



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1620413 B

(45) 授权公告日 2012.02.08

- (21) 申请号 03802446.2
(22) 申请日 2003.01.20
(30) 优先权数据
9737/2002 2002.01.18 JP
296802/2002 2002.10.09 JP
(85) PCT申请进入国家阶段日
2004.07.19
(86) PCT申请的申请数据
PCT/JP2003/000394 2003.01.20
(87) PCT申请的公布数据
W02003/062182 JA 2003.07.31
(73) 专利权人 钟渊化学工业株式会社
地址 日本大阪府大阪市
(72) 发明人 上田恭义 植田尚宏 大野直生
北村志郎 藤井健志 细江和典
(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所
11105
代理人 张平元 赵仁临
(51) Int. Cl.
C07C 41/46 (2006.01)
C07C 43/23 (2006.01)
A23L 1/30 (2006.01)
A23D 9/00 (2006.01)
A61K 31/122 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61K 47/14 (2006.01)
A61K 47/22 (2006.01)
A61K 47/24 (2006.01)
A61K 47/44 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
(56) 对比文件
WO 01/52822 A1, 2001.07.26, 全文.
US 2002/0001660 A1, 权利要求.
审查员 白帆

权利要求书 4 页 说明书 19 页

(54) 发明名称

还原型辅酶 Q₁₀ 的稳定方法和组合物

(57) 摘要

本发明提供稳定可以用作食品、营养功能食品、特定保健用食品、营养辅助剂、营养剂、动物药物、饮料、饲料、化妆品、医药品、治疗药物、预防药物等的还原型辅酶 Q₁₀ 的方法以及组合物。制成含有还原型辅酶 Q₁₀、油脂（其中橄榄油除外）和 / 或多元醇、实质上不阻碍还原型辅酶 Q₁₀ 的稳定化的组合物。另外，还制成含有还原型辅酶 Q₁₀、聚甘油脂肪酸酯与油脂和 / 或多元醇的组合物。

1. 还原型辅酶 Q_{10} 的稳定方法,其特征在于,将还原型辅酶 Q_{10} 与作为主成分的除橄榄油以外的油脂和 / 或多元醇混合制成组合物,以防止还原型辅酶 Q_{10} 氧化,其中该组合物即使不含还原剂,也不实质上阻碍还原型辅酶 Q_{10} 的稳定化,其中还原型辅酶 Q_{10} 是外部添加的还原型辅酶 Q_{10} ,且

其中组合物中还含有吐温和 / 或司盘时,其含量以除去辅酶 Q_{10} 的体系为基准是 30 重量%或 30 重量%以下。

2. 权利要求 1 所述的方法,其中油脂是椰子油、棕榈油、棕榈仁油、亚麻籽油、山茶油、糙米胚芽油、鳄梨油、菜籽油、米糠油、花生油、玉米油、小麦胚芽油、大豆油、紫苏籽油、棉籽油、向日葵籽油、木棉籽油、夜来香油、牛油树油脂、鼠尾草油、可可油、芝麻油、红花油、猪油、乳脂、鱼油、牛油、将这些物质通过分选、加氢、酯交换等加工成的油脂、中链脂肪酸三甘油酯、脂肪酸的部分甘油酯、磷脂中的至少 1 种。

3. 权利要求 1 所述的方法,其中多元醇为甘油、丙二醇、聚乙二醇中的至少 1 种。

4. 权利要求 1 ~ 3 中任意一项所述的方法,其中油脂 / (油脂 + 多元醇) 的重量比为 1/10 或 1/10 以上。

5. 权利要求 1 ~ 3 中任意一项所述的方法,其中组合物中还含有维生素 E 时,其含量以除去辅酶 Q_{10} 的体系为基准低于 4 重量%。

6. 权利要求 1 ~ 3 中任意一项所述的方法,所述组合物中油脂和 / 或多元醇的含量以除去辅酶 Q_{10} 的体系为基准是 50 重量%或 50 重量%以上。

7. 权利要求 1 ~ 3 中任意一项所述的方法,其中组合物中的还原型辅酶 Q_{10} 的含量超过 5 重量%。

8. 权利要求 1 ~ 3 中任意一项所述的方法,该方法是在脱氧气体氛围下进行的。

9. 权利要求 1 ~ 3 中任意一项所述的方法,其中油脂和 / 或多元醇是可食用或可医药用的油脂和 / 或多元醇。

10. 权利要求 1 ~ 3 中任意一项所述的方法,其中在 40℃、空气中、避光条件下保存 3 天后的还原型辅酶 Q_{10} 保持率,在以仅由还原型辅酶 Q_{10} 与油脂和 / 或多元醇组成的组合物在相同条件保存后的保持率为 100%,为 95 %或 95%以上。

11. 一种组合物,其特征在于,该组合物含有还原型辅酶 Q_{10} 、作为主成分的除橄榄油以外的油脂和 / 或多元醇,且即使该组合物不含还原剂实质上也不阻碍还原型辅酶 Q_{10} 的稳定化,其中还原型辅酶 Q_{10} 是外部添加的还原型辅酶 Q_{10} ,且

其中组合物中还含有吐温和 / 或司盘时,其含量以除去辅酶 Q_{10} 的体系为基准是 30 重量%或 30 重量%以下。

12. 权利要求 11 所述的组合物,其中油脂为椰子油、棕榈油、棕榈仁油、亚麻籽油、山茶油、糙米胚芽油、鳄梨油、菜籽油、米糠油、花生油、玉米油、小麦胚芽油、大豆油、紫苏籽油、棉籽油、向日葵籽油、木棉籽油、夜来香油、牛油树油脂、鼠尾草油、可可油、芝麻油、红花油、猪油、乳脂、鱼油、牛油、将这些物质通过分选、加氢、酯交换等加工成的油脂、中链脂肪酸三甘油酯、脂肪酸的部分甘油酯、磷脂中的至少 1 种。

13. 权利要求 11 所述的组合物,其中多元醇为甘油、丙二醇、聚乙二醇中的至少 1 种。

14. 权利要求 11 ~ 13 中任意一项所述的组合物,其中油脂 / (油脂 + 多元醇) 的重量比为 1/10 或 1/10 以上。

15. 权利要求 11 ~ 13 中任意一项所述的组合物,其中组合物中还含有维生素 E 时,其含量以除去辅酶 Q₁₀ 的体系为基准低于 4 重量%。

16. 权利要求 11 ~ 13 中任意一项所述的组合物,其中组合物中的油脂和 / 或多元醇含量以除去辅酶 Q₁₀ 的体系为基准是 50 重量%或 50 重量%以上。

17. 权利要求 11 ~ 13 中任意一项所述的组合物,其中组合物中的还原型辅酶 Q₁₀ 含量超过 5 重量%。

18. 权利要求 11 ~ 13 中任意一项所述的组合物,其中还原氧化型辅酶 Q₁₀ 所用的还原剂的氧化物实质上不共存。

19. 权利要求 11 ~ 13 中任意一项所述的组合物,其中在脱氧气体氛围下制备或保管。

20. 权利要求 11 ~ 13 中任意一项所述的组合物,其中油脂和 / 或多元醇是可食用或可医药用的油脂和 / 或多元醇。

21. 权利要求 11 ~ 13 中任意一项所述的组合物,其中其加工成口服形式。

22. 权利要求 21 所述的组合物,其中其形式为胶囊剂。

23. 权利要求 22 所述的组合物,其中胶囊剂为软胶囊。

24. 权利要求 11 ~ 13 中任意一项所述的组合物,其中在 40℃、空气中、避光条件下保存 3 天后的还原型辅酶 Q₁₀ 保持率,以仅由还原型辅酶 Q₁₀ 与油脂和 / 或多元醇组成的组合物在相同条件保存后的保持率为 100%,为 95%或 95%以上。

25. 含有还原型辅酶 Q₁₀ 的组合物,其特征在于,该组合物含有还原型辅酶 Q₁₀、聚甘油脂肪酸酯以及油脂和 / 或多元醇,其中组合物中还含有吐温和 / 或司盘时,其含量以除去辅酶 Q₁₀ 的体系为基准是 30 重量%或 30 重量%以下。

26. 权利要求 25 所述的组合物,其中油脂为椰子油、棕榈油、棕榈仁油、亚麻籽油、山茶油、糙米胚芽油、鳄梨油、菜籽油、米糠油、花生油、玉米油、小麦胚芽油、大豆油、紫苏籽油、棉籽油、向日葵籽油、木棉籽油、夜来香油、牛油树油脂、鼠尾草油、可可油、芝麻油、红花油、橄榄油、猪油、乳脂、鱼油、牛油、将这些物质通过分选、加氢、酯交换等加工成的油脂、中链脂肪酸三甘油酯、脂肪酸的部分甘油酯、磷脂中的至少 1 种。

27. 权利要求 25 所述的组合物,其中多元醇为甘油、丙二醇、聚乙二醇中的至少 1 种。

28. 权利要求 25 所述的组合物,其中油脂 / (油脂 + 多元醇) 的重量比为 1/10 或 1/10 以上。

29. 权利要求 25 所述的组合物,其中以除去辅酶 Q₁₀ 的体系为基准,组合物中的油脂和 / 或多元醇含量为 50 重量%或 50 重量%以上。

30. 权利要求 25 所述的组合物,其中还含有抗坏血酸类。

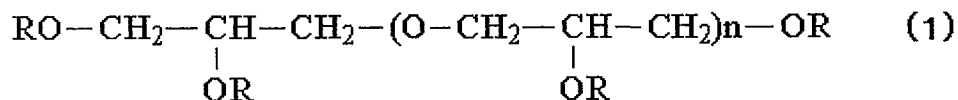
31. 权利要求 30 所述的组合物,其中抗坏血酸类是抗坏血酸、鼠李糖型抗坏血酸、阿拉伯糖型抗坏血酸、葡糖型抗坏血酸、岩藻糖型抗坏血酸、葡庚糖型抗坏血酸、木糖型抗坏血酸、半乳糖型抗坏血酸、古洛糖型抗坏血酸、阿洛糖型抗坏血酸、赤藓糖型抗坏血酸、6- 脱氧抗坏血酸、它们的酯和它们的盐中的至少 1 种。

32. 权利要求 30 所述的组合物,其中以除去辅酶 Q₁₀ 的体系为基准,抗坏血酸类的含量为 30 重量%或 30 重量%以下。

33. 权利要求 30 所述的组合物,其中油脂为磷脂。

34. 权利要求 33 所述的组合物,其中磷脂为液体状。

35. 权利要求 30 所述的组合物,其中还含有聚甘油脂肪酸酯以外的表面活性剂。
36. 权利要求 35 所述的组合物,其中聚甘油脂肪酸酯以外的表面活性剂为吐温或司盘。
37. 权利要求 35 所述的组合物,其中以除去辅酶 Q_{10} 的体系为基准,聚甘油脂肪酸酯以外的表面活性剂的含量为 90 重量%或 90 重量%以下。
38. 权利要求 25 ~ 37 中任意一项所述的组合物,其中组合物中还原型辅酶 Q_{10} 的含量超过 5 重量%。
39. 权利要求 25 ~ 37 中任意一项所述的组合物,其中还原氧化型辅酶 Q_{10} 所用的还原剂的氧化物实质上不共存。
40. 权利要求 25 ~ 37 中任意一项所述的组合物,其中还原型辅酶 Q_{10} 为外部添加的还原型辅酶 Q_{10} 。
41. 权利要求 25 ~ 37 中任意一项所述的组合物,其中油脂和 / 或多元醇是可食用或可医药用的油脂和 / 或多元醇。
42. 权利要求 25 ~ 37 中任意一项所述的组合物,其中聚甘油脂肪酸酯如下式 (1) 所示:



式中、R 分别独立地表示碳原子数为 2 ~ 22 的脂肪酸残基或氢原子,其中,除去全部 R 均为氢原子的情况,n 表示 1 ~ 29 的整数。

43. 权利要求 25 ~ 37 中任意一项所述的组合物,其中以除去辅酶 Q_{10} 的体系为基准,聚甘油脂肪酸酯的含量为 1 重量%或 1 重量%以上。
44. 权利要求 25 ~ 37 中任意一项所述的组合物,其中以除去辅酶 Q_{10} 的体系为基准,聚甘油脂肪酸酯的含量为 50 重量%或 50 重量%以下。
45. 权利要求 25 ~ 37 中任意一项所述的组合物,其中聚甘油脂肪酸酯的 HL B 为 4 ~ 12。
46. 权利要求 25 ~ 37 中任意一项所述的组合物,其中(聚甘油脂肪酸酯中的脂肪酸残基的数)/(甘油的聚合度)之比为 $1/4 \sim 1/2$ 。
47. 权利要求 25 ~ 37 中任意一项所述的组合物,其中聚甘油脂肪酸酯中脂肪酸残基的碳原子数为 8 或 8 以上,甘油的聚合度为 10 或 10 以下。
48. 权利要求 25 ~ 37 中任意一项所述的组合物,其中聚甘油脂肪酸酯为二甘油脂肪酸酯。
49. 权利要求 48 所述的组合物,其中二甘油脂肪酸酯为二甘油单癸酸酯、二甘油单月桂酸酯、二甘油单油酸酯中的至少 1 种。
50. 权利要求 49 所述的组合物,其中二甘油脂肪酸酯为二甘油单油酸酯。
51. 权利要求 25 ~ 37 中任意一项所述的组合物,其中为自身乳化型。
52. 权利要求 25 ~ 37 中任意一项所述的组合物,其中在脱氧气体氛围下制备或保管。
53. 权利要求 25 ~ 37 中任意一项所述的组合物,其中其加工成口服形式。
54. 权利要求 53 所述的组合物,其中其形式为胶囊剂。
55. 权利要求 54 所述的组合物,其中胶囊剂为软胶囊。

56. 权利要求 54 所述的组合物,其中胶囊剂用盒、瓶、塑料袋、铝层压制品袋、PTP 包装、3 方密封包装、4 方密封包装、剥离膜包装、铝成形包装、粘性膜包装进行包装。

57. 权利要求 25 ~ 37 中任意一项所述的组合物,其中在 40℃、空气中、避光条件下保存 3 天后的还原型辅酶 Q₁₀ 保持率,以仅由还原型辅酶 Q₁₀ 与油脂和 / 或多元醇组成的组合物在相同条件保存后的保持率为 100%,为 70%或 70%以上。

还原型辅酶 Q₁₀ 的稳定方法和组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及还原型辅酶 Q₁₀ 的稳定方法以及可以稳定地保持还原型辅酶 Q₁₀ 的组合物。与氧化型辅酶 Q₁₀ 相比,还原型辅酶 Q₁₀ 表现出较高的经口吸收性,是可以用作优良食品、营养功能食品、特定保健用食品、营养辅助剂、营养剂、动物药物、饮料、饲料、化妆品、医药品、治疗药物、预防药物等的化合物。

背景技术

[0002] 已知还原型辅酶 Q₁₀ 可以通过下述方法获得:例如,通过合成、发酵、从天然物提取等现有公知的方法得到辅酶 Q₁₀ 后,将由色谱分离法得到的洗脱液中的还原型辅酶 Q₁₀ 级分进行浓缩的方法等(特开平 10-109933 号公报)。该公报中公开了此时将上述还原型辅酶 Q₁₀ 中所含的氧化型辅酶 Q₁₀ 用硼氢化钠、连二亚硫酸钠等普通还原剂还原后,可以通过色谱分离进行浓缩。另外,还原型辅酶 Q₁₀ 也可以通过使上述还原剂作用于现有高纯度辅酶 Q₁₀ 的方法获得。

[0003] 但是,通过上述方法获得的还原型辅酶 Q₁₀ 不一定以高纯度的状态获得,例如,容易以含有氧化型辅酶 Q₁₀ 为代表的杂质的低纯度结晶或油状物、半固体状获得。

[0004] 本发明人进行悉心研究,结果确立了用于得到高质量的还原型辅酶 Q₁₀ 的制备方法,并提出专利申请(特愿 2002-114854、特愿 2002-114871、特愿 2002-114872、特愿 2002-114873、特愿 2002-114874、特愿 2002-114875、特愿 2002-114876、特愿 2002-114877、特愿 2002-114878、特愿 2002-114879)。

[0005] 但是,还原型辅酶 Q₁₀ 容易被分子氧氧化成氧化型辅酶 Q₁₀,即使在通过上述专利申请的方法制备高质量的还原型辅酶 Q₁₀ 的情况下,将还原型辅酶 Q₁₀ 加工成食品、营养功能食品、特定保健用食品、营养辅助剂、营养剂、动物药物、饮料、饲料、化妆品、医药品、治疗药物、预防药物等或其材料或组合物时,和/或加工后保存时,其稳定化仍然是残留的一个重要课题。在上述加工或保存时,极难完全除去或阻断氧,特别是在加工时的加热或长期保存过程中,残留或混入的氧带来很大的不良影响。上述氧化与副产物氧化型辅酶 Q₁₀ 的产生这一质量方面的问题直接相关。

[0006] 因此稳定还原型辅酶 Q₁₀(防止氧化)是非常重要的课题,但目前还原型辅酶 Q₁₀ 没有上市,因此基本上没有进行有关稳定保持还原型辅酶 Q₁₀ 的方法及其组合物的研究。仅发现对与还原剂共存的组合物及其制备方法稍作记载的例子(W001/52822 号小册子)。该文献公开了如下内容:

[0007] 1) 一种组合物,其含有:还原型辅酶 Q₁₀、用于抑制还原型辅酶 Q₁₀ 氧化成氧化型辅酶 Q₁₀ 的有效量的还原剂、溶解上述还原型辅酶 Q₁₀ 和上述还原剂的有效量的表面活性剂或植物油或它们的混合物以及根据需要添加的溶剂;

[0008] 2) 将上述组合物制成明胶胶囊或片剂所得的口服组合物;还有

[0009] 3) 用氧化型辅酶 Q₁₀ 和还原剂原位制备含有还原型辅酶 Q₁₀ 的上述组合物的方法。

[0010] 但是,上述 W001/52822 中,对组合物中所含的还原型辅酶 Q₁₀ 的质量或稳定效果

等没有进行详细描述。另外,上述组合物或其制备方法由于使组合物具有多种作用(即,第一,是作为将氧化型辅酶 Q_{10} 还原成还原型辅酶 Q_{10} 的反应场所的作用,第二,稳定保持还原型辅酶 Q_{10} 的作用),因此非常复杂、麻烦。

[0011] 进一步地,上述组合物或其制备方法中,反应混合物直接使用,因此很难说一定安全,应该注意这一点。具体地,是如下方面:将氧化型辅酶 Q_{10} 还原成还原型辅酶 Q_{10} 时,用抗坏血酸类作为还原剂,但该抗坏血酸类氧化产生相当量的脱氢抗坏血酸、2,3-二酮古洛糖酸、苏糖酸(スレオン酸)、草酸等,其混入上述组合物中。脱氢抗坏血酸类或分解生成的草酸与抗坏血酸类不同,有害性高。例如,有报导指出担心下述副作用:肝脏或肾脏中的过氧化类脂化合物量的增加和抗氧化物质的减少,或肾脏中的草酸量的增加,对氧化应力(酸化ストレス)的抵抗力降低,或容易患尿道结石等(ニュートリションリサーチ(Nutriton Research)13卷,667-676项,1993年)。

[0012] 另外,作为含有还原型辅酶 Q_{10} 的组合物,上述特开平 10-109933 号公报中公开了含有辅酶 Q_{10} (氧化型:还原型=5:95)0.3g 和橄榄油 6.0ml (5.45g) 组成的组合物(组合物中还原型辅酶 Q_{10} 的含量:4.96 重量%),和含有辅酶 Q_{10} (氧化型:还原型=15:85)20 重量份、维生素 E15 重量份以及大豆油 350 重量份组成的组合物(组合物中还原型辅酶 Q_{10} 的含量:4.42 重量%,以除去辅酶 Q_{10} 的体系为基准的维生素 E 含量:4.11 重量%)。

[0013] 然而,该公报中完全没有记载还原型辅酶 Q_{10} 的稳定性等。另外,本发明人进行研究,结果发现上述组合物作为稳定保持还原型辅酶 Q_{10} 的组合物不一定是优选的组合物。

[0014] 发明概述

[0015] 鉴于上述问题,本发明的目的是提供在加工成含有还原型辅酶 Q_{10} 的食品、营养功能食品、特定保健用食品、营养辅助剂、营养剂、动物药物、饮料、饲料、化妆品、医药品、治疗药物、预防药物等或它们的材料或组合物时,和/或加工后保存时,用于防止还原型辅酶 Q_{10} 氧化并稳定保持的简便并且合适的方法,以及组合物或口服形式。

[0016] 本发明人为了解决上述课题进行悉心研究,结果发现,目前制备食品、营养功能食品、特定保健用食品、营养辅助剂、营养剂、动物药物、饮料、饲料、化妆品、医药品、治疗药物、预防药物等或它们的材料或组合物中一般所用的成分不一定对还原型辅酶 Q_{10} 的稳定(即防止氧化)起合适的作用,进一步地,即使不制备复杂、烦杂的组合物,而在油脂和/或多元醇的存在下,仍能令人惊讶地防止还原型辅酶 Q_{10} 被分子氧氧化。

[0017] 进一步地,本发明人发现,为了提高机体内的吸收性而广泛使用的吐温或司盘(均为表面活性剂(乳化剂))的共存·添加显著阻碍油脂和/或多元醇对上述还原型辅酶 Q_{10} 的稳定效果,与此相反,令人惊讶的是,聚甘油脂肪酸酯的共存·添加难于阻碍油脂和/或多元醇的稳定效果,而是极其合适的表面活性剂(乳化剂),从而完成了本发明。

[0018] 即,本发明第一方面涉及还原型辅酶 Q_{10} 的稳定方法,其特征在于,将还原型辅酶 Q_{10} 与作为主成分的油脂(其中橄榄油除外)和/或多元醇混合,制成实质上不阻碍还原型辅酶 Q_{10} 稳定化的组合物,防止还原型辅酶 Q_{10} 氧化。

[0019] 本发明第二方面涉及一种组合物,其特征在于,含有还原型辅酶 Q_{10} 、油脂(其中橄榄油除外)和/或多元醇,是实质上不阻碍还原型辅酶 Q_{10} 稳定化的组合物。

[0020] 进一步地,本发明第三方面涉及含有还原型辅酶 Q_{10} 的组合物,其特征 在于,含有还原型辅酶 Q_{10} 、聚甘油脂肪酸酯以及油脂和/或多元醇。

[0021] 根据本发明,不特意添加多种成分,也可以提供稳定并且合适的还原型辅酶 Q_{10} 组合物。另外,还可以提供适合于近年来出现的自然倾向的组合物,即,用天然原材料制备(加工)的还原型辅酶 Q_{10} 的组合物。

[0022] 发明详述

[0023] 以下详细说明本发明。而且,在本说明书中,仅记载为辅酶 Q_{10} 时,则表示不管氧化型、还是还原型,以及两者混合存在时的全部混合物。

[0024] 首先说明本发明的第一和第二方面。

[0025] 本发明第一方面是还原型辅酶 Q_{10} 的稳定方法,其中,将还原型辅酶 Q_{10} 与作为主成分的油脂(其中橄榄油除外)和/或多元醇混合,制成实质上不阻碍还原型辅酶 Q_{10} 稳定化的组合物,防止还原型辅酶 Q_{10} 氧化。

[0026] 本发明第二方面是一种组合物,其中含有还原型辅酶 Q_{10} 、油脂(其中橄榄油除外)和/或多元醇,是实质上不阻碍还原型辅酶 Q_{10} 稳定化的组合物。

[0027] 这样,在本发明第一和第二方面中,为了抑制分子氧把还原型辅酶 Q_{10} 氧化成氧化型辅酶 Q_{10} ,使用油脂和/或多元醇。

[0028] 本发明中,还原型辅酶 Q_{10} 可以是单独的还原型辅酶 Q_{10} ,也可以是与氧化型辅酶 Q_{10} 的混合物。是所述混合物时,对还原型辅酶 Q_{10} 在辅酶 Q_{10} 的总量(即还原型辅酶 Q_{10} 和氧化型辅酶 Q_{10} 的总量)中所占的比例没有特别限制,例如 20 重量%或 20 重量%以上、优选 40 重量%或 40 重量%以上、更优选 60 重量%或 60 重量%以上、进一步优选 80 重量%或 80 重量%以上、特别优选 90 重量%或 90 重量%以上、最优选 96 重量%或 96 重量%以上。上限为 100 重量%,没有特别限制,但通常为 99.9 重量%或 99.9 重量%以下。

[0029] 作为上述油脂和/或多元醇优选的是可食用或可医药用的油脂和/或多元醇。

[0030] 作为上述油脂可以是来自动植物的天然油脂,也可以是合成油脂或加工油脂。作为植物油脂包括例如椰子油、棕榈油、棕榈仁油、亚麻籽油、山茶油、糙米胚芽油、鳄梨油(アボガド油)、菜籽油、米糠油、花生油、玉米油、小麦胚芽油、大豆油、紫苏籽油、棉籽油、向日葵籽油、木棉籽油、夜来香油、牛油树油脂、鼠尾草油(サル脂)、可可油、芝麻油、红花油等,作为动物油脂包括例如猪油、乳脂、鱼油、牛油等。进一步地,还包括将上述物质通过分选(分别)、加氢、酯交换等加工而成的油脂(例如固化油)。当然,也可以使用链脂肪酸三甘油酯(MCT)、脂肪酸的部分甘油酯、磷脂等。这些可以单独使用,也可以 2 种或 2 种以上并用。

[0031] 作为中链脂肪酸三甘油酯包括例如脂肪酸的碳原子数分别为 6~12、优选 8~12 的三甘油酯等。另外,作为脂肪酸的部分甘油酯包括例如脂肪酸的碳原子数分别为 6~18、优选 6~12 的单甘油酯或二甘油酯等。进一步地,作为磷脂包括例如卵磷脂等。

[0032] 从处理的容易程度、气味等方面考虑,上述油脂中优选植物油脂、合成油脂或加工油脂。优选在考虑油脂的价格、还原型辅酶 Q_{10} 的稳定性或辅酶 Q_{10} 的溶解性等后选定这些物质。优选例如椰子油、棕榈油、棕榈仁油、菜籽油、米糠油、大豆油、棉籽油、MCT 等,更优选米糠油、大豆油、菜籽油、MCT 等。另外,从辅酶 Q_{10} 的溶解性或在机体中的吸收性方面考虑,特别适合使用 MCT。

[0033] 在还原型辅酶 Q_{10} 的稳定效果(氧化防护效果)方面,橄榄油比其他的油脂差一些。

[0034] 作为上述多元醇,优选使用例如甘油、丙二醇、聚乙二醇(优选分子量 300 ~ 1000 的聚乙二醇)等食用或医药用安全的多元醇。这些可以单独使用,也可以 2 种或 2 种以上并用。特别优选使用甘油。

[0035] 上述油脂、上述多元醇可以分别单独使用,也可以上述油脂之间的混合物、上述多元醇之间的混合物、或油脂与多元醇的混合物的形式使用。

[0036] 上述组合物中,对所述油脂与多元醇的量之比没有特别限制,但还考虑到辅酶 Q_{10} 的溶解性,则以油脂/(油脂+多元醇)的重量比计,通常为 1/10 或更高、优选 1/5 或更高、更优选 1/2 或更高、进一步优选 2/3 或更高。当然,不含多元醇的情况也适合。

[0037] 另外,上述组合物是含有还原型辅酶 Q_{10} ,并以上述油脂和/或多元醇为主成分的组合物,但可以优选使用所述油脂和/或多元醇的含量高的组合物。对该含量没有特别限制,以除去辅酶 Q_{10} 的体系为基准,为 50 重量%或 50 重量%以上、优选 60 重量%或 60 重量%以上、更优选 70 重量%或 70 重量%以上、进一步优选 80 重量%或 80 重量%以上、特别优选 85 重量%或 85 重量%以上。

[0038] 另外,在本说明书中,“以除去辅酶 Q_{10} 的体系为基准”是指以从组合物的总重量减去辅酶 Q_{10} 的重量后的重量为基准。

[0039] 上述组合物中,还原型辅酶 Q_{10} 一般溶解或悬浮,根据所用的油脂或多元醇的种类,组合物可以采取液体或固体或浆液的形态。

[0040] 进一步地,上述组合物可以仅由还原型辅酶 Q_{10} 、油脂和/或多元醇组成,也可以含有其他成分。还含有其他的成分时,优选制成实质上不阻碍油脂和/或多元醇对还原型辅酶 Q_{10} 的稳定化的组合物。

[0041] 例如维生素 E 是通常用作稳定剂或氧化防止剂的成分,但如上述特开平 10-109933 号公报中记载的组合物,大量(以除去辅酶 Q_{10} 的体系为基准,是 4.11 重量%)含有时,确认其阻碍还原型辅酶 Q_{10} 的稳定化。因此,维生素 E 不是本发明中的必要成分,根据组合物的用途而使用维生素 E 时,应该使其含量最小化至以除去辅酶 Q_{10} 的体系为基准低于 4 重量%。

[0042] 另外,例如如前所述,确认作为表面活性剂(乳化剂)的吐温或司盘的共存阻碍还原型辅酶 Q_{10} 的稳定化。因此,它们也不是本发明中的必要成分。根据组合物的用途而使用它们时,优选限制到必要最小量,例如以除去辅酶 Q_{10} 的体系为基准,吐温和司盘的合计量通常为 30 重量%或 30 重量%以下、优选 20 重量%或 20 重量%以下、更优选 10 重量%或 10 重量%以下。

[0043] 当然,可以允许添加对于还原型辅酶 Q_{10} 的稳定化实质上不阻碍的成分或实质上不阻碍的量,另外,这些成分可能存在多种。从这点考虑,上述本发明是将下述组合物规定为发明本质的发明,该组合物含有还原型辅酶 Q_{10} ,主成分为油脂(其中橄榄油除外)和/或多元醇,并且实质上不阻碍还原型辅酶 Q_{10} 的稳定化。上述本发明最简单的组成当然是仅由还原型辅酶 Q_{10} 与油脂和/或多元醇组成的组合物,和通过该组成稳定还原型辅酶 Q_{10} 的方法。

[0044] 这里“实质上不阻碍还原型辅酶 Q_{10} 的稳定化”是指油脂和/或多元醇以外的成分对油脂和/或多元醇本身具有的氧化防护效果的损害不多于 5%。即,将仅由还原型辅酶 Q_{10} 与油脂和/或多元醇组成的组合物在空气中、40℃、避光的条件下保存 3 天后,以该还原型

辅酶 Q_{10} 保持率为 100%，将进一步添加油脂和 / 或多元醇以外的成分的组合物在相同条件保存时，显示 95% 或 95% 以上、优选 96% 或 96% 以上、更优选 97% 或 97% 以上的保持率。

[0045] 另外，在本发明第一、第二方面根据目的还可以添加具有还原作用的成分，但与现有组合物不同，即使除去还原剂的组成也可以稳定地保持还原型辅酶 Q_{10} 。

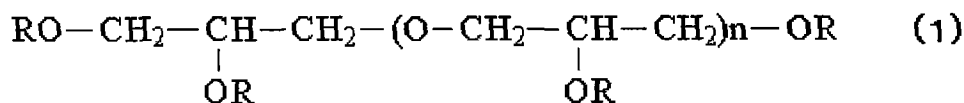
[0046] 下面说明本发明的第三方面。本发明的第三方面是含有还原型辅酶 Q_{10} 的组合物，其特征在于，含有还原型辅酶 Q_{10} 、聚甘油脂肪酸酯以及油脂和 / 或多元醇。

[0047] 在本发明第三方面中，为了抑制分子氧把还原型辅酶 Q_{10} 氧化成氧化型辅酶 Q_{10} ，而使用油脂和 / 或多元醇。进一步地，作为可以充分保持上述油脂和 / 或多元醇产生的稳定效果（氧化防护效果）的表面活性剂（乳化剂），使用聚甘油脂肪酸酯。聚甘油脂肪酸酯是甘油脂肪酸酯的 1 种，但与使用单甘油脂肪酸酯（包括有机酸单甘油酯）或聚甘油缩合蓖麻醇酸酯等其它甘油脂肪酸酯的情况不同，可以兼备还原型辅酶 Q_{10} 的稳定与在机体内的吸收性。

[0048] 本发明中，还原型辅酶 Q_{10} 可以是单独的还原型辅酶 Q_{10} ，也可以是与氧化型辅酶 Q_{10} 的混合物。是所述混合物时，还原型辅酶 Q_{10} 在辅酶 Q_{10} 的总量（即还原型辅酶 Q_{10} 和氧化型辅酶 Q_{10} 的总量）中所占的比例没有特别限制，例如 20 重量% 或 20 重量% 以上、优选 40 重量% 或 40 重量% 以上、更优选 60 重量% 或 60 重量% 以上、进一步优选 80 重量% 或 80 重量% 以上、特别优选 90 重量% 或 90 重量% 以上、最优选 96 重量% 或 96 重量% 以上。上限为 100 重量%，没有特别限制，通常为 99.9 重量% 或 99.9 重量% 以下。

[0049] 本发明中可以使用的聚甘油脂肪酸酯如式 (1) 所示：

[0050]



[0051] 上述式 (1) 中 n 表示 1 ~ 29 的整数。R 分别独立地表示碳原子数为 2 ~ 22 的脂肪酸残基或氢原子，R 不全部为氢原子。即，上述式 (1) 所示的聚甘油脂肪酸酯中脂肪酸残基的数量只要为 1 或 1 以上，则没有特别限制。

[0052] 优选聚甘油脂肪酸酯中脂肪酸残基的数量 / 甘油的聚合度之比为约 1/4 ~ 约 1/2。这里甘油的聚合度表示聚合的甘油的分子数。例如是二甘油单辛酸酯时，脂肪酸残基的数量为 1 (单)，甘油的聚合度为 2 (二)，上述比率为 1/2。另外，式 (1) 中脂肪酸残基存在两个或两个以上时，各脂肪酸残基可以相同或不同，从易于获得等方面考虑，一般优选相同。

[0053] 对上述聚甘油脂肪酸酯没有特别限制，但考虑到还原型辅酶 Q_{10} 的稳定性或吸收性，适合使用 HL B 的下限通常为 4 或 4 以上、优选 5 或 5 以上、更优选 6 或 6 以上、进一步优选 7 或 7 以上、特别优选 8 或 8 以上，上限通常为 12 或 12 以下、优选 11 或 11 以下、更优选 10 或 10 以下的聚甘油脂肪酸酯。

[0054] 聚甘油脂肪酸酯的具体例子包括例如二甘油单辛酸酯、二甘油二辛酸酯、二甘油三辛酸酯、二甘油四辛酸酯、三甘油单辛酸酯、三甘油二辛酸酯、三甘油三辛酸酯、三甘油四辛酸酯、三甘油五辛酸酯、四甘油单辛酸酯、四甘油二辛酸酯、四甘油三辛酸酯、四甘油四辛酸酯、四甘油五辛酸酯、四甘油六辛酸酯、五甘油单辛酸酯、五甘油二辛酸酯、五甘油三辛酸酯、五甘油四辛酸酯、五甘油五辛酸酯、五甘油六辛酸酯、五甘油七辛酸酯、六甘油单辛酸酯、六甘油二辛酸酯、六甘油三辛酸酯、六甘油四辛酸酯、六甘油五辛酸酯、六甘油

[illegible]

[illegible]

甘油六硬脂酸酯、五甘油七硬脂酸酯、六甘油单硬脂酸酯、六甘油二硬脂酸酯、六甘油三硬脂酸酯、六甘油四硬脂酸酯、六甘油五硬脂酸酯、六甘油六硬脂酸酯、六甘油七硬脂酸酯、六甘油八硬脂酸酯、七甘油单硬脂酸酯、七甘油二硬脂酸酯、七甘油三硬脂酸酯、七甘油四硬脂酸酯、七甘油五硬脂酸酯、七甘油六硬脂酸酯、七甘油七硬脂酸酯、七甘油八硬脂酸酯、七甘油九硬脂酸酯、八甘油单硬脂酸酯、八甘油二硬脂酸酯、八甘油三硬脂酸酯、八甘油四硬脂酸酯、八甘油五硬脂酸酯、八甘油六硬脂酸酯、八甘油七硬脂酸酯、八甘油八硬脂酸酯、八甘油九硬脂酸酯、八甘油十硬脂酸酯、九甘油单硬脂酸酯、九甘油二硬脂酸酯、九甘油三硬脂酸酯、九甘油四硬脂酸酯、九甘油五硬脂酸酯、九甘油六硬脂酸酯、九甘油七硬脂酸酯、九甘油八硬脂酸酯、九甘油九硬脂酸酯、九甘油十硬脂酸酯、九甘油十一硬脂酸酯、十甘油单硬脂酸酯、十甘油二硬脂酸酯、十甘油三硬脂酸酯、十甘油四硬脂酸酯、十甘油五硬脂酸酯、十甘油六硬脂酸酯、十甘油七硬脂酸酯、十甘油八硬脂酸酯、十甘油九硬脂酸酯、十甘油十硬脂酸酯、十甘油十一硬脂酸酯、十甘油十二硬脂酸酯、二甘油单油酸酯、二甘油二油酸酯、二甘油三油酸酯、二甘油四油酸酯、三甘油单油酸酯、三甘油二油酸酯、三甘油三油酸酯、三甘油四油酸酯、三甘油五油酸酯、四甘油单油酸酯、四甘油二油酸酯、四甘油三油酸酯、四甘油四油酸酯、四甘油五油酸酯、四甘油六油酸酯、五甘油单油酸酯、五甘油二油酸酯、五甘油三油酸酯、五甘油四油酸酯、五甘油五油酸酯、五甘油六油酸酯、五甘油七油酸酯、六甘油单油酸酯、六甘油二油酸酯、六甘油三油酸酯、六甘油四油酸酯、六甘油五油酸酯、六甘油六油酸酯、六甘油七油酸酯、六甘油八油酸酯、七甘油单油酸酯、七甘油二油酸酯、七甘油三油酸酯、七甘油四油酸酯、七甘油五油酸酯、七甘油六油酸酯、七甘油七油酸酯、七甘油八油酸酯、七甘油九油酸酯、八甘油单油酸酯、八甘油二油酸酯、八甘油三油酸酯、八甘油四油酸酯、八甘油五油酸酯、八甘油六油酸酯、八甘油七油酸酯、八甘油八油酸酯、八甘油九油酸酯、八甘油十油酸酯、九甘油单油酸酯、九甘油二油酸酯、九甘油三油酸酯、九甘油四油酸酯、九甘油五油酸酯、九甘油六油酸酯、九甘油七油酸酯、九甘油八油酸酯、九甘油九油酸酯、九甘油十油酸酯、九甘油十一油酸酯、十甘油单油酸酯、十甘油二油酸酯、十甘油三油酸酯、十甘油四油酸酯、十甘油五油酸酯、十甘油六油酸酯、十甘油七油酸酯、十甘油八油酸酯、十甘油九油酸酯、十甘油十油酸酯、十甘油十一油酸酯、十甘油十二油酸酯等。

[0055] 其中优选二甘油单癸酸酯、二甘油单月桂酸酯、四甘油单月桂酸酯、五甘油单肉豆蔻酸酯、五甘油三肉豆蔻酸酯、二甘油单硬脂酸酯、四甘油单硬脂酸酯、四甘油三硬脂酸酯、四甘油五硬脂酸酯、六甘油单硬脂酸酯、六甘油二硬脂酸酯、六甘油三硬脂酸酯、六甘油五硬脂酸酯、十甘油二硬脂酸酯、十甘油三硬脂酸酯、二甘油单油酸酯、二甘油二油酸酯、四甘油单油酸酯、六甘油单油酸酯、六甘油五油酸酯、十甘油三油酸酯、十甘油五油酸酯。更优选二甘油单癸酸酯、二甘油单月桂酸酯、四甘油单月桂酸酯、二甘油单油酸酯、二甘油二油酸酯、四甘油单油酸酯、十甘油五油酸酯。进一步优选二甘油单癸酸酯、二甘油单月桂酸酯、二甘油单油酸酯。最优选二甘油单油酸酯。

[0056] 使用这些聚甘油脂肪酸酯时，如上所述，与使用单甘油脂肪酸酯（包括有机酸单甘油酯）或聚甘油缩合蓖麻醇酸酯等的情况不同，可以在油脂和 / 或多元醇的存在下稳定地保持还原型辅酶 Q_{10} 。

[0057] 而且，将本发明的组合物用于食品用途时，在上述聚甘油脂肪酸酯中，优选聚甘油脂肪酸酯中脂肪酸残基的碳原子数为 8 或 8 以上，即是辛酸或比辛酸更长链的脂肪酸。另

外,优选聚甘油脂肪酸酯中的甘油聚合度为 10 或 10 以下,更优选聚合度为 2 的二甘油脂肪酸酯。

[0058] 上述聚甘油脂肪酸酯通过其共存 • 添加,难于阻碍油脂和 / 或多元醇的稳定效果,故其含量没有特别限制,例如以除去辅酶 Q_{10} 的体系为基准,下限通常为 1 重量%或 1 重量%以上、优选 2 重量%或 2 重量%以上、更优选 3 重量%或 3 重量%以上、进一步优选 5 重量%或 5 重量%以上,考虑到经济性等方面,上限通常为 50 重量%或 50 重量%以下、优选 40 重量%或 40 重量%以下、更优选 30 重量%或 30 重量%以下、进一步优选 20 重量%或 20 重量%以下、特别优选 10 重量%或 10 重量%以下。当然,根据需要,也可以含有上述以外的量。

[0059] 上述本发明中使用的油脂和 / 或多元醇优选可食用或可医药用的油脂和 / 或多元醇。

[0060] 作为上述油脂可以是来自动植物的天然油脂,也可以是合成油脂或加工油脂。作为植物油脂包括例如椰子油、棕榈油、棕榈仁油、亚麻籽油、山茶油、糙米胚芽油、鳄梨油、菜籽油、米糠油、花生油、玉米油、小麦胚芽油、大豆油、紫苏籽油、棉籽油、向日葵籽油、木棉籽油、夜来香油、牛油树油脂、鼠尾草油 (サル脂)、可可油、芝麻油、红花油、橄榄油等;作为动物油脂包括例如猪油、乳脂、鱼油、牛油等,进一步地,还可以列举将上述物质通过分选、加氢、酯交换等加工而成的油脂 (例如固化油)。当然,也可以使用中链脂肪酸三甘油酯 (MCT)、脂肪酸的部分甘油酯、磷脂等。这些可以单独使用,也可以 2 种或 2 种以上并用。

[0061] 作为中链脂肪酸三甘油酯包括例如脂肪酸的碳原子数分别为 6 ~ 12、优选 8 ~ 12 的三甘油酯等。另外,脂肪酸的部分甘油酯包括例如脂肪酸的碳原子数分别为 6 ~ 18、优选 6 ~ 12 的单甘油酯或二甘油酯等。进一步地,磷脂包括例如卵磷脂等。

[0062] 上述油脂中,从处理的容易程度、气味等方面考虑,优选植物油脂、合成油脂或加工油脂。优选考虑油脂的价格、还原型辅酶 Q_{10} 的稳定性或辅酶 Q_{10} 的溶解性等因素后再对它们进行选定。例优选如椰子油、棕榈油、棕榈仁油、菜籽油、米糠油、大豆油、棉籽油、MCT 等,更优选米糠油、大豆油、菜籽油、MCT 等。而且,从辅酶 Q_{10} 的溶解性或在机体内的吸收性方面考虑,可以特别适合使用 MCT。

[0063] 而且,如在本发明第一方面和第二方面中所述,橄榄油的还原型辅酶 Q_{10} 稳定效果比其他油脂的稳定效果差一些,但聚甘油脂肪酸酯对还原型辅酶 Q_{10} 在机体中的吸收性提高效果明显高于吐温或司盘,并且聚甘油脂肪酸酯对还原型辅酶 Q_{10} 的稳定阻碍与吐温或司盘导致的稳定阻碍相比极小。因此,即使在用橄榄油作为油脂的情况下,在抵消上述橄榄油的若干缺点之余,还获得改善还原型辅酶 Q_{10} 在机体内的吸收性的效果。从这方面考虑,在本发明的第三方面中,橄榄油也可以作为合适的油脂充分利用。

[0064] 作为上述多元醇,优选使用例如甘油、丙二醇、聚乙二醇 (优选分子量 300 ~ 1000 的聚乙二醇) 等食用或药用安全的多元醇。这些可以单独使用,也可以 2 种或 2 种以上并用。特别优选使用甘油。

[0065] 上述油脂、上述多元醇可以分别单独使用,也可以上述油脂之间的混合物、上述多元醇之间的混合物或油脂和多元醇的混合物的形式使用。

[0066] 上述组合中上述的油脂与多元醇的量之比没有特别限制,但还考虑到辅酶 Q_{10} 的溶解性时,则以油脂 / (油脂 + 多元醇) 的重量比计,通常为 1/10 或 1/10 以上、优选 1/5

或 1/5 以上、更优选 1/2 或 1/2 以上、进一步优选 2/3 或 2/3 以上。当然多不含元醇的情况也合适。

[0067] 进一步地,根据用途,例如作为营养成分等,还可以进一步添加抗坏血酸类或含有抗坏血酸类的柠檬或橙、柚等果汁浓缩物(提取物、粉末等)。此时,从提高还原型辅酶 Q_{10} 的稳定性的方面考虑,适合使用磷脂或包含磷脂的油脂作为油脂,优选磷脂为液体状。

[0068] 对抗坏血酸类没有特别限制,包括例如类似于抗坏血酸、鼠李糖型抗坏血酸、阿拉伯糖型抗坏血酸、葡萄糖型抗坏血酸、岩藻糖型抗坏血酸、葡庚糖型抗坏血酸、木糖型抗坏血酸、半乳糖型抗坏血酸、古洛糖型抗坏血酸、阿洛糖型(allo)抗坏血酸、赤藓糖型抗坏血酸、6-脱氧抗坏血酸的物质,进一步地,还可以是这些物质的酯或盐。这些可以是 L 异构体、D 异构体或外消旋体。另外,这些可以单独使用,也可以 2 种或 2 种以上并用。

[0069] 具体地,可以列举例如 L-抗坏血酸、L-抗坏血酸棕榈酸酯、L-抗坏血酸硬脂酸酯、L-抗坏血酸 2 棕榈酸酯、L-抗坏血酸钠、L-抗坏血酸钙、D-阿拉伯糖型抗坏血酸等。考虑到在油脂和 / 或多元醇中的溶解性时,优选 L-抗坏血酸棕榈酸酯、L-抗坏血酸硬脂酸酯、L-抗坏血酸 2 棕榈酸酯。

[0070] 对上述抗坏血酸类的含量没有特别限制,从经济性方面考虑,以除去还原型辅酶 Q_{10} 的体系为基准,通常为 30 重量%或 30 重量%以下、优选 20 重量%或 20 重量%以下、更优选 10 重量%或 10 重量%以下、进一步优选 5 重量%或 5 重量%以下。

[0071] 另外,添加抗坏血酸类或含有抗坏血酸类的果汁浓缩物时,还可以添加吐温或司盘作为聚甘油脂肪酸酯以外的表面活性剂(乳化剂),上述吐温或司盘的共存对还原型辅酶 Q_{10} 的稳定阻碍被缓和,因此可以制成还原型辅酶 Q_{10} 的稳定与在机体内的高吸收性两者兼备的组合物。

[0072] 此时,作为聚甘油脂肪酸酯以外的表面活性剂(乳化剂)的吐温或司盘等的含量也没有特别限制,以除去还原型辅酶 Q_{10} 的体系为基准,通常为 90 重量%或 90 重量%以下、优选 70 重量%或 70 重量%以下、更优选 50 重量%或 50 重量%以下、进一步优选 30 重量%或 30 重量%以下、特别优选 10 重量%或 10 重量%以下。

[0073] 本发明组合物中油脂和 / 或多元醇的含量在如上所述添加抗坏血酸时,以除去还原型辅酶 Q_{10} 的体系为基准,通常为 10 重量%或 10 重量%以上、优选 30 重量%或 30 重量%以上、更优选 50 重量%或 50 重量%以上。不添加抗坏血酸类时,可以优选使用油脂和 / 或多元醇含量高的物质。对该含量没有特别限制,以除去辅酶 Q_{10} 的体系为基准,为 50 重量%或 50 重量%以上、优选 60 重量%或 60 重量%以上、更优选 70 重量%或 70 重量%以上、进一步优选 80 重量%或 80 重量%以上、特别优选 85 重量%或 85 重量%以上。

[0074] 含有上述聚甘油脂肪酸酯的组合物优选在将该组合物与水混合时(例如将上述组合物 50g 与水 50g 混合时),在不进行强烈搅拌(例如用玻璃棒搅拌混合的程度)的条件下呈乳化状态的自乳化型组成。另外,通过选择聚甘油脂肪酸酯的种类和油脂类等其他内容物的种类或量比,可以实现上述目的(还原型辅酶 Q_{10} 的稳定和在机体内的高吸收性)。

[0075] 本发明第三方面中对还原型辅酶 Q_{10} 的稳定化程度没有特别限制,但优选例如将仅由还原型辅酶 Q_{10} 与油脂和 / 或多元醇组成的组合物在空气中、40℃、避光条件下保存 3 天后,以此时的还原型辅酶 Q_{10} 保持率为 100%,将还含有聚甘油脂肪酸酯的组合物在相同条件下保存时,其显示 70%或 70 % 以上、优选 80%或 80%以上、更优选 90%或 90%以上

的保持率。另外,如前所述,当然优选实质上不阻碍还原型辅酶 Q_{10} 稳定化的组合物。

[0076] 如上所述,在本发明第三方面中,还原型辅酶 Q_{10} 的稳定与在机体内的高吸收性可以两者兼备。

[0077] 而且,在本发明的第三方面中,作为其他合适的要素,可以利用前述本发明的第一方面和第二方面的要素。

[0078] 本发明的第一、第二和第三方面中还原型辅酶 Q_{10} 的含量没有特别限制,但是考虑到还原型辅酶 Q_{10} 的稳定性或使用的容易性・便利性等方面,相对于组合物的总量,例如含量通常高于 3 重量%,优选高于 5 重量%,更优选高于 6 重量%,进一步优选高于 7 重量%,特别优选高于 8 重量%。上限没有特别限制,考虑到液体性状等,通常为 50 重量%或 50 重量%以下、优选 30 重量%或 30 重量%以下、更优选 20 重量%或 20 重量%以下。

[0079] 而且,本发明的组合物也可以是含有外部添加的还原型辅酶 Q_{10} 的组合物。另外,也可以是含有在上述油脂和 / 或多元醇中,或含有聚甘油脂肪酸酯的油脂和 / 或多元醇中,用连二亚硫酸钠、抗坏血酸类等还原剂还原氧化型辅酶 Q_{10} 所得的还原型辅酶 Q_{10} 的组合物,但优选氧化型辅酶 Q_{10} 还原所用的还原剂的氧化物实质上不共存。

[0080] 通常可以将组合物的成分简单化,制备也容易,因此,优选外部添加还原型辅酶 Q_{10} 的组合物,即,用通过其它途径制备的还原型辅酶 Q_{10} 制备的组合物。

[0081] 另外,本发明的组合物加工成下述口服形式时,更优选在常温或更高的温度下为液体状(不仅是溶液,还包括悬浮状或浆液状的形式)。

[0082] 本发明的上述组合物可以直接使用,但优选将其加工成胶囊剂(硬胶囊、软胶囊)、片剂、糖浆、饮料等口服形式,也可以加工成用于乳膏、栓剂、牙膏等的形式。特别优选胶囊剂,尤其是软胶囊。对胶囊基质没有特别限制,以来自牛骨、牛皮、猪皮、鱼皮等的明胶为代表,也可以使用其它基质(例如包括用作食品添加剂的角叉菜胶、藻酸等来自海藻的物质或者刺槐豆胶或瓜尔胶等来自植物种子的物质等增粘稳定剂或纤维素类的制备用剂)。

[0083] 另外,胶囊可以装入盒(ビン)、瓶(ボトル)、塑料袋、铝层压制品袋等进行包装,可以制成 PTP 包装、3 方密封包装、4 方密封包装、剥离膜包装(ストリップ包装)、铝成形包装、粘性膜包装(ステイック包装)等。

[0084] 为了最大限度地发挥本发明的效果,例如,优选在氮气氛围等惰性气体氛围等脱氧气体氛围中实施本发明的方法、制备和 / 或保存本发明的组合物。上述加工或加工后的保存也优选在上述惰性气体氛围等脱氧气体氛围中进行。

[0085] 通过采用以上的组成、制备方法,实质上不阻碍油脂和 / 或多元醇具有的氧化防护效果,与不含油脂和 / 或多元醇以外的成分的组合物相比,本发明的第一和第二方面中有望获得还原型辅酶 Q_{10} 的保持率为 95% 或 95% 以上、优选 96% 或 96% 以上、更优选 97% 或 97% 以上的组合物,另外,本发明的第三方面有望得到还原型辅酶 Q_{10} 的保持率为 70% 或 70% 以上、优选 80% 或 80% 以上、更优选 90% 或 90% 以上的组合物。

[0086] 通过本发明可以很好地防止还原型辅酶 Q_{10} 的氧化,另外,可以提供没有脱氢抗坏血酸类等还原剂的氧化物共存的组合物。进一步地,还可以提供还原型辅酶 Q_{10} 具有高机体内吸收性的组合物。

[0087] 发明的最佳实施方案

[0088] 以下列举制备例、实施例、比较例、参考例进一步详细说明本发明,但本发明不限于此。另外,纯度和还原型辅酶 Q_{10} /氧化型辅酶 Q_{10} 的比率(重量比)通过下述 HPLC 分析求出。

[0089] (HPLC 分析条件)

[0090] 柱:SYMMETRYC18(Waters 製)250mm(长)4.6mm(内径);流动相: C_2H_5OH : CH_3OH =4:3(v:v);检测波长:210nm;流速:1ml/min;还原型辅酶 Q_{10} 的保留时间:9.1min;氧化型辅酶 Q_{10} 的保留时间:13.3min。

[0091] (制备例 1)

[0092] 将 100g 氧化型辅酶 Q_{10} 在 25℃ 溶于 1000g 庚烷中。搅拌(搅拌所需动力为 $0.3kW/m^3$)同时缓慢加入在作为还原剂的连二亚硫酸钠(纯度 75% 或 75% 以上)100g 中加入水 1000ml 溶解了的水溶液,在 25℃、pH4 ~ 6 的条件下进行还原反应。2 小时后,从反应液除去水相,庚烷相用脱气的饱和食盐水 1000g 洗涤 6 次。将该庚烷相搅拌(搅拌所需动力为 $0.3kW/m^3$)同时冷却至 2℃,得到白色浆液。以上所有操作均在氮气氛围下进行。将所得的浆液减压过滤,湿结晶用冷庚烷、冷乙醇、冷水、冷乙醇、冷庚烷依次洗涤(洗涤所用的冷溶媒的温度为 2℃),进一步地,将湿结晶减压干燥(20 ~ 40℃、1 ~ 30mmHg),由此得到白色干燥结晶 93g(收率 92.8 摩尔%)。所得结晶的还原型辅酶 Q_{10} /氧化型辅酶 Q_{10} 的重量比为 99.6/0.4。

[0093] (制备例 2)

[0094] 往 1000g 乙醇中加入 100g 氧化型辅酶 Q_{10} 、60g 抗坏血酸,在 78℃ 下搅拌,进行还原反应。30 小时后冷却至 50℃,保持该温度,同时加入乙醇 330g 和水 70g。搅拌该乙醇溶液(搅拌所需动力为 $0.3kW/m^3$),同时以 10℃/小时的冷却速度冷却至 2℃,得到白色浆液。浆液显示非常好的流动性,可以容易地从晶析容器除去。将所得的浆液减压过滤,湿结晶用冷乙醇、冷水、冷乙醇依次洗涤(洗涤所用的冷溶媒的温度为 2℃),进一步地,将湿结晶减压干燥(20 ~ 40℃、1 ~ 30mmHg),由此得到白色干燥结晶 97g(有效(有姿)收率为 97 摩尔%)。以上所有操作均在氮气氛围下进行。所得结晶的还原型辅酶 Q_{10} /氧化型辅酶 Q_{10} 的重量比为 99.5/0.5。

[0095] (实施例 1 ~ 3、比较例 1)

[0096] 将制备例 1 中所得的结晶分别添加到大豆油、甘油和它们的混合物中,使其浓度为 6 重量%,在 40℃、空气中、避光条件下保存 3 天后,测定液体中的还原型辅酶 Q_{10} /氧化型辅酶 Q_{10} 的重量比。其结果与为了进行比较而在与上述相同的条件下仅保存结晶的该比率如表 1 所示。

[0097] 表 1

[0098]

		还原型辅酶 Q ₁₀ /氧化型辅酶 Q ₁₀ 的重量比
实施例 1	大豆油	97.5/2.5
实施例 2	甘油	95.3/4.7
实施例 3	大豆油/甘油 = 8/2(重量比)	96.8/3.2
比较例 1	结晶	75.0/25.0

[0099] (实施例 4 ~ 17)

[0100] 将制备例 1 中所得的结晶加入到表 2 所示的各种油脂中,使其浓度为 6 重量%,在 40℃、空气中、避光条件下保存 3 天后,测定液体中还原型辅酶 Q₁₀/氧化型辅酶 Q₁₀ 的重量比,结果如表 2 所示。另外,中链脂肪酸三甘油酯使用碳原子数为 8 的比率是 6 成,碳原子数为 10 的比率是 4 成的脂肪酸三甘油酯。

[0101] 表 2

[0102]

实施例	油脂	还原型辅酶 Q ₁₀ /氧化型辅酶的重量比
4	大豆油	97.5/2.5
5	红花油	95.2/4.8
6	椰子油	98.0/2.0
7	棕榈油	97.2/2.8
8	菜籽油	97.8/2.2
9	米糠油	97.0/3.0
10	花生油	96.8/3.2
11	小麦胚芽油	96.5/3.5
12	猪油	96.4/3.6
13	乳脂	97.5/2.5
14	紫苏籽油	97.2/2.8
15	固化鱼油	97.5/2.5
16	棉籽油	97.4/2.6
17	中链脂肪酸三甘油酯	97.1/2.9

[0103] (比较例 2)

[0104] 将制备例 1 中所得的结晶加入橄榄油中,使其浓度为 6 重量%,在 40℃、空气中、避光条件下保存 3 天,保存后的液体中还原型辅酶 Q₁₀/氧化型辅酶 Q₁₀ 的重量比为 92.3/7.7。

[0105] (实施例 18 ~ 19、比较例 3)

[0106] 配制制备例 1 中所得的结晶、大豆油和维生素 E 的以下所示组成的组合物。将这些在 40℃、空气中、避光条件下保存 3 天后,测定液体中还原型辅酶 Q₁₀/氧化型辅酶 Q₁₀ 的重量比,结果如表 3 所示。

[0107] a) 组合物中还原型辅酶 Q₁₀ 的含量为 4.42 重量%

[0108] 以除去辅酶 Q₁₀ 的体系为基准的维生素 E 含量为 0.00 重量%

[0109] b) 组合物中还原型辅酶 Q₁₀ 的含量为 4.42 重量%

[0110] 以除去辅酶 Q₁₀ 的体系为基准的维生素 E 含量为 1.00 重量%

[0111] c) 组合物中还原型辅酶 Q₁₀ 的含量 4.42 重量%

[0112] 以除去辅酶 Q₁₀ 的体系为基准的维生素 E 含量为 4.11 重量%

[0113] 表 3

[0114]

	维生素E的含量(重量%)	还原型辅酶Q ₁₀ /氧化型辅酶Q ₁₀ 的重量比
实施例18	0.0	97.2/2.8
实施例19	1.0	95.5/4.5
比较例3	4.11	92.1/7.9

[0115] (比较例 4)

[0116] 配制制备例 1 中所得的结晶、大豆油和维生素 E 的以下所示组成的组合物,在 40℃、空气中、避光条件下保存 3 天。

[0117] 组合物中还原型辅酶 Q₁₀ 的含量为 5.19 重量%

[0118] 以除去辅酶 Q₁₀ 的体系为基准的维生素 E 含量为 4.11 重量%保存后的液体中还原型辅酶 Q₁₀/氧化型辅酶 Q₁₀ 的重量比为 92.9/7.1。

[0119] (实施例 20 ~ 22、比较例 5 ~ 8)

[0120] 将制备例 1 中所得的结晶添加到表 4 所示的油脂和 / 或表面活性剂中,使其浓度为 6 重量%。在 40℃、空气中、避光条件下保存 3 天后,测定液体中还原型辅酶 Q₁₀/氧化型辅酶 Q₁₀ 的重量比,结果如表 4 所示。中链脂肪酸三甘油酯 (MCT) 使用碳原子数 8 : 碳原子数 10 = 6 : 4 的脂肪酸三甘油酯,表面活性剂使用吐温 80、司盘 80 都是ナカライテスク制的表面活性剂。

[0121] 表 4

[0122]

	油脂和/或表面活性剂	还原型辅酶Q ₁₀ /氧化型辅酶Q ₁₀ 的重量比
实施例20	大豆油	97.5/2.5
实施例21	中链脂肪酸三甘油酯(MCT)	97.1/2.9
实施例22	MCT/卵磷脂=90/10	96.5/3.5
比较例5	大豆油/吐温80=25/75	20.1/79.9
比较例6	MCT/吐温80=25/75	15.0/85.0
比较例7	MCT/司盘80=25/75	65.6/34.4
比较例8	司盘80	64.8/35.2

[0123] (实施例 23 ~ 24、比较例 9 ~ 10)

[0124] 将中链脂肪酸三甘油酯 (MCT, 碳原子数 8 : 碳原子数 10 = 6 : 4) 90 重量份和表 5 中记载的表面活性剂 (二甘油单油酸酯 : 理研维生素制 ポエム DO-100V、二甘油单月桂酸酯 : 太阳化学制 サンソフト Q-12D) 10 重量份分别搅拌混合, 在 40℃ 溶解制备例 2 中所得的结晶, 使其浓度为 3% (w/v)。在空气中、避光下、40℃ 保存 3 天后, 测定液体中还原型辅酶 Q₁₀/ 氧化型辅酶 Q₁₀ 的重量比, 结果如表 5 所示。

[0125] 表 5

[0126]

	表面活性剂	还原型辅酶Q ₁₀ /氧化型辅酶Q ₁₀ 的重量比
实施例23	二甘油单油酸酯	95.5/4.5
实施例24	二甘油单月桂酸酯	92.5/7.5
比较例9	吐温80	30.5/69.5
比较例10	司盘80	56.6/43.4

[0127] (实施例 25、比较例 11 ~ 12)

[0128] 将米糠油 80 重量份和表 6 中记载的表面活性剂 (二甘油单油酸酯 : 理研维生素制 ポエム DO-100V、单甘油单油酸酯 : 太阳化学 サンソフト No. 0-30、缩合蓖麻醇酸四甘油 : サンソフト No. 818) 20 重量份分别搅拌混合, 在 40℃ 溶解制备例 2 中所得的结晶, 使其浓度为 3% (w/v)。在空气中、避光下、40℃ 保存 3 天后, 测定液体中还原型辅酶 Q₁₀/ 氧化型辅酶 Q₁₀ 的重量比, 结果如表 6 所示。

[0129] 表 6

[0130]

	表面活性剂	還元型補酵素Q ₁₀ /酸化型補酵素Q ₁₀ の重量比
实施例25	二甘油单油酸酯	95.2/4.8
比较例11	单甘油单油酸酯	51.2/48.8
比较例12	缩合蓖麻醇酸四甘油	48.3/51.7

[0131] (实施例 26)

[0132] 往中链脂肪酸三甘油酯 (MCT, 碳原子数 8 : 碳原子数 10 = 6 : 4) 80 重量份、司盘 80 10 重量份、二甘油单油酸酯 (理研维生素制 ポエム DO-100V) 10 重量份组成的组合物中, 添加制备例 1 中所得的结晶和抗坏血酸棕榈酸酯, 使其浓度分别为 4 重量%。在 40℃、空气中、避光条件下保存 3 天后, 液体中还原型辅酶 Q₁₀/ 氧化型辅酶 Q₁₀ 的重量比为 99.6/0.4。

[0133] (参考例 1)

[0134] 添加表 7 记载的油脂, 或者往表 7 记载的油脂 90 重量份中添加表 7 记载的聚甘油脂肪酸酯 (二甘油单油酸酯 : 理研维生素制 ポエム DO-100V、二甘油单月桂酸酯 : 太阳化学制 サンソフト Q-12D) 10 重量份并混合, 分别制备基质。在氮气氛围、40℃ 下在该基质中溶解制备例 2 中所得的结晶, 使其浓度为 3% (w/v)。将所得的溶液通过口服给予大鼠, 测定血浆中的还原型辅酶 Q₁₀ 量, 算出给药后第 4 小时为止的 AUC (血药浓度曲线下面积)。结果如表 7 所示, 由该结果可知, 通过添加聚甘油脂肪酸酯提高机体内的吸收性。

[0135] 表 7

[0136]

油脂	表面活性剂	AUC($\mu\text{g}/\text{ml} \cdot \text{h}$)
MCT	二甘油单油酸酯	9.12
米糠油	二甘油单油酸酯	9.69
MCT	二甘油单月桂酸酯	8.37
MCT	无	7.25
米糠油	无	4.54

[0137] (参考例 2)

[0138] 将制备例 2 中所得的结晶在氮气氛围下、40℃下溶于吐温 80,使其浓度为 3% (w/v)。所得的溶液通过口服给予大鼠,测定血浆中的还原型辅酶 Q_{10} 量,求得给药后第 4 小时为止的 AUC(血药浓度曲线下面积)为 $2.26 \mu\text{g}/\text{ml} \cdot \text{h}$ 。

[0139] (参考例 3)

[0140] 制备例 1 中所得的结晶在 30℃对中链脂肪酸三甘油酯(MCT,碳原子数 8 : 碳原子数 10 = 6 : 4)、大豆油、红花油、米糠油的溶解度如表 8 所示。

[0141] 表 8

[0142]

油脂	大豆油	红花油	米糠油	MCT
溶解度 (重量%)	10.9	11.1	10.2	22.4

[0143] (实施例 27)

[0144] 将制备例 1 中所得的结晶添加到大豆油中,使其浓度为 6 重量%,通过常规方法得到明胶软胶囊剂。

[0145] (实施例 28)

[0146] 将制备例 1 中所得的结晶添加到紫苏籽油中,使其浓度为 6 重量%,通过常规方法得到明胶软胶囊剂。

[0147] (实施例 29)

[0148] 在 50℃往中链脂肪酸三甘油酯(MCT,碳原子数 8 : 碳原子数 10 = 6 : 4)和二甘油单油酸酯的混合物中添加制备例 2 中所得的结晶,通过常规方法用下述成分得到明胶软胶囊制剂。

[0149] 还原型辅酶 Q_{10} 60 重量份

[0150] 二甘油单油酸酯 100 重量份

[0151] 中链脂肪酸三甘油酯 840 重量份

[0152] (实施例 30)

[0153] 在 50℃往中链脂肪酸三甘油酯(MCT,碳原子数 8 : 碳原子数 10 = 6 : 4)和二甘油单油酸酯(理研维生素制 ボエム DO-100V)、司盘 80、抗坏血酸棕榈酸酯的混合物中添加制备例 2 中所得的结晶、通过常规方法用下述成分得到明胶软胶囊制剂。

[0154]

还原型辅酶 Q ₁₀	60 重量份
二甘油单油酸酯	100 重量份
司盘 80	100 重量份
抗坏血酸棕榈酸酯	60 重量份
中链脂肪酸三甘油酯	680 重量份

[0155] (实施例 31)

[0156] 在 50℃往中链脂肪酸三甘油酯(MCT,碳原子数 8 : 碳原子数 10 = 6 : 4) 和卵磷脂、抗坏血酸棕榈酸酯的混合物中添加制备例 1 中所得的结晶,通过常规方法用下述成分得到明胶软胶囊制剂。

[0157]

还原型辅酶 Q ₁₀	40 重量份
卵磷脂	180 重量份
抗坏血酸棕榈酸酯	40 重量份
中链脂肪酸三甘油酯	740 重量份

[0158] (实施例 32)

[0159] 往米糠油、固化油、蜂蜡(粘度调整剂)、卵磷脂的混合物中添加制备例 2 中所得的结晶,通过常规方法用下述成分得到明胶软胶囊制剂。

[0160]

还原型辅酶 Q ₁₀	60 重量份
米糠油	690 重量份
固化油	170 重量份
蜂蜡	60 重量份
卵磷脂	20 重量份

[0161] (实施例 33)

[0162] 往米糠油和二甘油单油酸酯(理研维生素制ボエム D0-100V)、固化油、蜂蜡、卵磷脂的混合物中添加制备例 2 中所得的结晶,通过常规方法用下述成分得到明胶软胶囊制剂。

[0163]

还原型辅酶 Q ₁₀	100 重量份
二甘油单油酸酯	70 重量份
米糠油	580 重量份

[0164]

固化油	170 重量份
蜂蜡	60 重量份
卵磷脂	20 重量份

[0165] (实施例 34)

[0166] 往菜籽油和二甘油单油酸酯(理研维生素制ボエム D0-100V)、固化油、蜂蜡、卵磷脂的混合物中添加制备例 2 中所得的结晶,通过常规方法用下述成分得到明胶软胶囊制剂。

[0167]

还原型辅酶 Q ₁₀	100 重量份
二甘油单油酸酯	320 重量份
菜籽油	330 重量份
固化油	170 重量份
蜂蜡	60 重量份
卵磷脂	20 重量份

[0168] (实施例 35)

[0169] 往エマテック(理研维生素制含有二甘油单油酸酯的油脂)和固化油、蜂蜡、卵磷脂的混合物中添加制备例 2 中所得的结晶,通过常规方法用下述成分得到明胶软胶囊制剂。

[0170]

还原型辅酶 Q ₁₀	100 重量份
エマテック	650 重量份
固化油	170 重量份
蜂蜡	60 重量份
卵磷脂	20 重量份

[0171] (实施例 36)

[0172] 往中链脂肪酸三甘油酯(MCT,碳原子数 8 : 碳原子数 10 = 6 : 4)和二甘油单油酸酯(理研维生素制ボエム D0-100V)、司盘 80、抗坏血酸棕榈酸酯、固化油、蜂蜡、卵磷脂的混合物中添加制备例 2 中所得的结晶,通过常规方法用下述成分得到明胶软胶囊制剂。

[0173]

还原型辅酶 Q ₁₀	100 重量份
-----------------------	---------

[0174]

二甘油单油酸酯	100 重量份
司盘 80	100 重量份
抗坏血酸棕榈酸酯	100 重量份
中链脂肪酸三甘油酯	350 重量份
固化油	170 重量份
蜂蜡	60 重量份
卵磷脂	20 重量份

[0175] (实施例 37)

[0176] 将实施例 30、实施例 32、实施例 34 中所得的明胶软胶囊在空气的存在下密封在玻璃瓶中,在避光、25℃条件下保存(保存开始时明胶软胶囊中还原型辅酶 Q₁₀/氧化型辅酶 Q₁₀ 的重量比都为 98.5/1.5)。6 个月后,检查明胶软胶囊中还原型辅酶 Q₁₀/氧化型辅酶 Q₁₀ 的重量比,结果如表 9 所示。

[0177] 表 9

[0178]

	还原型辅酶Q ₁₀ /氧化型辅酶Q ₁₀ 的重量比
实施例30的软胶囊	98.4/1.6
实施例32的软胶囊	98.1/1.9
实施例34的软胶囊	98.0/2.0

[0179] 产业适用性

[0180] 本发明由上述结构组成,因此可以提供防止还原型辅酶 Q₁₀ 氧化并稳定保持的简便且合适的方法和组合物。