

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 768 950**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 31/122 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.06.2016** **PCT/EP2016/063262**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.12.2016** **WO16198576**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.06.2016** **E 16732249 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2019** **EP 3307244**

54 Título: **Dispersiones sólidas de coenzima Q10**

30 Prioridad:

12.06.2015 EP 15171943

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

24.06.2020

73 Titular/es:

INDENA S.P.A. (100.0%)

Viale Ortles, 12

20139 Milano, IT

72 Inventor/es:

CICERI, DANIELE;

PETERLONGO, FEDERICO y

RONCHI, MASSIMO

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones:

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

ES 2 768 950 T3

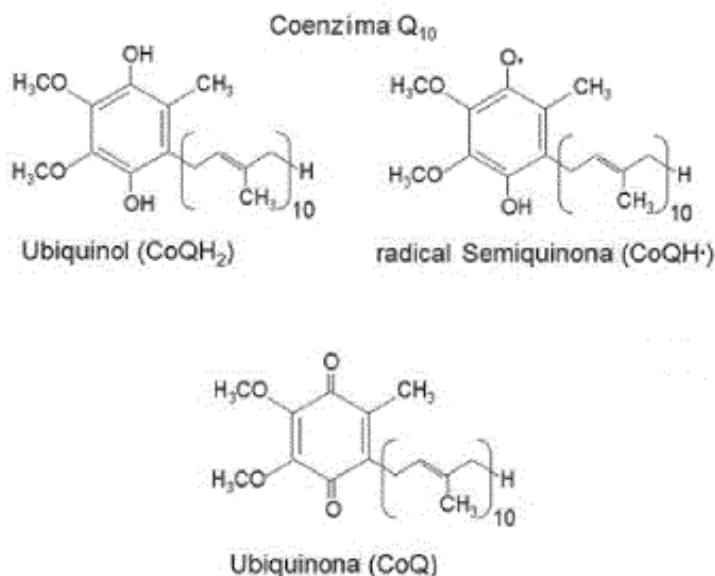
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Dispersiones sólidas de coenzima Q10

La presente invención se refiere a dispersiones sólidas que comprenden coenzima Q₁₀ y fosfolípidos, a un procedimiento para su preparación y a composiciones farmacéuticas, nutracéuticas y cosméticas que contienen las mismas.

La coenzima Q₁₀, conocida también como ubidecarenona o ubiquinona, es una sustancia lipófila endógena presente en la mayoría de las células eucariotas, concentrada principalmente en las mitocondrias. La coenzima Q₁₀ participa en las reacciones oxido-reductoras mitocondriales de la cadena de transporte de electrones para la generación de energía, en forma de trifosfato de adenosina (ATP). La coenzima Q₁₀ puede existir en tres estados de oxidación: (1) la forma completamente reducida (ubiquinol), (2) la forma radical intermedia (semiquinona) y (3) la forma completamente oxidada (ubiquinona). La coenzima Q₁₀ existe en nuestro cuerpo en todas estas formas y se mantiene un equilibrio fisiológico entre la forma oxidada y la reducida.



El nombre ubidecarenona o ubiquinona (o ubiquinol para la forma reducida) está relacionado con el hecho de que la coenzima Q₁₀ está distribuida de manera ubicua en los órganos del cuerpo humano, pero se concentra principalmente en órganos con un mayor requisito de energía, tales como el corazón, el hígado y los riñones.

El nombre ubiquinona se refiere también a su estructura de quinona, mientras que el número 10 es el número de unidades de isoprenilo en su cola.

La coenzima Q₁₀ puede introducirse también en el cuerpo humano con la dieta, incluso si la contribución de la coenzima Q₁₀ endógena a sus niveles plasmáticos fisiológicos no se ha aclarado. Las fuentes más ricas de coenzima Q₁₀ dietética incluyen carne de res, pollo y pescado, mientras que las frutas, verduras y huevos son fuentes limitadas de coenzima Q₁₀.

Debido a que la deficiencia de coenzima Q₁₀ es rara, la suplementación oral de coenzima Q₁₀ se usa principalmente para mantener la homeostasis del cuerpo, para promover la salud del corazón, como refuerzo de energía y también para tratar diferentes enfermedades, tales como el envejecimiento, la enfermedad periodontal, el deterioro de la memoria, la fatiga, la enfermedad coronaria, la presión arterial alta y el deterioro del sistema inmunológico.

La suplementación de coenzima Q₁₀ puede ser particularmente útil para las personas mayores, ya que se ha informado que los niveles fisiológicos de la coenzima Q en los tejidos y el plasma disminuyen con la edad.

La coenzima Q₁₀ es un polvo cristalino amarillo-naranja, con un bajo punto de fusión (aproximadamente 50°C).

La actividad de suplementación de la coenzima Q₁₀ puede estar fuertemente limitada por sus malas propiedades farmacocinéticas y, en particular, por su muy baja biodisponibilidad oral, debido al hecho de que la coenzima Q₁₀ se comercializa en una forma totalmente cristalina y se caracteriza por una alta lipofilia y un peso molecular relativamente alto.

Se han aplicado varios enfoques de formulación para promover la biodisponibilidad de la CoQ₁₀, incluyendo los sistemas de administración autoemulsionantes, la inclusión en ciclodextrinas, la dispersión sólida, las formulaciones lipófilas, las

microesferas, las nanopartículas, etc., pero la absorción de la coenzima Q₁₀ en la circulación sistémica sigue siendo un desafío.

Ahora, se ha encontrado que la preparación de una dispersión sólida de coenzima Q₁₀ y fosfolípidos, en presencia de otros ingredientes tales como derivados de celulosa (metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetil celulosa, celulosa microcristalina y similares) y/u otros materiales poliméricos incluyendo, pero no se limitarse a, polivinilpirrolidona, acetato de polivinilo, poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo), poloxámeros y similares, permite un alto grado de amorfización de la coenzima Q₁₀, determinando una mayor solubilidad, una velocidad de disolución más rápida y, por lo tanto, una mejor biodisponibilidad oral.

Los derivados celulósicos mencionados anteriormente y otros materiales poliméricos pueden contribuir a estabilizar la forma amorfa de la coenzima Q₁₀ con el fin de evitar su recristalización en la forma cristalina menos biodisponible.

El rol de los fosfolípidos puede no estar limitado a facilitar la dispersión de la coenzima Q₁₀ en los fluidos gastrointestinales, pudiendo tener también un efecto de mejora de la capacidad de la coenzima Q₁₀ para cruzar las biomembranas ricas en lípidos y llegar a la circulación.

Estas dispersiones sólidas se caracterizan también por propiedades tecnológicas adecuadas para incorporarse fácilmente en diferentes formas de dosificación para permitir una administración fácil.

La presente invención se refiere a una dispersión sólida que comprende:

- a) la coenzima Q₁₀
- b) un fosfolípido,
- c) uno o más derivados celulósicos seleccionados de entre el grupo que consiste en carboximetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina, ftalato de acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa; y/o
- d) un material polimérico seleccionado de entre el grupo que consiste en polivinilpirrolidona, acetato de polivinilo, poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo), poloxámeros, quitosano, alginatos, ácido hialurónico, pectina, pululano, ciclodextrinas, polímeros de almidón, succinato de D-alfa-tocoferil polietilenglicol 1000.

El fosfolípido puede seleccionarse de entre el grupo que consiste en lecitinas de soja, girasol o huevo, fosfatidil colina, fosfatidil serina, fosfatidil etanolamina, en los que los grupos acilo pueden ser iguales o diferentes y se derivan principalmente de los ácidos palmítico, esteárico, oleico, linoleico, linolénico.

En la presente invención, todas las relaciones son relaciones en peso.

La relación coenzima Q₁₀/fosfolípidos es preferentemente de 0,2 a 2, más preferentemente de 0,5 a 1.

La relación de coenzima Q₁₀ a derivado celulósico es preferentemente de 0,2 a 2, más preferentemente de 0,5 a 1.

La relación de coenzima Q₁₀ a material polimérico es de 0,2 a 10, más preferentemente de 0,5 a 5.

Las dispersiones sólidas de la invención proporcionan coenzima Q₁₀ con un mayor grado de amorfización y una menor tendencia a recristalizar en una forma menos biodisponible. Las dispersiones sólidas han mejorado las propiedades tecnológicas facilitando la incorporación del complejo en diferentes formulaciones farmacéuticas, nutracéuticas y cosméticas.

Las dispersiones sólidas, según la presente invención, se preparan mediante un procedimiento que comprende las etapas de:

- i) preparar una suspensión de los uno o más derivados celulósicos, el fosfolípido y/o el material polimérico en un disolvente orgánico;
- ii) preparar una solución de coenzima Q₁₀ en un disolvente orgánico;
- iii) mezclar la solución obtenida en la etapa ii) con la suspensión obtenida en la etapa i);
- iv) agitar la suspensión obtenida en la etapa iii) a una temperatura entre 40°C y 70°C;
- v) eliminar el disolvente preferentemente a presión reducida desde la suspensión obtenida en la etapa iv).

El disolvente orgánico es preferentemente etanol, acetona y acetato de etilo, más preferentemente acetato de etilo.

A continuación, el polvo obtenido se calibra y finalmente se muele para obtener la distribución de tamaño de partícula deseada.

Las dispersiones sólidas obtenidas se analizaron mediante HPLC para determinar el contenido de coenzima Q₁₀, el contenido de agua y disolvente residual.

- 5 Se realizó también un análisis calorimétrico mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC) para calcular, en base a la reducción de la entalpía de fusión (J/g), el grado de amorfización de la coenzima Q₁₀ en la dispersión sólida, en comparación con la coenzima Q₁₀ totalmente cristalina.

- 10 Se ha encontrado que las dispersiones de fosfolípidos divulgadas en la presente invención se caracterizan por un alto nivel de amorfización de la coenzima Q₁₀. La amorfización de la coenzima Q₁₀ combinada con el efecto positivo de los fosfolípidos para mejorar la capacidad de las moléculas para cruzar las biomembranas ricas en lípidos, puede desempeñar un efecto sinérgico que proporciona una mayor biodisponibilidad oral.

- 15 Otro objeto de la invención son formulaciones para administración oral que contienen las dispersiones sólidas de la invención y materiales aceptables desde el punto de vista farmacéutico y alimenticio, tales como un excipiente, desintegrante, lubricante, aglutinante, agente de revestimiento, colorante, promotor de absorción, agente solubilizante, estabilizador, sabor, edulcorante, antiséptico, conservante, antioxidante y similares.

Los ejemplos de formas de dosificación de las formulaciones de la invención incluyen, sin limitación, comprimidos masticables, cápsulas, cápsulas de gelatina blanda, cápsulas de gelatina dura, comprimidos oblongos, pastillas, pastillas masticables, barras energéticas, dulces, alimentos para animales, cereales, revestimientos de cereales y combinaciones de los mismos. La preparación de las formas de dosificación anteriores es bien conocida por los expertos en la materia.

- 20 La composición para administración oral de la presente invención puede usarse para una diversidad de propósitos para mejorar la calidad de vida (QOL) de humanos, incluyendo la prevención y el tratamiento de diversas enfermedades, la reducción de reacciones secundarias, el fomento de la recuperación de una enfermedad y Me gusta, y también se puede utilizar con el fin de mantener y promover la salud diaria y similares. La dosificación de la composición para la administración oral de la presente invención no está sujeta a limitación, y es preferentemente de 1 a 1.200 mg por día para un ser humano, en base a la cantidad de coenzima Q₁₀, más preferentemente de 10 a 800 mg, y desde el punto de vista de la ingestión rutinaria y la aparición de efectos, es particularmente preferentemente de 30 a 500 mg. La cantidad diaria descrita anteriormente puede tomarse de una vez o en varias porciones divididas. La duración de la ingestión no está sujeta a limitación.

- 30 La biodisponibilidad oral de la dispersión sólida de la coenzima Q₁₀ se evaluó en ratas en comparación con la coenzima Q₁₀ administrada como polvo cristalino. Los resultados preliminares muestran una biodisponibilidad oral mejorada de la dispersión sólida de la coenzima Q₁₀ con fosfolípidos en comparación con la coenzima Q₁₀ no formulada.

Ejemplos

Ejemplo 1 - Preparación de la dispersión sólida

- 35 Se suspendieron 1,5 kg de celulosa microcristalina, 2,0 kg de lecitina de girasol y 0,5 kg de éteres de celulosa (metilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa) en 50 litros de acetato de etilo y se sometieron a reflujo durante una hora. La suspensión resultante se enfrió a 40°C.

Se disolvió 1 kg de coenzima Q₁₀ en 30 litros de acetato de etilo a 20-25°C en la oscuridad. La solución obtenida se filtró y se añadió a la suspensión de celulosa microcristalina, lecitina de girasol y éteres de celulosa. La suspensión obtenida se agitó a 40°C durante aproximadamente una hora.

- 40 A continuación, el disolvente se eliminó a presión reducida hasta que se obtuvo una masa blanda. Esta última se secó a 50°C bajo vacío durante 16 horas, hasta un residuo de acetato de etilo inferior a 5.000 ppm.

El sólido resultante se calibró a través de una pantalla de 2 mm para obtener un sólido amarillo-naranja

Ejemplo 2 - Caracterización de la dispersión sólida: Diferencial

Calorimetría de barrido

- 45 La dispersión sólida de la coenzima Q₁₀ con fosfolípidos se analizó mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC) en comparación con la coenzima Q₁₀ cristalina.

Los análisis se realizaron usando un sistema Mettler DSC1. El flujo de calor se registró de 30 a 300°C con velocidad de calentamiento lineal (10°C/min), usando crisoles de aluminio cerrados (volumen de 40 µl) con un orificio, bajo un flujo de

nitrógeno de 50 ml/min.

Se usaron aproximadamente 5-10 mg de polvo para cada medición. Los perfiles térmicos se adquirieron y elaboraron mediante un software dedicado.

5 El grado de amorfización de la coenzima Q₁₀ en la dispersión sólida estaba en el intervalo del 30-40% y se calculó sobre en base a la reducción de la entalpía de fusión.

Ejemplo 3 - Estudio farmacocinético en ratas

Los parámetros farmacocinéticos (T_{max}, C_{max}, biodisponibilidad absoluta) se determinaron en ratas después de la administración oral de una única dosis de coenzima Q₁₀ como polvo cristalino y como dispersión sólida con fosfolípidos.

10 Se usaron ratas macho Sprague-Dawley, con un peso de 300-350 g para el experimento farmacocinético. Las ratas se sometieron a ayuno 16 horas antes de la administración con acceso libre al agua.

La coenzima Q₁₀ como polvo cristalino y como dispersión sólida con fosfolípidos se suspendieron en una suspensión de agua al 1% de carboximetilcelulosa y se administraron mediante sonda intragástrica como una dosis única de 50 mg de coenzima Q₁₀/kg.

15 Se recogieron muestras de sangre de la vena de la cola después de 0,5 – 1,0 – 2,0 – 4,0 – 8,0 – 12,0 y 24 horas después de la administración.

20 Se obtuvo plasma a partir de muestras de sangre mediante centrifugación a 5.000 x g durante 15 minutos y se mantuvo congelado (-20°C) hasta el análisis. Después de la sedimentación de proteínas, la coenzima Q₁₀ se extrajo mediante muestras de plasma con n-hexano; la etapa de extracción con hexano se repitió tres veces. Las fases de hexano, separadas mediante centrifugación, se recogieron y el disolvente se eliminó mediante evaporación bajo nitrógeno. El residuo se disolvió en 2-propanol para su análisis mediante HPLC/MS a 275 nm, usando un procedimiento con estándar interno para la cuantificación de la coenzima Q₁₀.

Se calcularon los siguientes parámetros farmacocinéticos:

Parámetro	Coenzima Q ₁₀ cristalina	Dispersión sólida de coenzima Q ₁₀ con fosfolípidos
T _{max} (horas)	3,8	4,0
C _{max} (µg/ml)	0,23	1,35
AUC 0-24 (µg·h/ml)	4,1	29,2

25 **Ejemplo 4 - Formulaciones que contienen la dispersión sólida de coenzima Q₁₀ con fosfolípidos (comprimidos revestidos con película)**

Dispersión sólida de coenzima Q ₁₀	400,0 mg
Celulosa microcristalina	200,0 mg
Fosfato dicálcico anhidro	146,0 mg
Croscarmelosa de sodio	30,0 mg
Dióxido de silicio	8,0 mg
Talco	8,0 mg
Estearato de magnesio	8,0 mg
Revestimiento de película	20,0 mg

Ejemplo 5: Formulación que contiene la dispersión sólida de coenzima Q₁₀ con fosfolípidos (cápsulas de gelatina blanda)

Dispersión sólida de coenzima Q ₁₀	250,0 mg
Aceite de linaza	384,0 mg
Monoestearato de glicerilo	10,0 mg
Lecitina	6,0 mg

REIVINDICACIONES

1. Dispersión sólida que comprende:

a) coenzima Q₁₀

b) un fosfolípido,

5 c) uno o más derivados celulósicos seleccionados de entre el grupo que consiste en carboximetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina, ftalato de acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa; y/o

10 d) un material polimérico seleccionado de entre el grupo que consiste en polivinilpirrolidona, acetato de polivinilo, poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo), poloxámeros, quitosano, alginatos, ácido hialurónico, pectina, pululano, ciclodextrinas, polímeros de almidón, succinato de D-alfa-tocoferil polietilenglicol 1000;

en el que la relación de coenzima Q₁₀ a fosfolípido es de 0,2 a 1.

2. Dispersión sólida según la reivindicación 1, en la que el fosfolípido se selecciona de entre el grupo que consiste en lecitinas de soja, girasol o huevo, fosfatidil colina, fosfatidil serina, fosfatidil etanolamina.

3. Dispersión sólida según la reivindicación 1 o 2, en la que la relación de coenzima Q₁₀ a fosfolípido es de 0,5 a 1.

15 4. Dispersión sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la relación de coenzima Q₁₀ a derivado celulósico es de 0,2 a 2.

5. Dispersión sólida según la reivindicación 4, en la que la relación de coenzima Q₁₀ a derivado celulósico es de 0,5 a 1.

6. Dispersión sólida según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la relación de coenzima Q₁₀ a material polimérico es de 0,2 a 10.

20 7. Dispersión sólida según la reivindicación 6, en la que la relación de coenzima Q₁₀ a material polimérico es de 0,5 a 5.

8. Dispersión sólida según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende la coenzima Q₁₀, un fosfolípido y uno o más derivados celulósicos seleccionados de entre celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa.

9. Dispersión sólida según la reivindicación 8, en la que el fosfolípido es una lecitina de soja, girasol o huevo.

25 10. Formulación farmacéutica o nutracéutica para administración oral que contiene una dispersión sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 y un excipiente aceptable desde el punto de vista farmacéutico y alimenticio.

11. Procedimiento de preparación de una dispersión sólida según la reivindicación 1 que comprende las etapas de:

i) preparar una suspensión de los uno o más derivados celulósicos, el fosfolípido y/o el material polimérico en un disolvente orgánico;

30 ii) preparar una solución de coenzima Q₁₀ en un disolvente orgánico;

iii) mezclar la solución obtenida en la etapa ii) con la suspensión obtenida en la etapa i);

iv) agitar la suspensión obtenida en la etapa iii) a una temperatura entre 40°C y 70°C;

v) eliminar el disolvente desde la suspensión obtenida en la etapa iv).

35 12. Procedimiento según la reivindicación 11 en el que el disolvente orgánico se selecciona de entre el grupo que consiste en etanol, acetona y acetato de etilo.

13. Procedimiento según la reivindicación 12 en el que el disolvente orgánico es acetato de etilo.

14. Dispersión sólida que comprende:

a) coenzima Q₁₀

b) un fosfolípido,

40 c) uno o más derivados celulósicos seleccionados de entre el grupo que consiste en carboximetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa

microcristalina, ftalato de acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa; y/o

- d) un material polimérico seleccionado de entre el grupo que consiste en polivinilpirrolidona, acetato de polivinilo, poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo), poloxámeros, quitosano, alginatos, ácido hialurónico, pectina, pululano, ciclodextrinas, polímeros de almidón, succinato de D-alfa-tocoferil polietilenglicol 1000;

5 en la que la relación de coenzima Q₁₀ a fosfolípido es de 0,2 a 1, obtenida mediante el procedimiento según la reivindicación 11.

15. Formulación farmacéutica o nutracéutica para administración oral que contiene la dispersión sólida según la reivindicación 14 y un excipiente aceptable desde el punto de vista farmacéutico y alimenticio.