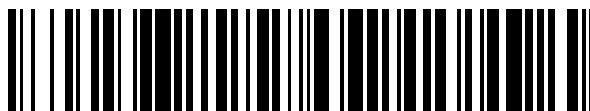


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 727 923**

51 Int. Cl.:

C07C 43/23 (2006.01)

A23L 33/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.09.2004 PCT/JP2004/013150**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.04.2005 WO05033054**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.09.2004 E 04787813 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.03.2019 EP 1666445**

54 Título: **Cristal de coenzima Q₁₀ reducida excelente en estabilidad y composición que contiene cristal de coenzima Q₁₀ reducida**

30 Prioridad:

10.09.2003 JP 2003318335

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

21.10.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**UEDA, TAKAHIRO;
KITAMURA, SHIRO;
KAWABE, TAIZO;
KISHIDA, HIDEYUKI y
UEDA, YASUYOSHI**

74 Agente/Representante:

MARTÍN BADAJOZ, Irene

ES 2 727 923 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

Cristal de coenzima Q₁₀ reducida excelente en estabilidad y composición que contiene cristal de coenzima Q₁₀ reducida

Campo técnico

La presente invención se refiere a cristales de coenzima Q₁₀ reducida con excelente biodisponibilidad y estabilidad frente a la oxidación, y a una composición que contiene dichos cristales de coenzima Q₁₀ reducida. La coenzima Q₁₀ reducida presenta mayor biodisponibilidad oral que la coenzima Q₁₀ oxidada, y es un compuesto que es útil como componente en buenos alimentos, alimentos nutritivos funcionales, alimentos saludables específicos, suplementos nutricionales, nutrientes, fármacos para animales, bebidas, piensos, cosméticos, medicamentos, remedios, fármacos preventivos, etc.

Antecedentes de la técnica

La coenzima Q es un componente esencial de los organismos con una amplia distribución desde microorganismos hasta mamíferos, y se conoce como un constituyente del sistema de transferencia de electrones mitocondrial en células de organismos vivos. La coenzima Q sirve como transporte del sistema de transferencia de electrones, que funciona a través de ciclos de oxidación y reducción dentro de la mitocondria, y la coenzima Q reducida presenta actividad antioxidante. El componente principal de la coenzima Q en humanos es la coenzima Q₁₀, que es una especie de coenzima Q que tiene 10 estructuras de repetición en su cadena lateral, y la forma reducida está presente habitualmente del orden del 40 al 90% en organismos vivos. La actividad fisiológica de la coenzima Q implica la activación de la producción de energía a través de la activación mitocondrial, activación de la función cardíaca, estabilización de membranas celulares, protección celular a través de actividad antioxidante, y similares.

La coenzima Q₁₀ oxidada se usa como un alimento saludable en los Estados Unidos y Europa, y como medicamento para la insuficiencia cardíaca congestiva en Japón. En los últimos años, ha llegado a utilizarse en Japón como alimento nutritivo funcional.

Por otro lado, ya que la propia coenzima Q reducida tiene una fuerte acción antioxidante, es posible aumentar de manera eficaz la actividad antioxidante en sangre suministrando cantidades suficientes de coenzima Q reducida a la sangre. Se cree que el aumento de la actividad antioxidante en sangre tiene una amplia gama de utilidades para muchas enfermedades que se agravan supuestamente por especies de oxígeno activo, por ejemplo, prevención de lesiones vasculares durante isquemia-reperfusión, prevención de reestenosis en arteriosclerosis, prevención de lesiones vasculares que siguen a un infarto cerebral, prevención de arteriosclerosis, prevención de complicaciones de diabetes.

Se sabe que la coenzima Q₁₀ reducida puede obtenerse, por ejemplo, mediante procedimientos convencional bien conocidos tales como síntesis, fermentación, extracción a partir de fuentes naturales, y similares, y luego concentrando la fracción de coenzima Q₁₀ reducida del efluente que resulta de la cromatografía (publicación denominada "Kokai" de solicitud de patente japonesa Hei-10-109933). En este caso, tal como se describe en la publicación anteriormente citada, la concentración cromatográfica puede llevarse a cabo tras la reducción de la coenzima Q₁₀ oxidada contenida en la coenzima Q₁₀ reducida con un agente reductor convencional tal como borohidruro de sodio o ditionito de sodio (hidrosulfito de sodio), o puede prepararse coenzima Q₁₀ reducida haciendo reaccionar una calidad altamente pura existente de coenzima Q₁₀ con el agente reductor mencionado anteriormente.

Además, como resultado de una investigación intensiva, los presentes inventores establecieron procedimientos para producir coenzima Q₁₀ reducida de alta calidad, que se divulgaron en solicitudes de patente (documentos WO 03/06408; WO 03/06409; WO 03/06410; WO 03/06411; WO 03/06412; WO 03/08363 y WO 03/32967).

La cristalización de coenzima Q₁₀ se ha descrito en la técnica anterior. Por ejemplo, el documento JP 2003 125734 A describe un método o preparación de coenzima Q₁₀ cristalizada que implica añadir coenzima Q₁₀ a un aceite comestible, disolver con calor y enfriar para obtener coenzima Q₁₀ precipitada en forma de cristales.

El documento JP 2003 089669 A describe un método para producir coenzima Q₁₀ reducida. El método para cristalizar la coenzima Q₁₀ reducida comprende añadir una fase líquida que contiene la coenzima Q₁₀ reducida en una alta concentración a un mal disolvente que tiene una temperatura menor que la temperatura de solidificación de la coenzima Q₁₀ reducida o la fase líquida.

Sin embargo, la coenzima Q₁₀ reducida se oxida fácilmente a coenzima Q₁₀ oxidada mediante un oxígeno molecular. Esta oxidación está relacionada directamente con el problema de calidad del producto tal como formación de un subproducto difícil de retirar, coenzima Q₁₀ oxidada, y mezcla del mismo en el producto. Para obtener cristales de coenzima Q₁₀ reducida de alta pureza y para mantener estables los cristales de coenzima Q₁₀ reducida obtenidos, es importante para protegerlos de manera adecuada de la oxidación anteriormente mencionada.

Sumario de la invención

Por consiguiente, se han deseado cristales de coenzima Q₁₀ reducida con estabilidad mejorada, y una composición que contenga dichos cristales de coenzima Q₁₀ reducida, así como un procedimiento para mejorar la estabilidad de la coenzima Q₁₀ reducida.

Como resultado de una investigación intensiva llevada a cabo en vista del estado anteriormente descrito de los asuntos, los presentes inventores encontraron que pueden producirse cristales de coenzima Q₁₀ reducida con excelente estabilidad cristalizando coenzima Q₁₀ reducida en una grasa y/o un aceite, y que cuando dichos cristales se analizan mediante difracción de rayos X usando una línea de emisión de CuK α , presentan características que difieren de los cristales habituales de coenzima Q₁₀ reducida que se cristalizan en disolventes, logrando de ese modo la presente invención.

Es decir, la presente invención proporciona un cristal de coenzima Q₁₀ reducida que comprende un pico intenso intermedio al ángulo de difracción (2 θ) 3,1°, un pico intenso a 20,2°, 23,0° y un pico particularmente intenso a 18,7°, 19,0°, cuando se analiza con difracción de rayos X usando una línea de emisión de CuK α . El cristal de coenzima Q₁₀ reducida también presenta las siguientes características (a) a (c) en difracción de rayos X usando una línea de emisión de CuK α :

(a) Si 100 es la intensidad de pico a 19,0°, la intensidad de pico a 3,1° es 25 o inferior;

(b) si 100 es la intensidad de pico a 19,0°, la intensidad de pico a 18,7° es 80 o superior; y

(c) la razón de intensidad del pico a 20,2° y el pico a 23,0° es la intensidad de pico a 20,2°/intensidad de pico a 23,0°, concretamente 0,7 o superior.

Además, la presente invención proporciona una composición que contiene un cristal de coenzima Q₁₀ reducida en la que dicho cristal de coenzima Q₁₀ reducida coexiste con una grasa y/o un aceite.

Además, la presente invención proporciona una preparación para administración oral que contiene dicho cristal de coenzima Q₁₀ reducida o la composición anteriormente mencionada.

Además, la presente invención proporciona un procedimiento para producir un cristal de coenzima Q₁₀ reducida que comprende añadir coenzima Q₁₀ reducida a una grasa y/o un aceite y luego calentar para disolver la coenzima Q₁₀ reducida y/o añadir coenzima Q₁₀ reducida fundida mediante calentamiento a una grasa y/o un aceite calentado para preparar una mezcla de coenzima Q₁₀ reducida y una grasa y/o un aceite, y enfriar la mezcla para cristalizar la coenzima Q₁₀ reducida.

Pueden producirse cristales de coenzima Q₁₀ reducida con estabilidad mejorada según la presente invención.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se describe en detalle a continuación. En la presente memoria descriptiva, cuando se cita la coenzima Q₁₀ sin indicación específica, se refiere o bien a la forma oxidada o bien a la forma reducida o, cuando ambas existen en una mezcla, una mezcla de ambas formas.

Los cristales de coenzima Q₁₀ reducida de la presente invención pueden producirse añadiendo coenzima Q₁₀ reducida a una grasa y/o un aceite y luego calentando para disolver la coenzima Q₁₀ reducida y/o añadiendo coenzima Q₁₀ reducida fundida mediante calentamiento a una grasa y/o un aceite calentado para preparar una mezcla de coenzima Q₁₀ reducida y una grasa y/o un aceite, y enfriando la mezcla para cristalizar la coenzima Q₁₀ reducida.

La coenzima Q₁₀ reducida que va a cristalizarse en la presente invención puede producirse mediante un procedimiento convencional bien conocido tales como síntesis, fermentación y extracción a partir de fuentes naturales. La coenzima Q₁₀ reducida puede estar por sí sola, o puede mezclarse con coenzima Q₁₀ oxidada. Preferiblemente, la coenzima Q₁₀ oxidada o una mezcla de coenzima Q₁₀ oxidada y coenzima Q₁₀ reducida, tal como una coenzima Q₁₀ de alta pureza existente, puede reducirse usando un agente reductor común tal como hidrosulfito de sodio (ditiionito de sodio), borohidruro de sodio y ácido ascórbico para obtener coenzima Q₁₀ reducida.

No existen limitaciones particulares en la razón de coenzima Q₁₀ reducida en la cantidad total de coenzima Q₁₀ (es decir, la cantidad total de coenzima Q₁₀ reducida y coenzima Q₁₀ oxidada), pero es habitualmente del 20% en peso o más, preferiblemente del 40% en peso o más, más preferiblemente del 60% en peso o más, todavía más preferiblemente del 80% en peso o más, de manera particularmente preferible del 90% en peso o más y lo más preferiblemente del 96% en peso o más. El límite superior es del 100% en peso y aunque no existen limitaciones particulares, es habitualmente del 99,9% en peso o menos.

- La grasa y/o el aceite usado pueden ser una grasa y/o un aceite natural derivado de animales o plantas, o una grasa y/o un aceite sintético o una grasa y/o un aceite procesado. Preferiblemente, es una especie permitida para uso alimenticio o medicinal. Los ejemplos de una grasa y/o un aceite vegetal incluyen aceite de coco, aceite de palma, aceite de semilla de palma, aceite de linaza, aceite de camelia, aceite de germen de arroz, aceite de colza, 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 girasol, aceite de capoc, aceite de onagra, manteca de karité, grasa de sal, manteca de cacao, aceite de sésamo, aceite de cártamo, aceite de oliva. Los ejemplos de una grasa y/o un aceite animal incluyen manteca de cerdo, grasa láctea, aceite de pescado, sebo de vacuno. Además, estos pueden procesarse para producir una grasa y/o un aceite (por ejemplo, aceites hidrogenados) procesados mediante fraccionamiento, hidrogenación, intercambio de ésteres. Por supuesto, también pueden usarse triglicéridos de cadena media (MCT), glicéridos parciales de ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos de propilenglicol, fosfolípidos. También pueden usarse mezclas de estos.
- Los ejemplos de triglicéridos de cadena media incluyen triglicéridos de ácidos grasos que tienen de 6 a 12 carbonos cada uno, y preferiblemente de 8 a 12 carbonos cada uno.
- Los ejemplos de glicéridos parciales de ácidos grasos incluyen monoglicéridos y diglicéridos de ácidos grasos que tienen de 6 a 18 carbonos cada uno, y preferiblemente de 6 a 12 carbonos cada uno.
- Los ejemplos de ésteres de ácidos grasos de propilenglicol incluyen monoglicéridos y diglicéridos de ácidos grasos que tienen de 6 a 18 carbonos cada uno, y preferiblemente de 6 a 12 carbonos cada uno.
- Los ejemplos de fosfolípidos incluyen lecitina de yema de huevo, lecitina de soja refinada, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, esfingomielina, ácido dicetilfosfórico, estearilamina, fosfatidilglicerol, ácido fosfatídico, fosfatidilinositolamina, cardiolipina, ceramida fosforiletanolamina, ceramida fosforilglicerol, y mezclas de los mismos.
- De las grasas y/o los aceites anteriores, grasas y/o aceites vegetales, grasas y/o aceites sintéticos y procesados, y fosfolípidos son ventajosos desde el punto de vista de facilitar la manipulación y el olor. En la selección de estas grasas y/o aceites, debe tenerse en consideración el precio, la estabilidad de la coenzima Q₁₀ reducida, la solubilidad de la coenzima Q₁₀, y similares. Por ejemplo, son ventajosos aceite de coco, aceite de palma, aceite de semilla de palma, aceite de colza, aceite de arroz, aceite de soja, aceite de semilla de algodón, aceite de oliva, MCT, fosfolípidos, y son particularmente ventajosos aceite de arroz, aceite de soja, aceite de colza, MCT, fosfolípidos.
- Puede obtenerse una grasa y/o un aceite que contiene coenzima Q₁₀ reducida antes de la cristalización calentando y fundiendo cristales de coenzima Q₁₀ reducida existentes al punto de fusión de la coenzima Q₁₀ reducida (49°C) o superior, y añadiendo luego a una grasa y/o un aceite, o añadiendo cristales de coenzima Q₁₀ reducida existentes a una grasa y/o un aceite, y luego calentando y disolviendo, por ejemplo, calentando a de 50 a 90°C. Además, una disolución de una grasa y/o un aceite que contiene coenzima Q₁₀ oxidada puede reducirse usando un agente reductor tal como ácido ascórbico, para producir una grasa y/o un aceite que contiene coenzima Q₁₀ reducida.
- No existen limitaciones particulares en las temperaturas de calentamiento/fusión o calentamiento/disolución, pero es de manera habitual de aproximadamente 50°C o superior, de manera preferible de aproximadamente 55°C o superior, de manera más preferible de aproximadamente 60°C o superior, con el límite superior de manera habitual de aproximadamente 90°C o inferior, de manera preferible de aproximadamente 85°C o inferior, y de manera más preferible de aproximadamente 80°C o inferior. Se lleva a cabo habitualmente a de aproximadamente 50 a 90°C, de manera preferible de aproximadamente 55 a 85°C, de manera más preferible de aproximadamente 55 a 80°C, y todavía de manera más preferible de aproximadamente 60 a 80°C.
- La cristalización de coenzima Q₁₀ reducida se lleva a cabo enfriando la grasa y/o el aceite anteriormente mencionado que contiene coenzima Q₁₀ reducida.
- Además de las grasas y/o los aceites anteriormente mencionados, pueden añadirse otros componentes cuando proceda durante el procedimiento de cristalización de coenzima Q₁₀ reducida. No existen limitaciones particulares en estos componentes, y ejemplos de los mismos incluyen excipientes, disgregantes, lubricantes, aglutinantes, antioxidantes, colorantes, agentes anticoagulación, promotores de la absorción, solubilizantes para los principios activos, estabilizadores, modificador de la viscosidad, y similares. Por supuesto, no se excluye la coexistencia de principios activos distintos de la coenzima Q₁₀, y los componentes anteriores pueden añadirse después de cristalizar la coenzima Q₁₀ reducida.
- No existen limitaciones particulares en los excipientes anteriormente mencionados, y los ejemplos de los mismos incluyen azúcar blanco, lactosa, glucosa, almidón de maíz, manitol, celulosa cristalina, fosfato de calcio, sulfato de calcio, y similares.
- No existen limitaciones particulares en los disgregantes anteriormente mencionados, y los ejemplos de los mismos incluyen almidón, agar, citrato de calcio, carbonato de calcio, hidrogenocarbonato de sodio, dextrina, celulosa

cristalina, carboximetilcelulosa, tragacanto, y similares.

No existen limitaciones particulares en los lubricantes anteriormente mencionados, y los ejemplos de los mismos incluyen talco, estearato de magnesio, polietilenglicol, sílice, y similares.

5 No existen limitaciones particulares en los aglutinantes anteriormente mencionados, y los ejemplos de los mismos incluyen etilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, tragacanto, goma laca, gelatina, goma arábica, polivinilpirrolidona, poli(alcohol vinílico), poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), sorbitol, y similares.

10 No existen limitaciones particulares en los antioxidantes anteriormente mencionados, y los ejemplos de los mismos incluyen ácido ascórbico, tocoferoles, vitamina A, beta-caroteno, hidrogenosulfito de sodio, tiosulfato de sodio, piro-sulfito de sodio, ácido cítrico, y similares.

15 No existen limitaciones particulares en los colorantes anteriormente mencionados, y los ejemplos de los mismos incluyen sustancias permitidas para su adición a alimentos y productos farmacéuticos.

No existen limitaciones particulares en los agentes anticoagulación anteriormente mencionados, y los ejemplos de los mismos incluyen ácido esteárico, talco, anhídrido de ácido silícico ligero, hidruro de dióxido de silicio, y similares.

20 No existen limitaciones particulares en los promotores de la absorción anteriormente mencionados, y los ejemplos de los mismos incluyen alcoholes superiores; ácidos grasos superiores; tensioactivos tales como ésteres de ácidos grasos de sacarosa, ésteres de ácidos grasos de sorbitano, ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitano, ésteres de ácidos grasos de poliglicerina, y similares.

25 No existen limitaciones particulares en los solubilizantes para principios activos anteriormente mencionados, y los ejemplos de los mismos incluyen ácido fumárico, ácido succínico, ácido málico y otros ácidos orgánicos, y similares.

No existen limitaciones particulares en los estabilizadores anteriormente mencionados, y los ejemplos de los mismos incluyen ácido benzoico, benzoato de sodio, parahidroxibenzoato de etilo, cera de abejas, y similares.

30 No existen limitaciones particulares en los modificadores de la viscosidad anteriormente mencionados, y los ejemplos de los mismos incluyen cera de abejas, y similares.

35 Los ejemplos de componentes activos distintos de la coenzima Q₁₀ incluyen aminoácidos, vitaminas, minerales, polifenoles, ácidos orgánicos, sacáridos, péptidos, proteínas, y similares.

40 No existen limitaciones particulares en la temperatura de cristalización (temperatura de enfriamiento durante la cristalización) de la coenzima Q₁₀ reducida, pero desde el punto de vista de la velocidad de cristalización, es habitualmente de 30°C o menos, preferiblemente de 25°C o menos, más preferiblemente de 20°C o menos, todavía más preferiblemente de 15°C o menos y lo más preferiblemente de 10°C o menos. El límite inferior es la temperatura de solidificación del sistema. En la práctica habitual, es adecuado de 0°C a 25°C.

45 La concentración de coenzima Q₁₀ reducida durante la cristalización es el peso de coenzima Q₁₀ reducida con respecto al peso de una grasa y/o un aceite usado, y es preferiblemente del 75% en peso o menos, más preferiblemente del 50% en peso o menos, todavía más preferiblemente del 30% en peso o menos y lo más preferiblemente del 20% en peso o menos. El límite inferior de la concentración es habitualmente del 0,1% en peso, preferiblemente del 1% en peso y más preferiblemente del 3% en peso. Habitualmente del 0,1 al 75% en peso, preferiblemente del 1 al 50% en peso y más preferiblemente del 3 al 30% en peso es adecuado para la práctica real.

50 Los cristales de coenzima Q₁₀ reducida así obtenidos pueden usarse tras la separación, o puede usarse como una composición que contiene cristales de coenzima Q₁₀ reducida que se mezcla con una grasa y/o un aceite.

55 Cuando se separan los cristales de coenzima Q₁₀ reducida después de la cristalización, la concentración de coenzima Q₁₀ reducida durante la cristalización es el peso de coenzima Q₁₀ reducida con respecto al peso de la grasa y/o el aceite usado, y es de manera habitual aproximadamente del 30% en peso o menos, de manera preferible aproximadamente del 20% en peso o menos, de manera más preferible aproximadamente del 15% en peso o menos, de manera particularmente preferible aproximadamente del 12% en peso o menos y de la manera más preferible aproximadamente del 10% en peso o menos. Manteniendo esta concentración, se hace posible llevar a cabo la cristalización y separación de los cristales a escala industrial. Desde el punto de vista de la productividad, el límite inferior de la concentración es de manera habitual aproximadamente del 1% en peso, y de manera preferible aproximadamente del 2% en peso. Habitualmente, la cristalización y separación pueden llevarse a cabo de manera preferible a aproximadamente del 1 al 30% en peso.

65 Cuando se lleva a cabo la cristalización, es ventajoso añadir cristales simiente para impedir una formación de supersaturación, y para realizar de manera suave la nucleación y el crecimiento de los cristales.

Además, también es posible llevar a cabo la cristalización bajo flujo forzado. Para impedir que se produzca el estado de supersaturación y de ese modo permitir que la nucleación y el crecimiento de los cristales avance de manera suave y desde el punto de vista de la obtención de productos de alta calidad, el flujo se produce generalmente mediante una potencia requerida para la agitación por volumen unitario no menor de aproximadamente $0,01 \text{ kW/m}^3$, preferiblemente no menor de aproximadamente $0,1 \text{ kW/m}^3$ y más preferiblemente no menor de aproximadamente $0,3 \text{ kW/m}^3$. El flujo forzado se proporciona generalmente mediante el giro de una(s) paleta(s) de agitación. Sin embargo, el uso de una(s) paleta(s) de agitación no siempre es necesario si el flujo anterior puede obtenerse de otra manera. Por ejemplo, es posible utilizar un método basado en circulación de líquido, y métodos similares.

En el procedimiento de cristalización, es ventajoso controlar el peso de cristalización por tiempo unitario y controlar la formación de supersaturación. Un peso ventajoso de cristalización por tiempo unitario es, por ejemplo, por debajo de una tasa de cristalización de aproximadamente el 50% del peso total por tiempo unitario (es decir, un máximo del 50% en peso/hora), y preferiblemente por debajo de una tasa de cristalización de aproximadamente el 25% del peso total de los cristales por tiempo unitario (es decir, un máximo del 25% en peso/hora).

La velocidad de enfriamiento es de manera habitual aproximadamente de $40^\circ\text{C}/\text{hora}$ o menos, y de manera preferible aproximadamente de $20^\circ\text{C}/\text{hora}$ o menos.

También puede permitirse separar y obtener cristales de coenzima Q_{10} reducida después de llevar a cabo la cristalización como anteriormente cuando sea necesario. En este caso, por ejemplo, después de la cristalización, pueden obtenerse cristales de coenzima Q_{10} reducida como producto húmedo, mediante una técnica de separación sólido-líquido de este tipo tal como centrifugación, filtración a presión o filtración a vacío, si es necesario seguida por lavado de la torta. Además, también pueden obtenerse como un producto seco cargando el producto húmedo en una secadora de presión reducida (secadora a vacío) purgada de manera interna con un gas inerte y secando el mismo a presión reducida.

Los cristales de coenzima Q_{10} reducida de la presente invención obtenidos como anteriormente mostraron características diferentes que los cristales de coenzima Q_{10} reducida habituales cristalizados en disolventes, cuando se analizan mediante difracción de rayos X usando una línea de emisión de $\text{CuK}\alpha$. Y estos cristales presentaron estabilidad destacada, además mostraron excelente bioabsorbabilidad.

Cuando los cristales de coenzima Q_{10} reducida de la presente invención se analizan mediante difracción de rayos X usando una línea de emisión de $\text{CuK}\alpha$, comprenden un pico intenso intermedio al ángulo de difracción (2θ) $3,1^\circ$, un pico intenso a $20,2^\circ$, $23,0^\circ$, y un pico particularmente intenso a $18,7^\circ$ y $19,0^\circ$, y se distinguen de los cristales de coenzima Q_{10} habituales que se cristalizan en disolventes.

Los cristales de coenzima Q_{10} reducida presentan una combinación de las siguientes tres características:

(a) Si 100 es la intensidad de pico a $19,0^\circ$, la intensidad de pico a $3,1^\circ$ es 25 o inferior, y preferiblemente 20 o inferior.

(b) Si 100 es la intensidad de pico a $19,0^\circ$, la intensidad de pico a $18,7^\circ$ es 80 o superior, y preferiblemente 85 o superior.

(c) La razón de intensidad del pico a $20,2^\circ$ y el pico a $23,0^\circ$ es la intensidad de pico a $20,2^\circ$ /intensidad de pico a $23,0^\circ$, concretamente 0,7 o superior, y preferiblemente 0,75 o superior.

Debe indicarse que en la indicación de los ángulos de difracción, pueden producirse errores dependiendo del aparato usado, de manera que un error del orden de $\pm 0,2^\circ$ está dentro del alcance de la presente invención.

Además, en casos en los que la referencia del patrón de difracción de rayos X se altera por la influencia de un residuo amorfo en los cristales, y similares, es ventajoso para corregir la referencia eliminando la interferencia de la materia amorfa.

Tras cristalizar la coenzima Q_{10} reducida, puede usarse sin tratamiento adicional como una composición en la que los cristales de coenzima Q_{10} reducida y una grasa y/o un aceite se encuentran juntos, o pueden separarse los cristales de coenzima Q_{10} , y luego usarse. Los cristales de coenzima Q_{10} separados pueden añadirse luego a la grasa y/o el aceite deseado mencionado anteriormente, y similares, para producir una composición que contiene cristales de coenzima Q_{10} reducida. Por supuesto, además de los cristales de coenzima Q_{10} y una grasa y/o un aceite, excipientes, disgregantes, lubricantes, aglutinantes, antioxidantes, colorantes, agentes anticoagulación, promotores de la absorción, solubilizantes para los principios activos, estabilizadores, modificadores de la viscosidad y principios activos distintos de la coenzima Q_{10} , que se mencionaron anteriormente, no se excluyen de añadirse a dicha composición.

En la composición que contiene cristales de coenzima Q_{10} reducida según la presente invención, el peso de coenzima Q_{10} reducida con respecto al peso de la grasa y/o el aceite que va a usarse es de manera preferible

aproximadamente del 75% en peso o menos, de manera más preferible aproximadamente del 50% en peso o menos, todavía de manera más preferible aproximadamente del 30% en peso o menos y particularmente de manera preferible aproximadamente del 20% en peso o menos. El límite inferior de concentración es de manera habitual aproximadamente del 0,1% en peso, de manera preferible aproximadamente del 1% en peso y de manera más preferible aproximadamente del 3% en peso. De manera habitual aproximadamente del 0,1 al 75% en peso, de manera preferible aproximadamente del 1 al 50% en peso, y de manera más preferible aproximadamente del 3 al 30% en peso es adecuado para la práctica real.

La presente invención hace posible producir cristales de coenzima Q₁₀ reducida con excelente estabilidad o una composición que contiene dichos cristales de coenzima Q₁₀ reducida. Los cristales así obtenidos o la composición que contiene dichos cristales también son excelentes en bioabsorbabilidad.

Los cristales de coenzima Q₁₀ reducida resultantes o la composición que contienen dichos cristales de coenzima Q₁₀ reducida pueden usarse tal cual, o pueden procesarse adicionalmente para producir cápsulas (cápsulas duras, cápsulas blandas o microcápsulas), comprimidos, jarabes, bebidas u otras preparaciones para administración oral; o puede procesarse adicionalmente para producir cremas, supositorios, dentífricos u otras formulaciones. Son preferibles preparaciones para administración oral, son preferibles normalmente cápsulas y las cápsulas blandas son particularmente ventajosas.

Por supuesto, también está dentro del alcance de la presente invención formar cápsulas que contengan dichos cristales de coenzima Q₁₀ reducida en la que una coenzima Q₁₀ reducida disuelta en una grasa y/o un aceite se conforma para dar cápsulas y luego se enfría para separarse por cristalización como cristales de coenzima Q₁₀ reducida, siendo dicha coenzima Q₁₀ reducida disuelta en una grasa y/o un aceite una mezcla de coenzima Q₁₀ reducida y una grasa y/o un aceite que se produce añadiendo coenzima Q₁₀ reducida a una grasa y/o un aceite y luego calentando para disolver la coenzima Q₁₀ reducida y/o añadiendo coenzima Q₁₀ reducida fundida mediante calentamiento a una grasa y/o un aceite calentado.

No existen limitaciones particulares en el material de base de las cápsulas usado para preparar cápsulas, y los ejemplos de los mismos incluyen gelatina derivada de huesos de vaca, piel de vaca, piel de cerdo, piel de pescado, y similares, pero también pueden usarse otros materiales de base (sustancias que pueden usarse como aditivos alimentarios, por ejemplo, espesantes y estabilizadores derivados de algas marinas tales como carragenano y ácido alginico, derivados de semillas de plantas como goma garrofín y goma guar; agentes de fabricación que contienen celulosas, y similares).

Además, pueden usarse cristales de coenzima Q₁₀ reducida de la presente invención o composiciones que contienen dichos cristales de coenzima Q₁₀ reducida, así como las cápsulas anteriormente mencionadas, cuando sea apropiado, como aditivo en la preparación de pan, pasta, zosui japonés (gachas de arroz y verduras), platos de arroz hervido, tartas, repostería, y similares. Por supuesto, no se excluye el uso en la preparación de otros alimentos.

El efecto protección de la oxidación de los cristales de coenzima Q₁₀ reducida de la presente invención o composiciones que contienen dichos cristales de coenzima Q₁₀ reducida puede potenciarse mediante la fabricación y almacenamiento de los mismos en una atmósfera desoxigenada. Una atmósfera desoxigenada puede lograrse mediante el reemplazo con un gas inerte, reducción de presión, ebullición, o combinaciones de estos. Al menos, es adecuado el reemplazo con un gas inerte, es decir, el uso de un ambiente de gas inerte. Los ejemplos de dicho gas inerte incluyen gas nitrógeno, gas helio, gas argón, gas hidrógeno, dióxido carbónico, o similares, y es preferible gas nitrógeno.

En dichos cristales de coenzima Q₁₀ reducida y composiciones y preparaciones para administración oral que contienen dichos cristales de coenzima Q₁₀ reducida, puede esperarse que tras el almacenamiento durante un periodo especificado de tiempo, la coenzima Q₁₀ reducida se mantendrá en una razón en peso [coenzima Q₁₀ reducida/(coenzima Q₁₀ reducida + coenzima Q₁₀ oxidada)] del 90% en peso o más, y preferiblemente del 95% en peso o más. Dicho periodo de almacenamiento es, por ejemplo, 1 día o más largo, preferiblemente 1 semana o más largo, más preferiblemente 1 mes o más largo, todavía más preferiblemente medio año o más largo, de manera particularmente preferiblemente 1 año o más largo, y lo más preferiblemente 2 años o más largo.

Según la presente invención, es posible producir con facilidad cristales de coenzima Q₁₀ reducida con excelente estabilidad o una composición que contiene dichos cristales de coenzima Q₁₀ reducida. Además, dichos cristales de coenzima Q₁₀ reducida y composición que contiene dichos cristales son excelentes en bioabsorbabilidad, y se aplican en una amplia gama de campos ya que son adecuados para tal uso como composiciones para alimentos y uso médico o preparaciones para administración oral, por tanto tienen una gran ventaja.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es un patrón de difracción de rayos X (usando una línea de emisión de CuK α) de cristales de coenzima Q₁₀ reducida obtenidos disolviendo coenzima Q₁₀ reducida en aceite de colza y enfriando.

La figura 2 es un patrón de difracción de rayos X (usando una línea de emisión de $\text{CuK}\alpha$) de cristales de coenzima Q_{10} reducida obtenidos disolviendo coenzima Q_{10} reducida en etanol hidratado al 6% y enfriando.

5 Mejor modo de llevar a cabo la invención

La presente invención se describe con mayor detalle a continuación con ejemplos, pero la presente invención no se limita a estos ejemplos solamente. Además, la pureza de la coenzima Q_{10} reducida y la razón en peso de coenzima Q_{10} reducida/coenzima Q_{10} oxidada en los ejemplos se determinan mediante análisis de HPLC como a continuación, pero no se establece un criterio para la pureza de la coenzima Q_{10} reducida resultado basándose en los valores limitativos para la pureza en la presente invención, y asimismo, las razones en peso de coenzima Q_{10} reducida/coenzima Q_{10} oxidada no son un límite superior para establecer un criterio.

(Condiciones para el análisis de HPLC)

Columna: SYMMETRY C18 (producto de Waters), 250 mm (longitud), 4,6 mm (diámetro interno)

Fase móvil: Etanol/metanol = 4/3(v/v)

Longitud de onda de detección: 210 nm

Velocidad de flujo: 1 ml/min

Tiempo de retención de coenzima Q_{10} reducida: 9,1 min

Tiempo de retención de coenzima Q_{10} oxidada: 13,3 min

Además, se llevó a cabo un método de difracción de rayos X usando una línea de emisión de $\text{CuK}\alpha$ en los ejemplos de la siguiente manera.

Aparato: aparato de difracción de rayos X de tipo anticátodo rotacional Geiger-Flex RAD-rA [producto de Rigaku Corporation]

Rayos X: línea de emisión de $\text{CuK}\alpha$

Intensidad de rayos X: 40 kV, 100 mA

Área del ángulo: $2\theta =$ de 2 a 60°

Velocidad de barrido: $2^\circ/\text{min}$.

Intervalo de muestreo: 0,02 segundos

Hendidura de divergencia: 1°

Hendidura de recepción: $0,60^\circ$

Hendidura de dispersión: 1°

(Ejemplo de referencia 1)

A 1.000 g de etanol se le añadieron 100 g de coenzima Q_{10} oxidada y 60 g de ácido L-ascórbico. Se agitaron estos a 78°C , y se llevó a cabo una reacción de reducción. Tras 30 horas, se enfrió hasta 50°C , y se añadieron 400 g de etanol y 100 g de agua, mientras se mantenía la misma temperatura. Mientras se agitaba esta disolución de etanol (potencia requerida para la agitación por volumen unitario: $0,3 \text{ kW}/\text{m}^3$), se enfrió hasta 2°C a una velocidad de enfriamiento de $10^\circ\text{C}/\text{hora}$, dando como resultando una suspensión blanca. Luego se filtró a vacío la suspensión resultante, y se lavaron los cristales húmedos de manera sucesiva con etanol frío, agua fría y etanol frío, y además, se secaron a vacío los cristales húmedos (de 20 a 35°C , de 133 a 4000 Pa (de 1 a 30 mmHg)) para producir 95 g de cristales blancos secos (rendimiento como aspecto 95% en moles). Con la excepción del secado a vacío, se llevaron a cabo todas las operaciones en una atmósfera de nitrógeno. La razón en peso de coenzima Q_{10} reducida/coenzima Q_{10} oxidada en los cristales resultantes fue de 99,5/0,5.

(Ejemplo 1)

Se añadieron 10 g de la coenzima Q_{10} reducida obtenida en el ejemplo de referencia 1 (la razón en peso de coenzima Q_{10} reducida/coenzima Q_{10} oxidada fue de 99,5/0,5) a 190 g de aceite de colza a 25°C , y mientras se

agitaba a 60°C (potencia requerida para la agitación por volumen unitario: 0,3 kW/m³), se disolvió completamente la coenzima Q₁₀ reducida. Mientras se agitaba adicionalmente (potencia requerida para la agitación por volumen unitario: 0,3 kW/m³), se enfrió hasta 5°C a una velocidad de enfriamiento de 10°C/hora, y se separaron por cristalización los cristales. Todas las operaciones anteriores se llevaron a cabo en una atmósfera de nitrógeno. Se filtró a vacío la suspensión resultante, y se lavó a fondo con hexano, después de lo cual se secaron a vacío los cristales húmedos (de 20 a 35°C, de 133 a 4000 Pa (de 1 a 30 mmHg)), dando como resultado 8,7 g de cristales de coenzima Q₁₀ reducida, tal como se muestra en el patrón de difracción de rayos X de la figura 1, en el que se usa una línea de emisión de CuK α . Tal como se muestra en el patrón de difracción de rayos X anterior, estos cristales comprendían picos intensos intermedios al ángulo de difracción (2 θ) 3,1°, picos intensos a 20,2°, 23,0°, y picos particularmente intensos a 18,7°, 19,0°. La razón en peso de coenzima Q₁₀ reducida/coenzima Q₁₀ oxidada en los cristales resultantes fue de 99,3/0,7.

(Ejemplo 2)

Se añadieron 10 g de la coenzima Q₁₀ reducida obtenida en el ejemplo de referencia 1 (la razón en peso de coenzima Q₁₀ reducida/coenzima Q₁₀ oxidada fue de 99,5/0,5) a 190 g de un triglicérido de cadena media (MCT, C8:C10 = 6:4), a 25°C, y mientras se agitaba a 60°C (potencia requerida para la agitación por volumen unitario: 0,3 kW/m³), la coenzima Q₁₀ reducida se disolvió completamente. Mientras se agitaba adicionalmente (potencia requerida para la agitación por volumen unitario: 0,3 kW/m³), se enfrió hasta 5°C a una velocidad de enfriamiento de 10°C/hora, y se separaron por precipitación los cristales. Todas las operaciones anteriores se llevaron a cabo en una atmósfera de nitrógeno. Se filtró a vacío la suspensión resultante, y se lavó a fondo con hexano, después de lo cual se secaron a vacío los cristales húmedos (de 20 a 35°C, de 133 a 4000 Pa (de 1 a 30 mmHg)), dando como resultado 6,5 g de cristales de coenzima Q₁₀ reducida. La razón en peso de coenzima Q₁₀ reducida/coenzima Q₁₀ oxidada en los cristales resultantes fue de 99,3/0,7.

(Ejemplo comparativo 1)

Se añadieron 10 g de la coenzima Q₁₀ reducida obtenida en el ejemplo de referencia 1 (la razón en peso de coenzima Q₁₀ reducida/coenzima Q₁₀ oxidada fue de 99,5/0,5) a 150 g de etanol hidratado al 6% a 25°C, y mientras se agitaba a 60°C, se disolvió completamente la coenzima Q₁₀ reducida. Mientras se agitaba adicionalmente (potencia requerida para la agitación por volumen unitario: 0,3 kW/m³), se enfrió hasta 5°C a una velocidad de enfriamiento de 10°C/hora, y se separaron por precipitación los cristales. Todas las operaciones anteriores se llevaron a cabo en una atmósfera de nitrógeno. Se filtró a vacío la suspensión resultante, y se lavó a fondo de manera sucesiva con etanol, agua, y etanol, después de lo cual se secaron a vacío los cristales húmedos (de 20 a 35°C, de 133 a 4000 Pa (de 1 a 30 mmHg)), dando como resultado 9,6 g de cristales de coenzima Q₁₀ reducida, tal como se muestra en el patrón de difracción de rayos X de la figura 2, en el que se usa una línea de emisión de CuK α . La razón en peso de coenzima Q₁₀ reducida/coenzima Q₁₀ oxidada en los cristales resultantes fue de 99,3/0,7.

(Ejemplo 3)

Se almacenaron los cristales de coenzima Q₁₀ reducida obtenidos en el ejemplo 1, ejemplo 2 y ejemplo comparativo 1 durante 4 días en aire a 30°C, y protegidos de la luz. Tras 4 días, se midió la razón en peso de coenzima Q₁₀ reducida/coenzima Q₁₀ oxidada. Los resultados se facilitan en la tabla 1.

Tabla 1

	R
Cristales obtenidos en el ejemplo 1	96,6/3,4
Cristales obtenidos en el ejemplo 2	90,5/9,5
Cristales obtenidos en el ejemplo comparativo 1	79,0/21,0

R: Razón en peso de coenzima Q₁₀ reducida/coenzima Q₁₀ oxidada

A partir de estos resultados, se encuentra que los cristales de coenzima Q₁₀ reducida de la presente invención obtenidos cristalizando coenzima Q₁₀ reducida en una grasa y/o un aceite son excelentes en estabilidad en comparación con los cristales de coenzima Q₁₀ reducida habituales que se cristalizan en disolventes.

(Ejemplo de referencia 2)

Usando la coenzima Q₁₀ reducida obtenida en el ejemplo 1 y la coenzima Q₁₀ reducida obtenida en el ejemplo comparativo 1, se midieron las concentraciones en sangre de coenzima Q₁₀ reducida cuando se administraron por vía oral a ratas. Se añadieron cada una de las muestras y aceite de colza a una disolución acuosa de Tween 80 al 0,2% para preparar una suspensión en la que coenzima Q₁₀ reducida:aceite de colza = 1:2. Se administró la suspensión por vía oral a ratas SD (macho, 6 ratas en un grupo) de manera forzada usando una sonda gástrica en

30 mg (coenzima Q₁₀ reducida)/kg (peso corporal de la rata). Después de esto, se tomaron muestras de sangre con el tiempo, y se midió la concentración en plasma de coenzima Q₁₀ reducida mediante HPLC.

Los resultados de medición de las concentraciones en plasma de coenzima Q₁₀ reducida se muestran en la tabla 2.

Tabla 2

	C _{max} (mg/ml)	T _{max} (h)	AUC (0-24) (mg/ml·h)
Cristales de coenzima Q ₁₀ reducida obtenidos en el ejemplo 1	1,81±0,81	4	25,04±6,32
Cristales de coenzima Q ₁₀ reducida obtenidos en el ejemplo comparativo 1	1,35±0,27	8	21,77±4,08

(Media± D.E.)

C_{max} (mg/ml) ... Concentración en plasma máxima

T_{max} (h) ... Tiempo hasta la concentración en plasma máxima

AUC (0-24) (mg/ml·h) ... Área bajo la curva de concentración en plasma-tiempo

Cuando se administraron los cristales de coenzima Q₁₀ reducida obtenidos en el ejemplo 1 y los cristales de coenzima Q₁₀ reducida obtenidos en el ejemplo comparativo 1 a animales, y se determinaron y compararon las concentraciones en plasma de coenzima Q₁₀, la biodisponibilidad de coenzima Q₁₀ reducida de la presente invención es claramente superior a la obtenida mediante cristalización en disolventes tal como se muestra en la tabla 2. Por consiguiente, resulta evidente que puede obtenerse una biodisponibilidad significativamente alta cuando se usa la coenzima Q₁₀ reducida de la presente invención.

(Ejemplo 4)

Se mezclaron 160 g de aceite de colza, 10 g de un aceite hidrogenado, 5 g de lecitina y 5 g de cera de abejas a 70°C. A la misma temperatura, se añadieron 20 g de la coenzima Q₁₀ reducida obtenida en el ejemplo de referencia 1 (la razón en peso de coenzima Q₁₀ reducida/coenzima Q₁₀ oxidada fue de 99,5/0,5), y mientras se agitaba (potencia requerida para la agitación por volumen unitario: 0,3 kW/m³), se disolvió completamente la coenzima Q₁₀ reducida. Tras la disolución, se enfrió la disolución hasta 5°C a una velocidad de 10°C hora mientras se mantenía la agitación anterior, y se separaron por precipitación los cristales. Todas las operaciones anteriores se llevaron a cabo en una atmósfera de nitrógeno. Tras volver la temperatura de la composición que contenía los cristales de coenzima Q₁₀ reducida hasta 20°C, se produjo una preparación de cápsula de gelatina blanda de una manera convencional con 300 mg de la composición que contenía cristales de coenzima Q₁₀ reducida (que corresponden a 30 mg de coenzima Q₁₀ reducida) por cápsula.

(Ejemplo 5)

Se mezclaron 160 g de aceite de colza, 10 g de un aceite hidrogenado, 5 g de lecitina y 5 g de cera de abejas a 70°C. A la misma temperatura, se añadieron 20 g de la coenzima Q₁₀ reducida obtenida en el ejemplo de referencia 1 (la razón en peso de coenzima Q₁₀ reducida/coenzima Q₁₀ oxidada fue de 99,5/0,5), y mientras se agitaba (potencia requerida para la agitación por volumen unitario: 0,3 kW/m³), se disolvió completamente la coenzima Q₁₀ reducida. Todas las operaciones anteriores se llevaron a cabo en una atmósfera de nitrógeno. Tras enfriar la composición que contenía los cristales de coenzima Q₁₀ reducida hasta 20°C, se produjo una preparación de cápsula de gelatina blanda de una manera convencional con 300 mg de la composición que contenía cristales de coenzima Q₁₀ reducida (que corresponden a 30 mg de coenzima Q₁₀ reducida) por cápsula. Cuando se dejó reposar la preparación de cápsula de gelatina blanda durante 24 horas a 5°C, se separaron por filtración los cristales de coenzima Q₁₀ reducida dentro de las cápsulas de gel blandas.

Aplicabilidad industrial

Según la presente invención, es posible producir con facilidad cristales de coenzima Q₁₀ reducida con excelente estabilidad o una composición que contiene dichos cristales de coenzima Q₁₀ reducida. Además, dichos cristales de coenzima Q₁₀ reducida y la composición que contiene dichos cristales son excelentes en bioabsorbabilidad, y se aplican en una amplia gama de campos ya que son adecuados para tal uso como composiciones para alimentos y uso médico o preparaciones para administración oral, por tanto tiene una gran ventaja.

REIVINDICACIONES

1. Cristal de coenzima Q₁₀ reducida
- 5 que comprende un pico intenso intermedio al ángulo de difracción (2θ) 3,1°, un pico intenso a 20,2°, 23,0° y un pico particularmente intenso a 18,7°, 19,0°, cuando se analiza con difracción de rayos X usando una línea de emisión de CuKα, en el que el cristal presenta las siguientes características (a) a (c) en difracción de rayos X usando una línea de emisión de CuKα:
- 10 (a) si 100 es la intensidad de pico a 19,0°, la intensidad de pico a 3,1° es 25 o inferior;
- (b) si 100 es la intensidad de pico a 19,0°, la intensidad de pico a 18,7° es 80 o superior; y
- 15 (c) la razón de intensidad del pico a 20,2° y el pico a 23,0° es intensidad de pico a 20,2°/intensidad de pico a 23,0°, concretamente 0,7 o superior.
2. Composición que contiene un cristal de coenzima Q₁₀ reducida,
- 20 en la que el cristal de coenzima Q₁₀ reducida según la reivindicación 1 coexiste con una grasa y/o un aceite.
3. Composición según la reivindicación 2,
- 25 que puede obtenerse añadiendo coenzima Q₁₀ reducida a una grasa y/o un aceite y luego calentando para disolver la coenzima Q₁₀ reducida y/o añadiendo coenzima Q₁₀ reducida fundida mediante calentamiento a una grasa y/o un aceite calentado para preparar una mezcla de coenzima Q₁₀ reducida y una grasa y/o un aceite, y enfriando la mezcla.
4. Composición según la reivindicación 2,
- 30 que puede obtenerse añadiendo el cristal de coenzima Q₁₀ reducida según la reivindicación 1 a una grasa y/o un aceite.
5. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4,
- 35 en la que la razón en peso de coenzima Q₁₀ reducida con respecto al peso de una grasa y/o un aceite es del 0,1 al 75% en peso.
6. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5,
- 40 en la que la grasa y/o el aceite es al menos una especie seleccionada de aceite de coco, aceite de palma, aceite de semilla de palma, aceite de linaza, aceite de camelia, aceite de germen de arroz, aceite de colza, 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 girasol, aceite de capoc, aceite de onagra, manteca de karité, grasa de sal, manteca de cacao, aceite de sésamo, aceite de cártamo, aceite de oliva, manteca de cerdo, grasa láctea, aceite de pescado, sebo de vacuno, estas grasas y/o aceites procesados mediante fraccionamiento, hidrogenación y/o intercambio de ésteres, triglicéridos de cadena media, glicéridos parciales de ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos de propilenglicol y fosfolípidos.
- 45
7. Preparación para administración oral,
- 50 que contiene el cristal de coenzima Q₁₀ reducida según la reivindicación 1 o la composición según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6.
8. Preparación para administración oral según la reivindicación 7,
- 55 que está en forma de cápsula.
9. Procedimiento para producir un cristal de coenzima Q₁₀ reducida
- 60 que comprende añadir coenzima Q₁₀ reducida a una grasa y/o un aceite y luego calentar para disolver la coenzima Q₁₀ reducida y/o añadir coenzima Q₁₀ reducida fundida mediante calentamiento a una grasa y/o un aceite calentado para preparar una mezcla de coenzima Q₁₀ reducida y una grasa y/o un aceite, y enfriar la mezcla para cristalizar la coenzima Q₁₀ reducida.
- 65 10. Procedimiento según la reivindicación 9,

en el que la razón del peso de coenzima Q₁₀ reducida con respecto al peso de una grasa y/o un aceite durante la cristalización es del 0,1 al 75% en peso.

- 5 11. Procedimiento según la reivindicación 9 ó 10,
- 10 en el que la grasa y/o el aceite es al menos una especie seleccionada de aceite de coco, aceite de palma, aceite de semilla de palma, aceite de linaza, aceite de camelia, aceite de germen de arroz, aceite de colza, 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 girasol, aceite de capoc, aceite de onagra, manteca de karité, grasa de sal, manteca de cacao, aceite de sésamo, aceite de cártamo, aceite de oliva, manteca de cerdo, grasa láctea, aceite de pescado, sebo de vacuno, estas grasas y/o aceites procesados mediante fraccionamiento, hidrogenación y/o intercambio de ésteres, triglicéridos de cadena media, glicéridos parciales de ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos de propilenglicol y fosfolípidos.
- 15 12. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11,
- en el que el cristal de coenzima Q₁₀ reducida se produce en una atmósfera desoxigenada.

Fig. 1

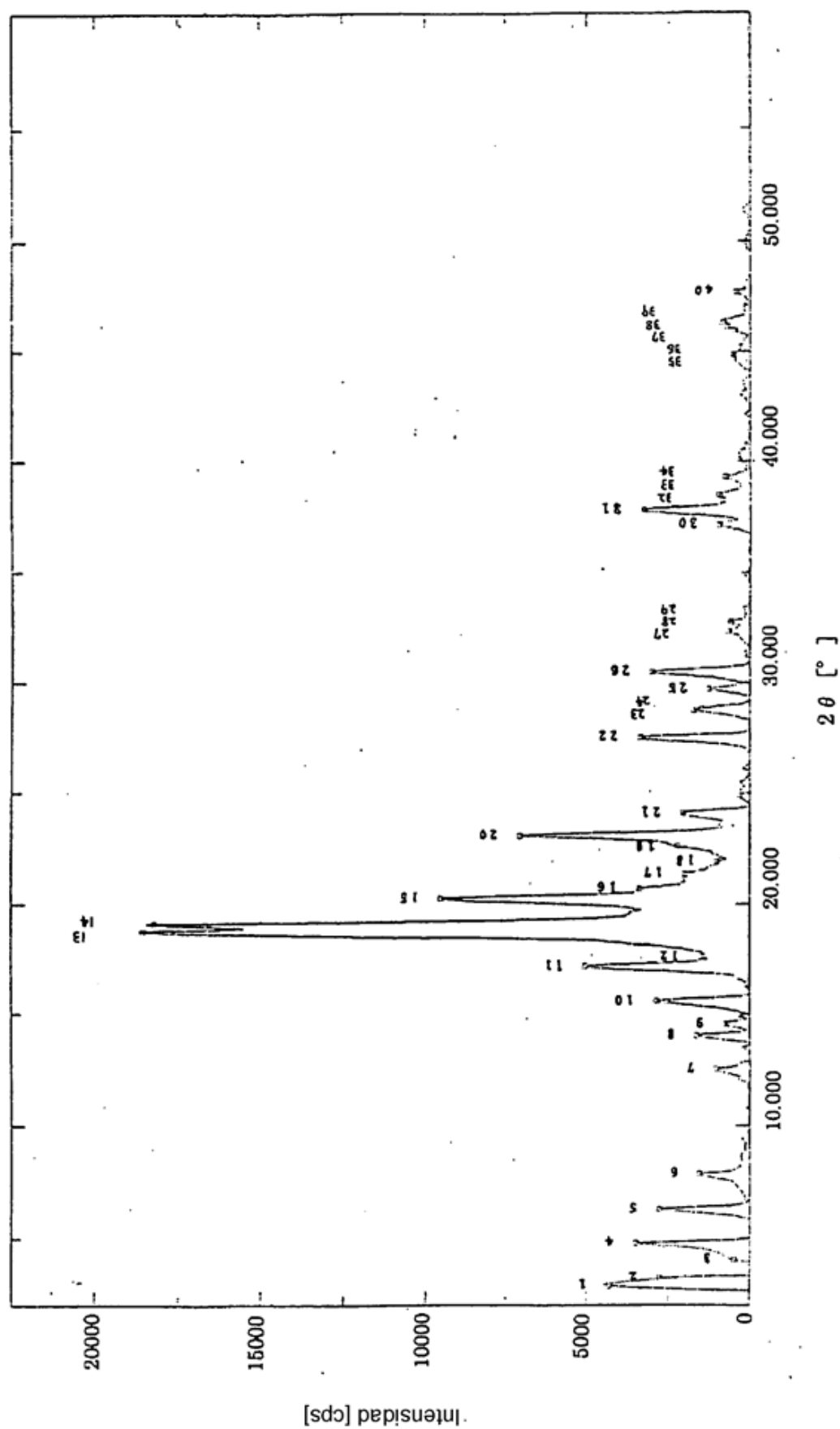


Fig. 2

