



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 310 549**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 31/05</b> (2006.01)	<b>A61K 31/122</b> (2006.01)
<b>A61K 9/06</b> (2006.01)	<b>A61K 9/107</b> (2006.01)
<b>A61P 37/08</b> (2006.01)	<b>A61P 17/00</b> (2006.01)
<b>A61P 17/02</b> (2006.01)	<b>A61P 17/04</b> (2006.01)
<b>A61P 17/06</b> (2006.01)	<b>A61P 17/08</b> (2006.01)
<b>A61K 8/00</b> (2006.01)	<b>A61Q 17/00</b> (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01929996 .5**

96 Fecha de presentación : **09.05.2001**

97 Número de publicación de la solicitud: **1281398**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.02.2003**

54

Título: **Composiciones dérmicas que contienen coenzima Q como principio activo.**

30

Prioridad: **09.05.2000 JP 2000-135568**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.01.2009**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.01.2009**

73

Titular/es: **KANEKA CORPORATION**  
**2-4, Nakanoshima 3-chome**  
**Kita-ku, Osaka-shi, Osaka 530-8288, JP**

72

Inventor/es: **Fujii, Kenji;**  
**Kawabe, Taizo;**  
**Hosoe, Kazunori y**  
**Hidaka, Takayoshi**

74

Agente: **Urizar Anasagasti, Jesús María**

ES 2 310 549 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).

# ES 2 310 549 T3

## DESCRIPCIÓN

Composiciones dérmicas que contienen coenzima Q como principio activo.

### 5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a una composición para aplicación dérmica que contiene una coenzima Q como principio activo, en particular a una composición para el tratamiento de enfermedades cutáneas, a una composición cosmética, a una composición para el cuidado de la salud de la piel y a una composición de sales de baño.

### 10 **Técnica anterior**

Las coenzimas Q son factores fisiológicamente esenciales ampliamente distribuidos en los organismos vivos, desde las bacterias hasta los mamíferos, y aparecen como constituyentes del sistema de transporte electrónico mitocondrial en las células del organismo vivo. Las coenzimas Q funcionan como componentes portadores en el sistema de transporte electrónico repitiendo la oxidación y la reducción *in vivo*, y también se conocen coenzimas Q reducidas como antioxidantes. En muchos animales, incluidos los seres humanos, o en peces y aves, la coenzima Q<sub>10</sub>, que es una coenzima Q cuya cadena lateral comprende 10 repeticiones de una unidad, es predominante. Además, se sabe que aproximadamente del 40 al 90% de esta coenzima Q<sub>10</sub> aparece en forma reducida en los organismos vivos.

En lo que respecta a los usos prácticos de las coenzimas Q, la coenzima Q<sub>10</sub> oxidada, por ejemplo, se ha usado como fármaco para la insuficiencia cardiaca congestiva y, en otros campos distintos al campo farmacéutico, se ha usado ampliamente como un nutriente o complemento nutricional, como vitaminas. Sin embargo, todavía no se ha hecho uso práctico de la coenzima Q<sub>10</sub> reducida.

En la publicación japonesa denominada "Kohyo" Hei-09-501925, se da a conocer una preparación dérmica que contiene coenzima Q<sub>10</sub> oxidada (ubiquinona) o coenzima Q<sub>10</sub> reducida (ubiquinol) como una coenzima Q<sub>10</sub>. En este documento, sin embargo, se da a conocer sólo como uno de un gran número de ejemplos del principio activo. Con respecto al ubiquinol, en particular, no se da ningún ejemplo para el uso real del mismo. Se describe que tales preparaciones dérmicas que contienen coenzima Q<sub>10</sub> son eficaces frente a la dermatitis atópica. Sin embargo, el nombre de esa enfermedad, además, sólo aparece como un ejemplo de un gran número de enfermedades cutáneas. No hay ningún ejemplo relevante, por lo que se desconoce el efecto real.

En la publicación japonesa denominada "Kokai" Hei-10-109933, los inventores de la presente invención dan a conocer que el uso combinado de la coenzima Q<sub>10</sub> reducida y la coenzima Q<sub>10</sub> oxidada da como resultado una mejora en la absorbibilidad oral en comparación con el uso únicamente de la coenzima Q<sub>10</sub> oxidada. Sin embargo, se desconocía bastante el efecto de las coenzimas Q reducidas en la absorbibilidad con la administración mediante otras vías aparte de la vía oral o su eficacia en la dermatitis atópica.

Es un problema que las enfermedades cutáneas ejercen gran influencia en la vida de los pacientes no sólo física, sino también mentalmente. En particular, el número de pacientes que padecen la enfermedad cutánea de difícil cura dermatitis atópica, entre otras, es enorme y, además, el número de pacientes adultos con dermatitis atópica ha ido aumentando en los últimos años, produciendo graves problemas a la hora de afrontar su vida social.

Los esteroides se conocen generalmente como agentes terapéuticos para la dermatitis atópica. Sin embargo, su uso está restringido en no pocos casos debido a sus efectos secundarios significativos y a la posibilidad de que produzcan el fenómeno de rebrote. Por lo tanto, no son agentes suficientemente eficaces para lograr la recuperación completa de la dermatitis atópica. Además, en los casos en los que los esteroides son ineficaces, no hay, de hecho, fármacos terapéuticos disponibles. También constituye un problema social que haya víctimas de la medicina popular.

El tacrolimus, que es un inmunosupresor, se ha aprobado recientemente como un agente terapéutico para la dermatitis atópica. Sin embargo, su uso en niños todavía no se ha aprobado debido al gran temor de que produzca efectos secundarios; por tanto, no puede decirse que sea un agente seguro.

En tales circunstancias, se demanda seriamente la llegada de un agente terapéutico que pueda usarse de manera segura frente a la dermatitis atópica.

### **Sumario de la invención**

Es un objeto de la presente invención proporcionar una composición para aplicación dérmica que contiene coenzima Q, en particular coenzima Q<sub>10</sub>, como principio activo, y por tanto proporcionar un agente terapéutico seguro y altamente eficaz para enfermedades cutáneas, en particular para la dermatitis atópica.

Como resultado de las investigaciones realizadas por los presentes inventores para resolver los problemas mencionados anteriormente, se encontró que una combinación de coenzima Q<sub>10</sub> reducida y oxidada puede producir un efecto terapéutico excelente sobre la dermatitis atópica.



**Descripción detallada de la invención**

Los compuestos representados mediante la fórmula (1) anterior son coenzimas Q oxidadas, mientras que los compuestos representados mediante la fórmula (2) anterior son coenzimas Q reducidas.

El método de obtención de las coenzimas Q oxidadas y de las coenzimas Q reducidas no está particularmente restringido sino que las coenzimas Q pueden obtenerse de manera convencional, por ejemplo mediante síntesis, fermentación o extracción a partir de fuentes naturales. O también se puede emplear un método que comprende, por ejemplo, someter el producto obtenido de la manera anterior a cromatografía y concentrar la fracción de coenzima Q oxidada o la fracción de coenzima Q reducida en un eluato. La forma oxidada de la coenzima Q puede obtenerse mediante un método conocido en la técnica. La forma reducida de la coenzima Q puede obtenerse añadiendo un agente reductor convencional, tal como borohidruro de sodio o ditionito de sodio (hidrosulfito de sodio), según sea necesario, a la coenzima Q anterior y reduciendo la forma oxidada de la coenzima Q contenida en la coenzima Q anterior a la forma reducida de la coenzima Q de una manera convencional, seguido por concentración mediante cromatografía. También es posible obtener la forma reducida de la coenzima Q tratando una coenzima Q altamente pura existente con un agente reductor de este tipo, tal como se mencionó anteriormente.

El método de obtención de la composición de la presente invención no está particularmente restringido, sino que la composición puede obtenerse, por ejemplo, disolviendo la forma reducida de la coenzima Q obtenida de la manera anterior y la forma oxidada de la coenzima Q, que está comercialmente disponible u obtenida mediante un método conocido en la técnica, tanto en mezcla como individualmente, en una base apropiada. Alternativamente, la mezcla de coenzima Q reducida y coenzima Q oxidada tal como se obtiene en el procedimiento mencionado anteriormente para la producción de coenzima Q puede disolverse como tal en una base. La base puede seleccionarse según la necesidad de entre las usadas convencionalmente en preparaciones farmacéuticas, cosméticos y similares dentro de los límites en los que no se reducirán los efectos de la presente invención.

En la composición de la presente invención, la proporción total de la coenzima Q oxidada y la coenzima Q reducida con relación a toda la cantidad de la composición (proporción de la coenzima Q oxidada con relación a toda la composición cuando la coenzima Q oxidada sola está contenida en ella, o la proporción de la coenzima Q reducida con relación a toda la composición cuando la coenzima Q reducida sola está contenida en ella) es del 0,01 al 99% en peso, preferiblemente del 0,1 al 95% en peso, más preferiblemente del 0,5 al 50% en peso, todavía más preferiblemente del 1 al 30% en peso.

Desde el punto de vista de la absorbibilidad percutánea, la proporción de la coenzima Q reducida con relación a la cantidad total de la coenzima Q oxidada y la coenzima Q reducida no es inferior al 20% en peso, preferiblemente no es inferior al 40% en peso. Además, la proporción de la coenzima Q reducida con relación a la cantidad total de la coenzima Q oxidada y la coenzima Q reducida es preferiblemente de no más del 95% en peso.

La coenzima Q oxidada y la coenzima Q reducida que pueden usarse en la práctica de la presente invención tienen una cadena lateral en la que, tal como se muestra mediante las fórmulas (1) y (2) anteriores, el número (n en cada fórmula) de repeticiones de la unidad de repetición es de 1 a 12. Entre ellas, se prefieren particularmente aquéllas en las que el número de repeticiones de la unidad de repetición es 10, concretamente la coenzima Q<sub>10</sub> oxidada y la coenzima Q<sub>10</sub> reducida.

La composición anterior para aplicación dérmica, la composición terapéutica para enfermedades cutáneas, la composición cosmética, la composición para el cuidado de la salud de la piel y la composición de sales de baño pueden destinarse para la aplicación a seres humanos o para la aplicación a mascotas, animales domésticos y/o aves, en particular perros y/o gatos.

La forma farmacéutica de la composición dérmica de la presente invención no está particularmente restringida, sino que incluye, entre otras, formas farmacéuticas de tipo crema, de tipo pasta, de tipo gelatina, de tipo gel, de tipo emulsión o líquidas, preparadas disolviendo o dispersando juntos el/los agente(s) anterior(es) en bases apropiadas (pomadas, linimentos, lociones, aerosoles, etc.), formas farmacéuticas preparadas extendiendo una disolución o dispersión del/de los agente(s) anterior(es) en una base sobre elementos de soporte (emplastos, etc.) y formas farmacéuticas preparadas extendiendo una disolución o dispersión del/de los agente(s) anterior(es) en una composición adhesiva sensible a la presión sobre elementos de soporte (escayolas, esparadrapos, etc.).

La composición dérmica de la presente invención puede usarse como una composición terapéutica para enfermedades cutáneas. Las enfermedades cutáneas que pueden tratarse con la composición incluyen, pero no se limitan a, dermatitis atópica, úlcera de decúbito, heridas, quemaduras, psoriasis, erupciones, dermatitis de contacto, dermatitis seborreica, liquen simple crónico de Vidal, eccema numular, eccema de las amas de casa, dermatitis solar, prurito cutáneo, prurigo de Devergie, erupción por fármacos, liquen plano, pitiriasis rubra pilaris, pitiriasis rosada de Gibert, eritema, eritrodermia, heridas, pie de atleta y úlcera cutánea, entre otras.

En el uso de la composición dérmica de la presente invención como una composición terapéutica para enfermedades cutáneas, la composición puede contener además una sustancia que muestra actividad antioxidante, por ejemplo superóxido dismutasa, catalasa, glutatión peroxidasa, vitamina E, vitamina C, glutatión, glutatión reductasa, un ácido graso insaturado polivalente o similares. También puede contener un componente de activación de la piel, por ejem-

## ES 2 310 549 T3

pló colágeno, ácido hialurónico, mutina, una ceramida, escualeno, escualano o similares, o un promotor de absorción percutánea.

5 Puede contener además un componente terapéutico para enfermedades cutáneas además de la coenzima Q oxidada y la coenzima Q reducida. Como tal componente, pueden mencionarse los fármacos que se usan generalmente en el campo del tratamiento dermatológico, por ejemplo agentes antiinflamatorios, inmunosupresores, sustancias antibacterianas, agentes antifúngicos y desinfectantes y, además, tales sustancias antioxidantes o componentes de activación de la piel tal como se mencionó anteriormente.

10 Cuando la composición terapéutica para enfermedades cutáneas según la invención está destinada para su uso en el tratamiento de la dermatitis atópica, preferiblemente contiene además un agente terapéutico para la dermatitis atópica además de la coenzima Q oxidada y la coenzima Q reducida. Tal agente terapéutico para la dermatitis atópica puede ser cualquiera de los usados generalmente en el tratamiento de la dermatitis atópica, incluyendo esteroides, más específicamente valerato - acetato de prednisolona, amcinónida, valerato de diflucortolona, valerato de dexametasona, propionato de clobetasol, diacetato de diflorasona, propionato de dexametasona, dipropionato de betametasona, difluprednato, fluocinónida, halcinónida, budesónida, butirato - propionato de hidrocortisona, valerato de betametasona, dipropionato de beclometasona, acetónido de fluocinolona, acetónido de triamcinolona, pivalato de flumetasona, butirato de hidrocortisona, butirato de clobetasona, dipropionato de aclometasona, dexametasona, acetato de metilprednisolona, prednisolona y acetato de hidrocortisona, y otros fármacos aparte de los esteroides, por ejemplo 20 tacrolimus y antihistamínicos.

La composición dérmica de la presente invención puede usarse como una composición cosmética o una composición para el cuidado de la salud de la piel. Usos específicos incluyen, pero no se limitan a, limpiadores, cremas oculares, sombras de ojos, cremas, lociones lechosas, lociones cutáneas, perfumes, polvos faciales, aceites cosméticos, perfumes en pasta, polvos, mascarillas, cremas de afeitado, lociones de afeitado, aceites de bronceado, aceites antibronceado, lociones de bronceado, lociones antibronceado, cremas de uñas, esmaltes de uñas, cosméticos para el baño, colorete, máscara, barra de labios, cremas de labios, perfiladores de ojos, desodorantes, aguas de colonia, etc.

En este caso, la composición anterior pueden contener uno o más de estos componentes auxiliares cosméticos usados hasta ahora en las composiciones para el cuidado de la salud de la piel o cosméticas convencionales, por ejemplo 30 conservantes, bactericidas, perfumes, agentes antiespumantes, colorantes, pigmentos de coloración, espesantes, tensioactivos, emulsionantes, agentes de ablandamiento, agentes de humidificación y/o humectantes, grasas, aceites, ceras y además, derivados de silicona, alcoholes, polioles, polímeros, estabilizadores de espuma, electrolitos, disolventes orgánicos y otros componentes.

35 La composición dérmica de la presente invención puede usarse también como una composición de sales de baño o similar. La composición de sales de baño o similar así denominada en el presente documento significa una composición que va a disolverse en agua fría o caliente para el uso de la misma en el momento del baño. La composición de sales de baño o similar de la presente invención puede comprender aditivos y otros componentes convencionalmente usados en preparaciones de sales de baño.

### Breve descripción de los dibujos

45 La figura 1 es una representación gráfica de la relación entre la concentración de la coenzima  $Q_{10}$  en la piel y el contenido de coenzima  $Q_{10}$  reducida en la muestra. El eje vertical indica la concentración total de coenzima  $Q_{10}$  en la piel, y el eje horizontal indica el contenido de coenzima  $Q_{10}$  reducida en la coenzima  $Q_{10}$  en la muestra aplicada. Cada barra representa la media  $\pm$  desviación estándar ( $n = 4$  ó  $5$ ).

### Mejores modos para llevar a cabo la invención

50 Los siguientes ejemplos y ejemplos de preparación ilustran la presente invención con más detalle.

#### Ejemplo 1

##### 55 (1) Preparación de la muestra de prueba 1

Se fundió la coenzima  $Q_{10}$  reducida (0,1 g; que contiene aproximadamente el 5% de coenzima  $Q_{10}$  oxidada) en un baño de agua a 50°C. A ella se añadió polietilenglicol 1500 (PEG 1500) fundido de la misma manera para preparar una cantidad total de 10 ml. Esto se preparó de forma homogénea fundiendo y mezclando a 50°C y después se dejó 60 solidificar a temperatura ambiente dando una composición de tipo pomada.

##### (2) Preparación de la muestra comparativa 1

65 Se fundió la coenzima  $Q_{10}$  oxidada (0,1 g) en un baño de agua a 50°C. A ella se añadió PEG 1500 para preparar una cantidad total de 10 ml. Esto se preparó de forma homogénea fundiendo y mezclando a 50°C y después se dejó solidificar a temperatura ambiente dando una composición de tipo pomada.

## ES 2 310 549 T3

### (3) Prueba de absorción percutánea

Se usaron la muestra de prueba 1 y la muestra comparativa 1 como sustancias de prueba. Se llevó a cabo la prueba usando ratas sin pelo macho (que pesaban de 250 a 300 g) alimentadas en condiciones de buena alimentación. Se aplicó una porción de 0,1 g de la muestra de prueba 1, la muestra comparativa 1 o PEG 1500 como control a un área de 3 cm cuadrados en el lomo de cada rata sin pelo ligeramente anestesiada con éter. Tres horas, 8 horas o 24 horas tras la aplicación, se sacrificó la rata, se lavó meticulosamente el área de aplicación y se tomó una muestra de piel. Se homogeneizó la muestra de piel y se extrajo con propanol, se concentró el extracto usando una columna de fase sólida y se determinó la cantidad de coenzima Q<sub>10</sub> en la piel mediante cromatografía líquida de alta resolución. En la tabla 1 se muestra la cantidad total de coenzima Q<sub>10</sub> en cada muestra de piel. El valor numérico muestra el valor medio ± desviación estándar.

TABLA 1

	Concentración en la piel de coenzima Q <sub>10</sub>		
	(µg/g)		
	3 h	8 h	24 h
Control (PEG 1500)	1,51 ± 0,38	1,35 ± 0,39	1,62 ± 0,50
Coenzima Q <sub>10</sub> oxidada	8,32 ± 1,35 (100)	7,87 ± 1,75 (100)	7,63 ± 2,69 (100)
Coenzima Q <sub>10</sub> reducida <sup>#1</sup>	13,72 ± 0,70 (165 <sup>***</sup> )	17,96 ± 4,85 (228 <sup>*</sup> )	15,68 ± 3,95 (206 <sup>*</sup> )

Media ± DE, n = 3 a 8.

\*: p < 0,05, \*\*\*: p < 0,001, en la prueba de la t de Student de una cola.

#1: que contiene aproximadamente el 5% de coenzima Q<sub>10</sub> oxidada.

Tal como se mostró anteriormente, se reveló que la coenzima Q<sub>10</sub> que contiene el 95% de coenzima Q<sub>10</sub> reducida es muy eficaz en el aumento de la cantidad de coenzima Q<sub>10</sub> en la piel en comparación con el 100% de coenzima Q<sub>10</sub> oxidada.

Se homogeneizó cada una de las muestras de piel mencionadas anteriormente y se extrajo con hexano, se evaporó el extracto hasta la sequedad y se disolvió en etanol y se determinó la proporción de coenzima Q<sub>10</sub> reducida en la piel mediante cromatografía líquida de alta resolución con un detector electroquímico. En la tabla 2 se muestran las cantidades de coenzima Q<sub>10</sub> reducida en la piel así encontradas. Cada valor numérico significa la media ± desviación estándar.

(Tabla pasa a página siguiente)

## ES 2 310 549 T3

TABLA 2

	Concentración en la piel de coenzima Q <sub>10</sub> reducida (µg/g)		
	3 h	8 h	24 h
Control (PEG 1500)	1,11 ± 0,26	0,84 ± 0,23	1,13 ± 0,39
Coenzima Q <sub>10</sub> oxidada	3,02 ± 1,22 (100)	4,99 ± 2,12 (100)	5,44 ± 2,36 (100)
Coenzima Q <sub>10</sub> reducida #1	12,55 ± 0,51 (414 <sup>***</sup> )	15,84 ± 4,56 (317 <sup>**</sup> )	12,99 ± 4,81 (239 <sup>*</sup> )

Media ± DE, n = 3 a 8.

\*: p < 0,05, \*\*: p < 0,01, \*\*\*: p < 0,001, en la prueba de la t de Student de una cola.

#1: que contiene aproximadamente el 5% de coenzima Q<sub>10</sub> oxidada.

Tal como se mostró anteriormente, se reveló que la coenzima Q<sub>10</sub> que contiene el 95% de coenzima Q<sub>10</sub> reducida es muy eficaz en el aumento de la cantidad de coenzima Q<sub>10</sub> reducida en la piel en comparación con el 100% de coenzima Q<sub>10</sub> oxidada. Aunque la cantidad de coenzima Q<sub>10</sub> reducida en la piel se aumenta gradualmente mediante la reducción de la coenzima Q<sub>10</sub> oxidada en la piel tratada, la tasa de la misma es no es muy rápida. Incluso tras 24 horas tras la aplicación de la coenzima Q<sub>10</sub> oxidada, la cantidad de coenzima Q<sub>10</sub> reducida en la piel sólo es la mitad o inferior en comparación con el nivel 3 horas tras aplicación de la coenzima Q<sub>10</sub> reducida.

### Ejemplo 2

#### (1) Preparación de la muestra de prueba 2

Se preparó la muestra de la misma manera que se describió anteriormente en el ejemplo 1 para la muestra de prueba 1 excepto en que se usó una mezcla de coenzima Q<sub>10</sub> oxidada y coenzima Q<sub>10</sub> reducida en una razón de mezclado de 80:20 en peso.

#### (2) Preparación de la muestra de prueba 3

Se preparó la muestra de la misma manera que se describió anteriormente en el ejemplo 1 para la muestra de prueba 1 excepto en que se usó una mezcla de coenzima Q<sub>10</sub> oxidada y coenzima Q<sub>10</sub> reducida en una razón de mezclado de 60:40 en peso.

#### (3) Preparación de la muestra de prueba 4

Se preparó la muestra de la misma manera que se describió anteriormente en el ejemplo 1 para la muestra de prueba 1 excepto en que se usó una mezcla de coenzima Q<sub>10</sub> oxidada y coenzima Q<sub>10</sub> reducida en una razón de mezclado de 40:60 en peso.

#### (4) Preparación de la muestra de prueba 5

Se preparó la muestra de la misma manera que se describió anteriormente en el ejemplo 1 para la muestra de prueba 1 excepto en que se usó una mezcla de coenzima Q<sub>10</sub> oxidada y coenzima Q<sub>10</sub> reducida en una razón de mezclado de 20:80 en peso.

#### (5) Prueba de absorción percutánea

Se llevó a cabo la prueba de la misma manera que en el ejemplo 1 usando las muestras de prueba 2, 3, 4 y 5 así como la muestra comparativa 1 como muestras de prueba.

## ES 2 310 549 T3

Los resultados de la prueba se muestran en la figura 1. En la figura 1, el eje vertical indica la cantidad total de coenzima Q<sub>10</sub> y la cantidad de coenzima Q<sub>10</sub> reducida en la piel a las 3 horas tras la aplicación, y el eje horizontal indica el contenido (% en peso) de coenzima Q<sub>10</sub> reducida con relación a la cantidad total de coenzima Q<sub>10</sub> en la muestra aplicada. Cada barra indica el valor medio.

Como resulta evidente a partir de la figura 1, la composición en la que la proporción de coenzima Q<sub>10</sub> reducida era del 20% en peso dio una concentración significativamente aumentada de coenzima Q<sub>10</sub> reducida en la piel en comparación con la composición que comprendía la coenzima Q<sub>10</sub> oxidada sola. Además, con la composición que contenía la coenzima Q<sub>10</sub> reducida en una proporción del 40% en peso, se observó una concentración todavía superior en comparación con la composición que contenía la coenzima Q<sub>10</sub> reducida en una proporción del 20% en peso. A partir de estos resultados, se reveló que cuando contiene no menos del 20% en peso de la coenzima Q<sub>10</sub> reducida, la composición de la presente invención puede aumentar sin duda la cantidad de coenzima Q<sub>10</sub> reducida en la piel en comparación con la composición que contiene coenzima Q<sub>10</sub> oxidada sola o la composición que contiene menos del 20% en peso de coenzima Q<sub>10</sub> reducida con relación a la cantidad total de coenzima Q<sub>10</sub>.

### Ejemplo 3

#### *Efecto terapéutico en ratones modelo de dermatitis atópica (ratones NC) - 1*

Se usó el método de Hirasawa *et al.* (Oyo Yakuri (Applied Pharmacology), Vol. 59, nº 6, págs. 123-134, 2000) para la evaluación. Se evaluaron pomadas que contenían coenzima Q<sub>10</sub> oxidada y pomadas que contenían coenzima Q<sub>10</sub> reducida (que contenían un 5% de coenzima Q<sub>10</sub> oxidada en la coenzima Q<sub>10</sub>) para determinar el efecto terapéutico en ratones modelo de dermatitis atópica (ratones NC). Se indujo la dermatitis en cada grupo de 7 ratones NC mediante sensibilización (una vez a la semana) usando un hapteno. Con motivo de la tercera sensibilización, se comenzó el tratamiento con cada compuesto de prueba. Se aplicó la pomada que contenía coenzima Q<sub>10</sub> (1%) a una dosis de 0,1 g cada día, mientras que se aplicó pomada de prednisolona como control positivo una vez un día sí, otro no. En el grupo en el que se usaron la pomada de prednisolona y la pomada de coenzima Q<sub>10</sub> de manera combinada, las pomadas se aplicaron alternativamente. Se evaluó el efecto terapéutico en una escala de puntuación de 0 a 3 (0: sin síntomas, 1: leve, 2: medio, 3: grave) para los 5 elementos: 1 - prurito, 2 - rubefacción, sangrado, 3 - edema, 4 - abrasión, deficiencia tisular, 5 - formación de costra, sequedad. En la tabla 3 se muestran las diferencias entre las puntuaciones de dermatitis al comienzo de la prueba y las del día 15 tras el comienzo de la aplicación. Cada dato indica la media ± desviación estándar.

TABLA 3

Grupo de prueba	Aumento en la puntuación de dermatitis
Grupo control	4,4 ± 1,18 (100)
Pomada de coenzima Q <sub>10</sub> oxidada al 1%	3,3 ± 2,14 (75)
Pomada de coenzima Q <sub>10</sub> reducida al 1% *	3,1 ± 2,04 (70)
Pomada de prednisolona (P)	2,1 ± 1,35 (48)
Pomada de prednisolona (P)	2,1 ± 1,35 (100)
P + pomada de coenzima Q <sub>10</sub> oxidada al 1%	1,1 ± 1,07 (52)
P + pomada de coenzima Q <sub>10</sub> reducida al 1%*	-1,3 ± 1,98 (-)

Media ± DE, n = 7

\* La coenzima Q<sub>10</sub> total contenía aproximadamente el 5% de coenzima Q<sub>10</sub> oxidada.

Un valor de puntuación mayor indica un nivel superior de empeoramiento de la dermatitis durante las pruebas. En los grupos de pomada de coenzima Q<sub>10</sub> reducida y oxidada, las pomadas mostraron un evidente efecto de prevención del empeoramiento, como en la pomada de prednisolona como control positivo, en comparación con el grupo control. En el grupo de uso combinado con prednisolona se mostró un efecto terapéutico más poderoso en comparación con el

## ES 2 310 549 T3

grupo de uso único de prednisolona, y la pomada de coenzima Q<sub>10</sub> reducida, en particular, dio una puntuación inferior a la puntuación al comienzo de las pruebas, lo que indica su capacidad de curación de la dermatitis. Hasta ahora se desconocía bastante en la técnica que las pomadas que contienen una coenzima Q como su principio activo principal normalmente son eficaces frente a la dermatitis atópica de la forma mencionada anteriormente. Además, nunca se había previsto que cuando se usa de manera combinada con un esteroide, una coenzima Q puede mostrar un efecto más potente de este tipo.

### Ejemplo 4

#### 10 *Efecto terapéutico en ratones modelo de dermatitis atópica (ratones NC) - 2*

Se examinó el efecto del uso único de una pomada de coenzima Q<sub>10</sub> de concentración alta (10%) y el efecto del uso combinado de pomada Protopic (preparación de tacrolimus), un agente terapéutico para la dermatitis atópica y una pomada de coenzima Q<sub>10</sub> de concentración baja (1%) llevando a cabo la misma prueba que en el ejemplo 3. En el grupo de evaluación de uso único, se aplicó la pomada de prueba cada día y, en el grupo de evaluación de uso combinado, se aplicó la pomada Protopic a una dosis de 0,1 g una vez a la semana y 0,1 g de la pomada de coenzima Q<sub>10</sub> de concentración baja en los 6 días restantes por semana. En un grupo control, se aplicó la pomada Protopic únicamente 6 veces a la semana. En un grupo control positivo, se aplicó una pomada de prednisolona día si, día no. En la tabla 4 se muestran los resultados obtenidos en el 15º día tras el comienzo de la aplicación. Cada valor indica la media ± desviación estándar.

TABLA 4

Grupo de prueba	Aumento en la puntuación de dermatitis
Grupo control	4,1 ± 0,90 (100)
Pomada de coenzima Q <sub>10</sub> oxidada al 10%	4,0 ± 1,53 (98)
Pomada de coenzima Q <sub>10</sub> reducida al 10%*	2,9 ± 1,21 (71)
Pomada de prednisolona (P)	2,7 ± 2,14 (66)
Pomada Protopic (P)	5,4 ± 1,90 (100)
P + pomada de coenzima Q <sub>10</sub> oxidada al 10%	3,7 ± 1,80 (69)
P + pomada de coenzima Q <sub>10</sub> reducida al 10%*	3,0 ± 1,73 (56)

Media ± DE, n = 7

\* La coenzima Q<sub>10</sub> total contenía aproximadamente el 5% de coenzima Q<sub>10</sub> oxidada.

La pomada de coenzima Q<sub>10</sub> reducida de concentración alta era aproximadamente comparable en efecto terapéutico a la pomada de prednisolona como control positivo, lo que indica que puede mostrar un efecto terapéutico potente aún cuando se usa únicamente. Por otro lado, la pomada Protopic en el grupo de uso único no mostró eficacia debido probablemente al pequeño número de aplicaciones. Sin embargo, cuando se usó la pomada Protopic en combinación con la pomada de coenzima Q<sub>10</sub> de concentración baja, se demostró un efecto sinérgico definido y se suprimió el empeoramiento. Que las pomadas de coenzima Q<sub>10</sub> usadas de manera combinada con tacrolimus también mostrarán un efecto sinérgico como en el uso combinado con la preparación de esteroides indica que el efecto sinérgico de la pomada de coenzima Q<sub>10</sub> sobre la dermatitis atópica no es específico para la preparación de esteroides.

### Ejemplo 5

#### *Prueba de curación de herida por incisión en ratas*

Se cortó el pelo de ratas SD (macho, 12 semanas de edad) y se dividieron en grupos de 10 animales para hacer que los pesos corporales medios de los grupos fueran aproximadamente los mismos, y se sometieron a prueba. Se practicó a cada animal una herida por incisión a lo largo de la línea media en anestesia con dietil éter. Se grapó la herida por

## ES 2 310 549 T3

incisión en tres sitios usando grapas de Michel y se aplicó una pomada de coenzima Q<sub>10</sub> oxidada al 1% o una pomada de coenzima Q<sub>10</sub> reducida al 1% a una dosis de 0,2 g/día durante 4 días. Se usaron dos grupos control, concretamente un grupo sin tratar y un grupo con base de pomada tratados con la misma dosis de la base de pomada. Tres días tras la incisión, se eliminaron las grapas de Michel y, cuatro días tras la incisión, se sacrificó cada animal mediante anestesia en exceso con dietil éter, se cortó la piel alrededor de la incisión y se prepararon cortes de piel. Se midieron los cortes de piel para determinar la tensión en un modulómetro.

Como resultado, se observó que la coenzima Q<sub>10</sub> oxidada y la coenzima Q<sub>10</sub> reducida tienen un efecto de estimulación de la reparación de la piel.

### Ejemplo 6

#### *Evaluación de la estabilidad de la oxidación de la coenzima Q<sub>10</sub> reducida en pomada*

Se evaluaron pomadas que contenían coenzima Q<sub>10</sub> reducida para determinar la estabilidad de la oxidación. Las bases de pomada usadas fueron PEG 1500, una pomada hidrófila, una pomada absorbente y una pomada sencilla. La PEG 1500 usada era un producto de Wako Pure Chemical Industries y la pomada hidrófila, la pomada absorbente y la pomada sencilla usadas eran respectivamente los productos según la Farmacopea Japonesa. Usando la coenzima Q<sub>10</sub> reducida y las bases respectivas, se prepararon pomadas de la misma manera que en el ejemplo 1. Se almacenaron las pomadas de coenzima Q<sub>10</sub> reducida así preparadas a 23°C durante 2 semanas o bien al aire o bien en un recipiente purgado con nitrógeno, y se determinó la proporción de la forma reducida de la coenzima Q<sub>10</sub> en cada pomada mediante HPLC. En la tabla 5 se muestran los resultados así obtenidos.

TABLA 5

Base	Concentración (%) <sup>*1</sup>	Proporción de coenzima Q <sub>10</sub> reducida (%) <sup>*2</sup>		
		4°C al aire	23°C al aire	23°C en nitrógeno
PEG 1500	1	87,5	56,4	62,3
PEG 1500	10	92,5	94,4	93,6
Pomada hidrófila	1	-	75,1	79,3
Pomada absorbente	1	-	29,8	5,3
Pomada sencilla	1	-	83,9	83,6

Media, n = 2

\*1) Concentración de coenzima Q<sub>10</sub> en la pomada

\*2) Proporción de coenzima Q<sub>10</sub> reducida en la coenzima Q<sub>10</sub> total en la pomada tras 2 semanas de almacenamiento en las condiciones respectivas.

- No sometido a ensayo.

En las pomadas de coenzima Q<sub>10</sub> reducida preparadas usando pomada sencilla y pomada hidrófila, respectivamente, como bases, aproximadamente el 80% de la coenzima Q<sub>10</sub> conservó la forma reducida tras las 2 semanas de almacenamiento mientras que, en las pomadas a base de PEG 1500 y a base de pomada absorbente, sólo se conservó el 60% y 30%, respectivamente, de la forma reducida. En lo que respecta a la estabilidad de la oxidación de la coenzima Q<sub>10</sub> reducida en las pomadas, la sustitución de la atmósfera del recipiente de almacenamiento con nitrógeno no mostró efecto protector. Cuando se almacenó la pomada a base de PEG 1500 a 4°C en un refrigerador, se garantizó la estabilidad enzimática durante 2 semanas. La evaluación de la dependencia de la concentración de la coenzima Q<sub>10</sub> reducida en la pomada reveló que la pomada al 10% es superior en estabilidad que la preparación al 1%, concretamente cuanto mayor es la concentración, más estable es la preparación.

## ES 2 310 549 T3

### Ejemplo de preparación 1

Se preparó una pomada hidrófila que contenía coenzima Q<sub>10</sub> mediante un método convencional según la siguiente formulación.

5

Pomada hidrófila	99,000% en peso
10 Coenzima Q <sub>10</sub>	1,000% en peso

### Ejemplo de preparación 2

15 Se preparó una crema W/O que contenía coenzima Q<sub>10</sub> mediante un método convencional según la siguiente formulación.

20 Éster de ácido graso de glicerol y sorbitano	6,000% en peso
Cera microcristalina	1,000% en peso
25 Aceite de oliva	3,000% en peso
Parafina líquida	19,000% en peso
30 Estearato de magnesio	1,000% en peso
Propilenglicol	3,700% en peso
Sulfato de magnesio (MgSO <sub>4</sub> ·7H <sub>2</sub> O)	0,700% en peso
35 Coenzima Q <sub>10</sub>	1,000% en peso
Sal deshidratada hasta constituir	100,000% en peso

### 40 Ejemplo de preparación 3

Se preparó una emulsión W/O que contenía coenzima Q<sub>10</sub> mediante un método convencional según la siguiente formulación.

45

Éster de ácido graso de polioxietilenglicerol y sorbitano	de 3,600% en peso
50 Éster de ácido graso de polioxietileno	1,400% en peso
Alcohol cetearílico	2,000% en peso
55 Aceite mineral, GP 9	20,000% en peso
Mezcla de parabeno	q.v.
Sulfato de magnesio (MgSO <sub>4</sub> ·7H <sub>2</sub> O)	0,700% en peso
60 Coenzima Q <sub>10</sub>	1,000% en peso
Cloruro de calcio (CaCl <sub>2</sub> )	0,85% en peso
Sal deshidratada hasta constituir	100,000% en peso

65

## ES 2 310 549 T3

### Ejemplo de preparación 4

Se preparó una loción W/O que contenía coenzima Q<sub>10</sub> mediante un método convencional según la siguiente formulación.

5	Éster de ácido graso de glicerol y sorbitano	1,300% en peso
	Éster de ácido graso de polioxietileno	3,700% en peso
10	Aceite neutro	6,000% en peso
	Parafina líquida, GP 9	14,000% en peso
	Propilenglicol	3,800% en peso
15	Sulfato de magnesio (MgSO <sub>4</sub> ·7H <sub>2</sub> O)	0,700% en peso
	Ácido ribónico	1,500% en peso
20	Coenzima Q <sub>10</sub>	1,000% en peso
	Agua desalada hasta constituir	100,000% en peso

### Aplicabilidad industrial

25 La composición de la presente invención, que tiene la constitución anterior, es excelente en la absorción percutánea de la coenzima Q<sub>10</sub> y es altamente eficaz en el tratamiento de enfermedades cutáneas, tales como dermatitis atópica, y en el cuidado de la salud de la piel.

30

35

40

45

50

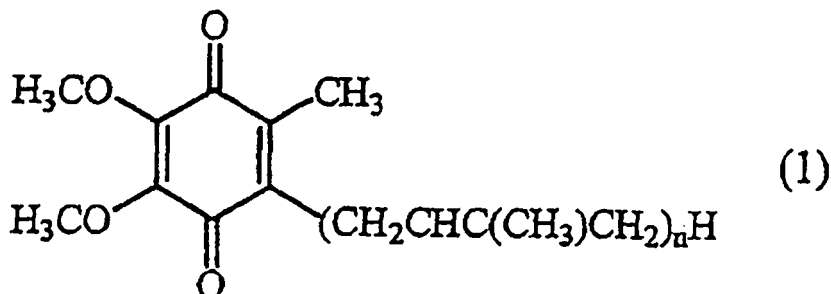
55

60

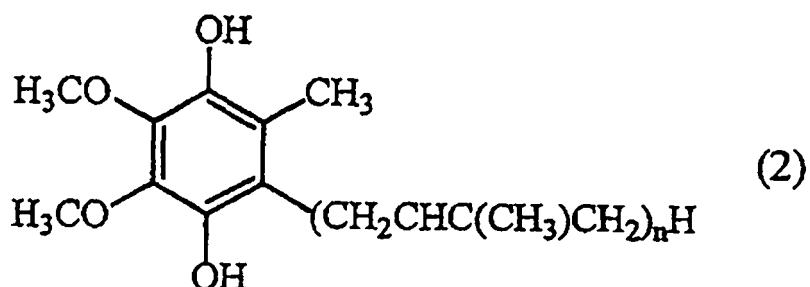
65

## REIVINDICACIONES

1. Composición para aplicación dérmica que comprende, como principio activo, tanto una coenzima Q oxidada representada mediante la fórmula (1):



20 en la que n representa un número entero de 1 a 12, como una coenzima Q reducida representada mediante la fórmula (2):



35 en la que n representa un número entero de 1 a 12, en la que

el contenido total de la coenzima Q oxidada y la coenzima Q reducida es del 0,01 al 99% en peso con relación a toda la cantidad de la composición, y la proporción de la coenzima Q reducida con relación a la cantidad total de la coenzima Q oxidada representada mediante la fórmula (1) y la coenzima Q reducida representada mediante la fórmula (2) no es inferior al 20% en peso.

2. Composición para aplicación dérmica según la reivindicación 1, en la que la proporción de la coenzima Q reducida con relación a la cantidad total de la coenzima Q oxidada representada mediante la fórmula (1) y la coenzima Q reducida representada mediante la fórmula (2) no es inferior al 40% en peso.

3. Composición para aplicación dérmica según la reivindicación 1 ó 2, en la que la proporción de la coenzima Q reducida con relación a la cantidad total de la coenzima Q oxidada representada mediante la fórmula (1) y la coenzima Q reducida representada mediante la fórmula (2) no es superior al 95% en peso.

4. Composición para aplicación dérmica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la coenzima Q oxidada representada mediante la fórmula general (1) es la coenzima Q<sub>10</sub> oxidada y la coenzima Q reducida representada mediante la fórmula general (2) es la coenzima Q<sub>10</sub> reducida.

5. Composición para aplicación dérmica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que va a aplicarse a un ser humano.

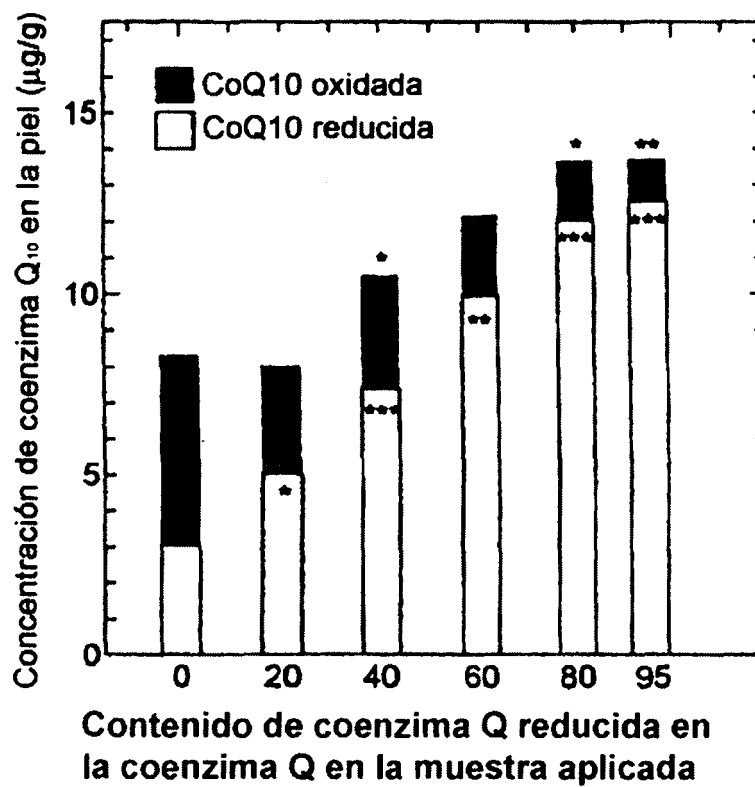
6. Composición para aplicación dérmica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que va a aplicarse a mascotas, a un animal doméstico y/o a un ave.

7. Composición para aplicación dérmica según la reivindicación 6, que va a aplicarse a un perro y/o a un gato.

8. Composición terapéutica para enfermedades cutáneas que comprende la composición para aplicación dérmica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

9. Composición terapéutica para enfermedades cutáneas según la reivindicación 8, que comprende además un componente terapéutico para enfermedades cutáneas aparte de la coenzima Q oxidada representada mediante la fórmula (1) y aparte de la coenzima Q reducida representada mediante la fórmula (2).

Fig. 1



\* :  $p < 0, 05$ 、 \*\* :  $p < 0, 01$ 、 \*\*\* :  $p < 0, 001$ 、  
 en la prueba de la t de Student de una cola