



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104119209 B

(45)授权公告日 2018.03.02

(21)申请号 201310161260.2

C07C 41/34(2006.01)

(22)申请日 2013.04.25

A61K 31/09(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

A61K 9/14(2006.01)

申请公布号 CN 104119209 A

A61K 9/48(2006.01)

(43)申请公布日 2014.10.29

A23L 33/10(2016.01)

(73)专利权人 浙江医药股份有限公司新昌制药厂

A61P 39/06(2006.01)

地址 312500 浙江省新昌环城东路59号

A61P 35/00(2006.01)

A61P 37/04(2006.01)

(72)发明人 许新德 陈刚 劳学军 张莉华  
孙晓霞 蒋晓岳

(56)对比文件

CN 101472573 A,2009.07.01,

CN 101087598 A,2007.12.12,

CN 1870982 A,2006.11.29,

(74)专利代理机构 北京乾诚五洲知识产权代理有限公司 11042

CN 101966171 A,2011.02.09,

CN 101966171 A,2011.02.09,

代理人 付晓青 李广文

CN 1870982 A,2006.11.29,

(51)Int.Cl.

审查员 彭英桂

C07C 43/23(2006.01)

C07C 41/26(2006.01)

权利要求书1页 说明书9页 附图4页

(54)发明名称

一种还原型辅酶Q10干粉及其组合物以及制备方法

(57)摘要

本发明描述了一种还原型辅酶Q10干粉及其组合物以及制备方法,所述还原型辅酶Q10干粉是通过将氧化型辅酶Q10在还原剂的存在情况下反应,除去反应完成后反应液中的有机溶剂及其它杂质后得到油溶性还原型辅酶Q10液体,然后将所得的还原型辅酶Q10油状物通过直接冷风喷雾成型制得还原型辅酶Q10干粉,得到的还原型辅酶Q10干粉结晶度降低,在Cu-K $\alpha$ 射线的X衍射图谱中,在衍射角 $2\theta$ 为 $18.9^\circ$ 处有强峰,在 $22.8^\circ$ 处有特别强的吸收峰。本发明得到的还原型辅酶Q10干粉处于不完全结晶状态,稳定性好,口服生物利用度优异,适于在保健食品、化妆品或药物等中应用。

1. 一种制备无定形还原型辅酶Q10干粉的方法,其特征在于,所述方法包括如下步骤:

(1) 将氧化型辅酶Q10加入有机溶剂,加热到50℃~60℃,再加入还原剂反应,反应完成后去除有机溶剂得到熔融的且油状的还原型辅酶Q10液体;其中,所述还原剂为硫代硫酸或硫代硫酸钠;所述有机溶剂为亲水性的酮类或疏水性的烷烃,所述酮类为丙酮;所述疏水性的烷烃为正己烷;以及

(2) 将所述还原型辅酶Q10液体在喷雾装置中进行喷雾雾化,雾化后进入冷气中使颗粒成型,所述冷气的温度等于或小于30℃,得到类白色的无定形还原型辅酶Q10干粉。

2. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,所述冷气的温度等于或小于10℃。

3. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,所述冷气为常规空气、脱除氧气的空气或氮气。

4. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,在喷雾雾化时,采用离心式或压力式喷雾装置雾化。

5. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,还包括在喷雾雾化前,在所述还原型辅酶Q10液体中加入抗氧化剂、稳定剂、吸收增强剂和/或赋形剂作为辅剂,以得到含辅剂的还原辅酶Q10干粉。

6. 如权利要求5所述的方法,其特征在于,所述抗氧化剂为维生素E、丁基羟基甲苯BHT、抗坏血酸、维生素A中一种或多种;所述稳定剂为明胶、酪蛋白、酪蛋白酸钠、大豆蛋白、变性淀粉、环糊精、阿拉伯胶中一种或多种;所述吸收增强剂为聚甘油脂肪酸酯、甘油、硬脂酸、油酸、亚油酸中一种或多种;所述赋形剂为蔗糖和/或糊精。

7. 如权利要求1~6任一所述的方法,其特征在于,所述无定形还原型辅酶Q10干粉的应用剂型为片剂或胶囊,以作为膳食补充剂服用。

## 一种还原型辅酶Q10干粉及其组合物以及制备方法

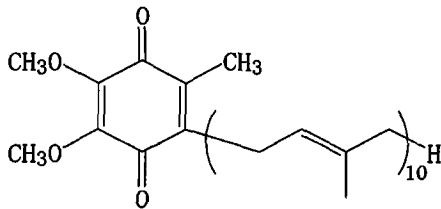
### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种高生物利用率的还原型辅酶Q10干粉。更具体而言,本发明涉及一种高生物利用度的不完全结晶态的还原型辅酶Q10干粉的制备及其组合物。

### 背景技术

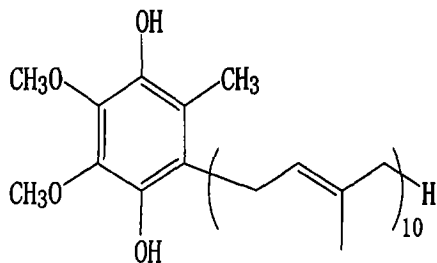
[0002] 辅酶Q10是生物体内广泛存在的脂溶性化合物,它在自然界中分布广泛,主要存在于酵母、植物叶子、种子及动物的心、肝和肾的细胞中,是人体最重要的辅酶之一。辅酶Q10的主要功能有:清除自由基、抗肿瘤、增强免疫力、激活代谢和增强心脏对缺氧的忍耐力等。

[0003] 辅酶Q10通常存在状态有氧化型和还原型两种。还原型辅酶Q10,又称为泛醇(Ubiquinol),是白色晶体,而氧化型辅酶Q10,是黄色结晶,又称为泛醌(Ubiquinone),两者结构式如下:



氧化型辅酶Q10

[0004]



还原型辅酶Q10

[0005] 其中,还原型辅酶Q10是重要的细胞代谢呼吸激活剂和免疫增强剂,具有抗氧化,清除自由基,美容护肤,降糖、降压、降脂作用,防止血管粥样硬化,改善慢性呼吸道疾病等功效。而且,与比氧化型辅酶Q10相比,还原型辅酶Q10具有更高的吸收性,更高的生物利用性。还原型辅酶Q10已广泛地应用于药品、保健食品、食品、化妆品等领域中。

[0006] 现有技术中,还原型辅酶Q10的来源基本上可分为三类:化学合成、微生物发酵和动植物提取。目前工业上用得较多的还是将氧化型辅酶Q10在还原剂存在的情况下发生还原反应后在有机溶剂如醇类溶剂中结晶后得到,如US2004019788A1中提到一种还原型辅酶Q10在水溶液中结晶的方法,包括用水置换有机溶剂或直接在水和有机溶剂混合液中结晶。也有专利如US20050074860A1中描述了一种将还原型辅酶Q10结晶溶解于油中再冷却重新结晶的方法得到新的晶体,据说得到的结晶体晶型有所改变,生物利用率有所提高,但从其对比X-衍射图谱中看出二者晶型改变的比例不大,生物利用率提高得也不是很多。而且利

用此方法得到的结晶体表面的植物油较难去除,或者为了去除结晶体表面上的植物油而不得不用大量的有毒溶剂如正己烷等进行洗涤,这些都将限制了此结晶体的广泛应用。因此,有必要找到一种方法得到结晶度更小、生物利用率更高的、而且方便应用的还原型辅酶Q10干粉及包含此还原型辅酶Q10干粉的组合物。

### 发明内容

[0007] 为了克服先前技术的缺陷,根据本发明的一个目的,本发明提供了一种新的还原型辅酶Q10干粉,其特征在于,在Cu-K $\alpha$ 射线的X衍射图谱中,在衍射角 $2\theta$ 为 $18.9^\circ$ 处有强峰,在 $22.8^\circ$ 处有特别强的吸收峰,而且其还满足以下(a)-(d)特征中一项或一项以上:

[0008] (a) 以 $22.8^\circ$ 峰强度作为100, $20.0^\circ$ 的峰强度小于40.0;

[0009] (b) 以 $22.8^\circ$ 峰强度作为100, $18.9^\circ$ 的峰强度小于90.0;

[0010] (c)  $27.4^\circ$ 峰和 $18.9^\circ$ 峰的强度比小于0.1;

[0011] (d)  $30.3^\circ$ 峰和 $18.9^\circ$ 峰的强度比小于0.1。

[0012] 优选地,所述还原型辅酶Q10干粉通过DSC测定的熔点为 $46.9^\circ\text{C}$ 。其明显低于通过常规溶剂结晶法得到的结晶体的熔点( $49.5^\circ\text{C}$ )。

[0013] 根据本发明的另一个目的,本发明提供了一种制备所述的还原型辅酶Q10干粉的方法,所述方法包括如下步骤:(1) 将氧化型辅酶Q10加或不加入有机溶剂,加热到 $50^\circ\text{C}\sim 60^\circ\text{C}$ ,再加入还原剂反应,反应完成后去除有机溶剂得到熔融的且油状的还原型辅酶Q10液体;其中,所述还原剂包括连二亚硫酸或其盐、抗坏血酸或其盐、二硫代羧酸或其盐、和还原酶中的一种或多种;所述有机溶剂为亲水性的醇类、酮类或疏水性的烷烃;和(2) 将所述还原型辅酶Q10液体在喷雾装置中进行喷雾雾化,雾化后进入冷气中使颗粒成型,得到类白色的还原型辅酶Q10干粉。

[0014] 优选地,所述连二亚硫酸或其盐为硫代硫酸或硫代硫酸钠;所述抗坏血酸或其盐为抗坏血酸或抗坏血酸钠;所述二硫代羧酸或其盐为二硫代羧酸或二硫代羧酸钠;所述还原酶为磷酸化生物还原酶;所述亲水性的醇类为乙醇;所述的酮类为丙酮;所述疏水性的烷烃为正己烷;

[0015] 优选地,所述冷气的温度等于或小于 $30^\circ\text{C}$ ;更优选地,所述冷气的温度等于或小于 $10^\circ\text{C}$ 。

[0016] 优选地,所述冷气为常规空气、脱除氧气的空气或氮气。

[0017] 优选地,在喷雾雾化时,采用离心式或压力式喷雾装置雾化。

[0018] 本发明的所述方法还包括在喷雾雾化前,在所述还原型辅酶Q10液体中加入抗氧化剂、稳定剂、吸收增强剂、和/或赋形剂等其它辅剂,以得到含辅剂的还原辅酶Q10干粉;或者将得到的还原型辅酶Q10干粉或含辅剂的还原型辅酶Q10干粉重新熔融后与抗氧化剂、稳定剂、吸收增强剂和/或赋形剂混合后,通过喷雾干燥法得到还原型辅酶Q10干粉。

[0019] 优选地,所述抗氧化剂为维生素E、丁基羟基甲苯BHT、抗坏血酸、维生素A中一种或多种;所述稳定剂为明胶、酪蛋白、酪蛋白酸钠、大豆蛋白、变性淀粉、环糊精、阿拉伯胶中一种或多种;所述吸收增强剂为聚甘油脂肪酸酯、甘油、硬脂酸、油酸、亚油酸中一种或多种;所述赋形剂为蔗糖和/或糊精。

[0020] 优选地,当在所述还原型辅酶Q10液体中加入抗氧化剂和/或稳定剂、和/或赋形

剂、和/或吸收增强剂后,进入喷雾装置雾化,喷雾雾化后雾滴进入190℃热风中进行干燥、定型,得到还原型辅酶Q10干粉。

[0021] 优选地,所述还原型辅酶Q10干粉的应用剂型为片剂或胶囊,以作为膳食补充剂服用。

[0022] 根据本发明的再一个目的,本发明提供了包含所述还原型辅酶Q10干粉的组合物,其中,所述组合物包括含量大于10%的所述还原型辅酶Q10干粉。

[0023] 优选地,所述还原型辅酶Q10干粉的剂型为粉剂、片剂或胶囊,以作为膳食补充剂服用。

[0024] 具体地说,前述方法就是将氧化型辅酶Q10晶体在熔融或有机溶剂存在情况下,与还原剂混合反应,反应完成后通过水洗或者挥发去除有机溶剂,得到还原型辅酶Q10熔融状态的液体,再在吹入冷风情况下通过喷雾方式使还原型辅酶Q10成为粉状,最终得到结晶度较低的干粉状固体。

[0025] 而且,与通过溶剂或植物油结晶得到的晶体相比,该还原型辅酶Q10干粉在Cu-K $\alpha$ 射线的X衍射图谱中,表现出不一样的晶体特征,通过差示扫描热分析仪(DSC)测定也显示它们的熔点有所不同。再具体地说,就是先将氧化型辅酶Q10加或不加入有机溶剂,加热到60℃左右,加入还原剂反应,反应完成后去除有机溶剂得到油状的还原型辅酶Q10液体。

[0026] 反应中用到的还原剂包括连二亚硫酸或其盐类、抗坏血酸或盐类、二巯代羧酸或其盐类、酶类等中的一种或多种。

[0027] 反应中用到的有机溶剂可以是亲水性的有机溶剂如醇类、酮类,也可以是疏水性的有机溶剂如烷烃类。由于辅酶Q10的熔点为近50℃,也可不加入有机溶剂,而是直接将反应液升温至60℃左右,使反应物在熔融状态下与还原剂发生反应。

[0028] 如在反应过程中用到的是亲水性有机溶剂,反应完成后,加入足量的水,保持反应液温度为60℃,分掉下层水,一方面将有机溶剂带出,另一方面将未完成反应的还原剂洗除,保留上层油状物。

[0029] 如在反应过程中用到的是疏水性有机溶剂,反应完成后,加入足量的水后静置分层,除去多余的还原剂及水溶性杂质,真空状态下挥发掉有机层中有机溶剂得到还原型辅酶Q10的油状物。

[0030] 将得到的还原型辅酶Q10油状物进行喷雾干燥塔中进行喷雾雾化。与常规的喷雾干燥塔中鼓入热空气不同,此时鼓入的是冷的空气,由于还原型辅酶Q10熔点为近50℃,雾化后的还原型辅酶Q10小液滴遇到冷空气后立即凝结成白色或者类白色的固体粉末。

[0031] 还原型辅酶Q10晶体熔融后,雾化时可以是离心式或压力式,也可以是其它常规雾化方式。在本发明中一种典型的雾化方式为:喷雾前液体温度55℃,粘度为450cPa,雾化盘转速为15000rpm,得到的产品颗粒粒径为180 $\mu$ m左右。根据所需颗粒产品的粒径及生产方式的不同,这些参数可以经适当的调整。

[0032] 在此过程中,冷空气的温度等于或小于30℃,优选等于或小于10℃,温度越低,越有利于还原型辅酶Q10液滴的冷凝固化。为了防止还原型辅酶Q10被重新氧化成氧化型,优选鼓入的冷空气为脱除氧气的空气,如氮气。

[0033] 而且,为了增加得到的还原型辅酶Q10干粉的稳定性或增强其生物利用度,根据需要,可以在熔融状态的还原辅酶Q10液体中加入合适的抗氧化剂如维生素E,BHT,抗坏血酸,

维生素A等,也可加入吸收增强剂如表面活性剂、甘油酸类、脂肪酸类等。

[0034] 进一步地,为了增强得到的还原型辅酶Q10干粉的稳定性,可以在雾化之前,将熔融的还原型辅酶Q10与辅料混合后再雾化,这些辅料可以为明胶、酪蛋白、酪蛋白酸钠、大豆蛋白等胶体类,可以为变性淀粉、环糊精等淀粉类,也可以是阿拉伯胶等多糖类。可以为一定量的赋形剂如蔗糖、糊精等。也可以为乳化剂,稳定剂等。混合后再经鼓入热空气的喷雾干燥后得到还原型辅酶Q10干燥。

[0035] 通过本发明的方法,得到的还原型辅酶Q10干粉中还原型辅酶Q10纯度高,均在98%以上,熔点比常规溶剂法结晶得到的晶体的熔点低,其原因是稳定型结晶的熔点高,而亚稳定型结晶的熔点变低。这个结果说明了还原型辅酶Q10结晶程度下降,无定形程度提高。

[0036] 相对于常规溶剂法结晶得到的晶体,本发明通过喷雾冷凝成型得到的还原型辅酶Q10干粉的X-衍射图谱中,在衍射角 $2\theta$ 为 $18.9^\circ$ 处有强峰,在 $22.8^\circ$ 处有特别强的吸收峰,而且在其它衍射角处峰强度明显降低,特别是相对于 $18.9^\circ$ 峰, $27.4^\circ$ 峰和 $30.3^\circ$ 峰的强度都小于0.1;以 $22.8^\circ$ 峰强度作为100, $20.0^\circ$ 的峰强度小于40.0, $18.9^\circ$ 的峰强度小于90.0。

[0037] 而在常规溶剂法结晶得到的晶体中,在 $3.0^\circ$ , $4.6^\circ$ , $20.1^\circ$ , $22.8^\circ$ , $27.4^\circ$ , $30.3^\circ$ 出现强的吸收峰,在 $18.7^\circ$ , $18.9^\circ$ 出现特别强的吸收峰,而且,相对于 $18.9^\circ$ 峰, $27.4^\circ$ 峰和 $30.3^\circ$ 峰的强度都大于0.1;以 $22.8^\circ$ 峰强度作为100, $20.0^\circ$ 的峰强度大于40.0, $18.9^\circ$ 的峰强度大于200.0。

[0038] 经过对比,本发明的方法中还原型辅酶Q10干粉的X-衍射图谱中 $18.7^\circ$ 处的强峰消失了,其它处如 $3.0^\circ$ , $4.6^\circ$ , $18.9^\circ$ , $20.1^\circ$ , $22.8^\circ$ , $27.4^\circ$ , $30.3^\circ$ 峰强度明显减弱。衍射峰的高低代表结晶度的大小,由此可知本发明得到的还原型辅酶Q10干粉的结晶度降低。

[0039] 此外,将得到的白色或类白色的还原型辅酶Q10干粉进行一系列晶型特征分析及在动物体内的生物利用率实验。药物粉体结晶度的降低可以增加药物的生物利用率。

[0040] 由本发明得到结晶度降低的还原型辅酶Q10干粉,不仅稳定性提高,而且在生物体内表现出较高的生物利用率。此还原型辅酶Q10干粉可以在食品、营养保健品、化妆品、医药品等方面得到应用,应用形式可以直接以粉末形式,也可以加入其它如赋形剂,着色剂,抗氧化剂,稀释剂,吸收促进剂以粉剂、片剂、胶囊或其它适当组合物形式应用。本发明得到的还原型辅酶Q10干粉处于不完全结晶状态,稳定性好,口服生物利用度优异,适于在保健食品、化妆品或药物等中应用。

## 附图说明

[0041] 图1为将油性还原型辅酶Q10在鼓入冷风情况下喷雾得到的还原型辅酶Q10干粉的X-衍射图谱;

[0042] 图2为通过常规方法在乙醇溶剂中结晶得到的还原型辅酶Q10晶体的X-衍射图谱;

[0043] 图3为将油性还原型辅酶Q10在鼓入冷风情况下喷雾得到的还原型辅酶Q10干粉的DSC图谱;

[0044] 图4为通过常规方法在乙醇溶剂中结晶得到的还原型辅酶Q10晶体的DSC图谱。

## 具体实施方式

[0045] 下面用实施例来进一步说明本发明,本发明的实施例仅用于说明本发明的技术方案,并非限定本发明。

### [0046] 实施例1

[0047] 100g氧化型辅酶Q10加入到1000mL正己烷中,混合后加热到50℃。1000mL硫代硫酸钠溶液(20%w/w)加入在反应溶液中,在50℃下继续搅拌1小时。反应完成后静置分层,分去下层水层,正己烷层用含25%盐水(w/w)洗涤。抽真空状态下35℃时回收溶剂正己烷。将得到的浆状物升温至50℃,进入喷雾装置雾化,采用离心式喷雾装置雾化,雾化后,进入10℃的冷空气中使颗粒成型,得到类白色还原型辅酶Q10干粉96.8g(样品1),纯度为99.5%,干粉平均粒径为154μm。

[0048] 采用HPLC法测定还原型辅酶Q10干粉或结晶体中还原型辅酶Q10比例的实验

[0049] 同时用HPLC法测定还原型辅酶Q10干粉或结晶体中还原型辅酶Q10的比例,检测条件如下:

[0050] 仪器: Agilent1210

[0051] 柱: C18柱

[0052] 流动相: 乙醇:甲醇=4:3 (V/V)

[0053] 检测波长: 210nm

[0054] 流速: 1ml/min

[0055] 经过HPLC法测定,得到的样品1中还原型辅酶Q10/氧化型辅酶Q10的重量比为99.2/0.8。

[0056] 可以看出,本发明中得到的还原型辅酶Q10干粉中还原型辅酶Q10纯度高,均在98%以上。

[0057] 采用X-衍射仪测定还原型辅酶Q10干粉或结晶体的衍射峰的实验

[0058] 通过X-衍射仪测定还原型辅酶Q10干粉或结晶体的衍射峰。从X-衍射图谱中衍射峰的位置及强度可以判断晶型变化。本发明中是通过Cu-K $\alpha$ 射线的X衍射仪进行检测的,具体检测条件如下:

[0059] 仪器型号: 粉末X-射线衍射仪Bruker D8Advance

[0060] 射线强度: 40kV、100mA

[0061] 角度范围:  $2\theta = 2-60^\circ$

[0062] 扫描速度:  $2^\circ/\text{min}$

[0063] 扫描步长:  $0.05^\circ$

[0064] 发散狭缝:  $1^\circ$

[0065] 接受狭缝:  $0.60^\circ$

[0066] 散射狭缝:  $1^\circ$

[0067] 样品1通过Cu-K $\alpha$ 射线的X衍射法测定的X衍射图谱如图1所示,在该衍射图谱中,在衍射角 $2\theta$ 为 $18.9^\circ$ 处有强峰,在 $22.8^\circ$ 处有特别强的吸收峰,而且在其它衍射角处峰强度明显降低,特别是相对于 $18.9^\circ$ 峰, $27.4^\circ$ 峰和 $30.3^\circ$ 峰的强度都小于0.1;以 $22.8^\circ$ 峰强度作为100, $20.0^\circ$ 的峰强度小于40.0, $18.9^\circ$ 的峰强度小于90.0。

[0068] 采用热重分析仪测定还原型辅酶Q10干粉或结晶体的熔点的实验

[0069] 通过热重分析仪测定还原型辅酶Q10干粉或结晶体的熔点。通过熔点的高低可以判断还原型辅酶Q10结晶程度及无定形程度的高低。本发明中具体的检测条件如下：

[0070] 仪器:Universal V4.7A TA Instruments

[0071] 温度范围:30-100℃

[0072] 升温速率:2.5℃/min

[0073] 样品量:15mg

[0074] 样品1通过差示扫描热分析仪进行熔点扫描,其差示扫描后图谱如图3,可以看出其熔点为46.9℃。

[0075] 可以看出,本发明的结晶体熔点比常规溶剂法结晶得到的结晶体的熔点低,其原因是稳定型结晶的熔点高,而亚稳定型结晶的熔点变低。这个结果说明了还原型辅酶Q10结晶程度下降,无定形程度提高。

[0076] 实施例2(比较实施例:结晶法)

[0077] 100g氧化型辅酶Q10加入到1000mL正己烷中,混合后加热到50℃。1000mL连二亚硫酸钠溶液(20%w/w)加入在反应溶液中,在50℃下继续搅拌1小时。反应完成后静置分层,分去下层水层,正己烷层用含25%盐水(w/w)洗涤。抽真空状态下35℃时回收溶剂正己烷。将得到的浆状物中加入1100mL无水乙醇,加热至50℃下溶解,再在搅拌情况下向此溶液中加入350mL水,冷却至5℃结晶,过滤后真空干燥得到类白色还原型辅酶Q10干粉95.2g(样品2),纯度为99.4%,干粉平均粒径为148nm。

[0078] 按照实施例1所述的方法,采用HPLC法测定样品2中还原型辅酶Q10的比例,经过HPLC法测定,得到的样品2中还原型辅酶Q10/氧化型辅酶Q10的重量比为99.0/1.0。

[0079] 按照实施例1所述的方法,采用X-衍射仪测定样品2的衍射峰,样品2通过Cu-K $\alpha$ 射线的X衍射法测定的X衍射图谱如图2所示,在该衍射图谱中,在衍射角 $2\theta$ 为在 $3.0^\circ$ ,  $4.6^\circ$ ,  $20.1^\circ$ ,  $22.8^\circ$ ,  $27.4^\circ$ ,  $30.3^\circ$ 出现强的吸收峰,在 $18.7^\circ$ ,  $18.9^\circ$ 出现特别强的吸收峰,而且,相对于 $18.9^\circ$ 峰,  $27.4^\circ$ 峰和 $30.3^\circ$ 峰的强度都大于0.1;以 $22.8^\circ$ 峰强度作为100,  $20.0^\circ$ 的峰强度大于40.0,  $18.9^\circ$ 的峰强度大于200.0。

[0080] 按照实施例1所述的方法,采用热重分析仪测定样品2的熔点,样品2通过差示扫描热分析仪进行熔点扫描,其差示扫描后图谱如图4,可以看出其熔点为49.55℃。

[0081] 实施例3(比较实施例:结晶法)

[0082] 将30g实施例2中得到的样品2溶解于20倍的葵花籽油中,在60℃下搅拌溶解,后冷却至5℃结晶,过滤,用正己烷洗去晶体表面植物油,并减压干燥得到25.6g还原型辅酶Q10(样品3),纯度为98.9%。

[0083] 按照实施例1所述的方法,采用HPLC法测定样品3中还原型辅酶Q10的比例,经过HPLC法测定,得到的样品3中还原型辅酶Q10/氧化型辅酶Q10的重量比为99.1/0.9。

[0084] 实施例4:稳定性实验结果比较

[0085] 将实施例1、实施例2、实施例3中得到的样品1、样品2、样品3分别于18℃,遮光,充氮条件下保存两个月,分别于1个月,2个月时间内检测样品中还原型辅酶Q10保留率。其结果如表1。

[0086] 表1

	样品	1 个月后还原型辅酶 Q10 保留率	2 个月后还原型辅酶 Q10 保留率
[0087]	样品 1	98.4%	95.5%
	样品 2	75.4%	66.3%
	样品 3	89.3%	85.4%

[0088] 由表1中结果可以看出,按照本申请方法得到的还原型辅酶Q10干粉的稳定性最好,2个月后仍达到95.5%,远高于按照常规方法得到的还原型辅酶Q10干粉样品2的66.3%水平、样品3的85.4%水平。

[0089] 实施例5:计算化合物的药动学参数和相对生物利用度的实验

[0090] 将实施例1、实施例2(比较实施例)、实施例3(比较实施例)中得到的样品1、样品2、样品3分别进行比格犬喂养试验,测定喂养后比格犬血液中还原型辅酶Q10浓度,计算基本药动学参数和相对生物利用度。

[0091] 实验方案如下:

[0092] 比格犬4只,雌雄各半,体重9-12kg,上海药物研究所实验动物中心提供,实验动物使用许可证号:SYXK(沪)2010-0049。进行双周期交叉试验,分别灌胃给予样品1、2、3,灌胃给药剂量为20mg/kg,给药体积为2ml/kg,样品以大豆油配制成混悬液给药(给药后补20ml水),试验前正常进食和饮水,给药当日早喂食含肉饲料,30min后灌胃给药。两周期试验间隔一周。

[0093] 采用WinNonlin5.3软件计算化合物的药动学参数。

[0094] 达峰时间 $T_{max}$ 和达峰浓度 $C_{max}$ 采用实测值;药物浓度-时间曲线下面积 $AUC_{0-t}$ 采用梯形法计算值, $AUC_{0-\infty}$ 按公式计算: $AUC_{0-\infty} = AUC_{0-t} + C_t / k_e$ , $C_t$ 为最后一个可测定时间点的浓度, $k_e$ 为消除速率常数,以半对数作图法,由消除相的浓度点计算;血浆消除半衰期 $t_{1/2} = 0.693 / k_e$ 。相对生物利用度 $F = (AUC_{0-t, 样品2或3} / AUC_{0-t, 样品1}) \times 100\%$ 。比格犬灌胃给予20mg/kg样品后的主要药动学参数见下表2:

[0095] 表2

样品		$T_{\max}$	$C_{\max}$	$AUC_{0-t}$	$AUC_{0-\infty}$	MRT	$t_{1/2}$	F
		(h)	(ng/ml)	(ng·h/ml)	(ng·h/ml)	(h)	(h)	(%)
样品 1	平均值	7.5	303	3640	2865	10.9	6.11	/
	标准差	3.0	103	1833	2150	2.5	2.67	/
样品 2	平均值	4.5	261	2359	2405	7.77	3.94	61.9
	标准差	1.0	78	1181	1200	0.36	0.60	52.1
样品 3	平均值	6.3	287	2765	2658	8.35	4.76	74.7
	标准差	1.9	83	1237	1890	1.81	1.76	49.5

[0097] 从表2可以看出,通过本方法得到的还原型辅酶Q10干粉(样品1)在比格犬中的生物利用率明显高于其它两种方式得到的晶体的生物利用率。

[0098] 从实施例1至5可以看出,本发明的方法与比较实施例的结晶法相比,本发明通过将还原型辅酶Q10液体在喷雾装置中进行喷雾雾化,雾化后进入冷气中使颗粒成型的方法得到的干粉结晶度降低,稳定性和生物利用率提高。

[0099] 实施例6

[0100] 60g氧化型辅酶Q10中加入120mL丙酮和80mL去离子水,搅拌加热至50℃,加入60g抗坏血酸钠后搅拌反应1.0hr。反应完成后加入150mL正己烷静置,去掉下层水层,上层正己烷层用25%盐水洗涤。回收正己烷后得到膏状物,将此膏状物升温到50℃,加入1g天然维生素E、0.5g抗坏血酸作为抗氧化剂,进入喷雾装置雾化,采用压力式喷雾装置喷雾,雾化后,雾滴进入0℃氮气流中立即定型,最后得到类白色还原型辅酶Q10干粉59.5g。纯度为96.3%,干粉平均粒径为210μm。

[0101] 按照实施例1所述的方法,采用HPLC法测定还原型辅酶Q10干粉或结晶体中还原型辅酶Q10的比例,经过HPLC法测定,还原型辅酶Q10/氧化型辅酶Q10比例为99.4/0.6。

[0102] 将上述还原型辅酶Q10干粉与红花籽油、蜂蜡、卵磷脂等混合后,制成软胶囊,其中还原型辅酶Q10含量为每粒软胶囊50mg,可以作为膳食补充剂服用。

[0103] 实施例7

[0104] 取30g实施例6中得到的还原型辅酶Q10干粉,加入1g维生素A作为抗氧化剂,与100g明胶、100g蔗糖、35g糊精、25g甘油溶液混合进入喷雾装置雾化,采用压力式喷雾装置喷雾,喷雾雾化后雾滴进入190℃热风中进行干燥立即定型,最后得到类白色还原型辅酶Q10干粉284.5g。其中还原型辅酶Q10含量为10.6%。

[0105] 按照实施例1所述的方法,采用HPLC法测定还原型辅酶Q10干粉或结晶体中还原型辅酶Q10的比例,经过HPLC法测定,还原型辅酶Q10/氧化型辅酶Q10比例为96.5/3.5。

[0106] 实施例8

[0107] 72g氧化型辅酶Q10中加入150mL去离子水,搅拌加热至50℃,加入35g磷酸化生物还原酶搅拌4.0hr。静置,加入120mL正己烷,去掉下层水层,上层正己烷层用25%盐水洗涤。回收正己烷后得到膏状物,将此膏状物升温到50℃,加入BHT0.5g、硬脂酸0.5g,油酸3.0g,亚油酸1.0g,采用压力式喷雾装置喷雾,雾化后,雾滴进入10℃脱氧空气流中立即定型,最

后得到类白色还原型辅酶Q10干粉60.5g,纯度为45.9%,干粉平均粒径为192 $\mu\text{m}$ 。

[0108] 实施例9

[0109] 55g氧化型辅酶Q10中加入150mL乙醇,搅拌加热至50 $^{\circ}\text{C}$ ,加入50g二硫代羧酸钠后搅拌反应1.0hr。反应完成后静置,加入120mL正己烷,100mL去离子水,去掉下层水层,上层正己烷层用25%盐水洗涤。回收正己烷后得到膏状物,将此膏状物升温到50 $^{\circ}\text{C}$ ,加入抗氧化剂丁基羟基甲苯(BHT)0.8g和维生素A0.8g,聚甘油脂肪酸酯3.0g,采用压力式喷雾装置喷雾,雾化后,雾滴进入30 $^{\circ}\text{C}$ 氮气流中立即定型,最后得到类白色还原型辅酶Q10干粉53.5g,纯度为90.9%,干粉平均粒径为203 $\mu\text{m}$ 。

[0110] 实施例10

[0111] 取40g实施例9中得到的还原型辅酶Q10干粉,与25g酪蛋白酸钠、18g变性淀粉、37g环糊精、16g阿拉伯胶、10g大豆蛋白溶液混合进入喷雾装置雾化,采用离心式喷雾装置喷雾,喷雾雾化后雾滴进入180 $^{\circ}\text{C}$ 热风中进行干燥立即定型,最后得到类白色还原型辅酶Q10干粉142.5g。其中还原型辅酶Q10含量为20.8%。

[0112] 本发明通过上面的实施例进行举例说明,但是,应当理解,本发明并不限于这里所描述的特殊实例和实施方案。在这里包含这些特殊实例和实施方案的目的在于帮助本领域中的技术人员实践本发明。任何本领域中的技术人员很容易在不脱离本发明精神和范围的情况下进行进一步的改进和完善,因此本发明只受到本发明权利要求的内容和范围的限制,其意图涵盖所有包括在由附录权利要求所限定的本发明精神和范围内的备选方案和等同方案。

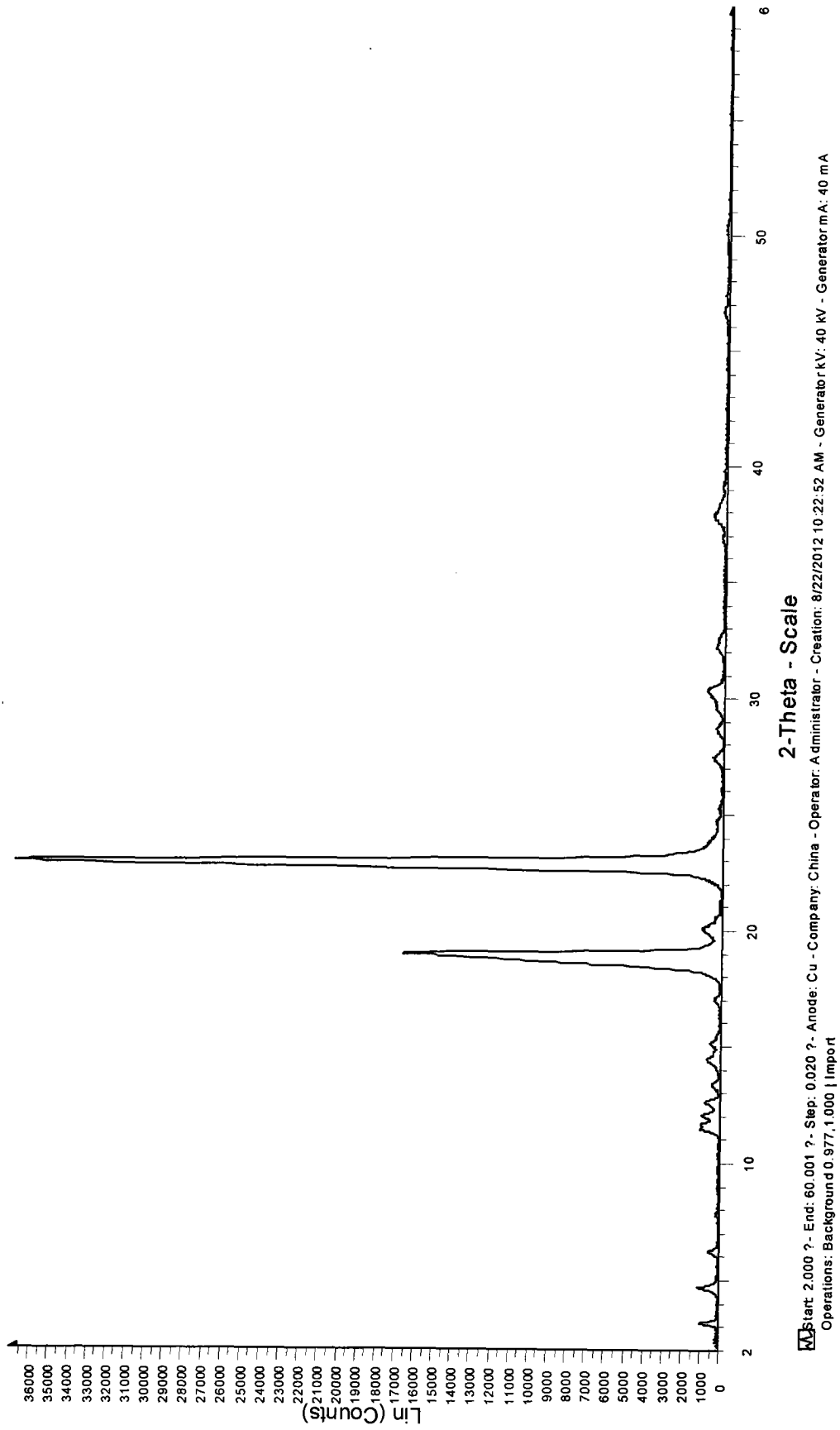


图1

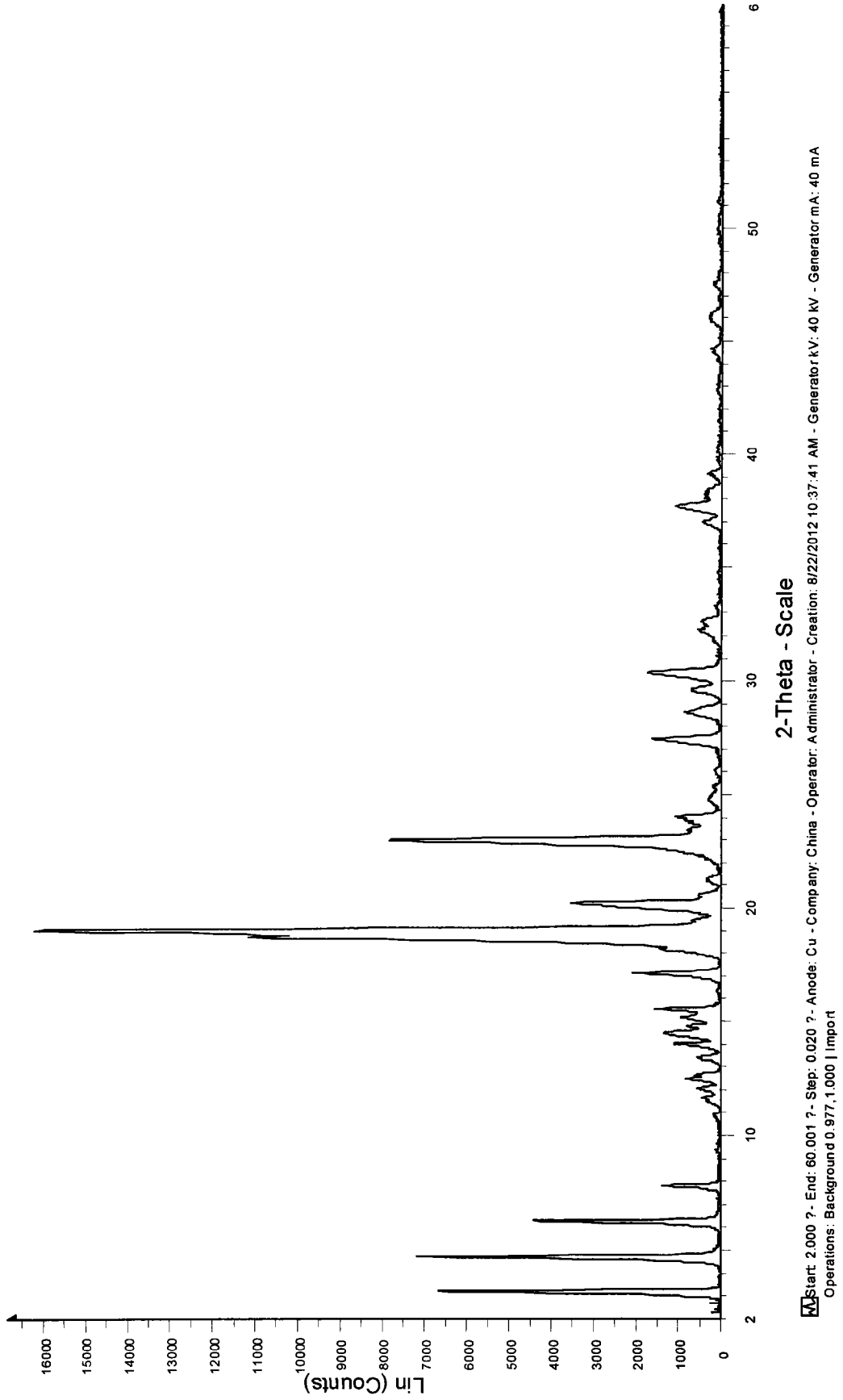


图2

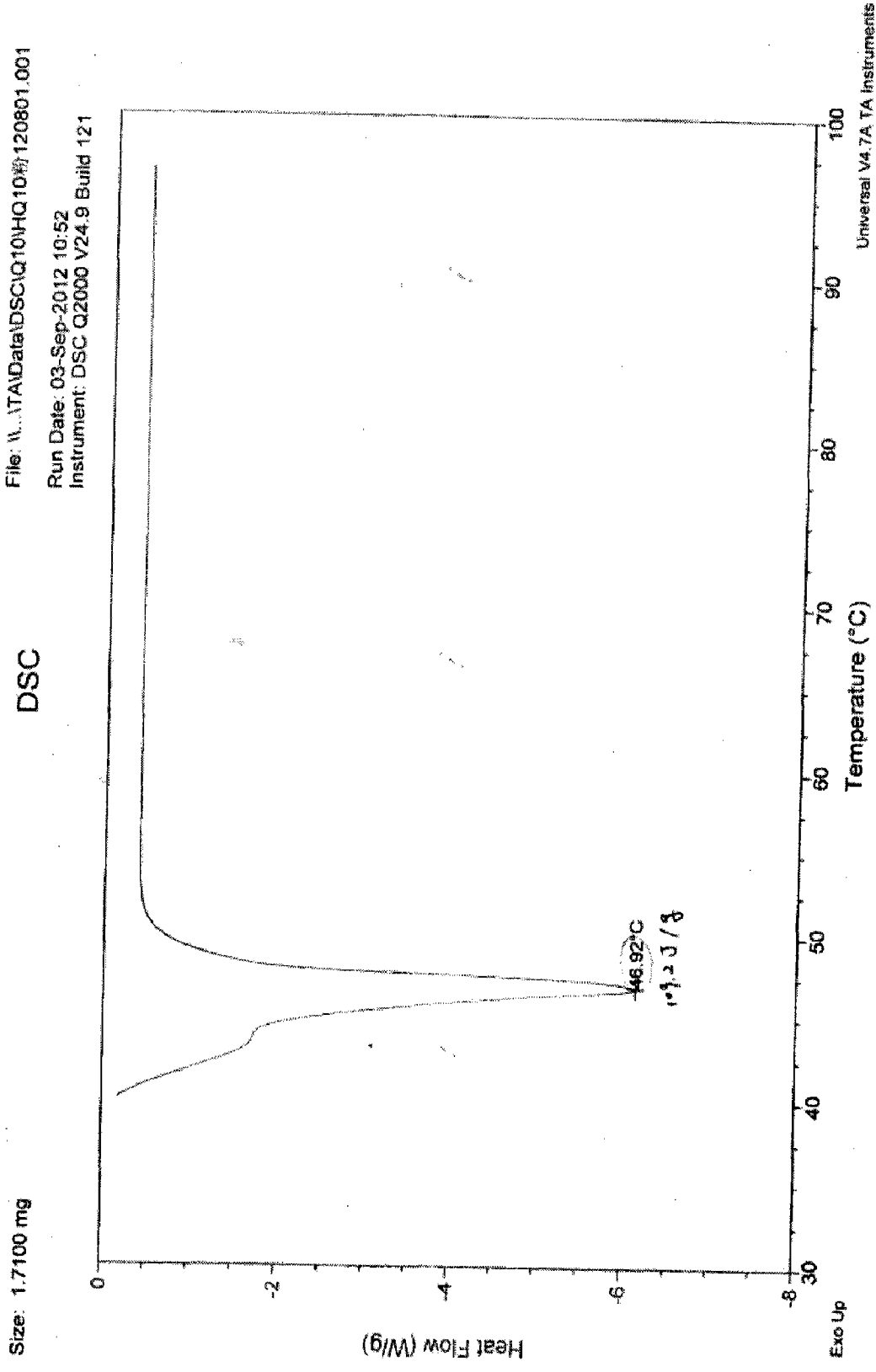


图3

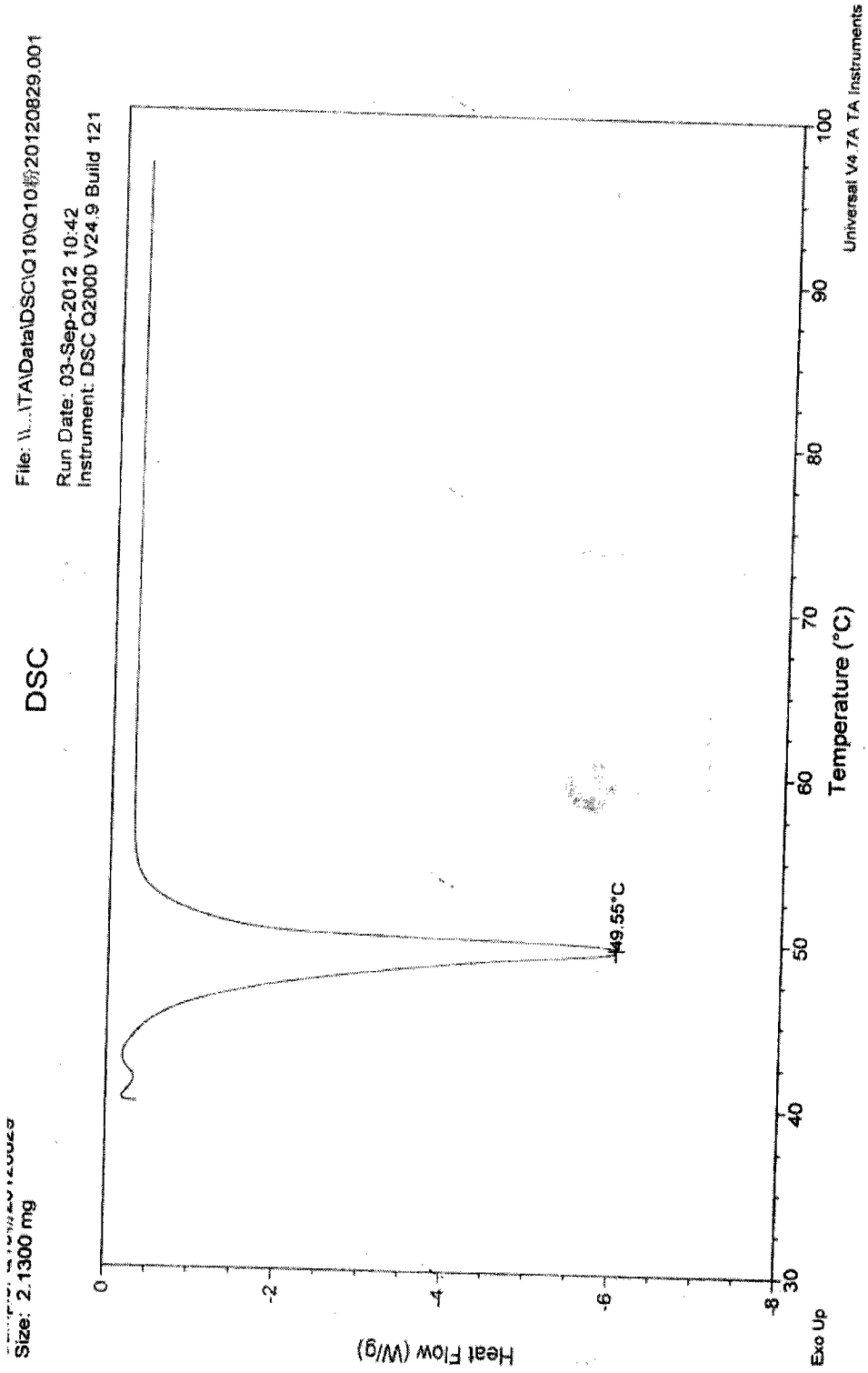


图4