene alginato de sodio (20 g, IL6-G fabricado por KIMICA Corporation) y se ajustó previamente a 60°C, y la mezcla se emulsionó utilizando un homogeneizador a 15000 rpm durante 10 minutos para dar una emulsión.

(Ejemplo de preparación 2)

5 “KANEKA QH (20 g, marca comercial registrada)” (fabricado por Kaneka Corporation) se fundió por calentamiento a 60°C, la masa fundida se dispersó en una disolución acuosa (1 L) que contiene alginato de sodio (20 g, IL6-G fabricado por KIMICA Corporation) y gelatina (50 g, APH Nitta Gelatin Inc.) y se ajustó a 60°C previamente, y la mezcla se emulsionó utilizando un homogeneizador a 15000 rpm durante 10 minutos. El tamaño de partícula (distribución del tamaño de partícula) de las partículas emulsionadas que contienen la coenzima Q₁₀ en la emulsión uniforme se midió con un aparato de medición de distribución de tamaño de partícula de dispersión de luz dinámica (LB-550 fabricado por Horiba, Ltd.) para encontrar que el tamaño de partícula medio era de 1 µm.

(Ejemplo de preparación 3)

10 De la misma manera que en el Ejemplo de Preparación 1 excepto que se añadió a la composición monooleato de decaglicerol (20 g, J-0381V fabricado por Riken Vitamin Co., Ltd.) y triglicelita de ácido graso de cadena media (10 g, Actor M-2 fabricado por Riken Vitamin Co., Ltd.), se obtuvo una emulsión.

(Ejemplo 17) Preparación de partículas que contienen la coenzima Q₁₀ reducida

15 Las emulsiones que contienen la coenzima Q₁₀ reducida obtenidas en los Ejemplos de Preparación 1 – 3 se pulverizaron desde la parte superior de una cámara de coagulación cilíndrica con un diámetro interno de 45 cm y una altura total de aproximadamente 5 m utilizando una boquilla de dos fluidos (BIMJ2004 fabricado por H. IKEUCHI & Co. LTD.) como medio de pulverización en las condiciones de un diámetro de gota medio en volumen de 150 µm y una cantidad de alimentación de 150 g/min. De manera simultánea con el mismo, una disolución acuosa de cloruro de calcio que tiene una concentración del 30% en peso se pulverizó a un diámetro de gota medio en volumen de 1 – 20 10 µm utilizando una boquilla de doble fluido (1/4J series SU13A fabricada por Spraying Systems) mientras se mezcla con aire de modo que el contenido de sólido de cloruro de calcio sería de 5 – 15 partes en peso con respecto a 100 partes en peso de emulsión. Para evitar que la emulsión de la coenzima Q₁₀ reducida pulverizada desde la parte superior de la cámara de coagulación se adhiriera a la pared de la cámara de coagulación, se suministró continuamente agua destilada a 25°C a 6 L/min en un tubo que tiene un diámetro interno de aproximadamente 25 20 mm con muchos poros de 2 mm formados en la pared lateral. La coenzima Q₁₀ reducida que contiene la emulsión se gelificó mientras caía en la cámara de coagulación y se convirtió en partículas, y después se recuperó como una suspensión de agua desde el fondo. La suspensión recuperada se deshidrató y se secó mediante un método convencional para dar gránulos. Utilizando un microscopio electrónico, se confirmó que las partículas que tenían un tamaño de partícula medio en volumen de aproximadamente 50 µm se prepararon utilizando una cualquiera de las 30 emulsiones de los Ejemplos de Preparación 1 – 3.

(Ejemplo 18) Medición de la cristalinidad de la coenzima Q₁₀ en las partículas

35 El análisis térmico de los gránulos de coenzima Q₁₀ reducida obtenidos en el Ejemplo 17 y la coenzima Q₁₀ reducida en polvo “KANEKA QH (marca registrada)” (fabricado por Kaneka Corporation) utilizados como material de partida en los Ejemplos de Preparación 1 – 3 se llevó a cabo bajo las siguientes condiciones utilizando un calorímetro diferencial de barrido analítico (EXSTAR6000 DSC6220 fabricado por SII). Los resultados se muestran en la Tabla 1. La cristalinidad se calculó a partir del valor de medición del calor de fusión (ΔH).

Condiciones de análisis; 20°C → 80°C (5°C/min) → -50°C (-5°C/min)

Tabla 1

Muestra	Cristalinidad
Ejemplo 17 (gránulos obtenidos a partir de la emulsión del Ejemplo de Preparación 1)	34%
Ejemplo 17 (gránulos obtenidos a partir de la emulsión del Ejemplo de Preparación 2)	34%
Ejemplo 17 (gránulos obtenidos a partir de la emulsión del Ejemplo de Preparación 3)	36%

40 Como resultado, se confirmó que las partículas de coenzima Q₁₀ reducida del Ejemplo 17 contenían coenzima Q₁₀ reducida no cristalina.

(Ejemplo 19)

45 Goma arábica (75 g, goma arábica A fabricada por Ina Food Industry Co., Ltd.) y sacarosa (25 g, fabricada por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) se disolvieron en agua destilada (140 g) a 30°C para dar una disolución acuosa del excipiente soluble en agua. Por separado, la coenzima Q₁₀ reducida en polvo (45,0 g) obtenida en el Ejemplo de Producción anteriormente mencionado se añadió a una disolución acuosa del excipiente soluble en agua

a 60°C y se fundió, y después la disolución se emulsionó con un homomezclador TK MarkII (fabricado por PRIMIX Corporation) a 10000 rpm x 5 minutos para dar una composición de emulsión de aceite en agua. El tamaño de partícula de emulsión de la coenzima Q₁₀ reducida en la composición de emulsión de aceite en agua fue aproximadamente de 1 µm. La composición de emulsión de aceite en agua (75 g) obtenida en la presente memoria se añadió al componente de aceite (B) que consiste en MCT (149,2 g, Actor M-2 fabricado por Riken Vitamin Co., Ltd.) y lecitina (0,8 g, Emulpur IP manejada por Nihon SiberHegner K.K.), que se calentó a 90°C previamente, y el número de rotación de agitación se ajustó para fijar el tamaño de partícula de la gota de la suspensión de la composición de emulsión de aceite en agua a aproximadamente 200 µm. La eliminación de agua de la gota de la suspensión de la composición de emulsión de aceite en agua se realizó continuando la agitación en el número de agitación mencionado anteriormente y reduciendo la presión mientras se mantiene la temperatura interna a no menos de 70°C, y la mayor parte del agua se evaporó aproximadamente en 20 minutos. Después de eso, el componente de aceite (B) se filtró mediante separación sólido-líquido según un método convencional, y el componente de aceite (B) unido a las partículas se lavó con etanol (aproximadamente 500 g). El producto húmedo obtenido se secó a aproximadamente 40°C para dar 35 g de una composición de partículas que contiene un 30,2% de coenzima Q₁₀ reducida (30,6% como coenzima Q₁₀). La esfericidad de la composición de partículas obtenida fue 0,97. La relación residual de la coenzima Q₁₀ reducida después de la conservación a 40°C en el aire en un sombreado suave durante 30 días fue del 99%. Además, la cristalinidad medida por DSC fue del 0%.

(Ejemplo 20)

La composición de partículas (5 g) que contiene la coenzima Q₁₀ reducida, que se obtuvo en el Ejemplo 19, se colocó en una bolsa de polietileno, y la bolsa de polietileno se colocó en una bolsa laminada de aluminio para empaquetar la composición de partículas. El paquete se colocó en un tanque termo-higroestático a 40°C, con una humedad relativa del 80% y se conservó en un sombreado suave durante 30 días. La relación residual de la coenzima Q₁₀ reducida fue entonces del 100%.

(Ejemplo 21)

Al empaquetar de la misma manera que en el Ejemplo 20, excepto que se colocó 1 g de gel de sílice en una bolsa laminada de aluminio, se obtuvo un paquete de una composición de partículas que contenía la coenzima Q₁₀ reducida. El paquete se colocó en un tanque termo-higroestático a 40°C, con una humedad relativa del 80% y se conservó en un sombreado suave durante 30 días. La relación residual de la coenzima Q₁₀ reducida fue entonces del 100%.

(Ejemplo 22)

La composición de partículas (5 g) que contiene la coenzima Q₁₀ reducida, que se obtuvo en el Ejemplo 19, se colocó en una bolsa de polietileno, y la bolsa de polietileno se colocó en una bolsa de polietileno junto con la gel de sílice (3 g) para empaquetar la composición de partículas. El paquete se colocó en un tanque termo-higroestático a 40°C, con una humedad relativa del 80% y se conservó en un sombreado suave durante 30 días. La relación residual de la coenzima Q₁₀ reducida fue entonces del 98%.

(Ejemplo 23)

La composición de partículas (5 g) que contiene la coenzima Q₁₀ reducida, que se obtuvo en el Ejemplo 19, se colocó en una botella de vidrio. La botella de vidrio se colocó en un tanque termo-higroestático a 40°C, con una humedad relativa del 80% y se conservó en un sombreado suave durante 30 días.

La relación residual de la coenzima Q₁₀ reducida fue entonces del 81%.

(Ejemplo 24)

Goma arábica (75 g, goma arábica A fabricada por Ina Food Industry Co., Ltd.) y dextrina (25 g, Pinedex #2, DE:11±1, fabricado por Matsutani Chemical Industry Co., Ltd.) se disolvieron en agua destilada (140 g) a 30°C para dar una disolución acuosa del excipiente soluble en agua. Por separado la coenzima Q₁₀ reducida en polvo (45,0 g) obtenida en el Ejemplo de Producción anteriormente mencionado se añadió a una disolución acuosa del excipiente soluble en agua a 60°C y se fundió, y después la disolución se emulsionó con un homomezclador TK MarkII (fabricado por PRIMIX Corporation) a 10000 rpm x 5 minutos para dar una composición de emulsión de aceite en agua. El tamaño de partícula de emulsión de la coenzima Q₁₀ reducida en la composición de emulsión de aceite en agua fue aproximadamente de 1 µm. La composición de emulsión de aceite en agua (75 g) obtenida en la presente memoria se añadió al componente de aceite (B) que consiste en MCT (149,2 g, Actor M-2 fabricado por Riken Vitamin Co., Ltd.) y una lecitina (0,8 g, Emulpur IP manejada por Nihon SiberHegner K.K.), que se calentó a 90°C previamente, y el número de rotación de agitación se ajustó para fijar el tamaño de partícula de la gota de la suspensión de la composición de emulsión de aceite en agua a aproximadamente 200 µm. La eliminación de agua de la gota de la suspensión de la composición de emulsión de aceite en agua procedió continuando la agitación en el número de agitación mencionado anteriormente y reduciendo la presión mientras se mantiene la temperatura interna a no menos de 70°C, y la mayor parte del agua se evaporó aproximadamente en 20 minutos. Después de eso, el componente de aceite (B) se filtró mediante separación sólido-líquido según un método convencional, y el

componente de aceite (B) unido a las partículas se lavó con etanol (aproximadamente 500 g). El producto húmedo obtenido se secó a aproximadamente 40°C para dar 35 g de una composición de partículas que contiene un 30,2% de coenzima Q₁₀ reducida (30,7% como coenzima Q₁₀).

5 La esfericidad de la composición de partículas obtenida fue 0,97. La relación residual de la coenzima Q₁₀ reducida después de la conservación a 40°C en el aire en un sombreado suave durante 30 días fue del 99%.

(Ejemplo de Formulación 1: cápsula blanda)

10 La composición de partículas que contiene la coenzima Q₁₀ reducida, que se obtuvo en el Ejemplo 1, se añadió a una mezcla de aceite de canola, monooleato de diglicerol (poem DO-100V fabricado por Riken Vitamin Co., Ltd.), aceite hidrogenado, cera de abejas y lecitina, y se obtuvo una cápsula blanda de gelatina de la siguiente formulación, que contenía la coenzima Q₁₀ reducida, mediante un método convencional.

la composición de partículas que contiene

	coenzima Q ₁₀ reducida	20,0% en peso
	monooleato de diglicerol	12,0% en peso
	aceite de canola	53,0% en peso
15	aceite hidrogenado	7,0% en peso
	cera de abejas	6,0% en peso
	lecitina	2,0% en peso

(Ejemplo de Formulación 2: cápsula blanda)

20 La composición de partículas que contiene la coenzima Q₁₀ reducida, que se obtuvo en el Ejemplo 19, se añadió a una mezcla de aceite de canola, monooleato de diglicerol (poem DO-100V fabricado por Riken Vitamin Co., Ltd.), aceite hidrogenado, cera de abejas y lecitina, y se obtuvo por un método convencional una cápsula blanda de carragenano/almidón de la siguiente formulación, que contenía la coenzima Q₁₀ reducida.

la composición de partículas que contiene

	coenzima Q ₁₀ reducida	30,0% en peso
25	monooleato de diglicerol	12,0% en peso
	aceite de canola	43,0% en peso
	aceite hidrogenado	8,0% en peso
	cera de abejas	5,0% en peso
	lecitina	2,0% en peso

30 (Ejemplo de Formulación 3: cápsula blanda)

La composición de partículas que contiene la coenzima Q₁₀ reducida, que se obtuvo en el Ejemplo 14, se añadió a una mezcla de aceite de canola, monooleato de diglicerol (poem DO-100V fabricado por Riken Vitamin Co., Ltd.), aceite hidrogenado y lecitina, y se obtuvo una cápsula blanda de gelatina de la siguiente formulación, que contenía la coenzima Q₁₀ reducida, mediante un método convencional.

35 la composición de partículas que contiene

	coenzima Q ₁₀ reducida	30,0% en peso
	monooleato de diglicerol	12,0% en peso
	aceite de canola	40,0% en peso
	aceite hidrogenado	16,0% en peso
40	lecitina	2,0% en peso

(Ejemplo de Formulación 4: cápsula dura)

La composición de partículas que contiene la coenzima Q₁₀ reducida, que se obtuvo en el Ejemplo 19, se mezcló

con lactosa. La mezcla de polvo obtenida se dimensionó con un tamiz y se obtuvo una cápsula dura de gelatina de la siguiente formulación, que contenía la coenzima Q₁₀ reducida, mediante un método convencional.

la composición de partículas que contiene

	coenzima Q ₁₀ reducida	60,0% en peso
5	lactosa	40,0% en peso

(Ejemplo de Formulación 5: tableta masticable)

La composición de partículas que contiene la coenzima Q₁₀ reducida, que se obtuvo en el Ejemplo 19, se mezcló con almidón de maíz y sacarosa, y se mezcló adicionalmente con estearato de magnesio. La mezcla de polvo obtenida se dimensionó con un tamiz, el polvo de tamaño obtenido se comprimió con una máquina rotatoria de formación de comprimidos para dar una tableta masticable de la siguiente formulación y que contenía la coenzima Q₁₀ reducida.

	coenzima Q ₁₀ reducida	47,0% en peso
	almidón de maíz	3,0% en peso
15	sacarosa	48,0% en peso
	estearato de magnesio	2,0% en peso

(Ejemplo de Formulación 6: tableta)

La composición de partículas que contiene la coenzima Q₁₀ reducida, que se obtuvo en el Ejemplo 19, se mezcló con celulosa cristalina (Avicel), y se mezcló adicionalmente con estearato de magnesio. La mezcla de polvo obtenida se dimensionó con un tamiz, el polvo de tamaño obtenido se comprimió con una máquina rotatoria de formación de comprimidos para dar una tableta masticable de la siguiente formulación y que contenía la coenzima Q₁₀ reducida.

	coenzima Q ₁₀ reducida	49,0% en peso
	celulosa cristalina (Avical)	50,0% en peso
25	estearato de magnesio	1,0% en peso

REIVINDICACIONES

1. Una composición de partículas que comprende un componente de aceite (A), que comprende la coenzima Q₁₀ reducida, y una matriz que comprende un excipiente soluble en agua, en donde el componente de aceite (A) se polidispersa formando un dominio en la matriz y dicha composición de partículas tiene una esfericidad de no menos de 0,9, siendo dicha esfericidad determinada mediante una relación de diámetro del diámetro de un círculo que tiene la misma área y un círculo circunscrito más pequeño a partir de las imágenes obtenidas por observación de las partículas recuperadas con un microscopio electrónico,
- 5 en donde el excipiente es un polímero soluble en agua, solo o en combinación con al menos un tipo seleccionado del grupo que consiste en tensioactivo (C), azúcar y una pared celular de levadura,
- 10 en donde el polímero soluble en agua es al menos un tipo seleccionado del grupo que consiste en goma arábica, gelatina, agar, almidón, pectina, carragenano, caseína, albúmina seca, curdlan, ácidos algínicos, polisacárido de soja, pullulan, celulosas, goma xantana, sal de carmelosa y polivinilpirroliona.
2. La composición de partículas de la reivindicación 1, en donde no menos del 10% en peso de la coenzima Q₁₀ reducida en la composición de partículas no es cristalina.
- 15 3. La composición de partículas de la reivindicación 1 o 2, en donde el tensioactivo (C) es al menos un tipo seleccionado del grupo que consiste en ésteres de ácidos grasos del glicerol, ésteres de ácidos grasos de sacarosa, ésteres de ácidos grasos de sorbitán, ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitan, lecitinas y saponinas.
4. La composición de partículas de la reivindicación 1 o 2, en donde el azúcar es al menos un tipo seleccionado del grupo que consiste en monosacáridos, disacáridos, oligosacáridos, alcohol de azúcar y polisacáridos.
- 20 5. La composición de partículas de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el componente de aceite (A) que contiene la coenzima Q₁₀ reducida comprende del 5 al 100% de la coenzima Q₁₀ reducida, del 0 al 95% de grasas y aceites, y del 0 al 95% de tensioactivo (D).
6. La composición de partículas de la reivindicación 5, en donde el tensioactivo (D) es al menos un tipo seleccionado del grupo que consiste en ésteres de ácidos grasos de glicerol, ésteres de poliglicerina, ésteres de ácidos grasos de sacarosa, ésteres de ácidos grasos de sorbitán, ésteres de ácidos grasos de propilenglicol, y ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitán, teniendo cada uno un HLB de no más de 10, y lecitinas.
7. La composición de partículas de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el contenido de la coenzima Q₁₀ reducida en la composición de partículas es del 1 – 70% en peso.
- 30 8. La composición de partículas de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el dominio formado por el componente de aceite (A) tiene un tamaño de partícula medio de 0,01 – 50 µm.
9. Una preparación que comprende la composición de partículas de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.
10. Un método para estabilizar una composición o preparación de partículas que comprende la coenzima Q₁₀ reducida, que comprende colocar la composición de partículas de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o la preparación de la reivindicación 7 en un entorno de un humedad relativa circundante de no más del 90%.
- 35 11. Un método para estabilizar una composición o preparación de partículas que comprende la coenzima Q₁₀ reducida, que comprende envolver o empaquetar la composición de partículas de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o la preparación de la reivindicación 9 con un material de vidrio, plástico y/o metal.
- 40 12. El método de estabilización de la reivindicación 10 o 11, que comprende utilizar simultáneamente un agente a prueba de humedad.
13. Un método para producir una composición de partículas que comprende la coenzima Q₁₀ reducida en donde dicha composición de partículas tiene una esfericidad de no menos de 0,9 como se determinó mediante una relación de diámetro del diámetro de un círculo que tiene la misma área y un círculo circunscrito más pequeño a partir de las imágenes obtenidas por observación de las partículas recuperadas con un microscopio electrónico, que comprende suspender una composición de emulsión de aceite en agua preparada a partir del componente de aceite (A) que contiene la coenzima Q₁₀ reducida y una disolución acuosa que contiene el excipiente soluble en agua en el componente de aceite (B), y eliminar el agua de la composición de emulsión en el componente de aceite (B).
- 45 14. El método de producción de la reivindicación 13, en donde el componente de aceite (B) comprende del 5 – 99,99% en peso de grasa y aceite y del 0,01 – 95% en peso de tensioactivo (E).
- 50 15. El método de producción de la reivindicación 14, en donde el tensioactivo (E) es al menos un tipo seleccionado del grupo que consiste en ésteres de ácidos grasos de glicerol, ésteres de poliglicerina, ésteres de

ácidos grasos de sacarosa, ésteres de ácidos grasos de sorbitán y ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitán, teniendo cada uno un HLB de no más de 10, y lecitinas.

16. Un método de producción de una preparación que comprende la etapa de una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15.

FIG. 1

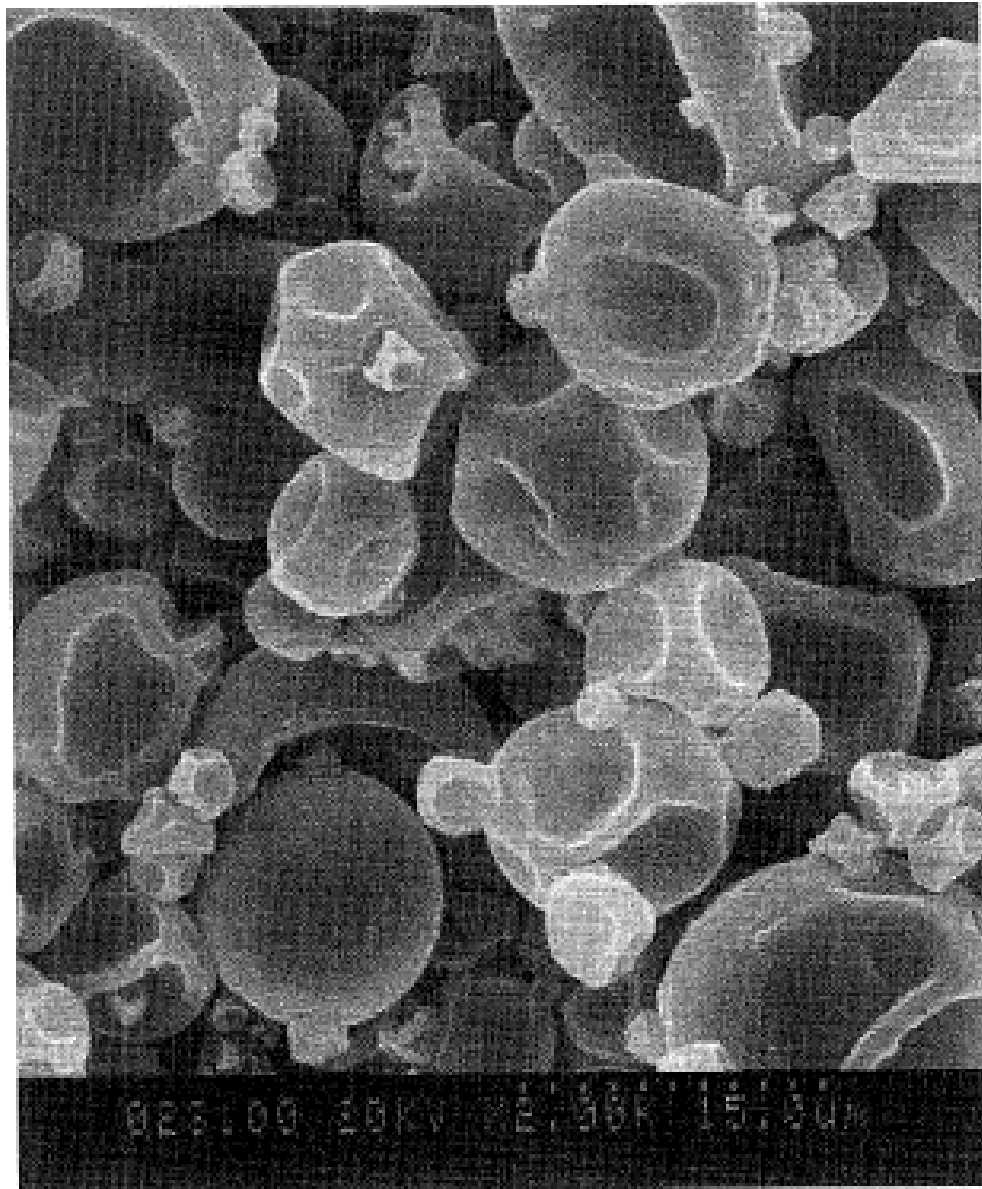


FIG. 2

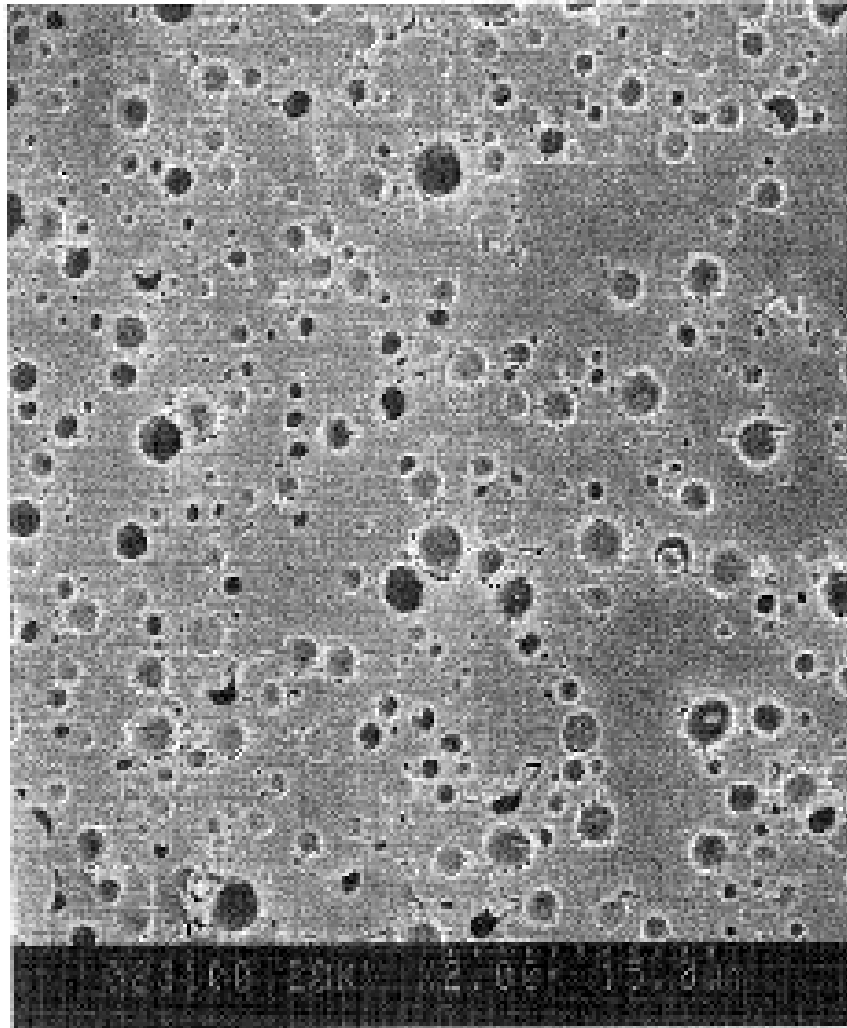


FIG. 3

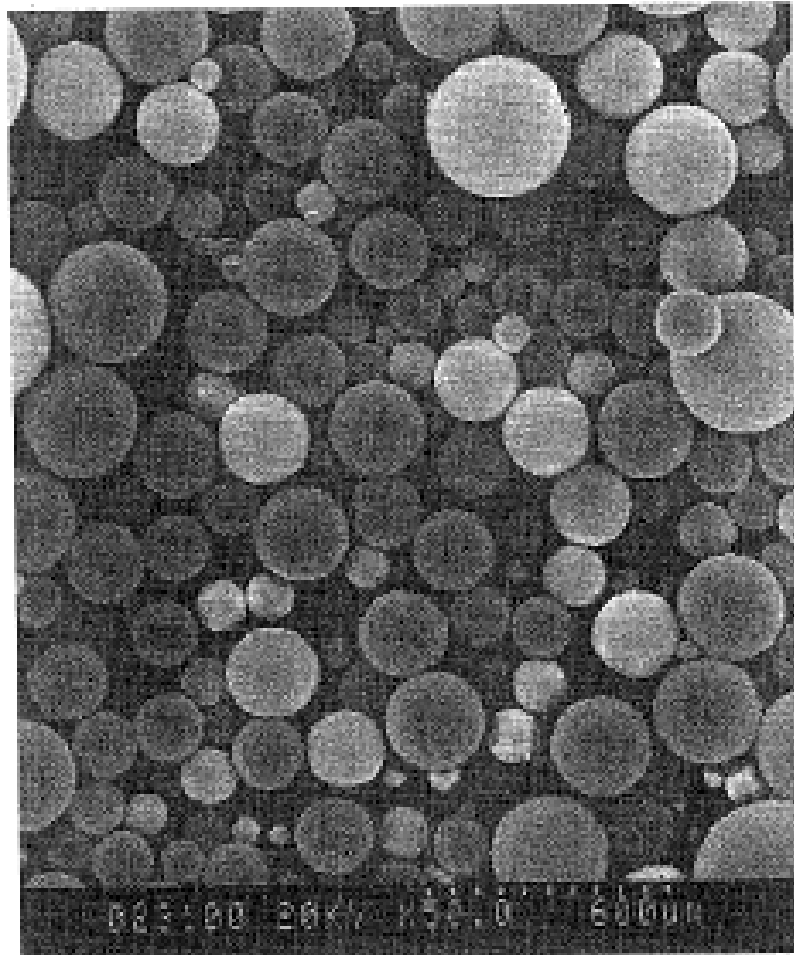


FIG. 4

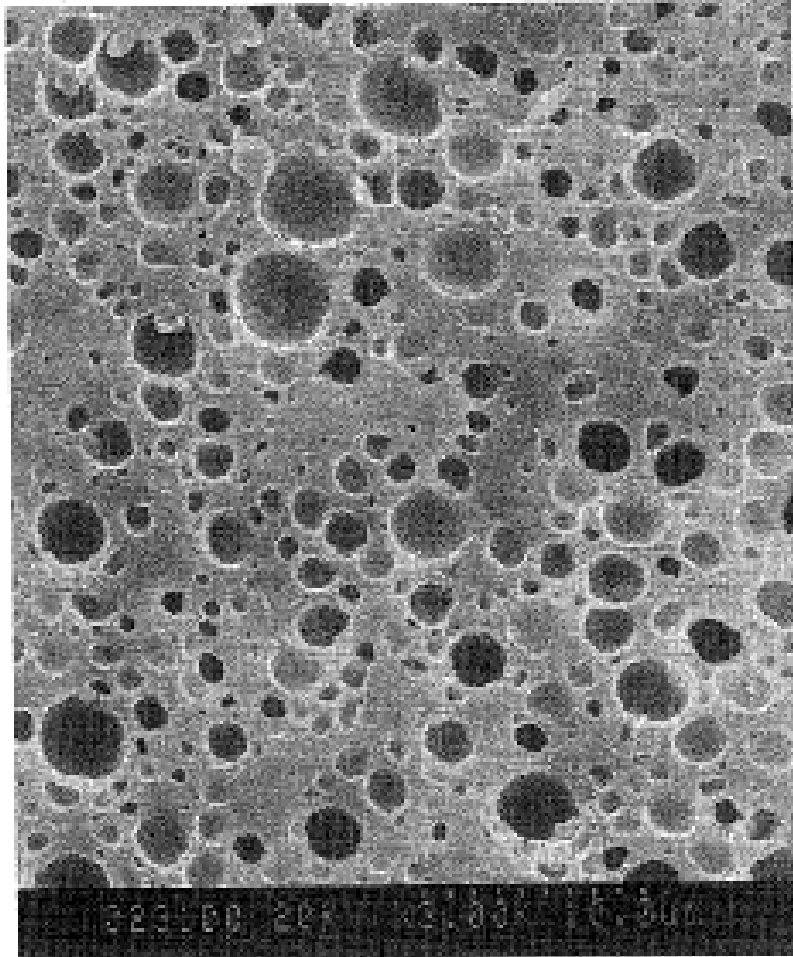


FIG. 5

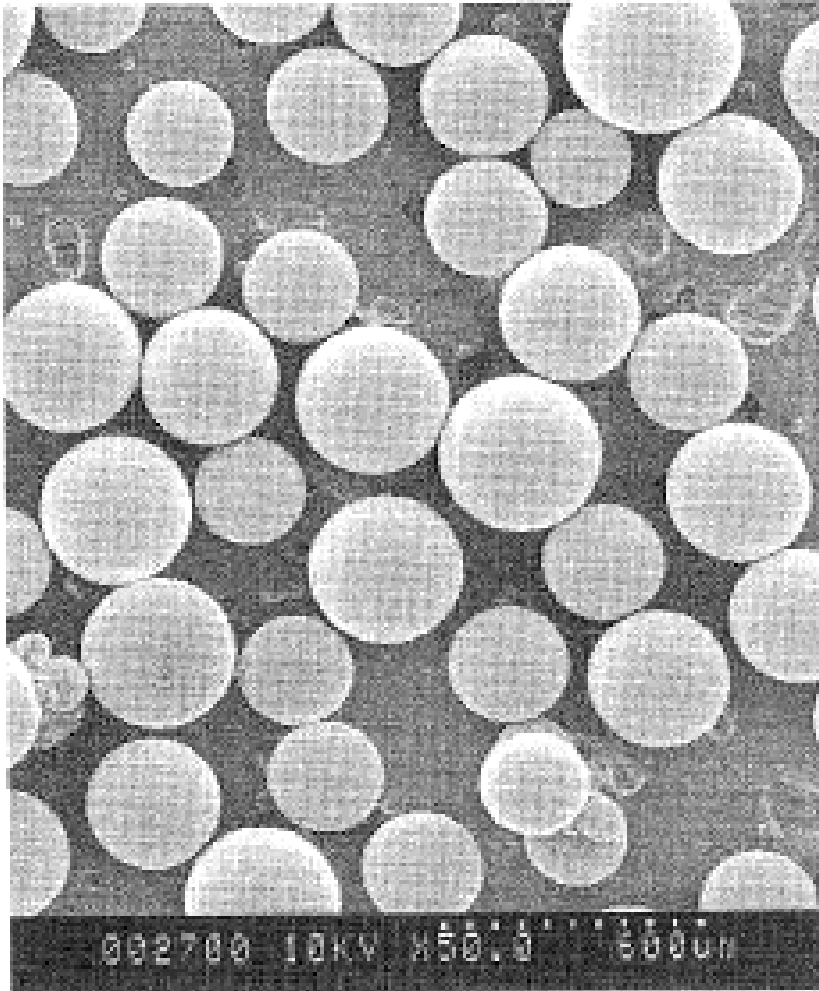


FIG. 6

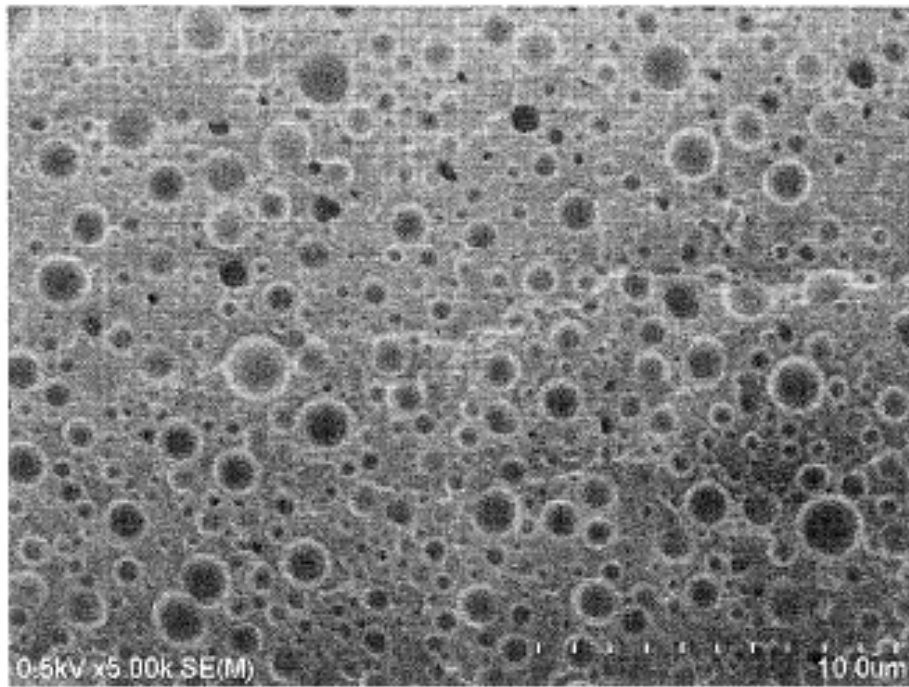


FIG. 7

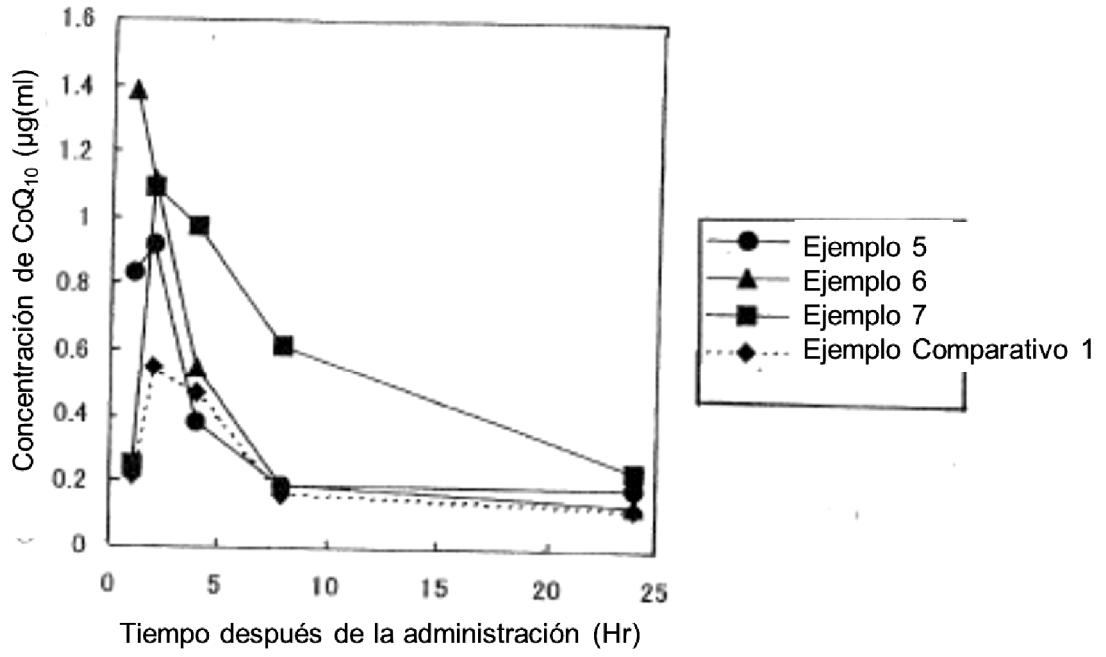
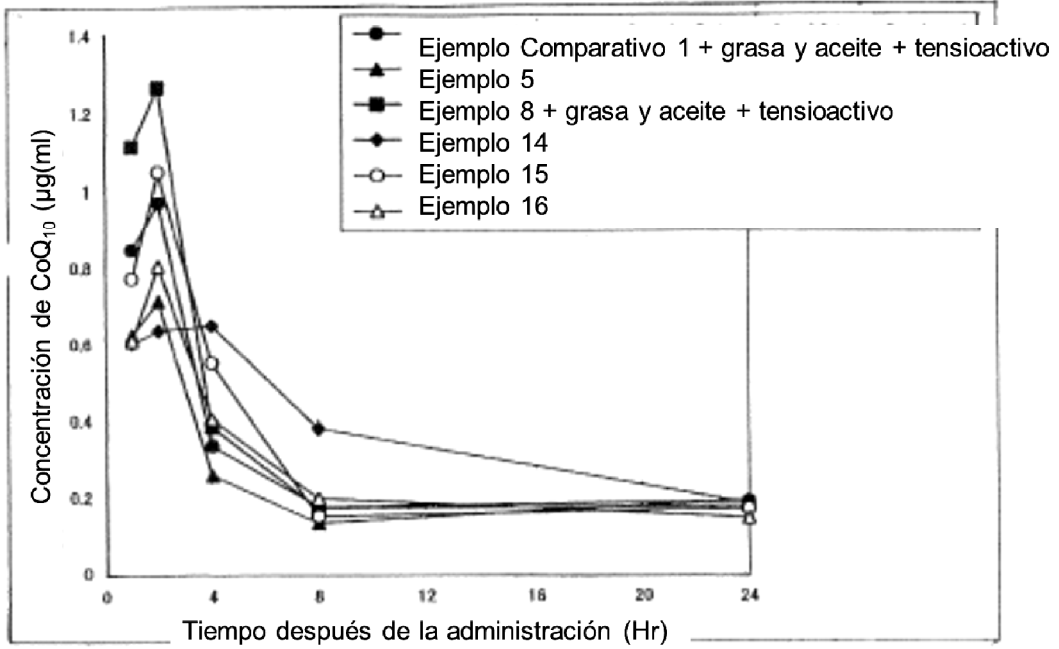


FIG. 8



AUC

AUC(µg/ml*hr)

Ejemplo Comparativo 1 + grasa y aceite + tensioactivo	6.12
Ejemplo 5	4.99
Ejemplo 8 + grasa y aceite + tensioactivo	6.7
Ejemplo 14	8.43
Ejemplo 15	6.44
Ejemplo 16	5.83