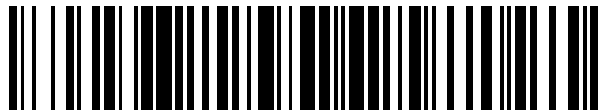


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 786 774**

21 Número de solicitud: 201990087

51 Int. Cl.:

**A61K 31/7076** (2006.01)

**A61K 31/7084** (2006.01)

**A61K 31/205** (2006.01)

**A61P 3/04** (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A2

22 Fecha de presentación:

**22.12.2017**

30 Prioridad:

**22.12.2017 WO 17118093 CN**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**13.10.2020**

71 Solicitantes:

**BONTAC BIO-ENGINEERING(SHENZHEN)  
CO.,LTD (100.0%)**

**Room A-2,1st Floor,Building 1,The Third Sub-  
Park, Taohuayuan High-Tech Innovation Park,  
Tiegang, Xixiang Street, Baoan District  
518012 Shenzhen, Guangdong CN**

72 Inventor/es:

**FU, Rongzhao;  
YAN, Xieguo y  
DAI, Zhu**

74 Agente/Representante:

**ARPE FERNÁNDEZ, Manuel**

54 Título: **Composición para compuesto de coenzima NADH, preparación y aplicación del mismo**

57 Resumen:

Un compuesto de NADH, y una formulación y aplicación del mismo, relacionado con el campo técnico de la biomedicina y los productos para el cuidado de la salud. El compuesto de NADH comprende NADH o su sal fisiológicamente aceptable y L-carnitina o su sal fisiológicamente aceptable, y puede usarse como un producto para perder peso.

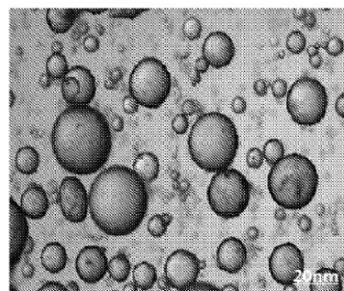


FIGURA 2

ES 2 786 774 A2

## DESCRIPCIÓN

Composición para compuesto de coenzima NADH, preparación y aplicación del mismo

### 5 REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud es la fase nacional de la Solicitud Internacional No. PCT/CN2017118093 presentada el 22 de diciembre de 2017, el contenido completo de la cual se incorporan en el presente documento por referencia.

### CAMPO DE TECNOLOGÍA

10 La invención se refiere al campo de la biomedicina y productos para el cuidado de la salud, en particular, a nuevas formulaciones y nuevos usos de coenzima NADH en el campo de la medicina y cuidado de la salud.

### ANTECEDENTES

15 La coenzima NADH es una forma abreviada de dinucleótido reducido de nicotinamida y adenina. El dinucleótido de nicotinamida y adenina es una sustancia fisiológica presente en todas las células vivas, incluidas las células humanas, y no tiene efectos secundarios en el cuerpo. Esta sustancia es un cofactor para muchas enzimas que catalizan reacciones de oxidación-reducción y se llama coenzima I.

20 La coenzima NADH se genera en el ciclo de la glucólisis del ácido cítrico y la respiración en organismos vivos, actuando como un donante de hidrógeno en la reacción enzimática. Está involucrado en muchas actividades fisiológicas, como el metabolismo del material celular, la síntesis de energía y la reparación del ADN celular, y es un marcador de control en la cadena de producción de energía de las mitocondrias. El papel más importante de coenzima NADH es actuar como la fuerza impulsora de la respiración celular. El ATP producido por el metabolismo  
25 directo a través del metabolismo de la glucosa es muy pequeño. Sin embargo, la coenzima NADH producido metabólicamente puede producir una gran cantidad de ATP a través de una reacción oxidativa por transferencia de electrones de ácido fosfórico, satisfaciendo así las necesidades energéticas del organismo.

30 La coenzima NADH se usa ampliamente en reacciones químicas catalíticas, producción de API, productos para el cuidado de la salud y cosméticos. Los informes sobre la aplicación de coenzima NADH en el campo de la medicina y los productos para el cuidado de la salud han sido ampliamente divulgados, por ejemplo, para combatir el envejecimiento, la prevención y el

tratamiento de enfermedades crónicas, pero no se han presentado informes sobre el uso de coenzima NADH para perder peso.

De acuerdo con las estadísticas de la OMS, más de 1.4 mil millones de adultos mayores de 20 años tienen sobrepeso; entre los adultos con sobrepeso, más de 200 millones de hombres y casi 300 millones de mujeres son obesos. Considerándolo todo, más del 10% de los adultos a nivel mundial son obesos. Además, el 44% de la carga de diabetes, el 23% de la carga de cardiopatía isquémica y el 7% al 41% de la carga de ciertos tipos de cáncer se pueden atribuir al sobrepeso y la obesidad. Según las estadísticas, al menos 2,8 millones de adultos mueren cada año por sobrepeso u obesidad. El sobrepeso y la obesidad son ahora el quinto mayor riesgo de muerte en todo el mundo.

En 2016, la famosa revista médica británica "Lancet" publicó un informe sobre la encuesta mundial de peso en adultos, lo que demuestra que la población obesa de adultos a nivel mundial ha superado a la población más delgada, y China ha superado a Estados Unidos para convertirse en el país con la mayor población obesa del mundo. Entre los cuales, el número de hombres obesos en China es de 43.2 millones, y el número de mujeres obesas es de 46.4 millones. El número absoluto de personas obesas en China ha alcanzado el más alto del mundo.

Para el sobrepeso y la obesidad, aunque un gran número de fuerzas de investigación y desarrollo se han invertido en el país y en el extranjero, sólo hay un puñado de fármacos que se dirigen a la pérdida de peso aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos debido a la dificultad en la investigación y desarrollo. Pero estos medicamentos aún tienen los siguientes dos problemas: 1. La administración del medicamento está asociada con enfermedades relacionadas con el peso, como hipertensión, diabetes tipo 2 o hiperlipidemia; 2. El uso a largo plazo de estos medicamentos puede causar diferentes niveles de efectos secundarios como dolor de cabeza, mareos, fatiga, náuseas y sequedad de boca, y habrá una recaída después de suspender el medicamento.

Con la popularización del concepto de vida saludable verde, más y más personas están ansiosas de productos adelgazantes naturales, especialmente aquellos con L-carnitina. La L-carnitina es popular entre las personas porque se deriva de la carne roja como la carne de res y de cerdo, y no tiene efectos secundarios tóxicos en el cuerpo humano.

La L-carnitina, también llamada vitamina BT o carnitina por traducción a través de la pronunciación. Su nombre químico es  $\beta$ -hidroxi- $\gamma$ -trimetilamonio butirato, que es un aminoácido que promueve la conversión de grasa en energía. Como producto de pérdida de peso, la L-

carnitina se caracteriza principalmente por (1) solo reducir la grasa sin reducir la humedad, (2) duplicar el efecto del ejercicio en la pérdida de peso y (3) ser el suplemento de pérdida de peso más seguro y saludable. En la actualidad, la L-carnitina se ha aplicado en los campos de la medicina, los productos para el cuidado de la salud y los alimentos, y ha sido prescrita como un  
5 nutriente multiusos por Suiza, Francia, Estados Unidos y la Organización Mundial de la Salud. Las Normas para los usos de aditivos alimentarios GB2960-1999 en China estipula que el tartrato de L-carnitina es un potenciador de la nutrición alimentaria, el cual se puede aplicar a tabletas masticables, refrescos, cápsulas, leche en polvo y bebidas lácteas.

El papel de la L-carnitina en el metabolismo de la grasa se ha confirmado que  
10 desempeña el papel de "transportador de grasa". Específicamente, el lugar donde la grasa se oxida y descompone es en las mitocondrias. Si la grasa no ingresa a las mitocondrias, no importa cómo sea el ejercicio o la dieta, no se puede consumir. Para ingresar a las mitocondrias, la grasa primero debe atravesar la membrana mitocondrial, y atravesar esta barrera debe depender de la función de transporte del portador L-carnitina. Si la grasa se  
15 compara con el carbón, y las mitocondrias se comparan con una caldera, la L-carnitina es equivalente a una pala, que alimenta carbón (grasa) a la caldera (mitocondria) para la combustión.

Las personas habitualmente toman menos de 50 mg de L-carnitina de su dieta todos los días. Sin embargo, para lograr el estado de salud deseado, los adultos comunes deben  
20 consumir no menos de 500 mg de L-carnitina por día. Las personas obesas y los vegetarianos, especialmente las mujeres, necesitan más. Por lo tanto, la L-carnitina debe complementarse además de la comida para cumplir con los requisitos para mantener un cuerpo ideal. Sin embargo, el estudio ha encontrado que, aunque las personas toman L-carnitina para bajar de peso hasta 1~3 g, no hay un aumento obvio en el contenido de L-carnitina en el músculo, lo cual  
25 no puede maximizar el efecto del producto, lo que resulta en una biodisponibilidad absoluta de L-carnitina siendo de solo  $15.9 \pm 4.9\%$  y, por lo tanto, efecto reducido en el efecto de pérdida de peso.

## RESUMEN

Para el problema técnico de baja biodisponibilidad y efecto reducido en la pérdida de  
30 peso para los productos de pérdida de peso de L-carnitina actualmente en el mercado mencionados en los antecedentes anteriores, el propósito de la presente invención es desarrollar un nuevo uso de coenzima NADH en pérdida de peso, con el fin de obtener un

nuevo producto de pérdida de peso, a fin de resolver las deficiencias mencionadas anteriormente de los productos de pérdida de peso de L-carnitina.

Para lograr el objetivo anterior, el inventor ha llevado a cabo un estudio experimental extenso y a largo plazo. El proceso metabólico de la grasa incluye las dos etapas siguientes: la primera etapa: los ácidos grasos son transportados desde el exterior de la mitocondria al interior de la mitocondria por la L-carnitina; La segunda etapa: los ácidos grasos sufren una descomposición beta-oxidativa en las mitocondrias para producir energía. El inventor descubrió que la segunda etapa del metabolismo de las grasas requiere la participación de la coenzima NADH, la cual dificulta el metabolismo de las grasas cuando la coenzima NADH es deficiente en el cuerpo. Tomar L-carnitina y mejorar el ejercicio en realidad puede introducir más ácidos grasos en las mitocondrias para la oxidación, y el cuerpo humano también puede autorregularse para producir más coenzima NADH para acelerar la oxidación. Sin embargo, lo anterior no es suficiente para perder suficiente grasa, porque la síntesis de coenzima NADH en el cuerpo no aumentará mucho en poco tiempo. De esta manera, los ácidos grasos transportados a las mitocondrias no pueden ser consumidos de manera oportuna, inhibiendo de esta forma que el ácido graso sea transportado nuevamente a las mitocondrias; entonces el cuerpo humano se autorregulará y metabolizará el exceso de L-carnitina. Esta es la razón por la cual se toma mucha L-carnitina, pero no se encuentra un aumento significativo en la L-carnitina en el músculo.

Basado en el estudio anterior por el inventor, la presente invención proporciona una composición para compuesto de coenzima NADH que comprende los siguientes componentes en partes por peso: coenzima NADH o una sal fisiológicamente aceptable del mismo; y una L-carnitina o una sal fisiológicamente aceptable de la misma. La sal fisiológicamente aceptable de coenzima NADH y L-carnitina incluye todas las sustancias formadoras de sales ácidas y básicas fisiológicamente aceptables conocidas, de las cuales una sal sódica de coenzima NADH y un tartrato de L-carnitina son más preferidas.

Preferiblemente, la composición comprende los siguientes componentes en partes por peso: 1 a 10% de coenzima NADH o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, de 1 a 10% de L-carnitina o una sal fisiológicamente aceptable de la misma, 5~50% de una fase oleosa, 20~70% de un emulsionante y 0~50% de un co-emulsionante.

Preferiblemente, la fase oleosa se selecciona de al menos uno de aceite de soja, oleato de etilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite de maíz, aceite de ricino,

triglicérido caprílico/cáprico, mono oleato de glicerol, ácido oleico, aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de maní y aceite de almendras.

Preferiblemente, el emulsionante es un tensioactivo no iónico.

Más preferiblemente, el emulsionante se selecciona de al menos uno de aceite de ricino polioxietilenado, aceite de ricino polioxietilenado hidrogenado, estearato de polietilenglicol-15, ácido oleico, polietilenglicol, glicérido, éter fenil octil polietilenglicol, ácido octanóico, caprilo caproil macrogolglucéridos, polosham 188, polisorbato 80, lecitina líquida, laurato de sacarosa, palmitato de sacarosa, estearato de sacarosa, polietilenglicol, glicérido y glicerol, estearato de polietilenglicol-75.

Preferiblemente, el co-emulsionante se selecciona de al menos uno de etanol, propilenglicol, polietilenglicol 200, polietilenglicol 400, e isopropanol, 1,2-propanodiol, n-butanol, dietilenglicol, éter monoetílico y carbonato de propileno.

Preferiblemente, la composición para compuesto de coenzima NADH anterior se prepara por medio de un método de preparación que comprende las etapas de: pesar una cantidad prescrita de una fase de aceite, un emulsionante y un co-emulsionante en un vial, y agregar una cantidad prescrita de coenzima NADH o una sal fisiológicamente aceptable de la misma para mezclarlos uniformemente para obtener un líquido claro; añadir además una cantidad prescrita de L-carnitina o una sal fisiológicamente aceptable de la misma para agitar completamente a 37 ° C durante 1 hora para que se disuelva completamente, obteniendo así el producto. La composición para compuesto de coenzima NADH puede llenarse directamente en una cápsula blanda para administración oral, o puede dispersarse en un excipiente farmacéutico como un material portador, comprimirse en una tableta para su uso, o agregarse a un material de liberación sostenida para preparar una preparación de lanzamiento.

La presente invención proporciona además una preparación oral de compuesto de coenzima NADH que comprende la composición para compuesto de coenzima NADH proporcionada anteriormente por la presente invención, y la preparación oral es preferiblemente una preparación de tableta o una preparación de cápsula.

Preferiblemente, además de la composición para compuesto de coenzima NADH anterior, la preparación oral además comprende un excipiente farmacéutico, y el excipiente farmacéutico comprende los siguientes componentes en partes por peso: 10~70% de un adsorbente, 10~80% de una diluyente, 0~10% de un adhesivo, 5~10% de un desintegrador, 0~3 %de un agente saborizante y 0,5~4% de un lubricante; una relación en peso del excipiente farmacéutico a composición para compuesto de coenzima NADH es 20:1 ~ 5:2.

Preferiblemente, el adsorbente se selecciona de al menos uno de cloruro de calcio anhidro, fosfato de calcio, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, micro-sílica, celulosa microcristalina, lactosa, polvo de gel de hidróxido de aluminio, cloruro de sodio, almidón pregelatinizado, sacarosa en polvo, glucosa en polvo, manitol, almidón de sorbitol, ciclodextrina, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, sulfato de calcio, povidona, polietilenglicol 4000 y polietilenglicol 6000.

Preferiblemente, el diluyente se selecciona de al menos uno de celulosa microcristalina, hidrógeno fosfato de calcio, lactosa, almidón, dextrina, manitol, glucosa en polvo, polvo de sacarosa y sorbitol.

Preferiblemente, el adhesivo se selecciona de al menos uno de polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, diversas concentraciones de solución de etanol, y agua.

Preferiblemente, el desintegrador se selecciona de al menos uno de carboximetilcelulosa sódica reticulada, polivinilpirrolidona reticulada, carboximetil almidón sódico, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y almidón parcialmente pregelatinizado.

Preferiblemente, el agente saborizante se selecciona de al menos uno de esteviósido, aspartamo, ácido cítrico, sabor de comida, lactosa, glucosa, sacarosa y manitol.

Preferiblemente, el lubricante se selecciona de al menos uno de gel de sílice micronizado, estearato de magnesio, talco y estearil fumarato de sodio.

Preferiblemente, la preparación oral del compuesto de coenzima NADH anterior se puede preparar por medio del método de acuerdo con cualquiera de los siguientes 1 a 3:

1. Pesar la composición para compuesto de coenzima NADH anterior y diversos excipientes farmacéuticos de acuerdo con la relación, agregar un material blando hecho de un diluyente, un aglutinante, un agente saborizante y un agente de desintegración parcial después de que la composición para compuesto de coenzima NADH es adsorbida por el adsorbente para tamizar los gránulos con tamiz de malla 18 o malla 20 y secar para obtener gránulos secos; luego tamizar los gránulos secos con tamiz de malla 18 o malla 20, agregar un lubricante y el desintegrante restante para mezclar y comprimir uniformemente, para obtener una preparación de tableta oral de compuesto de coenzima NADH;

2. Pesar la composición para compuesto de coenzima NADH anterior y diversos excipientes farmacéuticos de acuerdo con la relación, mezclar de manera uniforme con los otros excipientes farmacéuticos después de que la composición para compuesto de coenzima NADH

es adsorbida por el adsorbente, y comprimir directamente para obtener una preparación de tableta oral de compuesto de coenzima NADH;

3. Pesar la composición para compuesto de coenzima NADH anterior y diversos excipientes farmacéuticos de acuerdo con la relación, agregar un material suave hecho de otros excipientes farmacéuticos después de que la composición para compuesto de coenzima NADH es adsorbido por el adsorbente para tamizar los gránulos por tamiz de malla 18 o malla 20 y secar para obtener gránulos secos, luego tamizar los gránulos secos con malla 14 o malla 18, llenar con los gránulos completos una cubierta de cápsula para obtener una preparación de cápsula oral de compuesto de coenzima NADH.

10 La presente invención proporciona además un nuevo uso de la coenzima NADH en el campo de la medicina y productos de salud, es decir, un uso de la composición para compuesto de coenzima NADH anterior que contiene la coenzima NADH como un componente principal o la preparación oral de compuesto de coenzima NADH anterior en la preparación de un producto adelgazante.

15 La presente invención proporciona además un método de adelgazamiento, específicamente, que comprende las etapas de administrar una cantidad fisiológicamente aceptable de la composición para compuesto de coenzima NADH anterior o una cantidad fisiológicamente aceptable de la preparación oral del compuesto de coenzima NADH anterior para adelgazar.

20 Efectos benéficos:

En comparación con el arte previo, la presente invención tiene las siguientes ventajas:

1. La presente invención combina la coenzima NADH con L-carnitina por primera vez para proporcionar un nuevo producto adelgazante, el cual compensa la falta de biodisponibilidad de la L-carnitina debido a la falta de la coenzima NADH durante la simple adición de L-carnitina en el proceso del metabolismo de las grasas, y tiene un mayor efecto en la pérdida de peso en comparación con los productos de pérdida de peso solo con L-carnitina existentes.

2. La composición para compuesto de coenzima NADH del ingrediente activo, la fase de aceite, el emulsionante y el co-emulsionante proporcionados por la presente invención se pueden emulsificar de forma espontánea en el cuerpo para formar pequeñas gotas de emulsión con un tamaño de partícula que varía de 10 a 100 nm después de la administración oral, lo cual aumenta enormemente el área de contacto del medicamento con el medio y la mucosa,



promueve la absorción oral del medicamento, aumenta aún más el efecto en la pérdida de peso y mejora la biodisponibilidad de la L-carnitina.

3. La composición para compuesto de coenzima NADH proporcionado por la presente invención es un sistema uniforme termodinámicamente estable, lo que mejora significativamente la estabilidad de la coenzima NADH y la L-carnitina, y puede lograr la administración del fármaco a largo plazo del producto.

4. El proceso de preparación para la composición para compuesto de coenzima NADH y la preparación del mismo proporcionado por la presente invención es simple y fácil sin instrumentos o equipos especiales, teniendo ventajas de bajo costo, ahorro de energía y la protección del medio ambiente.

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La figura 1 es un perfil de liberación acumulativa in vitro de una preparación de tableta oral del compuesto de coenzima NADH proporcionada por la presente invención, en donde la abscisa es el tiempo de liberación (h) y la ordenada es el porcentaje de liberación acumulativa (%);

La figura 2 es una micrografía electrónica de una preparación de tableta oral del compuesto coenzima NADH proporcionada por la presente invención.

#### DESCRIPCIÓN DE LAS REALIZACIONES

La presente invención se describirá adicionalmente en detalle a continuación con referencia a las realizaciones específicas y los dibujos adjuntos. Los siguientes ejemplos son ilustrativos de la invención, y la presente invención no se limita a los siguientes ejemplos.

Las materias primas y reactivos químicos utilizados en las siguientes realizaciones están todos disponibles comercialmente.

##### Realización 1

1. La fórmula de la preparación de tableta oral del compuesto de coenzima NADH es el siguiente:

Coenzima NADH	5 g
L-carnitina	5 g
Aceite de soja	22 g
Aceite de ricino polioxietileno	40 g
Lactosa	25 g

Celulosa microcristalina PH101	100 g
Hidrógeno fosfato de calcio	80 g
Hidroxipropilmetilcelulosa	12 g
Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	30 g
Esteviósido	3 g
Estearil fumarato de sodio	10 g
<hr/>	
Total	1000 tabletas/gránulos

2. El método de preparación es el siguiente:

Cada componente se pesa de acuerdo con la fórmula anterior, y el aceite de soja, el aceite de ricino polioxietileno y la coenzima NADH se añaden en un vial para mezclarlos uniformemente para obtener un líquido claro; luego se agrega la L-carnitina para agitar completamente a 37°C durante 1 hora para que se disuelva completamente, obteniendo así una solución de composición para compuesto de coenzima NADH.

A continuación, la solución de la composición para compuesto de coenzima NADH se adsorbe con lactosa, y después de que la adsorción se completa, se añade la celulosa microcristalina PH101, el hidrógeno fosfato de calcio, el esteviósido, la hidroxipropilmetilcelulosa y 3/4 de la cantidad de hidroxipropilcelulosa de baja sustitución para mezclarlos uniformemente y tamizar en malla 20 para preparar gránulos, luego secar para tamizar nuevamente en malla 18 para preparar gránulos enteros. Los gránulos obtenidos se pueden llenar en una cápsula resistente a los ácidos DRcaps para obtener una preparación de cápsula oral de compuesto de coenzima NADH; o se añaden el estearil fumarato de sodio y la hidroxipropilcelulosa de baja sustitución restante para mezclarlos uniformemente y comprimir para obtener la preparación de tableta oral del compuesto de coenzima NADH.

3. Determinación para la desintegración

6 piezas de la preparación de tableta oral del compuesto de coenzima NADH preparadas se toman en un vaso de precipitados de 250 ml, y se agitaron suavemente por medio de la adición de 100 ml de agua a  $20 \pm 1^\circ\text{C}$ , para grabar un tiempo a través de la pantalla No. 2, la cual es de  $68 \pm 2\text{s}$ . La suspensión obtenida se filtra a través de una membrana microporosa de  $0,45 \mu\text{m}$  para eliminar el adyuvante sólido insoluble, y se determina que el tamaño de partícula es  $32 \pm 3 \text{ nm}$ .

Realización 2

1. La fórmula de la preparación de tableta oral del compuesto de coenzima NADH es la siguiente:

Coenzima NADH	8 g
L-carnitina	4 g
Oleato de etilo	20 g
Aceite de ricino de polioxietilenado hidrogenado	35 g
Dietilenglicol, monoetil éter	15 g
Cloruro de calcio anhidro	20 g
Celulosa microcristalina PH101	120 g
Polivinilpirrolidona	5 g
Croscone de sodio	25 g
Aspartamo	3 g
Gel de microsilica	10 g
Estearato de magnesio	2 g
<hr/>	
Total	1000 tabletas/gránulos

2. El método de preparación es el siguiente:

5 Cada componente se pesa de acuerdo con la fórmula anterior, y se añaden el oleato de etilo, el aceite de ricino polioxietilenado hidrogenado, dietilenglicol, monoetil éter y la coenzima NADH en un vial para mezclarlos uniformemente para obtener un líquido claro; luego se agrega la L-carnitina para agitar completamente a 37°C durante 1 hora para que se disuelva completamente, obteniendo así una solución de la composición para compuesto de coenzima NADH.

10 A continuación, la solución de la composición para compuesto de coenzima NADH se adsorbe con cloruro de calcio anhidro, y después de que la adsorción se completa, se añaden la celulosa microcristalina PH101, aspartamo, polivinilpirrolidona y media cantidad de croscarmelosa de sodio para mezclarlos uniformemente y tamizar en malla 20 para preparar los gránulos, luego se seca nuevamente para tamizar en malla 18 para preparar los gránulos  
15 completos. Los gránulos obtenidos se pueden llenar en una cápsula resistente a los ácidos DRcaps para obtener una preparación de cápsula oral del compuesto de coenzima NADH; o se añaden el estearato de magnesio y la croscarmelosa de sodio restantes para mezclarlos

uniformemente y se comprimen para obtener la preparación de tableta oral del compuesto de coenzima NADH.

### 3. Determinación para la desintegración

5 6 piezas de la preparación de tableta oral del compuesto de coenzima NADH preparadas se toman en un vaso de precipitados de 250 ml, y se agitaron suavemente por medio de la adición de 100 ml de agua a  $20 \pm 1^\circ\text{C}$ , para grabar un tiempo a través de la pantalla No. 2, la cual es de  $70 \pm 2\text{s}$ . La suspensión obtenida se filtra a través de una membrana microporosa de  $0,45 \mu\text{m}$  para eliminar el adyuvante sólido insoluble, y se determina que el tamaño de partícula es  $30 \pm 3 \text{ nm}$ .

### 10 Realización 3

1. La fórmula de la preparación de tableta oral compuesto de coenzima NADH es la siguiente:

sal sódica de la coenzima NADH	3 g
Tartrato de L-carnitina	7 g
Miristato de isopropilo	15 g
Palmitato de isopropilo	15 g
Aceite de ricino polioxietilenado	15 g
Almidón pregelatinizado	25 g
Lactosa	70 g
Celulosa microcristalina PH102	130 g
Etanol al 70%	30 g
Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	30 g
Esteviósido	3 g
Sabor a comida	1 g
Estearil fumarato de sodio	10 g
<hr/>	
Total	1000 tabletas/gránulos

2. El método de preparación es el siguiente:

15 Cada componente se pesa de acuerdo con la fórmula anterior, y se añaden el miristato de isopropilo, el palmitato de isopropilo, el aceite de ricino polioxietilenado y la coenzima NADH

en un vial para mezclarlos uniformemente para obtener un líquido claro; luego se agrega la L-carnitina para agitar completamente a 37°C durante 1 hora para que se disuelva completamente, obteniendo así una solución de la composición para compuesto de coenzima NADH.

5 A continuación, la solución de la composición para compuesto de coenzima NADH se adsorbe con almidón pregelatinizado, y después de que la adsorción se completa, se añaden la lactosa, la celulosa microcristalina PH102, el esteviósido, el sabor a comida, el etanol al 70% y media cantidad de hidroxipropilcelulosa de baja sustitución para mezclarlos uniformemente y tamizar con malla 18 para preparar gránulos, luego se secan para tamizar nuevamente con  
10 malla 18 para preparar gránulos completos. Los gránulos obtenidos se pueden llenar en una cápsula resistente a los ácidos DRcaps para obtener una preparación de cápsula oral del compuesto de coenzima NADH; o se añaden el estearil fumarato de sodio y la hidroxipropilcelulosa de baja sustitución restantes para mezclarlos uniformemente y se comprimen para obtener la preparación de tableta oral del compuesto de coenzima NADH.

15 3. Determinación para la desintegración

6 piezas de la preparación de tableta oral del compuesto de coenzima NADH preparadas se toman en un vaso de precipitados de 250 ml, y se agitaron suavemente por medio de la adición de 100 ml de agua a  $20 \pm 1^\circ\text{C}$ , para grabar un tiempo a través de la pantalla No. 2, la cual es de  $65 \pm 2\text{s}$ . La suspensión obtenida se filtra a través de una membrana microporosa de  
20  $0,45 \mu\text{m}$  para eliminar el adyuvante sólido insoluble, y se determina que el tamaño de partícula es  $27 \pm 3 \text{ nm}$ .

#### Realización 4

1. La fórmula de la preparación de tableta oral del compuesto de coenzima NADH es el siguiente:

Coenzima NADH	10 g
L-carnitina	10 g
Miristato de isopropilo	30 g
Aceite de ricino polioxietilenado	15 g
Lactosa	110 g
Celulosa microcristalina	110 g
Etanol al 70%	20 g

Polivinilpirrolidona reticulada	30 g
Aspartamo	3 g
Sabor a comida	2 g
Estearato de magnesio	10 g
<hr/>	
Total	1000 tabletas/gránulos

2. El método de preparación es el siguiente:

Cada componente se pesa de acuerdo con la fórmula anterior, y se añaden el miristato de isopropilo, el aceite de ricino polioxietilenado y la coenzima NADH en un vial para mezclarlos uniformemente para obtener un líquido claro; luego se agrega la L-carnitina para agitarlo completamente a 37°C durante 1 hora para que se disuelva completamente, obteniendo así una solución de la composición para compuesto de coenzima NADH.

A continuación, la solución de la composición para compuesto de coenzima NADH se adsorbe con lactosa, y después de que la adsorción se completa, se añaden la celulosa microcristalina, el aspartamo, el sabor de comida, el etanol al 70% y media cantidad de polivinilpirrolidona reticulada para mezclarlos uniformemente y tamizar en malla 18 para preparar gránulos, luego se secan para tamizar nuevamente por malla 18 para preparar los gránulos enteros. Los gránulos obtenidos se pueden llenar en una cápsula resistente a los ácidos DRcaps para obtener una preparación de cápsula oral del compuesto de coenzima NADH; o se añaden el estearato de magnesio y la polivinilpirrolidona reticulada restantes para mezclarlos uniformemente y se comprimen para obtener la preparación de tableta oral del compuesto de coenzima NADH.

3. Determinación para la desintegración

6 piezas de la preparación de tableta oral del compuesto de coenzima NADH preparadas se toman en un vaso de precipitados de 250 ml, y se agitaron suavemente por medio de la adición de 100 ml de agua a  $20 \pm 1^\circ\text{C}$ , para grabar un tiempo a través de la pantalla No. 2, la cual es de  $57 \pm 2\text{s}$ . La suspensión obtenida se filtra a través de una membrana microporosa de  $0,42 \mu\text{m}$  para eliminar el adyuvante sólido insoluble, y se determina que el tamaño de partícula es  $25 \pm 3 \text{ nm}$ .

Realización 5

Estudio experimental comparativo en la evaluación farmacológica de los ratones

Sujeto de prueba:

Cincuenta ratones machos se seleccionan a las 6 semanas de edad. Se alimentan con alimentación basal durante dos semanas antes del inicio del experimento, y el peso corporal inicial es de  $26 \pm 2$  g.

Agrupación:

5 Todos los grupos experimentales se dividieron al azar en 5 grupos de 10 cada uno, y los grupos fueron como sigue.

① grupo de experimento de obesidad: 1 grupo; ② grupo de experimento de obesidad: 2 grupos; ③ grupo de control de obesidad;

④ grupo de blanco de obesidad; ⑤ grupo de blanco normal

10 Establecimiento del modelo de ratón:

Jaula de alimentación, 5 en 1 jaula; temperatura ambiente de  $22 \pm 2^\circ\text{C}$ , humedad de 45~65%; la iluminación de la luz se alterna durante 12 horas, y los ratones son libres de comer y beber. Entre ellos, el grupo de blanco normal se alimenta con alimento normal, y los otros 4 grupos se alimentan con alimento rico en grasas; los cambios en el peso corporal se registran dos veces por semana; el proceso de alimentación dura 6 semanas para establecer el modelo.

Método de administración:

El grupo ① recibe una solución de la composición para compuesto de coenzima NADH preparada en la Realización 1 mediante sonda una vez al día;

20 El grupo ② recibe una mezcla de coenzima NADH y L-carnitina en la Realización 1 (sin otros ingredientes) mediante sonda una vez al día;

El grupo ③ recibe L-carnitina por sonda una vez al día;

la cantidad de administración para el Grupo ①, el Grupo ② y el Grupo ③ es de 50 mg de acuerdo con la L-carnitina;

25 durante el período, 5 grupos de ratones se alimentan con dieta normal en la dieta libre, y continuaron siendo observados durante 4 semanas.

Resultados experimentales:

30 Al final del experimento, los ratones se pesan y se disecan, luego se pesa la grasa alrededor del hígado, el riñón y los testículos para calcular la tasa de aumento de peso corporal promedio de cada grupo de ratones ( $\% \text{ de tasa de aumento de peso} = \text{aumento de peso} / \text{peso inicial experimental} * 100$ ) y tasa de grasa corporal promedio ( $\% \text{ de tasa de grasa corporal} = (\text{peso de grasa alrededor del riñón} + \text{peso de grasa alrededor de los testículos}) / \text{peso corporal después de la prueba} * 100$ ). Los resultados experimentales se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

Grupos	①	②	③	④	⑤
Numero de ratones	10	10	10	10	10
Tasa de aumento de peso corporal (%)	38,00±1,98	42,08±1,04	44,98±3,44	58,01±3,00	32,19±0,53
Tasa de grasa corporal (%)	2,01±0,33	1,98±0,74	2,35±2,69	2,99±0,47	1,85±1,58

## Realización 6

## Detección de la liberación in vitro

- 5 Las preparaciones de tabletas orales del compuesto de coenzima NADH preparadas en las Realizaciones 1 a 4 se toman respectivamente para el muestreo a 1 hora, 3 horas, 6 horas, 8 horas, 12 horas a 100 rpm en un medio de liberación ácido a  $37 \pm 0,1^{\circ}\text{C}$ , pH 1,0; luego, el porcentaje de liberación acumulada se calcula mediante cromatografía líquida de alta resolución, y se traza un perfil de liberación en la figura 1, en donde el tiempo de liberación (h)
- 10 se traza en la abscisa, y el porcentaje de liberación acumulativa (%) se traza en la ordenada.

## Realización 7

## Microscopía electrónica

- 15 La preparación de tableta oral del compuesto coenzima NADH preparada en la Realización 1 se coloca en 100 ml de agua purificada y se agitó con una varilla de vidrio durante 5 minutos; luego, el sobrenadante se centrifuga a 5000 rpm para obtener un sobrenadante que tenga una opalescencia, el cual se examina mediante microscopía electrónica, y se muestra una micrografía electrónica en la figura 2.

## Realización 8

## Comparación de la estabilidad

- 20 La preparación de tableta oral del compuesto de coenzima NADH preparada en la Realización 1 y el producto ENADA® disponible comercialmente se colocan a  $40^{\circ}\text{C}$  y 75% de humedad para analizar la estabilidad, y el muestreo de las muestras experimentales se realiza a 0, 1, 2, y 3 meses, respectivamente, los resultados experimentales se muestran en la Tabla 2.



Tabla 2

Tiempo de detección (M)	0		1		2		3	
Sujeto de detección	Impureza máxima (%)	Impureza total (%)	Impureza máxima (%)	Impureza total (%)	Impureza máxima (%)	Impureza total (%)	Impureza máxima (%)	Impureza total (%)
Realización 1	0,01	0,01	0,04	0,09	0,09	0,13	0,11	0,15
ENADA	0,05	0,07	0,11	0,23	0,31	1,02	0,89	1,53

## REIVINDICACIONES

1. Una composición para compuesto de coenzima NADH, que comprende los siguientes componentes en partes por peso: una coenzima NADH o una sal fisiológicamente aceptable de la misma; y una L-carnitina o una sal fisiológicamente aceptable de la misma.

5

2. La composición para compuesto de NADH de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque la composición comprende los siguientes componentes en partes por peso: 1 a 10% de una coenzima NADH o una sal fisiológicamente aceptable de la misma, 1 a 10% de una L-carnitina o una sal fisiológicamente aceptable de la misma, aproximadamente 5 a aproximadamente 50% de una fase oleosa, aproximadamente 20 a aproximadamente 70% de un emulsionante, y aproximadamente 0 a aproximadamente 50% de un co-emulsionante.

10

3. La composición para compuesto de coenzima NADH de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizada porque la fase oleosa se selecciona de al menos uno de aceite de soja, oleato de etilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite de maíz, aceite de ricino, triglicérido caprílico/cáprico, mono oleato de glicerol, ácido oleico, aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de maní y aceite de almendra.

15

4. La composición para compuesto de coenzima NADH de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizada porque el emulsionante es un tensoactivo no iónico.

20

5. La composición para compuesto de coenzima NADH de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizada porque el emulsionante se selecciona de al menos uno de aceite de ricino polioxietileno, aceite de ricino polioxietileno hidrogenado, estearato de polietilenglicol-15, ácido oleico, polietilenglicol, glicérido, éter octil fenil de polietilenglicol, ácido octanóico, caprilo caproil macroglicéridos, polosham 188, polisorbato 80, lecitina líquida, laurato de sacarosa, palmitato de sacarosa, estearato de sacarosa, polietilenglicol, glicérido y glicerol, estearato de polietilenglicol-75.

25

6. La composición para compuesto de coenzima NADH de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizada porque el co-emulsionante se selecciona de al menos uno de

30

etanol, propilenglicol, polietilenglicol 200, polietilenglicol 400 e isopropanol, 1,2-propanodiol, n-butanol, dietilenglicol, monoetil éter y carbonato de propileno.

5 7. Una preparación oral de compuesto de coenzima NADH, caracterizada porque la preparación oral comprende la composición para compuesto de NADH de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, y en donde la preparación oral es una preparación de tableta o una preparación de cápsula.

10 8. La preparación oral de compuesto de coenzima NADH de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizada porque la preparación oral comprende además un excipiente farmacéutico, y el excipiente farmacéutico comprende los siguientes componentes en partes por peso: aproximadamente 10 a aproximadamente 70% de un adsorbente, aproximadamente 10 a aproximadamente 80% de un diluyente, aproximadamente 0 a aproximadamente 10% de un adhesivo, aproximadamente 5 a aproximadamente 10% de un desintegrador, aproximadamente  
15 0 a aproximadamente 3% de un agente saborizante y aproximadamente 0,5 a aproximadamente 4% de un lubricante; una relación de peso del excipiente farmacéutico a la composición del compuesto de NADH de aproximadamente 20:1 a aproximadamente 5:2.

20 9. La composición para compuesto de coenzima NADH de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una aplicación de la preparación oral de compuesto de NADH de acuerdo con la reivindicación 7 u 8 para preparar un producto adelgazante.

25 10. Un método para adelgazar, caracterizado porque se administra una cantidad fisiológicamente aceptable de la composición para compuesto de coenzima NADH de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 a un adelgazante o se administra una cantidad fisiológicamente aceptable de la preparación oral de compuesto de NADH de acuerdo con la reivindicación 7 u 8 a un adelgazante.

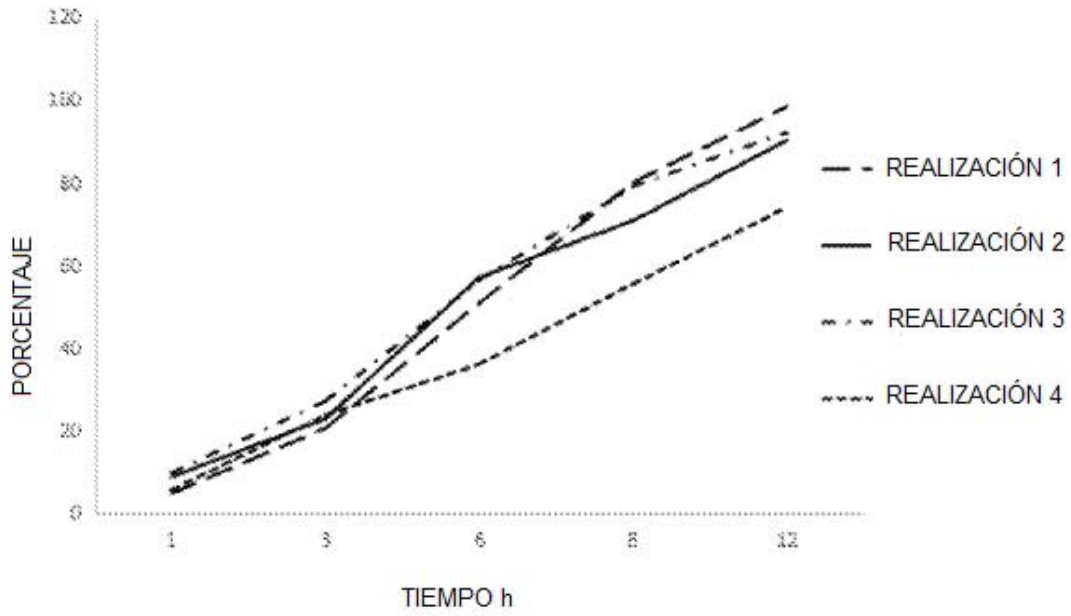


FIGURA 1

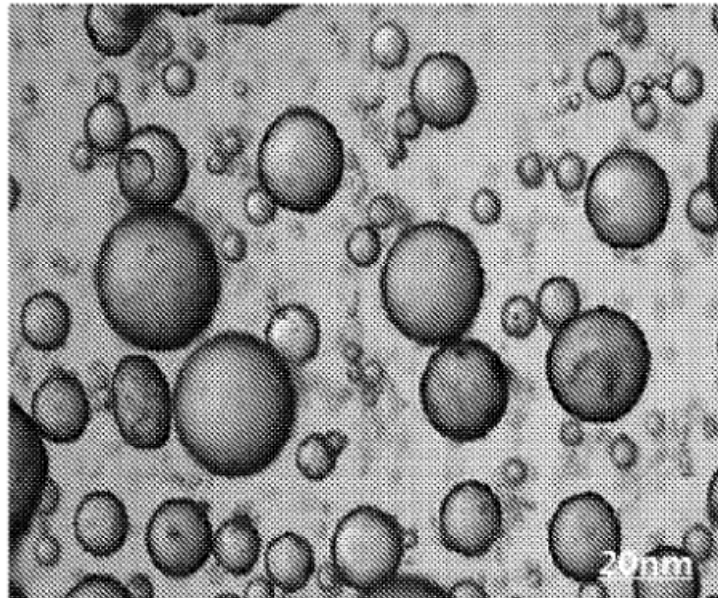


FIGURA 2