

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07C 43/23

C07C 41/26 C07C 41/40

C07C 41/46



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02814136.9

[43] 公开日 2004 年 9 月 8 日

[11] 公开号 CN 1527807A

[22] 申请日 2002. 7. 15 [21] 申请号 02814136. 9

[30] 优先权

[32] 2001. 7. 13 [33] JP [31] 214471/2001

[32] 2002. 4. 17 [33] JP [31] 114854/2002

[86] 国际申请 PCT/JP2002/007143 2002. 7. 15

[87] 国际公布 WO2003/006408 日 2003. 1. 23

[85] 进入国家阶段日期 2004. 1. 13

[71] 申请人 钟渊化学工业株式会社

地址 日本大阪府大阪市

[72] 发明人 植田尚宏 北村志郎 上田恭义

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 巫肖南 封新琴

权利要求书 3 页 说明书 23 页

[54] 发明名称 利用防氧化效果高的溶剂生产还原型辅酶 Q₁₀ 的方法

[57] 摘要

本发明涉及方便有效地生产还原型辅酶 Q₁₀ 的方法，所述辅酶质量优异，可用在食品、功能性营养食品、特定保健食品、营养添加剂、滋补剂、饮料、饲料、动物药、化妆品、药品、治疗药、预防药等中。 本方法适合于工业生产。 在通过使氧化型辅酶 Q₁₀ 还原，然后再结晶而合成还原型辅酶 Q₁₀ 的方法中，使用至少一种选自烃、脂肪酸酯、醚和腈的溶剂。 因而，能够保护还原型辅酶 Q₁₀ 免受氧化作用，进而能够最小化副产物氧化型辅酶 Q₁₀ 的生成，从而得到质量优异的还原型辅酶 Q₁₀。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

- 1、生产还原型辅酶 Q_{10} 的方法，该方法包含使用选自除己烷以外的
5 烃、脂肪酸酯、醚和腈的至少一种作为溶剂，借助氧化型辅酶 Q_{10} 的还原
合成还原型辅酶 Q_{10} 。
- 2、根据权利要求 1 的方法，其中使用选自脂肪酸酯、醚和腈的至少
一种作为溶剂。
- 3、根据权利要求 1 或 2 的方法，其中还原是在脱氧气氛中进行的。
- 4、制备还原型辅酶 Q_{10} 的方法，该方法包含在脱氧气氛中使用烃作
10 为溶剂，借助氧化型辅酶 Q_{10} 的还原合成还原型辅酶 Q_{10} 。
- 5、根据权利要求 4 的方法，其中使用一种庚烷作为溶剂。
- 6、根据任意权利要求 1 至 5 的方法，其中使用金属氢化物、铁或锌
作为还原剂。
- 7、根据任意权利要求 1 至 5 的方法，其中还原是在水的存在下进行
15 的，使用次亚硫酸或其盐作为还原剂。
- 8、根据权利要求 7 的方法，其中还原是在 pH 3 至 7 进行的。
- 9、根据权利要求 7 或 8 的方法，其中次亚硫酸或其盐的用量等于或
小于氧化型辅酶 Q_{10} 的量，按重量计。
- 10、根据任意权利要求 1 至 5 的方法，其中使用抗坏血酸或其有关
20 化合物作为还原剂。
- 11、根据权利要求 10 的方法，其中使用选自醚和腈的至少一种水混
溶性高的种类作为溶剂。
- 12、根据权利要求 10 或 11 的方法，其中抗坏血酸或其有关化合物的
用量不小于 1 摩尔每摩尔氧化型辅酶 Q_{10} 。
- 25 13、根据任意权利要求 10 至 12 的方法，其中还原是在碱性物质或
亚硫酸氢盐的存在下进行的。
- 14、根据任意权利要求 1 至 13 的方法，其中在还原反应之后，回收
含有产物还原型辅酶 Q_{10} 的有机相，用水洗涤。
- 15、使还原型辅酶 Q_{10} 结晶的方法，该方法包含使用选自烃、脂肪酸
30 酯、醚和腈的至少一种作为溶剂，使还原型辅酶 Q_{10} 结晶。
- 16、根据权利要求 15 的方法，其中使用脂族烃作为溶剂。

- 17、根据权利要求 16 的方法，其中该脂族烃是无环的脂族烃。
- 18、根据权利要求 16 的方法，其中该脂族烃是选自戊烷类、己烷类、庚烷类和辛烷类的至少一种。
- 19、根据任意权利要求 15 至 18 的方法，其中杂质被消除在母液中。
- 5 20、根据权利要求 19 的方法，其中所要消除的杂质是选自还原型辅酶 Q₉、还原型辅酶 Q₈ 和还原型辅酶 Q₇ 的至少一种。
- 21、根据任意权利要求 15 至 20 的方法，其中还原型辅酶 Q₁₀ 的结晶是按照冷却结晶的方式或者冷却结晶与另一种结晶方法的组合方式进行的。
- 10 22、根据权利要求 21 的方法，其中结晶步骤中的冷却温度不高于 20°C。
- 23、根据任意权利要求 15 至 22 的方法，其中结晶浓度以结晶完成时还原型辅酶 Q₁₀ 的重量相对于结晶溶剂的重量表示，不高于 15w/w%。
- 24、根据任意权利要求 15 至 23 的方法，其中结晶是在由搅拌所需的力所导致的强迫流动下进行的，该力每单位体积不弱于 0.01kW/m³。
- 15 25、根据权利要求 15 至 24 的方法，其中在进行结晶时加入晶种。
- 26、根据权利要求 15 至 25 的方法，其中结晶是在脱氧气氛中进行的。
- 20 27、根据权利要求 15 的方法，其中所要进行结晶的还原型辅酶 Q₁₀ 是可借助根据权利要求 1 至 14 的方法而得到的产物。
- 28、根据权利要求 15 的方法，其中还原型辅酶 Q₁₀ 的结晶是从可借助根据权利要求 1 至 14 的方法而得到的还原反应混合物中进行的，或者是从可通过分离含有还原型辅酶 Q₁₀ 的有机相和——如果必要的话——洗涤有机相而得到的溶液进行的。
- 25 29、使还原型辅酶 Q₁₀ 稳定的方法，该方法包含处理还原型辅酶 Q₁₀ 在至少一种选自烃、脂肪酸酯、醚和腈的溶剂中的溶液形式，由此保护还原型辅酶 Q₁₀ 免受分子氧的氧化作用。
- 30、根据权利要求 29 的方法，其中用于处理还原型辅酶 Q₁₀ 的操作是至少一种选自萃取/洗涤、浓缩和柱色谱的操作。
- 30 31、根据权利要求 29 或 30 的稳定化方法，其中萃取/洗涤是通过从

外部加入至少一种选自烃、脂肪酸酯、醚和腈的溶剂而进行的。

32、根据任意权利要求 29 至 31 的稳定化方法，其中该烃是选自戊烷类、己烷类、庚烷类和辛烷类的至少一种。

5 33、根据任意权利要求 29 至 31 的稳定化方法，其中该脂肪酸酯是甲酸酯、乙酸酯或丙酸酯。

34、根据任意权利要求 29 至 31 的稳定化方法，其中该醚是含有 4 至 8 个碳原子的醚。

35、根据任意权利要求 29 至 31 的稳定化方法，其中该腈是含有 2 至 8 个碳原子的腈。

10 36、还原型辅酶 Q₁₀ 晶体，其还原型辅酶 Q₁₀/氧化型辅酶 Q₁₀ 重量比不低于 96/4。

利用防氧化效果高的溶剂生产

还原型辅酶 Q₁₀ 的方法

5

技术领域

本发明涉及合成还原型辅酶 Q₁₀ 的方法和使还原型辅酶 Q₁₀ 结晶的方法。与氧化型辅酶 Q₁₀ 相比,还原型辅酶 Q₁₀ 显示高水平的口服可吸收性,是可作为食品、功能性营养食品、特定保健食品、营养添加剂、营养剂、
10 饮料、饲料、动物药、化妆品、药品、治疗药、预防药等成分的化合物。

背景技术

氧化型辅酶 Q₁₀ 是一种广泛分布在生物界中的苯醌衍生物,由于它的维生素样功能,也被称为维生素 Q,是在恢复已被削弱的细胞活性至其
15 健康条件中,以及在使机体复原中充当营养剂的一种成分。另一方面,还原型辅酶 Q₁₀ 是从氧化型辅酶 Q₁₀ 减少两个电子衍生而来,是白色晶体,而氧化型辅酶 Q₁₀ 是橙色晶体。还原型辅酶 Q₁₀ 和氧化型辅酶 Q₁₀ 已知位于线粒体、溶酶体、高尔基体、微粒体、过氧化物酶体和细胞膜等部位,作为电子传递系统的组分,参与 ATP 的产生与活化、体内抗氧化活性和
20 膜的稳定化;它们因而是维持机体功能所不可缺少的物质。

已知还原型辅酶 Q₁₀ 可以借助按照常规方式生产辅酶 Q₁₀ 加以制备,例如合成,发酵,或者从天然产物中提取,浓缩来自色谱法的含有还原型辅酶 Q₁₀ 的洗脱部分(J 对 A-10-109933)。在这种场合下,正如上面引用的出版物所述,可以在利用常规还原剂、例如硼氢化钠或连二亚硫酸钠(硫
25 代硫酸钠)还原包含在还原型辅酶 Q₁₀ 中的氧化型辅酶 Q₁₀ 之后进行色谱浓缩,或者可以使上述还原剂与现有的高纯级辅酶 Q₁₀(氧化形式)反应,来制备还原型辅酶 Q₁₀。不过,如此得到的还原型辅酶 Q₁₀ 不能总是处于高纯状态,而是趋于以低纯度结晶性、半固体或油性产物存在,含有氧化型辅酶 Q₁₀ 等杂质。

30 J 对 A-57-70834 公开了一种合成还原型辅酶 Q₁₀ 的实例,将辅酶 Q₁₀ 溶于己烷,向该溶液加入亚硫酸氢钠(硫代硫酸钠),然后搅拌。不过,使

用硫代硫酸钠作为还原剂的量高达辅酶 Q₁₀ 重量的两倍。因而，这类合成方法面临经济上的问题，以及随后纯化工艺上的复杂性问题。

还原型辅酶 Q₁₀ 容易被分子氧氧化为氧化型辅酶 Q₁₀。在商业生产规模上，完全地消除氧是非常难以实现的，此外，个别操作需要相当长的时间阶段，不象实验室规模的生产，因此残留的氧发挥较大的不利影响。有关氧化作用直接与收率和质量问题有关，因为生成了几乎不可消除的氧化型辅酶 Q₁₀，并随即掺杂在产物中。为了获得晶体形式的高纯还原型辅酶 Q₁₀，重要的是充分保护还原形式免受上述氧化作用。

10 发明概述

鉴于上述，本发明的目的是提供方便、有效的合成高质量还原型辅酶 Q₁₀ 和使其结晶的方法。此外，本发明的另一目的是提供杰出的获得晶体形式的高质量还原型辅酶 Q₁₀ 的方法，适合在商业规模上生产。

本发明人进行了广泛研究，结果发现，当置于特定的溶剂中时，还原型辅酶 Q₁₀ 被有利地保护起来，免受分子氧的氧化作用，基于这项发现，他们完成了本发明。

因而，本发明提供生产还原型辅酶 Q₁₀ 的方法，

该方法包含使用选自除己烷以外的烃、脂肪酸酯、醚和腈的至少一种作为溶剂，通过使氧化型辅酶 Q₁₀ 还原来合成还原型辅酶 Q₁₀。

20 本发明还提供生产还原型辅酶 Q₁₀ 的方法，

该方法包含在脱氧气氛中使用烃作为溶剂，借助氧化型辅酶 Q₁₀ 的还原来合成还原型辅酶 Q₁₀。

本发明进一步提供使还原型辅酶 Q₁₀ 结晶的方法，

25 该方法包含使用选自由烃、脂肪酸酯、醚和腈组成的组的至少一种作为溶剂，使还原型辅酶 Q₁₀ 结晶。

本发明进一步提供使还原型辅酶 Q₁₀ 稳定的方法，

该方法包含处理还原型辅酶 Q₁₀ 在至少一种选自烃、脂肪酸酯、醚和腈的溶剂中的溶液形式，由此保护还原型辅酶 Q₁₀ 免受分子氧的氧化作用。

30 本发明更进一步提供还原型辅酶 Q₁₀ 晶体，其还原型辅酶 Q₁₀/氧化型辅酶 Q₁₀ 之重量比不低于 96/4。

按照本发明，在借助氧化型辅酶 Q_{10} 的还原合成还原型辅酶 Q_{10} 时，有可能有利地保护还原型辅酶 Q_{10} 免受分子氧的氧化作用，从而有可能合成高质量的还原型辅酶 Q_{10} ，其条件是作为副产物生成的氧化型辅酶 Q_{10} 减少至最低程度。此外，本发明使还原型辅酶 Q_{10} 结晶的方法有可能有利地保护还原型辅酶 Q_{10} 免受分子氧的氧化作用，因而有可能转化还原型辅酶 Q_{10} 为结晶状态，其条件是作为副产物生成的氧化型辅酶 Q_{10} 减少至最低程度，由此得到高质量的结晶性辅酶 Q_{10} 。

发明详述

下面详细描述本发明。

按照本发明，在保护还原型辅酶 Q_{10} 免受上述氧化作用破坏方面高度有效的溶剂、也就是选自烃、脂肪酸酯、醚和腈的至少一种用于合成高质量的还原型辅酶 Q_{10} 和使其结晶，进一步用于稳定地处理还原型辅酶 Q_{10} ，同时抑制还原型辅酶 Q_{10} 被分子氧氧化为氧化型辅酶 Q_{10} ，同时抑制还原型辅酶 Q_{10} 被分子氧氧化为氧化型辅酶 Q_{10} 。惊人的是，还原型辅酶 Q_{10} 以溶解或悬浮在上述溶剂中的状态而非结晶状态被充分保护免受分子氧的氧化作用。这些溶剂的上述防氧化效果是由本发明人首次发现的。

烃是没有特别限制的，但是例如可以提到脂族烃、芳族烃、卤代烃等。优选脂族烃和芳族烃，更优选脂族烃。

脂族烃是没有特别限制的，可以是环状的或无环的，或者饱和的或不饱和的。不过，一般而言它们含有 3 至 20 个碳原子，优选 5 至 12 个碳原子。

关于特定实例，例如可以提到丙烷、丁烷、异丁烷、戊烷、2-甲基丁烷、环戊烷、2-戊烯、己烷、2-甲基戊烷、2,2-二甲基丁烷、2,3-二甲基丁烷、甲基环戊烷、环己烷、1-己烯、环己烯、庚烷、2-甲基己烷、3-甲基己烷、2,3-二甲基戊烷、2,4-二甲基戊烷、甲基环己烷、1-庚烯、辛烷、2,2,3-三甲基戊烷、异辛烷、乙基环己烷、1-辛烯、壬烷、2,2,5-三甲基己烷、1-壬烯、癸烷、1-癸烯、对薄荷烷、十一烷、十二烷等。

其中，具有 5 至 8 个碳原子的饱和脂族烃是更优选的，优选使用的是戊烷、2-甲基丁烷和环戊烷，它们具有 5 个碳原子(称之为“戊烷类”); 己烷、2-甲基戊烷、2,2-二甲基丁烷、2,3-二甲基丁烷、甲基环戊烷、环

己烷, 它们具有 6 个碳原子(称之为“己烷类”); 庚烷、2-甲基己烷、3-甲基己烷、2,3-二甲基戊烷、2,4-二甲基戊烷、甲基环己烷, 它们具有 7 个碳原子(称之为“庚烷类”); 辛烷、2,2,3-三甲基戊烷、异辛烷、乙基环己烷, 它们具有 8 个碳原子(称之为“辛烷类”); 和它们的混合物。确切而言, 上述庚烷类是特别优选的, 因为它们具有显示非常高的防氧化效果的趋势, 庚烷是最优选的。

芳族烃是没有特别限制的, 但是一般而言它们含有 6 至 20 个碳原子, 优选 6 至 12 个碳原子, 更优选 7 至 10 个碳原子。作为特定实例, 例如可以提到苯、甲苯、二甲苯、邻二甲苯、间二甲苯、对二甲苯、乙基苯、枯烯(cumene)、**菜**(mesitylene)、四氢化萘(tetralin)、丁基苯、对**繖**花烃(p-cymene)、环己基苯、二乙基苯、戊基苯、二戊基苯、十二基苯、苯乙烯等。优选甲苯、二甲苯、邻二甲苯、间二甲苯、对二甲苯、乙基苯、枯烯、**菜**、四氢化萘、丁基苯、对**繖**花烃、环己基苯、二乙基苯和戊基苯。更优选甲苯、二甲苯、邻二甲苯、间二甲苯、对二甲苯、枯烯和四氢化萘, 最优选枯烯。

卤代烃是没有特别限制的, 可以是环状的或无环的, 或者饱和的或不饱和的。不过, 无环卤代烃是优选使用的。更优选氯代烃和氟代烃, 氯代烃是进而更优选的。另外, 使用含有 1 至 6 个碳原子者, 优选 1 至 4 个碳原子, 更优选 1 至 2 个碳原子。

关于特定实例, 例如可以提到二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,1-二氯乙烷、1,2-二氯乙烷、1,1,1-三氯乙烷、1,1,2-三氯乙烷、1,1,1,2-四氯乙烷、1,1,2,2-四氯乙烷、五氯乙烷、六氯乙烷、1,1-二氯乙烯、1,2-二氯乙烯、三氯乙烯、四氯乙烯、1,2-二氯丙烷、1,2,3-三氯丙烷、氯苯、1,1,1,2-四氯乙烷等。优选二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,1-二氯乙烷、1,2-二氯乙烷、1,1,1-三氯乙烷、1,1,2-三氯乙烷、1,1-二氯乙烯、1,2-二氯乙烯、三氯乙烯、氯苯和 1,1,1,2-四氯乙烷。更优选二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烯、三氯乙烯、氯苯和 1,1,1,2-四氯乙烷。进而更优选二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烯和三氯乙烯。

脂肪酸酯是没有特别限制的, 但是例如可以提到丙酸酯、乙酸酯、甲酸酯等。优选乙酸酯和甲酸酯, 更优选乙酸酯。其酯官能团是没有特别限制的, 但是可以提到具有 1 至 8 个碳原子的烷基酯、具有 1 至 8 个

碳原子的芳烷基酯等。优选具有 1 至 6 个碳原子的烷基酯，更优选具有 1 至 4 个碳原子的烷基酯。

关于丙酸酯，例如可以提到丙酸甲酯、丙酸乙酯、丙酸丁酯、丙酸异戊酯等。优选丙酸乙酯。

- 5 关于乙酸酯，例如可以提到乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸异丙酯、乙酸丁酯、乙酸异丁酯、乙酸仲丁酯、乙酸戊酯、乙酸异戊酯、乙酸仲己酯、乙酸环己酯、乙酸苄酯等。优选乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸异丙酯、乙酸丁酯、乙酸异丁酯、乙酸仲丁酯、乙酸戊酯、乙酸异戊酯、乙酸仲己酯和乙酸环己酯。更优选乙酸甲酯、乙酸乙酯、
- 10 乙酸丙酯、乙酸异丙酯、乙酸丁酯和乙酸异丁酯。最优选乙酸乙酯。

关于甲酸酯，例如可以提到甲酸甲酯、甲酸乙酯、甲酸丙酯、甲酸异丙酯、甲酸丁酯、甲酸异丁酯、甲酸仲丁酯、甲酸戊酯等。优选甲酸甲酯、甲酸乙酯、甲酸丙酯、甲酸丁酯、甲酸异丁酯和甲酸戊酯。最优选甲酸乙酯。

- 15 醚是没有特别限制的，可以是环状的或无环的，或者饱和的或不饱和的。但是饱和者是优选使用的。一般而言，使用含有 3 至 20 个碳原子者，优选 4 至 12 个碳原子，更优选 4 至 8 个碳原子。

- 关于特定实例，例如可以提到二乙醚、甲基叔丁基醚、二丙醚、二异丙醚、二丁醚、二己醚、乙基乙烯基醚、丁基乙烯基醚、茴香醚、苯乙醚、丁基苯基醚、甲氧基甲苯、二噁烷、呋喃、2-甲基呋喃、四氢呋喃、四氢吡喃、乙二醇二甲醚、乙二醇二乙醚、乙二醇二丁醚、乙二醇一甲醚、乙二醇一乙醚、乙二醇一丁醚等。
- 20 优选二乙醚、甲基叔丁基醚、二丙醚、二异丙醚、二丁醚、二己醚、茴香醚、苯乙醚、丁基苯基醚、甲氧基甲苯、二噁烷、2-甲基呋喃、四氢呋喃、四氢吡喃、乙二醇二甲醚、乙二醇二乙醚、乙二醇二丁醚、乙二醇一甲醚和乙二醇一乙醚。更优选二乙醚、甲基叔丁基醚、茴香醚、二噁烷、四氢呋喃、乙二醇一甲醚和乙二醇一乙醚。进而更优选二乙醚、甲基叔丁基醚、茴香醚等。最优选甲基叔丁基醚。

- 25 腈是没有特别限制的，可以是环状的或无环的，或者饱和的或不饱和的。不过，饱和者是优选使用的。一般而言，使用含有 2 至 20 个碳原子者，优选 2 至 12 个碳原子，更优选 2 至 8 个碳原子。

- 30 腈是没有特别限制的，可以是环状的或无环的，或者饱和的或不饱和的。不过，饱和者是优选使用的。一般而言，使用含有 2 至 20 个碳原子者，优选 2 至 12 个碳原子，更优选 2 至 8 个碳原子。

关于特定实例,例如可以提到乙腈、丙腈、丙二腈、丁腈、异丁腈、琥珀腈、戊腈、戊二腈、己腈、庚基氰、辛基氰、十一碳腈、十二碳腈、十三碳腈、十五碳腈、硬脂腈、氯乙腈、溴乙腈、氯丙腈、溴丙腈、甲氧基乙腈、氰基乙酸甲酯、氰基乙酸乙酯、甲苯腈、苄腈、氯苄腈、溴苄腈、氰基苯甲酸、硝基苄腈、茴香腈、邻苯二甲腈、溴甲苯腈、氰基苯甲酸甲酯、甲氧基苄腈、乙酰基苄腈、萘腈、联苯甲腈、苯丙腈、苯丁腈、甲基苯乙腈、二苯乙腈、萘乙腈、硝基苯乙腈、氯苄基氰、环丙烷甲腈、环己烷甲腈、环庚烷甲腈、苯基环己烷甲腈、甲苯基环己烷甲腈等。

- 5 优选乙腈、丙腈、丁腈、异丁腈、琥珀腈、戊腈、氯丙腈、氰基乙酸甲酯、氰基乙酸乙酯、甲苯腈和苄腈。更优选乙腈、丙腈、丁腈和异丁腈。最优选乙腈。

在从上述溶剂中选择所用溶剂时,优选地考虑沸点和粘度等性质;例如,溶剂应当具有下述沸点、熔点以及具有较低粘度(在 20°C 下不高于约 10cp),所述沸点允许为增加溶解度而适当加热,有利于干燥除去湿材中的溶剂和从结晶滤液中回收溶剂(约 30 至 150°C, 1atm),所述熔点允许在室温下处理时以及冷却至室温或以下后(不高于约 20°C, 优选不高于约 10°C, 进而更优选不高于约 0°C)几乎不发生固化。从工业操作观点来看,在常温下几乎不挥发的溶剂是优选的;例如,沸点不低于约 80°C 者是优选的,沸点不低于约 90°C 者是更优选的。

还原型辅酶 Q₁₀ 当处于溶解状态时,随着浓度增加,趋于变得更加耐受氧化作用。还原型辅酶 Q₁₀ 高度可溶于上述溶剂,在这方面,上述溶剂也适合于防氧化效果。从防氧化效果的观点来看,优选的还原型辅酶 Q₁₀ 浓度尤其可以因溶剂种类而异,因此不能绝对地指定。不过一般而言,还原型辅酶 Q₁₀ 在上述溶剂中的浓度一般不低于 1w/w%, 优选不低于 2w/w%。上限是没有特别限制的,但是从实际操作的观点来看,浓度为 400w/w%或以下,优选 200w/w%或以下,更优选 100w/w%或以下,进而更优选 50w/w%或以下。

此外,还原型辅酶 Q₁₀ 在上述溶剂中的溶解度显示可取的温度依赖性。因此,上述溶剂的使用也适合于有利地减少还原型辅酶 Q₁₀ 在溶液中的量,并转化为结晶状态(使其结晶)。

因而,当使用上述这样一种溶剂时,有可能在氧化型辅酶 Q_{10} 的还原反应和/或还原型辅酶 Q_{10} 的结晶步骤中最小化所不需要的牵涉氧的副反应。另外,当处理还原型辅酶 Q_{10} 在任意上述溶剂中的溶液形式时,还原型辅酶 Q_{10} 被保护免受分子氧的氧化作用,从而被稳定化,以便可以成功地
5 地进行萃取与洗涤(使用从外部加入的任意上述溶剂萃取,用水洗涤)、浓缩(包括加入另一种溶剂置换原有溶剂,同时浓缩)和柱色谱。在本发明的实施中,当然优选使用上述一或多种溶剂进行从氧化型辅酶 Q_{10} 的还原反应到还原型辅酶 Q_{10} 的结晶(借助结晶纯化)的系列操作(包括还原型辅酶 Q_{10} 的萃取、用水洗涤萃取液等,如果必要的话)。

- 10 在本发明的实施中,如果必要的话,上述溶剂可以与另一种溶剂联合使用,用量应使后者不会产生某种不利后果。例如,可以向上述溶剂加入适量的另一种溶剂,目的是在还原反应中提高氧化型辅酶 Q_{10} 和/或还原型辅酶 Q_{10} 的溶解度、还原剂的溶解度、反应的速率等,在还原型辅酶 Q_{10} 的结晶中提高还原型辅酶 Q_{10} 的溶解度以及结晶浓度、结晶温度、
15 收率、浆液性质、晶体性质等。

这类其他溶剂是没有特别限制的,但是尤其包括水、醇、脂肪酸、酮、除腈以外的含氮化合物,以及含硫化合物等。

- 醇是没有特别限制的,但是可以是环状的或无环的,或者饱和的或不饱和的。不过,饱和者是优选的。一般而言,它们含有1至20个碳原子,优选1至12个碳原子,更优选1至6个碳原子,进而更优选1至5
20 个碳原子,最优选1至3个碳原子。含有2或3个碳原子的一元醇、含有2至5个碳原子的二元醇和含有3个碳原子的三元醇尤其是优选的。

- 关于一元醇,例如可以提到甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇、1-丁醇、2-丁醇、异丁醇、叔丁醇、1-戊醇、2-戊醇、3-戊醇、2-甲基-1-丁醇、异戊醇、叔戊醇、3-甲基-2-丁醇、新戊醇、1-己醇、2-甲基-1-戊醇、4-甲基-2-戊醇、2-乙基-1-丁醇、1-庚醇、2-庚醇、3-庚醇、1-辛醇、2-辛醇、2-乙基-1-己醇、1-壬醇、1-癸醇、1-十一碳醇、1-十二碳醇、烯丙醇、炔丙醇、苯甲醇、环己醇、1-甲基环己醇、2-甲基环己醇、3-甲基环己醇、4-甲基环己醇等。

- 30 优选甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇、1-丁醇、2-丁醇、异丁醇、叔丁醇、1-戊醇、2-戊醇、3-戊醇、2-甲基-1-丁醇、异戊醇、叔戊醇、3-甲基

- 2-丁醇、新戊醇、1-己醇、2-甲基-1-戊醇、4-甲基-2-戊醇、2-乙基-1-丁醇和环己醇。更优选甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇、1-丁醇、2-丁醇、异丁醇、叔丁醇、1-戊醇、2-戊醇、3-戊醇、2-甲基-1-丁醇、异戊醇、叔戊醇、3-甲基-2-丁醇和新戊醇。进而更优选甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇、1-丁醇、2-丁醇、异丁醇、2-甲基-1-丁醇和异戊醇。进一步优选甲醇、乙醇、1-丙醇和2-丙醇，特别优选乙醇、1-丙醇和2-丙醇，最优选乙醇。

- 5 关于二元醇，例如可以提到1,2-乙二醇、1,2-丙二醇、1,3-丙二醇、1,2-丁二醇、1,3-丁二醇、1,4-丁二醇、2,3-丁二醇、1,5-戊二醇等。优选1,2-乙二醇、1,2-丙二醇和1,3-丙二醇，最优选1,2-乙二醇。

- 10 关于三元醇，例如可以优选地使用甘油等。

关于脂肪酸，例如可以提到甲酸、乙酸、丙酸等。优选甲酸和乙酸，最优选乙酸。

- 15 酮是没有特别限制的，具有3至6个碳原子者是优选使用的。关于特定实例，例如可以提到丙酮、甲乙酮、甲基丁基酮、甲基异丁基酮等。优选丙酮和甲乙酮，最优选丙酮。

关于含氮化合物，例如可以提到硝基甲烷、三乙胺、吡啶、甲酰胺、N-甲基甲酰胺、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮等。

关于含硫化合物，例如可以提到二甲基亚砷、环丁砷等。

- 20 建议将上述其他溶剂与至少一种选自烃、脂肪酸酯、醚和腈的溶剂以适当的比例一起使用，所述比例依赖于其溶剂的特征，包括其已知的物理性质，例如熔点、沸点、蒸气压特征和相变，和上述溶剂的量，进一步依赖于对氧化型辅酶 Q_{10} 、还原型辅酶 Q_{10} 和/或还原剂的溶解度的影响。

- 25 尽管可以在不会导致不利后果的用量范围内使用其他溶剂，而没有任何其他特别的限制，不过从防氧化效果和/或结晶收率(有待后面提到)的观点来看，尤其优选上述具有较高防氧化效果的溶剂(选自烃、脂肪酸酯、醚和腈的至少一种)以更大比例存在。更优选使用这样一种溶剂，它的实质性主要成分是具有较高防氧化效果的溶剂。

- 30 在系统包含均匀溶剂相的情况下，优选地使用至少一种选自烃、脂肪酸酯、醚和腈的溶剂作为反应溶剂或结晶溶剂，或者作为在浓缩、萃

取、柱色谱和/或其他操作中的处理用溶剂的主要成分。在系统构成不同溶剂相的情况下,优选的实施方式是具有更大的还原型辅酶 Q_{10} 溶解度的溶剂相(例如在由水和水混溶性低的有机溶剂组成的混合溶剂系统的情况下,还原型辅酶 Q_{10} 几乎不溶于含水相,但是可溶于水混溶性低的有机溶剂相)的主要成分是至少一种选自烃、脂肪酸酯、醚和腈的溶剂。

从这种观点来看,使用其他溶剂的体积比一般低于约 0.3,优选低于约 0.2,更优选低于约 0.1,进而更优选低于约 0.05,这是指在均匀系统的情况下相对于全部溶剂量而言,或者在不均匀系统的情况下相对于具有更大的还原型辅酶 Q_{10} 溶解度的溶剂体积而言。毋庸赘述,下限是 0(零)。

在氧化型辅酶 Q_{10} 的还原反应中,从反应速率和收率提高的观点来看,在上面具体给出的其他溶剂中,醇和/或水单用或者联用是最优选的。在使还原型辅酶 Q_{10} 结晶的步骤中,从提高浆液特征(例如流动性)的观点来看,水是优选使用的。

现在,描述通过氧化型辅酶 Q_{10} 还原来生产还原型辅酶 Q_{10} 的方法。

用于实施本发明的氧化型辅酶 Q_{10} 可以是借助合成、发酵或从天然产物提取而制备的,例如上面所提到的,或者可以是现有的高纯度级辅酶 Q_{10} 。它可以由单独的氧化型辅酶 Q_{10} 组成,或者可以是氧化型辅酶 Q_{10} 与还原型辅酶 Q_{10} 的混合物。

在本发明的实施中,氧化型辅酶 Q_{10} 的还原是这样进行的,使用上述具有较高防氧化效果的溶剂(即选自烃、脂肪酸酯、醚和腈的至少一种)作为溶剂,使用诸如金属氢化物、铁(金属铁或铁盐形式)、锌(金属锌)、次亚硫酸或其盐、或者抗坏血酸或其有关化合物作为还原剂。

金属氢化物是没有特别限制的,但是尤其包括硼氢化钠和氢化铝锂。金属氢化物的用量可以因其种类而异,因此不能绝对地指定。不过一般而言,使用 1 至 3 倍于理论氢当量,有利于还原的进行。

用铁或锌进行的还原一般是用一种酸进行的。酸是没有特别限制的,但是尤其包括脂肪酸如乙酸,磺酸如甲磺酸,和无机酸如盐酸和硫酸。无机酸是优选的,硫酸是更优选的。

铁的用量是没有特别限制的,但是例如基于氧化型辅酶 Q_{10} 的加载重量而言约 1/5 重量或更大适合于进行反应。上限是没有特别限制的,但是从经济上的观点来看,约为上述加载重量的两倍或更低。铁不仅可以使

用金属铁形式，而且可以使用盐形式，例如硫酸亚铁(II)等。

锌的用量是没有特别限制的，但是例如基于氧化型辅酶 Q_{10} 的加载重量而言约 1/10 重量或更大适合于进行反应。上限是没有特别限制的，但是从经济上的观点来看，约为上述加载重量的两倍或更低。

- 5 次亚硫酸或其盐是没有特别限制的，但是一般使用次亚硫酸的盐形式。次亚硫酸的盐是没有特别限制的，但是关于优选的种类，包括碱金属盐、碱土金属盐、铵盐等。碱金属盐是更优选的，例如锂盐、钠盐和钾盐，钠盐是最优选的。次亚硫酸或盐的用量是没有特别限制的，但是基于氧化型辅酶 Q_{10} 的加载重量而言一般不小于约 1/5 重量，优选不小于约 2/5 重量，更优选不小于约 3/5 重量。可以使用更大的量，而不会导致任何特别的麻烦。不过从经济上的观点来看，用量不大于上述加载重量的约两倍，优选不大于加载重量。因而，用量在上述加载重量的约 2/5 至约等于加载重量的重量的范围内，能够更有利于反应的进行。
- 10

- 抗坏血酸或其有关化合物是没有特别限制的，例如不仅包括抗坏血酸，而且包括鼠李糖型抗坏血酸、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、阿洛糖型抗坏血酸、赤藓糖型抗坏血酸、6-脱氧抗坏血酸等抗坏血酸衍生物，并且可以是它们的酯或盐形式。此外，它们可以是 L-型、D-型或外消旋型。更具体而言，例如可以提到
- 15 L-抗坏血酸、L-抗坏血酰棕榈酸酯、L-抗坏血酰硬脂酸酯、D-阿拉伯糖型抗坏血酸等。在生产还原型辅酶 Q_{10} 时，可以适宜地使用任意上述抗坏血酸和其有关化合物。不过，鉴于与所生成的还原型辅酶 Q_{10} 的可分离性，在上述抗坏血酸或其有关化合物中特别适宜使用水溶性者。鉴于易用性、价格等，最优选游离形式的 L-抗坏血酸、D-阿拉伯糖型抗坏血酸等。
- 20

- 25 上述抗坏血酸或其有关化合物的用量是没有特别限制的，但是可以在转化氧化型辅酶 Q_{10} 为还原型辅酶 Q_{10} 中有效的量。一般就每摩尔氧化型辅酶 Q_{10} 而言，用量不小于 1 摩尔，优选不小于 1.2 摩尔。上限是没有特别限制的，但是从经济上的观点来看，就每摩尔氧化型辅酶 Q_{10} 而言，用量一般不高于 10 摩尔，优选不高于 5 摩尔，更优选不高于 3 摩尔。

- 30 在上述还原剂种类中，从还原能力、收率和/或质量的观点来看，锌、次亚硫酸及其盐，以及抗坏血酸和其有关化合物尤其是优选的，特别是

次亚硫酸(具体为次亚硫酸盐)和抗坏血酸或其有关化合物是优选的。

在进行还原反应时，醇和/或水适宜单独或联合使用，如上所述。水是优选的，特别是当使用铁、锌或者次亚硫酸或其盐作为还原剂时。当使用金属氢化物或者抗坏血酸或其有关化合物作为还原剂时，可以联合使用醇。水与醇的联合使用表现出水和醇的特征，尤其有助于提高反应速率和收率。

下面，详细描述优选的还原方法。

用次亚硫酸或其盐进行的还原优选联合使用水来进行，也就是在由至少一种选自上述烃、脂肪酸酯、醚和腈的有机溶剂和水组成的混合溶剂系统中进行。在这种场合下，从收率等观点来看，反应时 pH 一般不高于 7，优选 pH 3 至 7，更优选 pH 3 至 6。可以使用酸(例如无机酸，例如盐酸或硫酸)或碱(例如碱金属氢氧化物，例如氢氧化钠)调节 pH。

在用次亚硫酸或其盐进行的还原中，水量是没有特别限制的，但是水量可以是使适量还原剂、即次亚硫酸或其盐能够溶解在其中的量。因而例如，建议一般将次亚硫酸或盐的量调节为不多于 30w/w%，优选不多于 20w/w%，相对水的重量而言。尤其从生产率观点来看，建议一般将用量调节为不少于 1w/w%，优选不少于 5w/w%，更优选不少于 10w/w%。

上述抗坏血酸或其有关化合物还原优选地是这样进行的，使用水混溶性尤其高的溶剂，选自上述烃、脂肪酸酯、醚和腈，特别是选自醚和腈的至少一种，它们的水混溶性高，更具体为四氢呋喃、二噁烷、乙腈等。还可以使用醇作为另一种溶剂。此外，从在还原型辅酶 Q₁₀ 的生产中促进反应(例如降低反应温度或缩短反应时间)的观点来看，还有可能在具有反应促进效果的添加剂的存在下进行还原，所述添加剂例如碱性物质或亚硫酸氢盐。

碱性化合物是没有特别限制的，但是可以是无机化合物或有机化合物。无机化合物是没有特别限制的，但是尤其包括金属(优选碱金属、碱土金属等)的氢氧化物、碳酸盐和碳酸氢盐，以及氨。关于其典型实例，可以提到碱金属氢氧化物如氢氧化钠，碱金属碳酸盐如碳酸钠，碱金属碳酸氢盐如碳酸氢钠，和碱土金属碳酸盐如碳酸镁。有机化合物是没有特别限制的，但是尤其包括胺，例如三乙胺。在上面具体提到的碱性物质中，优选地使用弱碱性物质(弱碱(base)或弱碱(alkalis))，例如金属(优选

碱金属、碱土金属等)的碳酸盐与碳酸氢盐、氨等无机化合物;胺,例如三乙胺等有机化合物。更优选上述弱碱性无机化合物。

关于亚硫酸氢盐,优选的例如是碱金属亚硫酸氢盐,例如亚硫酸氢钠。

- 5 上述添加剂的量是没有特别限制的,但是可以是这样的,使添加剂的反应促进效果能够产生至所需程度(有效量)。不过从经济上的观点来看,用量一般不多于 20 摩尔,优选不多于 10 摩尔,更优选不多于 5 摩尔,进而更优选不多于 2 摩尔,这是就每摩尔抗坏血酸或其有关化合物而言。下限是没有特别限制的,但是一般不少于 0.01 摩尔,优选不少于 10 0.05 摩尔,更优选不少于 0.1 摩尔,进而更优选不少于 0.2 摩尔,是就每摩尔抗坏血酸或其有关化合物而言。

- 在本发明的实施中,还原反应优选地是在强迫流动下进行的。搅拌导致这类流动所需的力每单位体积一般不小于约 0.01kW/m^3 ,优选不小于约 0.1kW/m^3 ,更优选不小于约 0.3kW/m^3 。上述强迫流动一般是由搅拌叶片的旋转所导致的。搅拌叶片的使用不总是必要的,如果以其他方式也能获得上述流动的话。例如,可以利用基于液体循环的方法。
- 15

- 还原温度可以因还原剂种类和/或用量而异,因此不能绝对地指定。例如在用次亚硫酸或其盐进行的还原中,还原一般是在 100°C 或以下的温度中进行的,优选 80°C 或以下,更优选 60°C 或以下。下限是该系统的固化温度。因而,在约 0 至 100°C 、优选约 0 至 80°C 、更优选约 0 至 60°C 的温度中,一般有利于还原的进行。在用抗坏血酸或其有关化合物进行的还原中,还原一般是在 30°C 或更高的温度中进行的,优选 40°C 或更高,更优选 50°C 或更高。上限是该系统的沸点。因而,在约 30 至 150°C 、优选约 40 至 120°C 、更优选约 50 至 100°C 的温度中,一般有利于还原的进行。
- 20
- 25

- 反应浓度是没有特别限制的,但是氧化型辅酶 Q_{10} 重量相对于溶剂重量而言一般不小于约 $1\text{w/w}\%$,优选不小于 $3\text{w/w}\%$,更优选不小于 $10\text{w/w}\%$,进而更优选不小于 $15\text{w/w}\%$ 。上限是没有特别限制的,但是一般不高于约 $60\text{w/w}\%$,优选不高于 $50\text{w/w}\%$,更优选不高于 $40\text{w/w}\%$,进而更优选不高于 $30\text{w/w}\%$ 。因而,在约 1 至 $60\text{w/w}\%$ 、优选约 3 至 $50\text{w/w}\%$ 、更优选约 10 至 $40\text{w/w}\%$ 的反应浓度下,有利于反应的进行。
- 30

还原反应时间可以因还原剂种类和/或其量而异，因此不能绝对地指定。不过一般而言，反应可以在 48 小时内进行完全，优选在 24 小时内，更优选在 10 小时内，进而更优选在 5 小时内。

极为优选在脱氧气氛中进行还原反应。惊人地发现，特别是在用次
5 亚硫酸或其盐进行的还原反应中，这类气氛大大有助于提高还原反应收率和减少还原剂的用量。脱氧气氛可以这样达到：用惰性气体置换，减压，沸腾，或它们的组合。优选至少用惰性气体置换，也就是使用惰性气体气氛。关于惰性气体，例如可以提到氮气、氦气、氩气、氢气和二氧化碳气。不过，氮气是优选的。

10 从所得还原反应混合物中回收含有产物还原型辅酶 Q₁₀ 的有机相，如果必要的话(优选地)，将有机相进一步用水、氯化钠水溶液等反复洗涤，以完全消除污染物，然后可以进行结晶。特别是当使用上述次亚硫酸或其盐(例如硫代硫酸钠)作为还原剂时，最好用水反复洗涤，以便可以完全除去从次亚硫酸或其盐衍生的污染物和/或可以使含水相的 pH 稳定。

15 当使用上述水混溶性高的溶剂，特别是选自水混溶性高的醚和腈的至少一种(例如四氢呋喃、二噁烷、乙腈等)，将氧化型辅酶 Q₁₀ 用抗坏血酸或其有关化合物还原时，非常方便和有效的工艺是使还原型辅酶 Q₁₀ 直接从还原反应混合物中结晶(直接分离法(一罐法))。

20 还原反应之后的上述处理优选地是在脱氧气氛中进行的，由此防氧化效果得以进一步加强。

现在描述还原型辅酶 Q₁₀ 的结晶。

所要进行结晶的还原型辅酶 Q₁₀ 可以按照常规方式得到，例如合成，发酵，或者从天然来源提取。优选借助包含在还原型辅酶 Q₁₀ 中的氧化型辅酶 Q₁₀ 的还原或者氧化型辅酶 Q₁₀ 的还原而得到的产物。更优选按照本
25 发明进行还原反应所得到的产物，如上所述。

尽管根据本发明的结晶方法也适用于含有相当大量氧化型辅酶 Q₁₀ 的产物，不过该方法在使上述还原方法制备的高纯度还原型辅酶 Q₁₀ 结晶中是特别有效的。在本发明的实施中，非常有效的是纯化还原型辅酶 Q₁₀ 和使其结晶，同时除去包含在按照常规方式所得或者借助上述还原方法
30 等所得反应混合物或提取物中的杂质。更具体而言，可以使还原型辅酶 Q₁₀ 从上述还原方法所得还原反应混合物中结晶，或者从通过从上述反应

混合物中收集含有还原型辅酶 Q₁₀ 的有机相、如果必要的话再洗涤有机相所得到的溶液中结晶。在这种场合下，杂质应当优选地被消除在母液中。这使除去共存的杂质成为可能，特别是具有相似结构且一般总是不容易除去的类似化合物(具体而言，还原型辅酶 Q₉、还原型辅酶 Q₈、还原型辅酶 Q₇ 等)。毋庸赘述，有可能利用该方法作为使预先借助纯化和结晶所得的还原型辅酶 Q₁₀ 晶体重结晶的方法。

还原型辅酶 Q₁₀ 的结晶是使用选自上述烃、脂肪酸酯、醚和腈的至少一种作为溶剂进行的。其中，烃是优选的，脂族烃和芳族烃是更优选的，脂族烃是进而更优选的，上述戊烷类、己烷类、庚烷类和辛烷类是最优选的。尤其从结晶收率和/或在结晶中过度冷却的不必要性的观点来看，在脂族烃中无环的脂族烃是特别优选的。

结晶的方法是没有特别限制的，但是结晶可以利用常规的结晶方法进行，也就是冷却结晶、浓缩结晶、溶剂置换结晶和其他方法中的至少一种。特别是冷却结晶法或者冷却结晶法与某种其他结晶方法的组合是优选的。

结晶步骤中的冷却温度是重要的因素，尤其从收率观点来看，温度一般不高于 20°C，优选不高于 10°C，更优选不高于 5°C。下限该是系统的固化温度。因而，在约-30°C 至+10°C、优选约-20°C 至+10°C、更优选约-10°C 至+5°C 的冷却温度下，一般能够有利于结晶的进行。

在结晶的过程中，可以控制每单位时间结晶出来的晶体量，以最小化各种杂质混入所得的还原型辅酶 Q₁₀ 中，或者得到具有良好特征的浆液。优选的每单位时间结晶的速率例如不高于每单位时间导致所要得到的晶体总量的约 50%结晶的结晶速率(也就是至多 50%/小时)，优选地不高于每单位时间导致所要得到的晶体总量的约 25%结晶的结晶速率(也就是至多 25%/小时)。冷却结晶中的冷却速率一般不高于约 40°C/小时，优选不高于约 20°C/小时。

结晶浓度也是重要的因素，在以结晶完成时还原型辅酶 Q₁₀ 的重量相对于结晶溶剂的重量表示时，不高于约 15w/w%，优选不高于约 13w/w%，更优选不高于约 10w/w%。优选的结晶浓度可以因所采用的溶剂种类而异，为了使用脂族烃或者主要成分是脂族烃的溶剂达到令人满意的结晶结果，结晶浓度不高于约 13w/w%，优选不高于约 10w/w%，更优选不高

于约 8w/w%，在无环脂族烃——这是最优选的——或者主要成分是无环脂族烃的溶剂的情况下，结晶浓度不高于约 10w/w%，优选不高于约 8w/w%，更优选不高于约 7w/w%。通过保持上述这样一种浓度，有可能便于按照适合于在工业规模上操作的方式进行结晶。结晶浓度的下限是
5 没有特别限制的，但是从生产率的观点来看，一般不低于约 1w/w%，优选不低于约 2w/w%。

结晶优选地是在强迫流动下进行的。为了防止过饱和状态的出现，并由此允许成核作用和晶体生长顺利进行，以及从得到高质量产物的观点来看，流动一般需要每单位体积的搅拌力不弱于约 0.01kW/m³，优选不
10 弱于约 0.1kW/m³，更优选不弱于约 0.3kW/m³。强迫流动一般是由搅拌叶片的旋转所提供的。不过，搅拌叶片的使用不总是必要的，如果以其他方式也能获得上述流动的话。例如，可以利用基于液体循环的方法。

在进行结晶时，优选地加入晶种，以便可以防止过饱和状态的出现，并且可以允许成核作用和晶体生长顺利进行。

15 在进行根据本发明的结晶时，根据需要可以与上述防氧化效果高的溶剂联合使用上述另一种辅助溶剂，如果该其他溶剂不会产生任何不利效果的话。尽管可以向上述溶剂加入适量的这类其他辅助溶剂以提高还原型辅酶 Q₁₀ 的溶解度以及结晶浓度、结晶温度、收率、浆液特征和晶体特征，不过这样一种混合溶剂的使用尤其可以导致溶解度的戏剧性增加，
20 而结晶收率在有些情形中反而趋于降低。因此，尤其从防氧化效果和/或结晶收率的观点来看，优选地使用实质性主要成分是上述溶剂的溶剂。因而，当该溶剂与另一种溶剂混合使用时，所述另一种溶剂所占比例(体积比)是没有特别限制的，但是一般不高于约 0.3，优选不高于约 0.2，更优选不高于约 0.1，进而更优选不高于约 0.05。毋庸赘述，下限是 0(零)。
25 如上所述，在均匀系统的情况下，该体积比是所述另一种溶剂的体积与全部溶剂体积的比例，在不均匀系统的情况下，该体积比是所述另一种溶剂的体积与充分溶解还原型辅酶 Q₁₀ 的溶剂相体积的比例。

不过当联合使用水作为另一种辅助溶剂时，水能够显示它的特征，并且例如能够有助于提高浆液特征。还原型辅酶 Q₁₀ 结晶中的水量影响还
30 原型辅酶 Q₁₀ 结晶出来的浆液浓度和/或浆液特征。随着水量增加，浆液浓度降低，流动性一般也增加。另一方面，浆液浓度的降低总体上引起

生产率下降。水量是没有特别限制的，但是考虑上述因素，可以有所不同，以便可以被调节和保持在适当的范围内。

可以在结晶过程之前或期间或者所沉淀的晶体量稳定之后加入上述另一种辅助溶剂。

5 如此得到的还原型辅酶 Q₁₀ 晶体可以回收得到湿产物，例如借助一种固-液分离技术，例如离心、压力过滤或真空过滤，如果必要的话再洗涤滤饼。也能通过进一步将湿产物装入内部用惰性气体净化的减压干燥器(真空干燥器)，在减压下干燥，而回收得到干燥产物。干燥形式的回收是优选的。

10 当在脱氧气氛中进行结晶时，能够进一步增加防氧化效果。脱氧气氛可以这样达到，用惰性气体置换，减压，沸腾，或它们的组合。优选至少用惰性气体置换，也就是使用惰性气体气氛。关于惰性气体，例如可以提到氮气、氦气、氩气、氙气和二氧化碳气。不过，氮气是优选的。

15 按照本发明，能够以方便有效的方式合成高质量还原型辅酶 Q₁₀ 和使其结晶。根据本发明所得到的还原型辅酶 Q₁₀ 晶体是非常高质量的，预期还原型辅酶 Q₁₀/氧化型辅酶 Q₁₀ 重量比不低于 96/4，优选不低于 98/2，更优选不低于 99/1。

实施发明的最佳方式

20 下列实施例进一步详细阐述本发明。不过，这些实施例决不限制本发明的范围。实施例中，还原型辅酶 Q₁₀ 的纯度和还原型辅酶 Q₁₀/氧化型辅酶 Q₁₀ 重量比是借助下述 HPLC 分析法测定的。不过，所测定的还原型辅酶 Q₁₀ 纯度值决不表明按照本发明所能达到的纯度值极限。同样，所得还原型辅酶 Q₁₀/氧化型辅酶 Q₁₀ 重量比值决不表明该比例的上限。

25 HPLC 条件

柱：SYMMETRY C18 (Waters), 250mm 长, 4.6mm 内径;

流动相：C₂H₅OH:CH₃OH = 4:3 (v/v);

检测波长：210nm;

流速：1ml/min;

30 还原型辅酶 Q₁₀ 的滞留时间：9.1min;

氧化型辅酶 Q₁₀ 的滞留时间：13.3min。

实施例 1

在 25°C 下, 将氧化型辅酶 Q₁₀ (100g; 含有 0.40%氧化型辅酶 Q₉, 纯度 99.4%)溶于 1000g 庚烷。在搅拌的同时(搅拌所需的力: 0.3kW/m³), 逐渐加入将 100g 硫代硫酸钠(纯度: 至少 75%)——作为还原剂——溶于 1000ml 水所制备的水溶液, 在 25°C 和 pH 4-6 下进行还原反应。经过 2 小时后, 从反应混合物中除去含水相, 将庚烷相用 1000g 脱气饱和氯化钠水溶液洗涤 6 次, 得到含有 100g 还原型辅酶 Q₁₀ (含有 0.40%还原型辅酶 Q₉)的庚烷相。将该庚烷相冷却至 2°C, 同时搅拌(搅拌所需的力: 0.3kW/m³), 得到白色浆液。所有上述操作都是在氮气氛中进行的。在减压下过滤所得浆液, 将湿晶体按顺序用冷庚烷、冷乙醇、冷水、冷乙醇和冷庚烷洗涤(用于洗涤的冷溶剂温度为 2°C)。进一步在减压下干燥湿晶体(20-40°C, 1-30mmHg), 得到 93g 白色干燥晶体(含有 0.29%还原型辅酶 Q₉, 消除百分比: 28%)(所分离产物的收率: 93 摩尔百分比)。所得晶体的还原型辅酶 Q₁₀/氧化型辅酶 Q₁₀ 重量比为 99.6/0.4, 还原型辅酶 Q₁₀ 的纯度为 99.2%。

实施例 2 和对比例 1

在 25°C 下, 将 1g 实施例 1 所得还原型辅酶 Q₁₀ 溶于 20g 表 1 所示每种不同溶剂。在 25°C 空气中搅拌 24 小时后, 测定每种溶液中的还原型辅酶 Q₁₀/氧化型辅酶 Q₁₀ 重量比。所得结果如表 1 所示, 并且与将所得晶体贮存在上述相同条件下(将 1g 还原型辅酶 Q₁₀ 在 25°C 空气中贮存 24 小时)所得的结果进行对比。

表 1

		R
实施例 2	庚烷	99.1/0.9
	己烷	98.7/1.3
	甲苯	98.8/1.2
	氯仿	98.9/1.1
	乙酸乙酯	98.9/1.1
	甲基叔丁基醚	98.6/1.4
	四氢呋喃	98.5/1.5
对比例 1	甲基异丁基酮	69.2/30.8
	二甲基甲酰胺	31.0/69.0
	N-甲基吡咯烷酮	67.3/32.7
	晶体	95.9/4.1

R: 还原型辅酶 Q₁₀/氧化型辅酶 Q₁₀ 重量比

实施例 3 和对比例 2

- 5 在 35°C 下, 将 1g 实施例 1 所得还原型辅酶 Q₁₀ 溶于 100g 表 2 所示每种不同溶剂。在 35°C 空气中搅拌 24 小时后, 测定每种溶液中的还原型辅酶 Q₁₀/氧化型辅酶 Q₁₀ 重量比。所得结果如表 2 所示。

表 2

	溶剂	R
实施例 3	庚烷	96.7/3.3
	乙酸乙酯	96.4/3.6
	乙腈	96.0/4.0
对比例 2	甲基异丁基酮	46.1/53.9

- 10 R: 还原型辅酶 Q₁₀/氧化型辅酶 Q₁₀ 重量比

实施例 4

在 25°C 下, 将 10g 氧化型辅酶 Q₁₀ 溶于 100g 表 3 所示每种不同溶剂。

- 在搅拌的同时(搅拌所需的力: 0.3kW/m^3), 逐渐加入将 10g 商品级硫代硫酸钠(纯度: 至少 75%)——作为还原剂——溶于 100ml 水所制备的水溶液, 在 25°C 和 pH 4-6 下进行还原反应。经过 2 小时后, 从反应混合物中除去含水相, 将有机相用 100g 脱气饱和氯化钠水溶液洗涤 6 次。所有上述操作都是在氮气氛中进行的。然后测定有机相中的还原型辅酶 Q_{10} /氧化型辅酶 Q_{10} 重量比。所得结果如表 3 所示。

表 3

溶剂	R
庚烷	99.5/0.5
己烷	99.3/0.7
乙酸乙酯	99.4/0.6
甲基叔丁基醚	99.2/0.8
甲苯	99.4/0.6
氯仿	99.3/0.7

R: 还原型辅酶 Q_{10} /氧化型辅酶 Q_{10} 重量比

10 实施例 5

在 25°C 下, 将 10g 氧化型辅酶 Q_{10} 溶于 100g 庚烷, 加入 1.5g 锌粉和 110g 2.9N 硫酸, 在 25°C 下搅拌 6 小时(搅拌所需的力: 0.3kW/m^3)后, 加入 100g 浓盐酸。测定庚烷相中的还原型辅酶 Q_{10} /氧化型辅酶 Q_{10} 重量比, 为 99.6/0.4。所有操作都是在氮气氛中进行的。

15

实施例 6

按照与实施例 1 相同的方式进行还原反应和结晶, 不同仅在于使用己烷作为溶剂溶解氧化型辅酶 Q_{10} 。结果, 得到 93g 干燥的白色晶体(所分离产物的收率: 93 摩尔百分比)。所得晶体的还原型辅酶 Q_{10} /氧化型辅酶 Q_{10} 重量比为 99.4/0.6, 还原型辅酶 Q_{10} 的纯度为 99.0%。

20

实施例 7

在 25°C 下, 将氧化型辅酶 Q_{10} (100g; 纯度 99.4%)溶于 1000g 己烷。在搅拌的同时(搅拌所需的力: 0.3kW/m^3), 逐渐加入将 100g 硫代硫酸钠(纯

度：至少 75%)——作为还原剂——溶于 1000ml 水所制备的水溶液，在 25°C 和 pH 4-6 下进行还原反应。经过 2 小时后，从反应混合物中除去含水相，将己烷相用 1000g 脱气饱和氯化钠水溶液洗涤 6 次。向己烷相加入甲醇(50g)，将混合物冷却至 2°C，同时搅拌(搅拌所需的力：0.3kW/m³)，
5 得到白色浆液。所有上述操作都是在氮气气氛中进行的。在减压下过滤所得浆液，将湿晶体按顺序用冷己烷、冷乙醇、冷水、冷乙醇和冷己烷洗涤(用于洗涤的冷溶剂温度为 2°C)。进一步在减压下干燥湿晶体(20-40°C, 1-30mmHg)，得到 92g 干燥白色晶体(所分离产物的收率：92 摩尔百分比)。所得晶体的还原型辅酶 Q₁₀/氧化型辅酶 Q₁₀ 重量比为 99.4/0.6，还原型辅
10 酶 Q₁₀ 的纯度为 99.0%。

实施例 8

在 25°C 下，将氧化型辅酶 Q₁₀ (100g; 纯度 99.4%)溶于 1000g 乙酸乙酯。在搅拌的同时(搅拌所需的力：0.3kW/m³)，逐渐加入将 100g 硫代硫酸
15 钠(纯度：至少 75%)——作为还原剂——溶于 1000ml 水所制备的水溶液，在 25°C 和 pH 4-6 下进行还原反应。经过 2 小时后，从反应混合物中除去含水相，将乙酸乙酯相用 1000g 脱气饱和氯化钠水溶液洗涤 6 次。向乙酸乙酯相加入乙醇(300g)和 50g 水，将混合物冷却至 2°C，同时搅拌(搅拌所需的力：0.3kW/m³)，得到白色浆液，与实施例 1 相比提高了流动性。
20 所有上述操作都是在氮气气氛中进行的。在减压下过滤所得浆液，将湿晶体按顺序用冷乙醇、冷水和冷乙醇洗涤(用于洗涤的冷溶剂温度为 2°C)。在减压下干燥湿晶体(20-40°C, 1-30mmHg)，得到 89g 干燥白色晶体(所分离产物的收率：89 摩尔百分比)。所得晶体的还原型辅酶 Q₁₀/氧化型辅酶 Q₁₀ 重量比为 99.5/0.5，还原型辅酶 Q₁₀ 的纯度为 99.2%。

25

实施例 9

在 25°C 下，将还原型辅酶 Q₁₀ (100g; 还原型辅酶 Q₁₀/氧化型辅酶 Q₁₀ 重量比：95/5; 纯度 99.4%)溶于 1000g 庚烷。在搅拌的同时(搅拌所需的力：0.3kW/m³)，逐渐加入将 10g 硫代硫酸钠(纯度：至少 75%)——作为
30 还原剂——溶于 1000ml 水所制备的水溶液，在 25°C 和 pH 4-6 下进行还原反应。经过 2 小时后，从反应混合物中除去含水相，将庚烷相用 1000g

脱气饱和氯化钠水溶液洗涤 6 次。将该庚烷相冷却至 2°C, 同时搅拌(搅拌所需的力: 0.3kW/m³), 得到白色浆液。所有上述操作都是在氮气气氛中进行的。在减压下过滤所得浆液, 将湿晶体按顺序用冷庚烷、冷乙醇、冷水、冷乙醇和冷庚烷洗涤(用于洗涤的冷溶剂温度为 2°C)。在减压下干燥湿晶体(20-40°C, 1-30mmHg), 得到 93g 干燥白色晶体(所分离产物的收率: 93 摩尔百分比)。所得晶体的还原型辅酶 Q₁₀/氧化型辅酶 Q₁₀ 重量比为 99.6/0.4, 还原型辅酶 Q₁₀ 的纯度为 99.2%。

实施例 10

在与实施例 1 完全相同的条件下进行还原反应和结晶, 不同仅在于所用氧化型辅酶 Q₁₀ 的纯度为 98.4%(含有 1.0%氧化型辅酶 Q₉、0.30%氧化型辅酶 Q₈ 和 0.04%氧化型辅酶 Q₇)。结果, 得到 93g 干燥白色晶体(含有 0.72%还原型辅酶 Q₉, 消除百分比 28%; 0.11%还原型辅酶 Q₈, 消除百分比 63%; 还原型辅酶 Q₇: 未检测到)(所分离产物的收率: 93 摩尔百分比)。所得晶体的还原型辅酶 Q₁₀/氧化型辅酶 Q₁₀ 重量比为 99.6/0.4, 还原型辅酶 Q₁₀ 的纯度为 99.0%。

实施例 11

在 45°C 下, 将 10g 按照与实施例 1 相同的方式所得还原型辅酶 Q₁₀ 晶体(含有 0.29%还原型辅酶 Q₉; 纯度 99.1%; 还原型辅酶 Q₁₀/氧化型辅酶 Q₁₀ 重量比 99.4/0.6)溶于 140g 乙腈, 将溶液冷却至 2°C, 同时搅拌(搅拌所需的力: 0.3kW/m³), 得到白色浆液。所有上述操作都是在氮气气氛中进行的。在减压下过滤所得浆液, 将湿晶体按顺序用冷乙腈、冷水和冷乙腈洗涤(用于洗涤的冷溶剂温度为 2°C)。在减压下干燥湿晶体(20-40°C, 1-30mmHg), 得到 9.5g 干燥白色晶体(含有 0.25%还原型辅酶 Q₉, 消除百分比: 14%)(所分离产物的收率: 95 摩尔百分比)。所得晶体的还原型辅酶 Q₁₀/氧化型辅酶 Q₁₀ 重量比为 99.4/0.6, 还原型辅酶 Q₁₀ 的纯度为 99.1%。

实施例 12

在 25°C 下, 将 10g 按照与实施例 1 相同的方式所得还原型辅酶 Q₁₀ 晶体(含有 0.29%还原型辅酶 Q₉; 纯度 98.8%; 还原型辅酶 Q₁₀/氧化型辅

酶 Q₁₀ 重量比 99.1/0.9)溶于 100g 庚烷, 将溶液冷却至 2°C, 同时搅拌(搅拌所需的力: 0.3kW/m³), 得到白色浆液。所有上述操作都是在空气中进行的。在减压下过滤所得浆液, 将湿晶体按顺序用冷庚烷、冷乙醇、冷水、冷乙醇和冷庚烷洗涤(用于洗涤的冷溶剂温度为 2°C)。在减压下干燥湿晶体(20-40°C, 1-30mmHg), 得到 9.3g 干燥白色晶体(含有 0.20%还原型辅酶 Q₉, 消除百分比: 31%)(所分离产物的收率: 93 摩尔百分比)。所得晶体的还原型辅酶 Q₁₀/氧化型辅酶 Q₁₀ 重量比为 99.0/1.0, 还原型辅酶 Q₁₀ 的纯度为 98.8%。

10 对比例 3

在 25°C 下, 将 10g 实施例 1 所得还原型辅酶 Q₁₀ 晶体溶于 70g N-甲基吡咯烷酮。此外, 加入 10g 水, 将溶液冷却至 2°C, 同时搅拌(搅拌所需的力: 0.3kW/m³), 得到淡黄色浆液。所有上述操作都是在空气中进行的。在减压下过滤所得浆液, 将湿晶体按顺序用冷乙醇、冷水和冷乙醇洗涤(用于洗涤的冷溶剂温度为 2°C)。在减压下干燥湿晶体(20-40°C, 1-30mmHg), 得到 9.6g 淡黄色干燥晶体(所分离产物的收率: 96 摩尔百分比)。所得晶体为淡黄色, 还原型辅酶 Q₁₀/氧化型辅酶 Q₁₀ 重量比为 88.6/11.4, 还原型辅酶 Q₁₀ 的纯度为 88.3%。

20 实施例 13

在 25°C 下, 将氧化型辅酶 Q₁₀ (100g)溶于 1000g 己烷。在搅拌的同时(搅拌所需的力: 0.3kW/m³), 逐渐加入将 40g 硫代硫酸钠(纯度: 至少 75%)——作为还原剂——溶于 1000ml 水所制备的水溶液, 在 25°C 和 pH 4-6 下进行还原反应。经过 2 小时后, 从反应混合物中除去含水相, 将己烷相用 1000g 脱气饱和氯化钠水溶液洗涤 6 次。所有上述操作都是在氮气气氛中进行的。该己烷溶液中的还原型辅酶 Q₁₀/氧化型辅酶 Q₁₀ 重量比为 99.2/0.8。

实施例 14

30 将氧化型辅酶 Q₁₀ (100g; 纯度 99.4%)、60g L-抗坏血酸和 30g 碳酸氢钠溶于 1000g 乙腈, 在 55°C 下进行还原反应, 同时搅拌。经过 40 小时

- 后，向反应混合物加入 1000g 庚烷和 1000g 脱气水，将所得混合物冷却至 25°C。从反应混合物中除去含水相，将庚烷相用 1000g 脱气饱和氯化钠水溶液洗涤 6 次。将该庚烷相冷却至 2°C，同时搅拌(搅拌所需的力： 0.3kW/m^3)，得到白色浆液。所有上述操作都是在氮气氛中进行的。在减压下过滤所得浆液，将湿晶体按顺序用冷庚烷、冷乙醇、冷水、冷乙醇和冷庚烷洗涤(用于洗涤的冷溶剂温度为 2°C)。在减压下干燥湿晶体(20-40°C, 1-30mmHg)，得到 95g 干燥白色晶体(所分离产物的收率: 95 摩尔百分比)。所得晶体的还原型辅酶 Q₁₀/氧化型辅酶 Q₁₀ 重量比为 99.5/0.5，还原型辅酶 Q₁₀ 的纯度为 99.0%。

10

对比例 4

按照与实施例 13 相同的方式进行还原反应，不同仅在于所有操作都是在空气中进行的。己烷溶液中的还原型辅酶 Q₁₀/氧化型辅酶 Q₁₀ 重量比为 45.3/54.7。

15

工业实用性

具有上述构造的本发明是适合于商业规模生产的方法，能够以方便有效的方式得到高质量还原型辅酶 Q₁₀。