



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 302 913**

51 Int. Cl.:

A23L 1/30 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03702603 .6**

86 Fecha de presentación : **06.02.2003**

87 Número de publicación de la solicitud: **1476032**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **17.11.2004**

54 Título: **Formulaciones a base de Coenzima Q-10.**

30 Prioridad: **14.02.2002 EP 02003433**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.08.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.08.2008

73 Titular/es: **DSM IP Assets B.V.**
Het Overloon 1
6411 TE Heerlen, NL

72 Inventor/es: **Chen, Chyi-Chen;**
Leuenberger, Bruno y
Ulm, Johann

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 302 913 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

Formulaciones a base de Coenzima Q-10.

5 La presente invención se refiere a composiciones dispersables en agua que comprenden Coenzima Q-10. La Coenzima Q-10 cuya nomenclatura sistemática es 6-Decaprenil-2,3-dimetoxi-5-metil-1,4-benzoquinona, en vista de su actividad fisiológica, es usada como un suplemento para la nutrición humana y animal. Sin embargo, la Coenzima Q-10 es prácticamente insoluble en agua y, por lo tanto, tiene una pobre biodisponibilidad cuando es administrada por vía oral. Se han realizado esfuerzos para aumentar la solubilidad de la Coenzima Q-10, por ejemplo, a través de la formación de emulsiones o soluciones usando solubilizadores por ejemplos surfactantes tales como polisorbatos o lecitina
10 véase US 6,054,261 y US 4,483,873; aceite de ricino hidrogenado polietoxilado, véase EP 522 433; o decagliceril estearato, véase JP 2000212066; proporcionando dispersiones finas acuosas esatabilizadas del compuesto sólido, véase US 6,197,349, o mediante la formación de agregados liposomales o micelares de derivados del compuesto, véase US 4,883,670.

15 SE-A 93-01471 revela una preparación básica para la incorporación en dentífricos para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de gingivitis y parodontitis. La preparación contiene una cantidad de coenzima Q-10 y un material formador de coloide protector. La preparación está en forma de polvo con la coenzima absorbida por partículas secas del material formador de coloide. El material formador de coloide protector es almidón, particularmente almidón parcialmente hidrolizado de maíz o papa, o es gelatina. La coenzima Q10 es el único componente con efectos de protección gingiviral. La preparación básica también contiene alfa-tocoferol en una cantidad efectiva como un agente de captación de radical libre. El dentífrico puede ser proporcionado como una crema dental, conteniendo una base fluida Bingham (RTM) y un medio pulverizado, y puede también estar en forma de gel, una tableta para un enjuague bucal, o incluso como un enjuague bucal en sí mismo.

20 JP 59-051214 revela preparaciones de fármacos insolubles en agua con biodisponibilidad mejorada. La preparación es preparada rociando una emulsión tipo O/W de fármacos solubles en aceite, emulsificador y macromoléculas solubles en agua y secándolos. Las Vitaminas A, D, E o K, o ubiquinona-7,9 o 10 son usadas como fármacos solubles en aceite. Los ésteres de ácidos grasos de poligliceroles son usados como emulsificadores. Son usadas 1-5 partes de emulsificador por 1 parte de fármacos solubles en aceite (peso/peso). Las macromoléculas sintéticas o semi sintéticas, por ejemplo metilcelulosa, alcohol polivinilo y polivinil pirrolidona, o macromoléculas naturales por ejemplo, goma arábiga, goma tragacanto y gelatina, son usadas como macromoléculas solubles en agua. Son usadas más de 3 partes de macromoléculas solubles en agua por 1 parte de fármacos solubles en aceite (peso/peso). Los fármacos exhiben una alta biodisponibilidad. Los fármacos no producen efectos colaterales tales como hemólisis e irritación de las
35 membranas mucosas.

La presente invención proporciona formulaciones de Coenzima Q-10 con biodisponibilidad mejorada. En un aspecto, la invención se refiere a novedosas composiciones en polvo las cuales comprenden gotas de Coenzima Q-10 cuyas gotas son dispersadas en una matriz de un polisacárido modificado que contiene una fracción lipofílica. La invención se refiere además a novedosas composiciones de emulsión acuosa que comprende gotas de coenzima Q-10 cuyas gotas están dispersadas en una matriz de polisacáridos modificada. Además aún, la invención se refiere a alimentos, bebidas, comestibles, cosméticos y productos farmacéuticos que comprenden tal formulación de Coenzima Q-10.

45 En otro aspecto, la invención se refiere a un proceso novedoso para la preparación de composiciones en polvo novedosas las cuales comprenden gotas de Coenzima Q-10 cuyas gotas están dispersadas en una matriz de un polisacárido modificado.

50 El término "polisacárido modificado" se refiere a los polisacáridos que contienen una fracción lipofílica, por ejemplo, una fracción de hidrocarburos con una longitud de cadena de preferiblemente 5 a 18 átomos de carbono en la cadena lineal. Preferiblemente el polisacárido modificado debe ser al menos aceptable para el consumo animal. Para el consumo humano, los polisacáridos modificados preferidos deben ser GRAS (generalmente reconocidos como seguros) o un material aprobado para el consumo alimenticio según lo determinado por los distintos organismos reguladores a nivel mundial. Un polisacárido modificado preferido es almidón modificado. Los almidones son hidrófilos y, por lo tanto, no tienen capacidad emulsionante. Sin embargo, los almidones modificados son fabricados por métodos químicos conocidos a partir de almidones sustituidos con fracciones hidrófobas. Por ejemplo, el almidón puede ser tratado con anhídridos de ácido dicarboxílico cíclicos tal como anhídridos succínico y glutámico, sustituidos con un grupo alquilo o alquenilo. Un almidón modificado particularmente preferido de esta invención tiene una estructura como la que se muestra a continuación



65 donde St es un almidón, R es un radical alquilenos y R' es un grupo hidrófobo. Preferiblemente, el radical alquilenos es alquilenos inferior, tal como dimetileno o trimetileno. R' puede ser un grupo alquilo o alquenilo, preferiblemente

ES 2 302 913 T3

que contenga de 5 a 18 átomos de carbono. Un almidón modificado preferido de la fórmula I es el octenil succinato sódico de almidón. Está disponible comercialmente de, entre otras fuentes, National Starch and Chemical Company, Bridgewater, N.J. como Capsul[®]. Fabricar este compuesto, y los compuestos de Fórmula 1 en general, es conocido en el arte (véase "Modified Starches: Properties and Uses", ed. O.B. Wurzburg, CRC Press, Inc., Boca Ratón, Florida (1991)).

La composición de esta invención puede comprender hasta alrededor de 60% por peso de la Coenzima Q-10 en la matriz en base a peso seco. Preferentemente, el porcentaje de Coenzima Q-10 en la matriz es de alrededor de 10% a alrededor de 40%, más preferiblemente alrededor de 25% por peso.

La composición también puede contener una pequeña cantidad de agua residual. La cantidad de agua residual depende de la tecnología de secado utilizada, la cual se hará evidente a un experto practicante. La cantidad de agua residual depende también de la proporción del material matriz en la composición y puede ser de hasta alrededor de 10% de una composición con una alta proporción de matriz, y que por lo general es de alrededor de 5% en peso. Alternativamente, otros ingredientes estándar para una composición en polvo pueden ser añadidos, por ejemplo sacarosa, maltodextrina o antioxidantes solos o en combinación, y las cantidades de Coenzima Q-10 y la de polisacáridos o gelatina ajustados consecuentemente.

Las novedosas composiciones en polvo según la presente invención pueden ser producidas por un proceso el cual comprende:

- a) proporcionar una solución acuosa de un polisacárido modificado que contiene una fracción lipofílica;
- b) añadir la coenzima Q-10 a la solución del paso a);
- c) emulsionar el producto de la etapa b) para obtener una emulsión del tamaño deseado de las gotas; y
- d) secar la emulsión del paso c) para obtener una composición en polvo.

En una realización de la presente invención, la coenzima Q-10 es calentada para obtener un fundido y es luego añadida en forma fundida a una solución ligeramente calentada (por ejemplo, alrededor de 40 a 50°C) del componente de la matriz, es decir el polisacárido modificado. Adecuadamente, un antioxidante tal como dl-tocoferol es añadido a la Coenzima Q-10 fundida. Si se desea, componentes adecuados tales como sacarosa o maltodextrina pueden ser añadidos a la solución matriz. La mezcla es luego emulsionada utilizando equipos convencionales hasta que es obtenido el tamaño deseado de las partículas de la emulsión.

En una realización particular del proceso de esta invención, la composición en polvo es producida:

- aa) proporcionando una solución acuosa de un polisacárido modificado que contiene una fracción lipofílica;
- bb) añadiendo Coenzima Q-10 en forma fundida a una solución acuosa de tal polisacárido modificado con mezclado para formar una emulsión cruda, preferiblemente una pre-emulsión que tiene un contenido de sólidos de alrededor de 30% a alrededor de 50%, más preferentemente de alrededor de 45%; donde las gotas de la emulsión tienen un diámetro promedio de 2000 nm o más pequeños;
- cc) emulsionando la emulsión cruda además en un homogeneizador de alta presión a una temperatura de alrededor de 5°C a alrededor de 75°C y a una presión de alrededor de 600 bar a alrededor de 4000 bar; y
- dd) secando por aspersión la emulsión.

Los pasos a) y aa), respectivamente, pueden ser realizados a cualquier temperatura razonable para asegurar una rápida disolución del polisacárido modificado en agua y para utilizar plenamente su funcionalidad.

Para asegurar la completa disolución del polisacárido modificado dentro de una cantidad de tiempo razonable, el calentamiento a alrededor de 40° o 80°C es preferido, después del cual la solución resultante puede ser convenientemente enfriada a alrededor de 40°C. La Coenzima Q-10 es luego añadida en forma fundida y la mezcla es homogeneizada a una emulsión cruda (por ejemplo, mediante el uso de un molino coloidal o cualquier otro medio de mezclado convencional) hasta que el tamaño de gota sea preferentemente no mayor de 2000 nm. El tamaño de la gota puede ser medido por cualquier analizador convencional de tamaño de las partículas. Un medio preferido de medición es la técnica de dispersión de luz láser. El Malvern ZetaSizer (Malvern Instruments, Southborough, MA) es un ejemplo de dispositivo de medición de dispersión de luz láser.

La emulsión cruda es luego además emulsionada utilizando equipos de homogenización de alta presión y recipientes para este propósito. El dispositivo seleccionado debe proporcionar una presión suficientemente alta. El dispositivo de homogenización de alta presión, tal como el modelo DeBEE 2000 de BEE International (Migdal Ha'emek, Israel), es adecuado para este propósito. También es posible utilizar un chorro de agua (tal como aquellos producidos por Jet Edge Inc, Minneapolis, MN). La emulsión cruda puede ser transferida del recipiente de retención al dispositivo

ES 2 302 913 T3

emulsificador a través de un tamiz adecuado con el fin de evitar la saturación del homogeneizador de alta presión. La temperatura a la cual la homogeneización (por la que se entiende emulsificación adicional) tiene lugar es mantenida mejor por encima de la temperatura ambiente por ejemplo, entre alrededor de 30° hasta alrededor de 75° con un sistema de enfriamiento tal como un baño de agua helada para el control de la temperatura a altas presiones. La bomba de presión del dispositivo emulsionante debe ser fijada a una presión adecuada (600 a 4000 bar dependiendo del tamaño deseado de la gota).

La homogeneización continúa por un número suficiente de pasos para obtener una emulsión de un tamaño deseado de la gota. En general, a la presión del proceso estable, el menor número de pasos debe ser requerido para lograr el mismo tamaño de la gota. La emulsión es luego secada para obtener el polvo de esta invención. El secado puede realizarse mediante cualquier método estándar, por ejemplo secado por aspersión en un secador adecuado, tal como el modelo Model Mobile Minor de Niro/AS (Soeborg, Dinamarca).

Con el fin de alcanzar un tamaño deseado de la gota, el paso cc) de emulsión puede ser repetido a través de uno o más pasos como sea necesario para obtener un tamaño deseado de gota, es decir, la emulsión cruda es pasada por el recipiente de homogeneización, emulsionada, extraída del recipiente de homogeneización, y pasada de nuevo por el recipiente de homogeneización hasta que es alcanzado el tamaño deseado de la gota. Por lo general, hasta un máximo de veinte pasos serán necesarios dependiendo de la presión de emulsificación utilizada. Generalmente estos pasos son realizados todos a la misma presión y con los mismos parámetros del sistema, pero diferentes presiones pueden ser utilizadas para diferentes pasos (otros parámetros del sistema también pueden ser variados para los diferentes pasos). El período de tiempo para un paso no es crítico. La cantidad de tiempo por paso dependerá de los parámetros del sistema de incluyendo la viscosidad de la emulsión, el tamaño del lote, la tasa de flujo y la presión. Estos parámetros dependerán del formato de procesamiento preciso seleccionado, y pueden ser modificados por un experto en la materia para obtener los resultados deseados. Los pasos de emulsificación deben continuar hasta que las pruebas demuestren que el tamaño deseado de la gota es alcanzado según lo determinado por el análisis del tamaño de las partículas. Adecuadamente, el tamaño de gota promedio de la emulsión de Coenzima Q-10 de esta invención no es mayor que alrededor de 500 nm, preferentemente menos de alrededor de 200 nm y lo más preferentemente de 130 nm o menos. Para obtener un diámetro de gota de 130 nm o menos, es importante que el paso de homogeneización se lleve a cabo a una presión ultra-alta, como se describió anteriormente para reducir de forma efectiva el tamaño de las gotas de la emulsión a un tamaño deseable. La presión utilizada en el homogeneizador es preferentemente superior a 1000 bar y lo más preferentemente mayor que 1500 bar. La temperatura de homogeneización medida a la salida del homogeneizador está preferentemente por debajo de 70°C. La emulsión es luego convertida a un polvo, por una tecnología conocida tal como secado por congelación, secado en lecho fluidizado, formación de microesferas, pero preferentemente por secado por aspersión, para obtener una composición en polvo la cual comprende gotas de Coenzima Q-10 que tienen un diámetro no mayor de alrededor de 500 nm, preferentemente de menos de alrededor de 200 nm y lo más preferentemente de 130 nm o menos y las cuales están dispersas en la matriz.

Las composiciones de Coenzima Q-10 de esta invención pueden ser utilizadas para fortificar alimentos y bebidas. Las mismas también pueden ser utilizadas en composiciones farmacéuticas diseñadas para proporcionar un suministro de Coenzima Q-10. Las bebidas fortificadas con Coenzima Q-10 pueden ser obtenidas añadiendo a una bebida una composición en polvo de esta invención. Añadir una composición en polvo de esta invención a un líquido no requiere procedimiento especial o mezclado extensivo. El polvo puede ser simplemente añadido al líquido y mezclado por batido o agitación hasta que las partículas de polvo ya no sean visibles a simple vista.

Las composición en polvo de esta invención también pueden ser añadidas a los cosméticos si se desea mezclar Coenzima Q-10 en un cosmético. Si el cosmético es ópticamente claro, las composiciones preferidas de esta invención pueden ser utilizadas para evitar el aumento de la turbidez del cosmético. Los cosméticos incluyen todos los materiales concebidos para su aplicación en la piel, el cabello, o las uñas, por ejemplo, productos para el cuidado de la piel tales como bálsamos, lociones, o bastoncillos, distintos ungüentos, composiciones de maquillaje para su uso en la cara, los ojos, o los labios, champús y acondicionadores, esmaltes de uñas, y similares. Los cosméticos pueden contener otros ingredientes activos. Las composiciones farmacéuticas destinadas a la aplicación tópica en forma de pomadas, lociones, y similares también están contempladas. Las formulaciones cosméticas serán bien conocidas por una persona experta. La composición en polvo de esta invención es añadida en el momento oportuno en el proceso de producción de manera que sea mezclada completamente en los cosméticos.

Los siguientes ejemplos sirven para demostrar la presente invención, pero no están destinados a limitarla de ninguna manera.

Ejemplo 1

58 g de gelatina de pescado (número bloom 0) y 58 g de sacarosa, fueron colocados en un recipiente de 500 ml y se le añadieron 60 ml de agua desionizada. La mezcla fue llevada a la solución mientras se agita con un disco de trituración a 1000 rpm a 40°C, lo cual produjo la matriz. 40 g de la coenzima Q-10, mezclados con 2 g de dl- α -tocoferol, fueron fundidos a 55°C. Posteriormente, esta mezcla fue emulsionada en la matriz y agitada durante 15 minutos. Durante la emulsificación y agitación el disco de trituración fue rotado a 4800 rpm. Después de este tiempo, la fase interna de la emulsión tenía un tamaño de partículas promedio de alrededor de 260 nm. La emulsión fue luego diluida con 70 ml de agua desionizada y calentada a 60°C. Posteriormente 1300 g de almidón de maíz se colocaron en un tanque de aspersión de laboratorio y se enfriaron por lo menos a 0°C. La emulsión fue rociada en el tanque de

ES 2 302 913 T3

aspersión utilizando una boquilla de aspersión rotatoria. Las partículas obtenidas de este modo más el almidón de maíz fueron tamizadas (fracción del tamiz de 160 a 630 μm) para eliminar el exceso de almidón de maíz y las partículas fueron luego secadas a temperatura ambiente usando una corriente de aire para producir 237 g de partículas secas, las cuales contenían 16.3% de coenzima Q-10.

5

Ejemplo 2

En un experimento análogo al Ejemplo 1, la gelatina de pescado fue reemplazada con un octenil succinato sódico de almidón (National Starch and Chemical Company, Bridgewater, N.J.). El tamaño de las partículas de la fase interna fue de alrededor de 160 nm. El rendimiento fue de 288 g y el contenido de coenzima Q-10 fue de 13.4%.

10

Ejemplo 3

267.4 g de octenil succinato sódico de almidón (National Starch and Chemical Company, Bridgewater, N.J.) son disueltos en 287.8 g de agua desionizada a 80°C. Después que la solución de almidón es enfriada a alrededor de 40°C, una solución de 50 g de coenzima Q-10 y 2.5 g de dl- α -tocoferol, que es preparada a 55°C, es añadida gradualmente a la solución de octenil succinato sódico de almidón y homogeneizada con un homogeneizador de laboratorio hasta que el tamaño de la gota de la emulsión no sea mayor a 2000 nm. La emulsión cruda es entonces homogeneizada con un homogeneizador de alta presión a 2000 bar. La emulsión es reciclada a través del proceso de homogeneización hasta que las gotas de la emulsión alcancen 130 nm o menos.

15

20

La emulsión puede ser secada por aspersión (Niro A/S, Soeorg, Dinamarca, Model Mobile Minor) para producir un polvo que contiene alrededor de 15% de Coenzima Q-10.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 302 913 T3

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición en polvo la cual comprende gotas de Coenzima Q-10 cuyas gotas están dispersas en una matriz de un polisacárido modificado que contiene una fracción lipofílica.
2. Una composición en polvo de la reivindicación 1 donde el polisacárido modificado es un almidón modificado.
- 10 3. Una composición en polvo de la reivindicación 2 donde el almidón modificado tiene la estructura St-O-CO-R (R')-CO-O⁻Na⁺ (I), donde St es un almidón, R es un radical aquileno, y R' es un grupo hidrófobo.
4. Una composición en polvo de la reivindicación 2 o reivindicación 3 donde el almidón modificado es el octenil succinato sódico de almidón.
- 15 5. Una composición en polvo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 donde la matriz comprende además un mono- o disacárido, o un polisacárido.
6. Una composición en polvo de la reivindicación 5 donde la matriz comprende además sacarosa.
- 20 7. Una composición en polvo de la reivindicación 5 donde la matriz comprende además maltodextrina.
8. Una composición en polvo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 donde la cantidad de Coenzima Q-10 es de alrededor de 1% a alrededor de 60% por peso (basado en peso seco).
- 25 9. Una composición en polvo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en donde la cantidad de coenzima Q-10 es de alrededor de 10% a alrededor de 40% por peso (basado en peso seco).
10. Una composición de emulsión acuosa la cual comprende gotas de coenzima Q-10 cuyas gotas están dispersas en una solución acuosa de un polisacárido modificado conteniendo una fracción lipofílica.
- 30 11. Una composición de emulsión de la reivindicación 10 donde el diámetro de la gota promedio es alrededor de 500 nm o menos.
12. Una composición de emulsión de la reivindicación 10 donde el diámetro de la gota promedio es alrededor de 200 nm o menos.
- 35 13. Una composición de emulsión de la reivindicación 10 donde el diámetro de la gota promedio es aproximadamente 130 nm o menos.
14. Una bebida o alimento que comprende una composición en polvo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una emulsión de cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13.
- 40 15. Un proceso para la producción de una composición en polvo el cual comprende gotas de coenzima Q-10 y las cuales están dispersas en una matriz de un polisacárido modificado conteniendo una fracción lipofílica, el cual comprende:
- 45 a) proporcionar una solución acuosa de tal polisacárido modificado;
- b) añadir coenzima Q-10 a la solución del paso a);
- 50 c) emulsionar el producto del paso b) para obtener una emulsión del tamaño deseado de las gotas; y
- d) secar la emulsión del paso c) para obtener una composición en polvo.
16. El proceso de la reivindicación 14, que comprende
- 55 aa) proporcionar una solución acuosa de un polisacárido modificado que contiene una fracción lipofílica;
- bb) añadir Coenzima Q-10 en forma fundida a una solución acuosa de tal polisacárido modificado con mezclado para formar una emulsión cruda, preferentemente una pre-emulsión con un contenido de sólidos de alrededor de 30% a alrededor de 50%, más preferentemente de alrededor de 45%; donde las gotas de la emulsión tienen un diámetro promedio de 2000 nm o más pequeños;
- 60 cc) emulsionar la emulsión cruda además en un homogeneizador de alta presión a una temperatura de alrededor de 5°C a alrededor de 75°C y a una presión de alrededor de 600 bar a alrededor de 4000 bar; y
- 65 dd) secar por aspersion la emulsión.