

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 668 675**

51 Int. Cl.:

C07C 41/40 (2006.01)
A23K 20/111 (2006.01)
A23L 2/52 (2006.01)
A23L 33/10 (2006.01)
A61K 31/122 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61Q 19/00 (2006.01)
C07C 43/23 (2006.01)
C07C 41/46 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.06.2012 PCT/JP2012/065869**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **27.12.2012 WO12176842**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.06.2012 E 12802693 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.02.2018 EP 2725004**

54 Título: **Cristal de coenzima Q10 reducida que tiene una excelente estabilidad**

30 Prioridad:

24.06.2011 JP 2011141028

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.05.2018

73 Titular/es:

**KANEKA CORPORATION (100.0%)
3-18, Nakanoshima 2-chome, Kita-ku
Osaka-shi, Osaka 530-8288, JP**

72 Inventor/es:

**KAWACHI HIDEO;
KITAMURA SHIRO y
UEDA YASUYOSHI**

74 Agente/Representante:

MARTÍN BADAJOZ, Irene

ES 2 668 675 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Cristal de coenzima Q10 reducida que tiene una excelente estabilidad

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un cristal de coenzima Q10 reducida con excelente estabilidad, a un sólido cristalino de coenzima Q10 reducida que contiene el cristal y a un método para la producción del mismo, al uso del mismo y a una composición que contiene el mismo. La coenzima Q10 reducida presenta una capacidad de absorción oral más alta que la de la coenzima Q10 oxidada, y es un compuesto útil para alimentos buenos, alimentos funcionales nutricionales, alimentos saludables específicos, complementos nutritivos, nutrientes, fármacos para animales, bebidas, piensos, cosméticos, medicamentos, fármacos de tratamiento, fármacos de prevención, alimentos para mascotas, o similares.

15 Técnica anterior

La coenzima Q es un componente esencial ampliamente distribuido en organismos vivos desde bacterias hasta mamíferos, y se conoce como un componente del sistema de transferencia de electrones mitocondrial en células en el organismo vivo. La coenzima Q sirve como componente de transferencia en el sistema de transferencia de electrones mediante la repetición de la oxidación y reducción en mitocondrias y, además, se sabe que la coenzima Q reducida tiene actividad antioxidante. El componente principal en humanos es la coenzima Q10, que es una que tiene 10 estructuras de repetición isoprenoides en su cadena lateral y, habitualmente, aproximadamente el 40 al 90 % de la misma está presente en el organismo vivo como la forma reducida. La actividad fisiológica de la coenzima Q incluye la activación de la producción de energía por activación mitocondrial, la activación de la función cardíaca, un efecto de estabilización de membranas celulares y un efecto de protección de células mediante actividad antioxidante.

Mientras que la coenzima Q10 actualmente producida y comercializada es, en gran parte, coenzima Q10 oxidada, la coenzima Q10 reducida que presenta una capacidad de absorción oral más alta que la de la coenzima Q10 oxidada también ha estado disponible comercialmente y se ha usado en los últimos años.

El documento de patente 1 divulga un método común para obtener coenzima Q10 reducida. Además, se conocen también varios métodos para obtener coenzima Q10 reducida como un cristal. Por ejemplo, en el documento de patente 2 se produce coenzima Q10 reducida como un cristal por cristalización en una disolución de alcohol y/o en una disolución de cetona. En el documento de patente 3, la coenzima Q10 reducida se cristaliza añadiendo la fase líquida de alta concentración de la misma a un mal disolvente. En el documento de patente 4 se produce coenzima Q10 reducida como un cristal por cristalización en hidrocarburos, ésteres de ácidos grasos, éteres y nitrilos como disolvente. Por ejemplo, en el ejemplo 1 de este documento se enfrió una disolución en heptano de coenzima Q10 reducida hasta 2 °C mientras se agitaba. Los cristales de coenzima Q10 reducida obtenidos se lavaron entonces con disolventes fríos antes de secarse a presión reducida.

Además, el documento de patente 5 da a conocer que la coenzima Q10 reducida se disuelve en aceite y grasa y después se enfría, haciendo posible de ese modo producir un cristal que tiene un patrón de difracción de rayos X diferente del de un cristal de coenzima Q10 reducida habitual y con excelente estabilidad.

Se sabe que la coenzima Q10 reducida tiene habitualmente una propiedad tal que se oxida fácilmente en presencia de oxígeno molecular para convertirse en coenzima Q10 oxidada. En respuesta, por ejemplo, el documento de patente 6 da a conocer, como método para estabilizar coenzima Q10 reducida, un método para permitir que la coenzima Q10 reducida entre en contacto y coexista con ácidos ascórbicos o ácidos cítricos. Además, el cristal de coenzima Q10 reducida convencional tiene la propiedad de cargarse electrostáticamente muy fácilmente.

Por cierto, se ha notificado para muchos compuestos, ya sean compuestos orgánicos o compuestos inorgánicos, que están presentes generalmente una pluralidad de formas cristalinas que tienen estructuras cristalinas diferentes, que se denominan "polimorfos cristalinos". Una pluralidad de formas cristalinas en un polimorfismo cristalino muestran cada una patrones diferentes en análisis tales como análisis de difracción de rayos X y análisis espectroscópico de infrarrojos, así como tienen propiedades físicas diferentes tales como punto de fusión y solubilidad. En general, hay una tendencia a que una forma cristalina más energéticamente estable en las condiciones definidas tenga un punto de fusión más alto y una solubilidad más baja, y una forma cristalina que tiene el punto de fusión más alto y la solubilidad más baja se denomina habitualmente "forma estable". En el caso de una forma cristalina distinta de la forma estable, la transición a la forma estable puede producirse durante una operación tal como cristalización, secado o pulverización. La transición es un fenómeno muy natural en el que una sustancia cambia a un estado energéticamente estable, pero las propiedades físicas del cristal resultante también cambian debido a un fenómeno de este tipo, provocando posiblemente de ese modo que el cristal o una formulación que contiene un cristal de este tipo como principio activo tenga problemas en cuanto a la calidad. El cristal en la forma estable no solo provoca que no se produzca tal transición sino que también tiene un punto de fusión alto tal como se describió anteriormente, haciendo posible de ese modo que se seque a una temperatura más alta durante el secado

del mismo, y tiene una solubilidad baja, haciendo posible de ese modo producir un cristal en una cantidad mayor durante la cristalización y, por tanto, tiene la ventaja de aumentar la eficacia en el momento de la producción. Por tales motivos, en el caso en el que un compuesto cuyos polimorfos cristalinos están presentes se utilice para, en particular, aplicaciones médicas o similares, es importante seleccionar una forma cristalina óptima tal como la forma estable.

Se ha notificado también que diferentes formas cristalinas tienen diferentes cargas electrostáticas. Si un cristal toma una carga electrostática, su adherencia al equipo en el momento de la producción, o similar, no sólo disminuye la eficacia en la producción sino que también provoca problemas en cuanto a seguridad, tal como explosión del polvo y contaminación de instalaciones/trabajadores. En el caso de un compuesto que tiene polimorfos cristalinos, seleccionar el polimorfo cristalino óptimo puede ser una medida eficaz contra los problemas anteriores. Por ejemplo, en el documento de patente 7 se ha notificado que una forma cristalina nueva (tipo IV) de un compuesto de 1,2-dihidropiridina tiene una carga electrostática menor que otras formas cristalinas.

Lista de menciones

Documentos de patente

Documento de patente 1: Publicación de patente japonesa (Kokai) n.º 10-109933 (1998)

Documento de patente 2: Publicación de patente japonesa (Kokai) n.º 2003-006409

Documento de patente 3: Publicación de patente japonesa (Kokai) n.º 2003-089669

Documento de patente 4: Documento EP 1408 024 A1

Documento de patente 5: Documento WO2005/033054

Documento de patente 6: Documento WO2003/032967

Documento de patente 7: Documento WO2007/072868

Sumario de la invención

Problema técnico

Tal como se describió anteriormente, aunque se ha encontrado que muchos compuestos tienen polimorfos cristalinos, no se ha notificado que se haya identificado claramente ningún polimorfo cristalino de coenzima Q10 reducida, y se considera que la forma cristalina que se ha obtenido convencionalmente es la única forma cristalina. Por consiguiente, para la mejora en las propiedades físicas, se han realizado estudios para idear una combinación con un componente usado simultáneamente y un método para obtener una formulación.

Solución al problema

Los presentes inventores han realizado estudios intensivos en vista de las circunstancias. Como resultado, han encontrado en primer lugar que está presente una nueva forma cristalina que tiene una estructura cristalina diferente de la del cristal conocido convencionalmente de coenzima Q10 reducida, concretamente, está presente el polimorfismo cristalino de coenzima Q10 reducida, y adicionalmente, han confirmado que la nueva forma cristalina es una forma cristalina más estable que la del cristal conocido convencionalmente, conduciendo de ese modo a la finalización de la presente invención.

Es decir, la presente invención se refiere a un cristal de coenzima Q10 reducida que muestra picos característicos a ángulos de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de $11,5^\circ$, $18,2^\circ$, $19,3^\circ$, $22,3^\circ$, $23,0^\circ$ y $33,3^\circ$ en difracción de rayos X de polvo (Cu-K α).

Además, la presente invención también se refiere a un sólido cristalino de coenzima Q10 reducida que contiene el cristal de coenzima Q10 reducida y a un método para producir el sólido.

Además, la presente invención también se refiere al uso del cristal de coenzima Q10 reducida y a una composición que contiene el cristal de coenzima Q10 reducida y el sólido cristalino de coenzima Q10 reducida.

Efectos ventajosos de la invención

Dado que la forma cristalina de coenzima Q10 reducida encontrada en primer lugar en la presente invención es mucho más estable y también más excelente en otras propiedades físicas que el cristal de coenzima Q10 reducida conocido convencionalmente, la forma cristalina no sólo supera los inconvenientes convencionales de la coenzima Q10 reducida, que se oxida muy fácilmente y tiene limitaciones en cuanto al uso, sino que también puede proporcionar nuevas aplicaciones y utilizar métodos de coenzima Q10 reducida. Además, el cristal de coenzima Q10 reducida de la presente invención y el sólido cristalino que contiene el cristal son excelentes porque no sólo tienen propiedades físicas excelentes en la forma estable sino que también las eficacias de producción de los mismos son altas.

Breve descripción de los dibujos

[Figura 1] La figura 1 es un espectro de difracción de rayos X de polvo del cristal de coenzima Q10 reducida del ejemplo 1 según la presente invención.

[Figura 2] La figura 2 es un espectro espectroscópico de infrarrojos del cristal de coenzima Q10 reducida del ejemplo 1 según la presente invención.

[Figura 3] La figura 3 es un espectro de difracción de rayos X de polvo del cristal de coenzima Q10 reducida conocido convencionalmente del ejemplo comparativo 1.

[Figura 4] La figura 4 es un espectro espectroscópico de infrarrojos del cristal de coenzima Q10 reducida conocido convencionalmente del ejemplo comparativo 1

Descripción de realizaciones

A continuación en el presente documento, la presente invención se describirá en detalle. La “coenzima Q10 reducida” en el presente documento puede incluir parcialmente coenzima Q10 oxidada siempre que incluya coenzima Q10 reducida como componente principal. El “componente principal” en el presente documento quiere decir que está incluido en una proporción de, por ejemplo, el 60 % en peso o más, habitualmente el 70 % en peso o más, preferiblemente el 80 % en peso o más, más preferiblemente el 90 % en peso o más, de manera adicionalmente preferible el 95 % en peso o más, de manera particularmente preferible el 98 % en peso o más.

El cristal de coenzima Q10 reducida de la presente invención es un cristal de coenzima Q10 reducida que contiene una forma cristalina novedosa, que tiene propiedades físicas y estructura cristalina inequívocamente diferentes de las del cristal conocido convencionalmente de coenzima Q10 reducida, tal como se describe a continuación.

Específicamente, el cristal de coenzima Q10 reducida de la presente invención muestra picos característicos a ángulos de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de $11,5^\circ$, $18,2^\circ$, $19,3^\circ$, $22,3^\circ$, $23,0^\circ$ y $33,3^\circ$ en difracción de rayos X (XRD) de polvo usando rayos Cu-K α como fuente de rayos X. El cristal de coenzima Q10 reducida muestra picos de difracción fuerte característicos, particularmente a $18,2^\circ$, $19,3^\circ$ y $22,3^\circ$, y se caracteriza adicionalmente por mostrar picos de difracción fuerte a $18,2^\circ$ y $22,3^\circ$. Debe indicarse que se sabe que la intensidad de un pico de difracción de rayos X de polvo varía bajo la influencia de la orientación cristalina y una parte o todas las intensidades de picos característicos pueden no ser suficientes dependiendo de la medición. Sin embargo, éste es un fenómeno común en análisis de XRD, y se engloba en la presente invención. La figura 1 muestra un ejemplo de un resultado de la medición de difracción de rayos X de polvo del cristal de coenzima Q10 reducida de la presente invención. El patrón de difracción XRD mostrado en la figura 1 es completamente diferente del patrón de difracción del cristal conocido convencionalmente (documento de patente 5 y similares) porque se observan los picos característicos anteriores, y está claro que el cristal de coenzima Q10 reducida de la presente invención mostrado en la figura 1 es un polimorfo cristalino novedoso de coenzima Q10 reducida.

El cristal de coenzima Q10 reducida de la presente invención puede caracterizarse además por tener un pico endotérmico que indica fusión del cristal a $54 \pm 2^\circ\text{C}$, tal como se mide a una velocidad de aumento de temperatura de $5^\circ\text{C}/\text{min}$ por calorimetría diferencial de barrido (DSC). Un valor de temperatura de este tipo es claramente más alto que la temperatura ($50 \pm 1^\circ\text{C}$) de un pico endotérmico mostrado por el cristal de coenzima Q10 reducida conocido convencionalmente en la misma condición (velocidad de aumento de temperatura: $5^\circ\text{C}/\text{min}$). Además, en el caso de medirse de la misma manera a una velocidad de aumento de temperatura de $1^\circ\text{C}/\text{min}$, el cristal de coenzima Q10 reducida de la presente invención muestra un pico de temperatura endotérmico a $52 \pm 2^\circ\text{C}$. Debe indicarse que el cristal conocido convencionalmente de coenzima Q10 reducida muestra un pico endotérmico a $48 \pm 1^\circ\text{C}$ en la misma condición (velocidad de aumento de temperatura: $1^\circ\text{C}/\text{min}$).

Además, el cristal de coenzima Q10 reducida de la presente invención presenta propiedades físicas tales que la solubilidad del mismo en n-hexano a una temperatura de 25°C es, como máximo, del 15 % en peso o menos, preferiblemente del 12 % en peso o menos, y más preferiblemente del 10 % en peso o menos. La solubilidad es claramente menor que la solubilidad (el 30 % en peso o más) presentada por el cristal conocido convencionalmente de coenzima Q10 reducida. Además, el cristal de coenzima Q10 reducida de la presente invención tiene la misma tendencia observada también con respecto a la solubilidad del mismo en un disolvente distinto de hexano y, por ejemplo, la solubilidad del mismo en etanol a una temperatura de 30°C es, como máximo, menor del 4 % en peso, preferiblemente del 3,5 % en peso o menos, y más preferiblemente del 3 % en peso o menos. Esto es menor que la solubilidad (el 4 % en peso o más) presentada por el cristal conocido convencionalmente de coenzima Q10 reducida.

Dado que el cristal de coenzima Q10 reducida de la presente invención presenta propiedades tales que tiene un punto de fusión más alto y una solubilidad más baja que los del cristal conocido convencionalmente de coenzima Q10 reducida, no sólo es un polimorfo cristalino que tiene una estructura cristalina diferente de la del cristal conocido convencionalmente de coenzima Q10 reducida, concretamente, un polimorfo cristalino novedoso de coenzima Q10

reducida (o un cristal que contiene el polimorfo cristalino), sino también un cristal de una forma estable. El cristal de coenzima Q10 reducida de la forma estable de la presente invención es estable al calor y tiene una solubilidad baja y, por tanto, se espera una mejora en el rendimiento en el momento de la cristalización.

5 El cristal de coenzima Q10 reducida de la presente invención puede caracterizarse además por mostrar picos de absorción característicos a alrededor de $862 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ y $881 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ en análisis espectroscópico de infrarrojos (IR) por un método de comprimido (método de KBr). Los picos a alrededor de $862 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ y $881 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ son picos de absorción característicos de dos picos que tienen el mismo grado de intensidad. El cristal conocido convencionalmente de coenzima Q10 reducida no tiene picos de absorción de dos picos en estas posiciones, y se indica por tanto claramente que el cristal de coenzima Q10 reducida de la presente invención tiene polimorfo cristalino de coenzima Q10 reducida novedoso diferente de la forma cristalina conocida convencionalmente. La figura 2 muestra un ejemplo de un resultado de la medición de análisis espectroscópico de infrarrojos del cristal de coenzima Q10 reducida de la presente invención.

15 El cristal de coenzima Q10 reducida de la presente invención puede coexistir con el cristal conocido convencionalmente de coenzima Q10 reducida siempre que contenga polimorfo cristalino de coenzima Q10 reducida novedoso que tiene el pico endotérmico de DSC, el patrón de difracción XRD y/o el patrón de absorción de IR. Un sólido cristalino también se encuentra dentro de la presente invención siempre que contenga el cristal de coenzima Q10 reducida de la presente invención, coexista o no otra forma sólida de coenzima Q10 reducida. En el presente documento, el polimorfo cristalino de coenzima Q10 reducida novedoso incluido en el cristal de coenzima Q10 reducida de la presente invención es más estable que la forma cristalina conocida convencionalmente, y por tanto, si el polimorfo cristalino de coenzima Q10 reducida novedoso está presente en el cristal y el sólido cristalino de coenzima Q10 reducida de la presente invención incluso en una cantidad pequeña, todo ello puede trasladarse al polimorfo cristalino de coenzima Q10 reducida novedoso con el tiempo.

25 Desde un punto de vista de este tipo, el contenido del polimorfo cristalino de coenzima Q10 reducida novedoso en el cristal y el sólido cristalino de coenzima Q10 reducida de la presente invención no está particularmente limitado, pero el contenido es, por ejemplo, el 0,1 % en peso o más, habitualmente el 1 % en peso o más, preferiblemente el 10 % en peso o más, más preferiblemente el 20 % en peso o más, de manera adicionalmente preferible el 30 % en peso o más, de manera particularmente preferible el 50 % en peso o más, especialmente el 70 % en peso o más y, en particular, el 85 % en peso o más. Cuando el límite inferior del contenido del polimorfo cristalino de coenzima Q10 reducida novedoso es cada uno de los valores anteriores, el límite superior que corresponde a cada límite inferior es naturalmente el 100 % en peso. Si el polimorfo cristalino de coenzima Q10 reducida novedoso y la forma cristalina conocida convencionalmente están presentes en el cristal y el sólido cristalino de coenzima Q10 reducida de la presente invención en un estado mezclado, o no, y las proporciones de los mismos pueden conocerse, por ejemplo, realizando una medición a una velocidad de aumento de temperatura de $1 \text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$ y en una cantidad de muestra de $5 \pm 2 \text{ mg}$ usando DSC. Dado que los picos endotérmicos respectivos que indican fusión del cristal conocido convencionalmente de coenzima Q10 reducida y del polimorfo cristalino de coenzima Q10 reducida novedoso están claramente separados en las condiciones, y los tamaños de los picos de los mismos se correlacionan con una razón de los mismos mezclados, la presencia del polimorfo cristalino de coenzima Q10 reducida novedoso y el contenido del mismo pueden determinarse definitivamente incluso cuando el cristal conocido convencionalmente de coenzima Q10 reducida se mezcla con el cristal y el sólido cristalino de coenzima Q10 reducida de la presente invención.

45 Además, el cristal de coenzima Q10 reducida de la presente invención presenta una estabilidad frente al oxígeno excelente. Aunque se ha conocido convencionalmente que la coenzima Q10 reducida se oxida fácilmente por una molécula de oxígeno en el aire, el polimorfo cristalino de coenzima Q10 reducida novedoso hallado en la presente invención y el cristal de coenzima Q10 reducida que incluye el mismo como componente principal presentan una estabilidad muy alta en el estado en el que no se toma ninguna medida de protección contra el oxígeno en el aire en absoluto, tal como se indica en los ejemplos descritos más adelante. Este fenómeno no puede esperarse a partir de las propiedades del cristal conocido convencionalmente de coenzima Q10 reducida y de una composición que contiene el cristal. Además, el polimorfo cristalino de coenzima Q10 reducida de la presente invención ejerce una alta estabilidad frente a la oxidación incluso en la coexistencia con el cristal conocido convencionalmente de coenzima Q10 reducida y otro componente amorfo, y el sólido cristalino de coenzima Q10 reducida de la presente invención también presenta un grado tal de estabilidad frente a la oxidación que no puede considerarse a partir de hallazgos convencionales. La estabilidad frente a la oxidación del cristal y el sólido cristalino de coenzima Q10 reducida de la presente invención depende del contenido del polimorfo cristalino de coenzima Q10 reducida novedoso en el cristal o sólido cristalino y de las condiciones de almacenamiento, y no puede decirse generalmente, pero la tasa de retención (%) de coenzima Q10 reducida después, por ejemplo, de almacenamiento a $25 \text{ }^\circ\text{C}$ en aire en condiciones de protección frente a la luz durante un periodo predeterminado es generalmente de aproximadamente el 60 % o más, preferiblemente de aproximadamente el 80 % o más, de manera adicionalmente preferible aproximadamente el 85 % o más, y de manera particularmente preferible el 90 % o más. La tasa de retención tal como se usa en el presente documento quiere decir un valor determinado como una razón de la cantidad absoluta de coenzima Q10 reducida después del almacenamiento durante un periodo predeterminado (o una concentración en el sólido cristalino)/la cantidad absoluta de coenzima Q10 reducida en una composición antes del almacenamiento (o una concentración en el sólido cristalino). Además, el periodo predeterminado no está limitado particularmente, pero es, por ejemplo, de 1 semana, preferiblemente 2 semanas y más preferiblemente 4

semanas.

A continuación se describirá un método para producir el cristal y el sólido cristalino de coenzima Q10 reducida de la presente invención.

5 El cristal de coenzima Q10 reducida de la presente invención y el sólido cristalino de coenzima Q10 reducida que contiene el cristal de la presente invención pueden producirse realizando cristalización por enfriamiento y un tratamiento posterior en condiciones específicas. Por ejemplo, pueden producirse realizando cristalización por enfriamiento de coenzima Q10 reducida en un disolvente de hidrocarburo alifático a una temperatura dada, preferiblemente 25 °C o más alta, más preferiblemente en un intervalo de desde 25 hasta 70 °C, de manera adicionalmente preferible de 25 a 60 °C para precipitar un cristal o un sólido cristalino de coenzima Q10 reducida, y luego manteniéndola a una temperatura dada durante un tiempo dado o más, preferiblemente 25 °C o más alta durante 24 horas o más, más preferiblemente en un intervalo de desde 25 hasta 70 °C durante de 24 horas a 3 años, de manera adicionalmente preferible de 25 a 60 °C durante de 24 horas a 6 meses. En tales condiciones, el cristal conocido convencionalmente de coenzima Q10 reducida puede usarse como cristal simiente, o puede no usarse un cristal simiente en el momento de la cristalización. Como coenzima Q10 reducida para su uso en cristalización puede usarse una obtenida por un método conocido convencionalmente, puede usarse un líquido de reacción que contiene coenzima Q10 reducida obtenida a partir de la coenzima Q10 oxidada por un método de reducción conocido o un líquido de extracción de coenzima Q10 reducida obtenido por un método conocido o similar después de someterse a reemplazo de disolvente o similar si es necesario, o puede usarse una obtenida disolviendo un polvo de coenzima Q10 reducida purificado o un polvo de coenzima Q10 reducida disponible comercialmente o similares en un disolvente basado en hidrocarburo alifático. El disolvente para su uso en cristalización y un tratamiento posterior no está particularmente limitado siempre que sea un hidrocarburo alifático, pero es preferiblemente hexano, heptano u octano, y de manera particularmente preferible hexano. La concentración de cristalización y el tiempo de retención después de la cristalización pueden determinarse apropiadamente en consideración de la solubilidad de coenzima Q10 reducida en el disolvente o similar de modo que se obtiene un sólido cristalino o cristal de coenzima Q10 reducida objetivo. Cuando se usa n-hexano para el disolvente, puede obtenerse el objeto preparando una disolución de coenzima Q10 reducida en hexano en una concentración del 40 % con calentamiento, sometiéndola después a una cristalización por enfriamiento a 25 °C para precipitar un cristal de coenzima Q10 reducida, y manteniendo después el cristal precipitado de coenzima Q10 reducida en el disolvente tal como está a esa temperatura durante 24 horas o más, preferiblemente 48 horas o más, de manera adicionalmente preferible 96 horas o más. El límite superior del tiempo de retención no está limitado, y aunque puede ser de varios años hasta que se obtiene el sólido cristalino o cristal de coenzima Q10 reducida objetivo, es preferiblemente de hasta 6 meses. En la etapa de mantenimiento, una mezcla líquida del cristal precipitado de coenzima Q10 reducida y el disolvente puede agitarse o dejarse reposar, pero preferiblemente se agita. En el presente documento, puede haber un caso en el que se obtiene el cristal y el sólido cristalino de coenzima Q10 reducida de la presente invención en el que el cristal conocido convencionalmente de coenzima Q10 reducida y el polimorfo cristalino de coenzima Q10 reducida novedoso están mezclados, y un caso en el que se obtiene el cristal de coenzima Q10 reducida de la presente invención que incluye sólo el polimorfo cristalino de coenzima Q10 reducida novedoso, dependiendo del tiempo de retención, y ambos casos se encuentran dentro del método para la producción de la presente invención, tal como se describió anteriormente.

45 El cristal de coenzima Q10 reducida de la presente invención y el sólido cristalino de coenzima Q10 reducida que contienen el cristal de la presente invención pueden producirse también sometiendo un cristal o sólido cristalino de coenzima Q10 reducida tal como está (en un estado de polvo) sin disolverlo en el disolvente o similar, a calentamiento y/o cizallamiento y similares (etapa de calentamiento/cizallamiento). El polimorfo cristalino del cristal o sólido cristalino de coenzima Q10 reducida para su uso como material de partida en el método anterior no está particularmente limitado. Incluso si sólo se usa el sólido cristalino o cristal conocido convencionalmente de coenzima Q10 reducida en el momento de la cristalización, pueden convertirse ciertamente en el cristal o sólido cristalino de coenzima Q10 reducida de la presente invención realizando la etapa de calentamiento/cizallamiento específica.

55 En la etapa de calentamiento/cizallamiento, un cristal o sólido cristalino de coenzima Q10 reducida se somete a cizallamiento, por ejemplo, en un estado de polvo. Como medio para someter a cizallamiento un cristal o sólido cristalino de coenzima Q10 reducida puede usarse una combinación de un aparato de cizallamiento y un reactor que son comunes en la técnica. Por ejemplo, un cristal o sólido cristalino de coenzima Q10 reducida se coloca en un reactor, y se agita usando una cuchilla en forma de ancla, una cuchilla con forma de tornillo, una cuchilla de cinta helicoidal, una cuchilla de paleta ancha, una cuchilla de paleta basculante de múltiples fases o una cuchilla con forma de flecha triple, u otra cuchilla de agitación que tenga una superficie estrechamente opuesta a una superficie de pared; o puede usarse una esmeriladora o aparato de mortero, o un aparato capaz de proporcionar una fuerza de cizallamiento, tal como un molino de bolas o un molino de perlas.

65 Además, con el fin de obtener el cristal o sólido cristalino de coenzima Q10 reducida de la presente invención, un cristal o sólido cristalino de coenzima Q10 reducida puede someterse no sólo a un tratamiento de cizallamiento tal como se describió anteriormente sino también a un tratamiento de calentamiento a una temperatura predeterminada en un estado de polvo. La temperatura del tratamiento de calentamiento es preferiblemente una temperatura tal que permite que la coenzima Q10 reducida no se funda completamente, y una temperatura tal alta como sea posible, y

específicamente está preferiblemente en un intervalo de desde 45 hasta 48 °C y más preferiblemente en un intervalo de desde 46 hasta 47 °C. La presión en el tratamiento de calentamiento no está particularmente limitada y puede estar a presión reducida, a presión o a presión normal siempre que la coenzima Q10 reducida no se funda completamente. El tiempo del tratamiento de calentamiento no está particularmente limitado y puede ajustarse apropiadamente basándose en la cantidad de cristal o compuesto cristalino de coenzima Q10 reducida tratado y/o en una conversión deseable. El tiempo es, por ejemplo, de 3 horas o más, preferiblemente 6 horas o más, más preferiblemente 8 horas o más, y de manera adicionalmente preferible 12 horas o más. Además, el tratamiento de calentamiento y el tratamiento de cizallamiento pueden combinarse entre sí. El tratamiento de calentamiento y/o tratamiento de cizallamiento en las condiciones anteriores hace(n) posible obtener el cristal o sólido cristalino de coenzima Q10 reducida que tiene polimorfo cristalino novedoso de la presente invención.

En el método anterior, la etapa de calentamiento/cizallamiento puede realizarse también tras una etapa de secado del cristal o sólido cristalino de coenzima Q10 reducida sometido a separación sólido-líquido después de la cristalización de coenzima Q10 reducida. En este caso, en la etapa de calentamiento/cizallamiento, el disolvente y similares usados para la cristalización y/o el tratamiento posterior puede permanecer en el cristal o sólido cristalino de coenzima Q10 reducida en una pequeña cantidad.

Por otra parte, si el polimorfo cristalino de coenzima Q10 reducida novedoso o el cristal de coenzima Q10 reducida que lo contiene de la presente invención pueden producirse o adquirirse una vez, el polimorfo cristalino de coenzima Q10 reducida novedoso o el cristal de coenzima Q10 reducida de la presente invención puede añadirse también como cristal simiente en el momento de realizar la operación de cristalización para producir de ese modo el cristal o sólido cristalino de coenzima Q10 reducida de la presente invención en condiciones comunes. En este caso, tal producción puede llevarse a cabo usando al menos una de cristalización por enfriamiento, cristalización por adición de mal disolvente, cristalización por concentración, cristalización por fusión y similares. Un método de cristalización preferible es un método de realizar cristalización por enfriamiento, o un método de combinación de cristalización por enfriamiento con otro método de cristalización.

En el caso de un método de cristalización usando un cristal simiente, el disolvente para tal cristalización no está particularmente limitado, y puede usarse un disolvente arbitrario para ello. Por otra parte, en el caso de cristalización por fusión, no siempre se usa un disolvente. Los ejemplos del disolvente para su uso en cristalización incluyen hidrocarburos, ésteres alifáticos, éteres, nitrilos, alcoholes, cetonas, compuestos de nitrógeno, compuestos de azufre y agua. Los ejemplos de los hidrocarburos incluyen, pero no se limitan particularmente a, hidrocarburo alifático, hidrocarburo aromático e hidrocarburo halogenado. El hidrocarburo alifático que va a usarse puede ser cíclico o acíclico, puede estar saturado o insaturado y no está particularmente limitado, pero es habitualmente uno que tiene de 3 a 20 átomos de carbono, preferiblemente uno que tiene de 5 a 12 átomos de carbono. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen propano, butano, isobutano, pentano, 2-metilbutano, ciclohexano, 1-hexeno, ciclohexeno, heptano, 2-metilhexano, 3-metilhexano, 2,3-dimetilpentano, 2,4-dimetilpentano, metilciclohexano, 1-hepteno, octano, 2,2,3-trimetilpentano, isooctano, etilciclohexano, 1-octeno, nonano, 2,2,5-trimetilhexano, 1-noneno, decano, 1-deceno, pmentano, undecano y dodecano. El hidrocarburo aromático que va a usarse no está particularmente limitado, pero es habitualmente uno que tiene de 6 a 20 átomos de carbono, preferiblemente uno que tiene de 6 a 12 átomos de carbono, más preferiblemente uno que tiene de 7 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen benceno, tolueno, xileno, o-xileno, m-xileno, p-xileno, etilbenceno, cumeno, mesitileno, tetralina, butilbenceno, p-cimeno, ciclohexilbenceno, dietilbenceno, pentilbenceno, dipentilbenceno, dodecilbenceno y estireno.

El hidrocarburo halogenado que va a usarse puede ser cíclico o acíclico, puede estar saturado o insaturado, y no está particularmente limitado, pero es preferiblemente uno acíclico. Se prefiere más hidrocarburo clorado o fluorado, y se prefiere adicionalmente hidrocarburo clorado. Además, va a usarse uno que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente uno que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, más preferiblemente uno que tiene de 1 a 2 átomos de carbono. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,1-dicloroetano, 1,2-dicloroetano, 1,1,1-tricloroetano, 1,1,2-tricloroetano, 1,1,1,2-tetracloroetano, 1,1,2,2-tetracloroetano, pentacloroetano, hexacloroetano, 1,1-dicloroetileno, 1,2-dicloroetileno, tricloroetileno, tetracloroetileno, 1,2-dicloropropano, 1,2,3-tricloropropano, clorobenceno y 1,1,1,2-tetrafluoroetano.

Los ejemplos de los ésteres alifáticos incluyen, pero no se limitan particularmente a, éster de ácido propiónico, éster de ácido acético y éster de ácido fórmico. Se prefiere éster de ácido acético o éster de ácido fórmico, y se prefiere más éster de ácido acético. Un grupo éster incluye, pero no se limita particularmente a, un éster alquílico que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y un éster aralquílico que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, y es preferiblemente un éster alquílico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y más preferiblemente un éster alquílico que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos del éster de ácido propiónico incluyen propionato de metilo, propionato de etilo, propionato de butilo y propionato de isopentilo. Los ejemplos del éster de ácido acético incluyen acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo, acetato de isobutilo, acetato de sec-butilo, acetato de pentilo, acetato de isopentilo, acetato de sec-hexilo, acetato de ciclohexilo y acetato de bencilo. Los ejemplos del éster de ácido fórmico incluyen formiato de metilo, formiato de etilo, formiato de propilo, formiato de isopropilo, formiato de butilo, formiato de isobutilo, formiato de sec-butilo y formiato de pentilo.

Los éteres que van a usarse pueden ser cíclicos o acíclicos, pueden estar saturados o insaturados, y no están particularmente limitados, pero son preferiblemente éteres saturados. Se usan habitualmente éteres que tienen de 3 a 20 átomos de carbono, se usan preferiblemente éteres que tienen de 4 a 12 átomos de carbono y se usan más preferiblemente éteres que tienen de 4 a 8 átomos de carbono.

Los ejemplos específicos de los mismos incluyen dietil éter, metil terc-butil éter, dipropil éter, diisopropil éter, dibutil éter, dihexil éter, etil vinil éter, butil vinil éter, anisol, fenetol, butil fenil éter, metoxitolueno, dioxano, furano, 2-metilfurano, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, dimetil éter de etilenglicol, dietil éter de etilenglicol, dibutil éter de etilenglicol, monometil éter de etilenglicol, monoetil éter de etilenglicol y monobutil éter de etilenglicol.

Los nitrilos que van a usarse pueden ser cíclicos o acíclicos, pueden estar saturados o insaturados, y no están particularmente limitados, pero son preferiblemente nitrilos saturados. Se usan habitualmente nitrilos que tienen de 2 a 20 átomos de carbono, se usan preferiblemente nitrilos que tienen de 2 a 12 átomos de carbono y se usan más preferiblemente nitrilos que tienen de 2 a 8 átomos de carbono.

Los ejemplos específicos de los mismos incluyen acetonitrilo, propionitrilo, malononitrilo, butironitrilo, isobutironitrilo, succinonitrilo, valerionitrilo, glutaronitrilo, hexanonitrilo, cianuro de heptilo, cianuro de octilo, undecanonitrilo, dodecanonitrilo, tridecanonitrilo, pentadecanonitrilo, estearonitrilo, cloroacetoneitrilo, bromoacetoneitrilo, cloropropionitrilo, bromopropionitrilo, metoxiacetonitrilo, cianoacetato de metilo, cianoacetato de etilo, tolunitrilo, benzonitrilo, clorobenzonitrilo, bromobenzonitrilo, ácido cianobenzoico, nitrobenzonitrilo, anisonitrilo, ftalonitrilo, bromotolunitrilo, cianobenzoato de metilo, metoxibenzonitrilo, acetilbenzonitrilo, naftonitrilo, bifenilcarbonitrilo, fenilpropionitrilo, fenilbutironitrilo, metilfenilacetoneitrilo, difenilacetoneitrilo, naftilacetoneitrilo, nitrofenilacetoneitrilo, cianuro de clorobencilo, ciclopropanocarbonitrilo, ciclohexanocarbonitrilo, cicloheptanocarbonitrilo, fenilciclohexanocarbonitrilo y tolilciclohexanocarbonitrilo.

Los alcoholes que van a usarse pueden ser cíclicos o acíclicos, pueden estar saturados o insaturados, y no están particularmente limitados, pero son preferiblemente alcoholes saturados. Los ejemplos de un alcohol monohidroxilado incluyen uno que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, se prefiere uno que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, se prefiere más uno que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, se prefiere adicionalmente uno que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, se prefiere particularmente uno que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y se prefiere especialmente uno que tiene de 1 a 3 átomos de carbono. El más preferido es un alcohol monohidroxilado que tiene de 2 a 3 átomos de carbono. Además, también se usa adecuadamente un alcohol dihidroxilado que tiene de 2 a 5 átomos de carbono, preferiblemente de 2 a 3 átomos de carbono, o un alcohol trihidroxilado que tiene 3 átomos de carbono o similares. Entre ellos, un alcohol monohidroxilado que tiene de 1 a 5 átomos de carbono es un alcohol que tiene alta compatibilidad con agua, y se usa adecuadamente en el caso de usarse como disolvente mezclado con agua. Los ejemplos del alcohol monohidroxilado incluyen metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol, alcohol isobutílico, alcohol terc-butílico, 1-pentanol, 2-pentanol, 3-pentanol, 2-metil-1-butanol, alcohol isopentílico, alcohol terc-pentílico, 3-metil-2-butanol, alcohol neopentílico, 1-hexanol, 2-metil-1-pentanol, 4-metil-2-pentanol, 2-etil-1-butanol, 1-heptanol, 2-heptanol, 3-heptanol, 1-octanol, 2-octanol, 2-etil-1-hexanol, 1-nonanol, 1-decanol, 1-undecanol, 1-dodecanol, alcohol alílico, alcohol propargílico, alcohol bencílico, ciclohexanol, 1-metilciclohexanol, 2-metilciclohexanol, 3-metilciclohexanol y 4-metilciclohexanol. Los ejemplos del alcohol dihidroxilado incluyen 1,2-etanodiol, 1,2-propanodiol, 1,3-propanodiol, 1,2-butanodiol, 1,3-butanodiol, 1,4-butanodiol, 2,3-butanodiol y 1,5-pentanodiol. Los ejemplos del alcohol trihidroxilado incluyen glicerina.

Las cetonas que van a usarse no están particularmente limitadas, y son adecuadamente cetonas que tienen de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos específicos de las mismas incluyen acetona, metil etil cetona, metil butil cetona y metil isobutil cetona.

Los ejemplos de los compuestos de nitrógeno incluyen nitrometano, trietilamina, piridina, formamida, N-metilformamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y N-metilpirrolidona, además de los nitrilos anteriores.

Los ejemplos de los compuestos de azufre incluyen dimetilsulfóxido y sulfolano.

Cada uno de estos disolventes puede usarse mezclándose en una proporción preferible según las propiedades de cada disolvente con el fin de mejorar las condiciones que afectan a las condiciones de cristalización tales como la solubilidad, concentración de cristalización, rendimiento, propiedades de suspensión y/o propiedades cristalinas de coenzima Q10 reducida.

Incluso cuando se realiza cualquier cristalización, puede usarse arbitrariamente un aparato de cristalización conocido convencionalmente, y por ejemplo, puede usarse un baño equipado con una camisa de enfriamiento y un aparato de agitación (baño de agitación con camisa), o un baño equipado externamente con un intercambiador de calor para enfriar, que permite que circule un líquido en el baño para realizar enfriamiento y mezclado (baño de tipo circulación externa), o similares.

El cristal y sólido cristalino de coenzima Q10 reducida de la presente invención, obtenidos por el método anterior, se

recuperan a través de una etapa de separación sólido-líquido y secado o similar por un método conocido convencionalmente descrito en, por ejemplo, el documento de patente 2 o 3, si es necesario. Por ejemplo, puede usarse filtración por presión o filtración centrífuga para la separación sólido-líquido. Además, el sólido cristalino después del secado puede recuperarse también por pulverización o clasificación (tamizado), si es necesario.

En el presente documento, las etapas de cristalización, mantenimiento, calentamiento/cizallamiento y tratamiento final se llevan a cabo preferiblemente en una atmósfera desoxigenada. La atmósfera desoxigenada puede lograrse por reemplazo con un gas inerte, presión reducida o ebullición, o una combinación de los mismos. Se usa al menos adecuadamente reemplazo con un gas inerte, concretamente, una atmósfera de gas inerte. Los ejemplos del gas inerte incluyen gas nitrógeno, gas helio, gas argón, gas hidrógeno y dióxido de carbono, y se prefiere gas nitrógeno.

El cristal y sólido cristalino de coenzima Q10 reducida de la presente invención pueden usarse en aplicaciones tales como alimentos, alimentos funcionales nutricionales, alimentos saludables específicos, complementos nutritivos, nutrientes, fármacos para animales, bebidas, piensos, cosméticos, medicamentos, fármacos de tratamiento, fármacos de prevención o alimentos para mascotas.

El cristal y sólido cristalino de coenzima Q10 reducida de la presente invención pueden combinarse si es necesario con un excipiente, un disgregante, un lubricante, un aglutinante, un antioxidante, un colorante, un agente anticoagulante, un promotor de la absorción, un solubilizante, un estabilizador, un modificador de la viscosidad, aceite y grasa o un tensioactivo, o un principio activo distinto de coenzima Q10 reducida, aceptable cada uno para aplicaciones tales como medicamentos, alimentos, piensos o cosméticos, para proporcionar una composición que contenga el cristal de coenzima Q10 reducida de la presente invención. Los ejemplos de la sustancia activa distinta de la coenzima Q10 reducida incluye aminoácido, vitamina, mineral, polifenol, ácido orgánico, sacárido, péptido y proteína.

La composición de la presente invención puede usarse tal como está, pero puede usarse adecuadamente procesándose adicionalmente hasta dar una preparación para administración oral, tal como una cápsula (cápsula dura o cápsula blanda), un comprimido o un agente de recubrimiento (por ejemplo, comprimido recubierto de azúcar), o un jarabe o una bebida, o puede usarse procesándose adicionalmente hasta dar una preparación para cremas, supositorios o dentífricos. Se prefiere particularmente una cápsula, especialmente, una cápsula blanda. El material de base de cápsula no está particularmente limitado, y no sólo puede usarse gelatina derivada de hueso de vaca, piel de vaca, piel de cerdo, piel de pescado, o similares, sino que también puede usarse otro material de base (por ejemplo, un estabilizador espesante utilizable como aditivo alimentario, por ejemplo, un artículo derivado de algas tal como carragenanos o ácido alginico, y un artículo derivado de una semilla vegetal tal como goma de algarrobo o goma guar y un agente de producción incluyendo celulosas).

Dado que el cristal de coenzima Q10 reducida de la presente invención y el sólido cristalino que contiene el cristal tienen una estabilidad más excelente que el cristal conocido convencionalmente de coenzima Q10 reducida, la temperatura de los mismos puede aumentarse durante, por ejemplo, el aumento de la presión en la elaboración de comprimidos, o la formulación de un líquido de alta viscosidad, para mejorar la fluidez, haciendo posible de ese modo mejorar la eficacia de producción de una formulación o composición que contiene coenzima Q10 reducida.

Además, el cristal de coenzima Q10 reducida de la presente invención tiene una menor carga electrostática, por tanto es extremadamente menos probable que provoque adhesión del cristal a una espátula o a la pared interior de una botella de vidrio, a un aparato de producción o a un material de envasado, o dispersión durante la manipulación del cristal pesándolo o similar que en el caso del cristal conocido convencionalmente de coenzima Q10 reducida. Por consiguiente, el cristal de coenzima Q10 reducida de la presente invención es excelente porque apenas provoca el deterioro en la eficacia de producción debido a la adhesión al equipo y similares, incluso en el momento de producción, y tiene problemas pequeños en cuanto a seguridad, tales como explosión del polvo, y contaminación de instalaciones/trabajadores.

Ejemplos

A continuación en el presente documento, la presente invención se describirá más específicamente con referencia a ejemplos. En el presente documento, las condiciones de medición de análisis de calorimetría diferencial de barrido (DSC), difracción de rayos X (XRD) de polvo y espectroscopía de infrarrojos (IR) en los ejemplos son tal como sigue.

(Condiciones de medición de DSC)

Aparato:	DSC 6220 fabricado por SII Nano Technology Inc.
Recipiente de muestra:	Cubeta y cubierta de aluminio (SSC000C008)
Velocidad de aumento de temperatura:	5 °C/min o 1 °C/min
Cantidad de muestra:	10 ± 5 mg a una velocidad de aumento de temperatura de 5 °C/min

ES 2 668 675 T3

5 ± 2 mg a una velocidad de aumento de temperatura de 1 °C/min

(Condiciones de medición de XRD)

5	Aparato:	MiniFlexII fabricado por Rigaku Corporation
	Rayos X usados:	Rayos Cu-K α
	Intensidad:	30 kV, 15 mA
10	Ángulo:	2 θ = de 2 a 60°
	Velocidad de barrido:	2°/min
15	Rendija de divergencia (DS):	1,25°
	Rendija de dispersión (SS):	1,25°
	Rendija de recepción (RS):	0,3 mm

20 (Condiciones de medición de IR)

	Aparato:	FTIR-8400S fabricado por Shimadzu Corporation
25	Resolución:	4 cm ⁻¹
	Apodización:	Happ-Genzel
	Número acumulado:	40
30	Método de medición:	Método de comprimido (método de KBr)

Ejemplo 1

35 El interior de un matraz de reacción de 300 ml (fabricado en vidrio resistente al calor) se reemplazó con nitrógeno, y después de eso se cargaron en el mismo 40 g de coenzima Q10 reducida disponible comercialmente (producida por Kaneka Corporation, cristal conocido convencionalmente de coenzima Q10 reducida) y 60 g de n-hexano y se calentó hasta 40 °C con agitación para disolver completamente la coenzima Q10 reducida en n-hexano. Se enfrió la disolución hasta 25 °C a una velocidad de enfriamiento de 10 °C/hora, después se mantuvo a 25 °C durante 96
40 horas mientras se agitaba continuamente, y se sometió a filtración y secado (secado a presión reducida, de 20 a 40 °C) para proporcionar un cristal. A partir del resultado del análisis de DSC, se confirmó que el cristal tenía un pico endotérmico que indica fusión a 54,2 °C durante el aumento de temperatura a una velocidad de 5 °C/min, y un pico endotérmico que indica fusión a 51,6 °C durante el aumento de temperatura a una velocidad de 1 °C/min. Además, se observaron como resultado del análisis de difracción de rayos X de polvo picos característicos a ángulos de difracción (2 θ ± 0,2°) de 11,50°, 18,26°, 19,30°, 22,30°, 23,00° y 33,14° tal como se muestra en la figura 1. Además,
45 a partir del resultado de análisis de IR, el cristal tenía picos de absorción característicos a 862 ± 1 cm⁻¹ y 881 ± 1 cm⁻¹ tal como se muestra en la figura 2, a diferencia del resultado del cristal conocido convencionalmente de coenzima Q10 reducida. A partir de los resultados de análisis anteriores, se confirmó que el cristal de coenzima Q10 reducida obtenido en el presente ejemplo estaba en una forma cristalina diferente del cristal conocido convencionalmente de coenzima Q10 reducida. Se midió la solubilidad del cristal resultante en hexano, y se encontró que era del 9 % en peso a una temperatura de 25 °C. En el presente documento, el cristal resultante no presentaba una propiedad de adhesión debido particularmente a su carga electrostática en el proceso de pulverización del cristal mediante un mortero, realizado como pretratamiento de la medición de rayos X de polvo, y particularmente no tuvo problemas durante la recogida del mismo mediante una espátula fabricada en material
55 inoxidable.

Ejemplo 2

60 El interior de un matraz de reacción de 300 ml (fabricado en vidrio resistente al calor) se reemplazó con nitrógeno, y después de eso se cargaron en el mismo 40 g de coenzima Q10 reducida disponible comercialmente (producida por Kaneka Corporation, cristal conocido convencionalmente de coenzima Q10 reducida) y 60 g de n-hexano y se calentó hasta 40 °C con agitación para disolver completamente la coenzima Q10 reducida en n-hexano. Se enfrió la disolución hasta 25 °C a una velocidad de enfriamiento de 10 °C/hora, y después se añadieron 0,4 g del cristal de coenzima Q10 reducida obtenido en el ejemplo 1 (el cristal de coenzima Q10 reducida de la presente invención)
65 como cristal simiente. Después de la adición, se mantuvo el producto resultante a 25 °C durante 24 horas e,

inmediatamente después de eso, se sometió a filtración y secado para proporcionar un cristal. A partir del resultado del análisis por DSC, se confirmó que el cristal tenía un pico endotérmico que indica fusión a 53,9 °C durante el aumento de temperatura a una velocidad de 5 °C/min. Además, como resultado del análisis por difracción de rayos X de polvo, el cristal resultante mostró un patrón de difracción del cristal de coenzima Q10 reducida de la presente invención, como en el ejemplo 1.

Ejemplo 3

El interior de un matraz de reacción de 300 ml (fabricado en vidrio resistente al calor) se reemplazó con nitrógeno, y después de eso se cargaron en el mismo 4 g de coenzima Q10 reducida disponible comercialmente (producida por Kaneka Corporation, cristal conocido convencionalmente de coenzima Q10 reducida) y 96 g de etanol y se calentó hasta 40 °C con agitación para disolver completamente la coenzima Q10 reducida en etanol. Se enfrió la disolución hasta 30 °C a una velocidad de enfriamiento de 10 °C/hora, y después se añadieron 0,4 g del cristal de coenzima Q10 reducida obtenido en el ejemplo 1 (el cristal de coenzima Q10 reducida de la presente invención) como cristal simiente. Después de la adición, se mantuvo el producto resultante a 30 °C durante 24 horas e, inmediatamente después de eso, se sometió a filtración y secado para proporcionar un cristal. A partir del resultado del análisis por DSC, se confirmó que el cristal tenía un pico endotérmico que indica fusión a 52,0 °C durante el aumento de temperatura a una velocidad de 5 °C/min. Además, como resultado del análisis por difracción de rayos X de polvo, el cristal resultante mostró un patrón de difracción del cristal de coenzima Q10 reducida de la presente invención, como en el ejemplo 1.

Ejemplo comparativo 1

El interior de un matraz de reacción de 300 ml (fabricado en vidrio resistente al calor) se reemplazó con nitrógeno, y después de eso se cargaron en el mismo 40 g de coenzima Q10 reducida disponible comercialmente (producida por Kaneka Corporation, cristal conocido convencionalmente de coenzima Q10 reducida) y 60 g de n-hexano y se calentó hasta 40 °C con agitación para disolver completamente la coenzima Q10 reducida en n-hexano. Se enfrió la disolución hasta 25 °C a una velocidad de enfriamiento de 10 °C/hora, y después se añadieron 0,4 g de la coenzima Q10 reducida disponible comercialmente (cristal conocido convencionalmente de coenzima Q10 reducida) que era la misma que se usó inicialmente, como cristal simiente. Después de la adición, se mantuvo el producto resultante a 25 °C durante 1 hora, posteriormente se enfrió hasta 10 °C a una velocidad de enfriamiento de 1 °C/hora e, inmediatamente después de eso, se sometió a filtración y secado (secado a presión reducida, de 20 a 40 °C) para proporcionar un cristal. A partir del resultado del análisis por DSC, se confirmó que el cristal tenía un pico endotérmico que indica fusión a 50,4 °C durante el aumento de temperatura a una velocidad de 5 °C/min, y un pico endotérmico que indica fusión a 48,1 °C durante el aumento de temperatura a una velocidad de 1 °C/min. Además, el resultado del análisis por difracción de rayos X de polvo del cristal resultante se muestra en la figura 3, y el resultado del análisis por IR del mismo se muestra en la figura 4.

Se midió la solubilidad del cristal resultante en hexano, y se encontró que era del 36,5 % en peso a una temperatura de 25 °C. En el presente documento, el cristal resultante presentaba una propiedad de adhesión notable debido a su carga electrostática en el proceso de pulverización del cristal mediante un mortero, realizado como pretratamiento de la medición de rayos X de polvo, y se observó que se dispersaba intensamente en el entorno durante la recogida del cristal mediante una espátula fabricada en material inoxidable.

Ejemplo 4

Cada uno de los cristales de coenzima Q10 reducida obtenidos en el ejemplo 1 y el ejemplo comparativo 1 se colocó en una botella de vidrio, y se almacenó a 25 °C con protección frente a la luz en el estado en el que la botella no estaba tapada y estaba abierta, y se determinó la razón en peso de coenzima Q10 reducida con respecto a coenzima Q10 oxidada por el siguiente análisis de HPLC. Los resultados se muestran en la tabla 1.

(Condiciones de análisis de HPLC)

Columna: YMC-Pack (fabricada por YMC Co., Ltd.),
150 mm (longitud), 4,6 mm (diámetro interno)

Fase Móvil: metanol/hexano = 9/1 (v/v)

Longitud de onda de detección: 290 nm

Velocidad de flujo: 1 ml/min

Tabla 1

Días	Razón en peso de coenzima Q10 reducida/coenzima Q10 oxidada Cristal obtenido en el ejemplo 1	Cristal obtenido en el ejemplo
------	---	--------------------------------

		comparativo 1
Antes de comenzar	98,8/1,2	99,5/0,5
Después de 3 días	98,6/1,4	97,7/2,3
Después de 7 días	97,8/2,2	84,0/16,0
Después de 14 días	95,7/4,3	50,2/49,8
Después de 28 días	93,1/6,9	28,2/71,8

A partir de los resultados anteriores, se confirmó que la coenzima Q10 reducida de la presente invención era muy estable y apenas se oxidaba, incluso si no se tomaban medidas de protección particulares frente al oxígeno.

5 Ejemplo 5

En un reactor inoxidable de 500 ml (fabricado por Taiatsu Techno Co., Ltd., diámetro interno: 54 mm, profundidad: 225 mm) se colocaron 50 g de coenzima Q10 reducida disponible comercialmente (producida por Kaneka Nutrients, cristal conocido convencionalmente de coenzima Q10 reducida), y se aumentó la temperatura en el reactor hasta de 46 a 47 °C con agitación a presión reducida (presión: 4 kPa) mediante una bomba de vacío. Se usó una cuchilla en forma de ancla (longitud de la cuchilla: 50 mm) para la agitación, y el número de rotaciones de la agitación se fijó a 300 rpm. Se continuó esta operación durante 55 horas, y después se realizó el análisis de difracción de rayos X de polvo. Como resultado, se observaron picos característicos a ángulos de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de 11,44°, 18,14°, 19,10°, 22,22°, 23,08° y 33,24° como se muestra en la figura 1, y se confirmó por tanto que la forma cristalina resultante era diferente de la de la coenzima Q10 reducida conocida convencionalmente.

Ejemplo comparativo 2

En un horno de vacío (VO-400 fabricado por As One Corporation) se colocaron 50 g de coenzima Q10 reducida disponible comercialmente (producida por Kaneka Corporation, cristal conocido convencionalmente de coenzima Q10 reducida), y se aumentó la temperatura en el horno de vacío hasta 42 °C con reposo a presión reducida mediante una bomba de vacío. Se continuó esta operación durante 98 horas, y después se realizó el análisis de difracción de rayos X de polvo. Como resultado, el patrón de picos de difracción era el mismo que el del cristal conocido convencionalmente de coenzima Q10 reducida, y no se observó ningún cambio.

25

REIVINDICACIONES

- 5 1. Cristal de coenzima Q10 reducida que muestra picos característicos a ángulos de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de $11,5^\circ$, $18,2^\circ$, $19,3^\circ$, $22,3^\circ$, $23,0^\circ$ y $33,3^\circ$ en difracción de rayos X de polvo (Cu-K α).
2. Cristal de coenzima Q10 reducida según la reivindicación 1, que tiene un pico endotérmico a 54 ± 2 °C durante el aumento de temperatura a una velocidad de 5 °C/min por calorimetría diferencial de barrido (DSC).
- 10 3. Cristal de coenzima Q10 reducida según la reivindicación 1 o 2, en el que el cristal de coenzima Q10 reducida muestra picos de absorción característicos a 862 ± 1 cm⁻¹ y 881 ± 1 cm⁻¹ en el análisis espectroscópico de infrarrojos por un método de comprimido (método de KBr).
- 15 4. Sólido cristalino de coenzima Q10 reducida que comprende el cristal de coenzima Q10 reducida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.
- 20 5. Método para producir un cristal de coenzima Q10 reducida o un sólido cristalino de coenzima Q10 reducida, que comprende someter coenzima Q10 reducida a cristalización por enfriamiento usando un hidrocarburo alifático como disolvente, y después mantener un cristal precipitado en el disolvente a 25 °C o más durante 24 horas o más.
- 25 6. Método según la reivindicación 5, en el que el hidrocarburo alifático es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en hexano, heptano y octano.
- 30 7. Método para producir un cristal de coenzima Q10 reducida o un sólido cristalino de coenzima Q10 reducida, en el que, cuando se cristaliza la coenzima Q10 reducida, el cristal de coenzima Q10 reducida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 se añade como cristal simiente.
- 35 8. Uno cualquiera de un alimento, un alimento funcional nutricional, un alimento saludable específico, un complemento nutritivo, un nutriente, un fármaco para animales, una bebida, un pienso, un cosmético, un medicamento, un fármaco de tratamiento, un fármaco de prevención o un alimento para mascotas, que comprende el cristal de coenzima Q10 reducida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.
- 40 9. Composición que comprende al menos uno seleccionado del grupo que consiste en un excipiente, un disgregante, un lubricante, un aglutinante, un antioxidante, un colorante, un agente anticoagulante, un promotor de la absorción, un solubilizante, un estabilizador, un modificador de la viscosidad, aceite y grasa, un tensioactivo y un principio activo distinto de la coenzima Q10 reducida; y el cristal de coenzima Q10 reducida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.
- 45 10. Uno cualquiera de un alimento, un alimento funcional nutritivo, un alimento saludable específico, un complemento nutritivo, un nutriente, un fármaco para animales, una bebida, un pienso, un cosmético, un medicamento, un fármaco de tratamiento, un fármaco de prevención o un alimento para mascotas, que comprende el cristal de coenzima Q10 reducida según la reivindicación 4.
- 50 11. Composición que comprende al menos uno seleccionado del grupo que consiste en un excipiente, un disgregante, un lubricante, un aglutinante, un antioxidante, un colorante, un agente anticoagulante, un promotor de la absorción, un solubilizante, un estabilizador, un modificador de la viscosidad, aceite y grasa, un tensioactivo y un principio activo distinto de la coenzima Q10 reducida; y el sólido cristalino de coenzima Q10 reducida según la reivindicación 4.
- 55 12. Uso del cristal de coenzima Q10 reducida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en la preparación de un alimento, un alimento funcional nutricional, un alimento saludable específico, un complemento nutritivo, un nutriente, un fármaco para animales, una bebida, un pienso, un cosmético, un medicamento, un fármaco de tratamiento, un fármaco de prevención o un alimento para mascotas.

Fig. 1

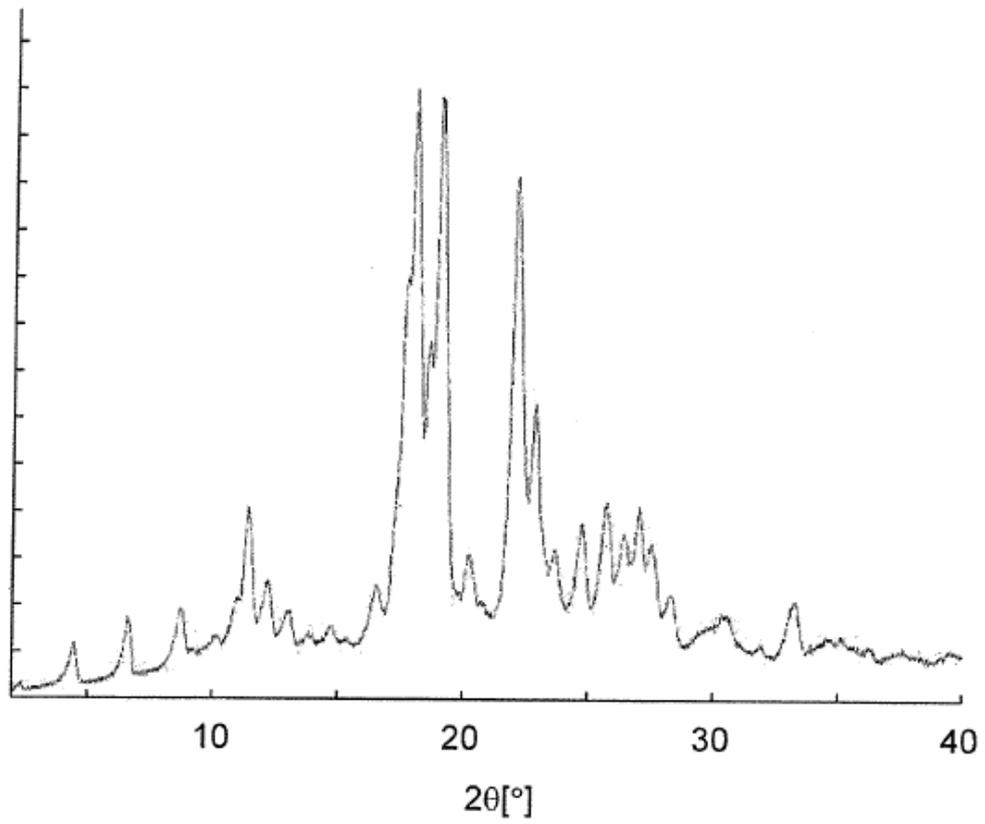


Fig. 2

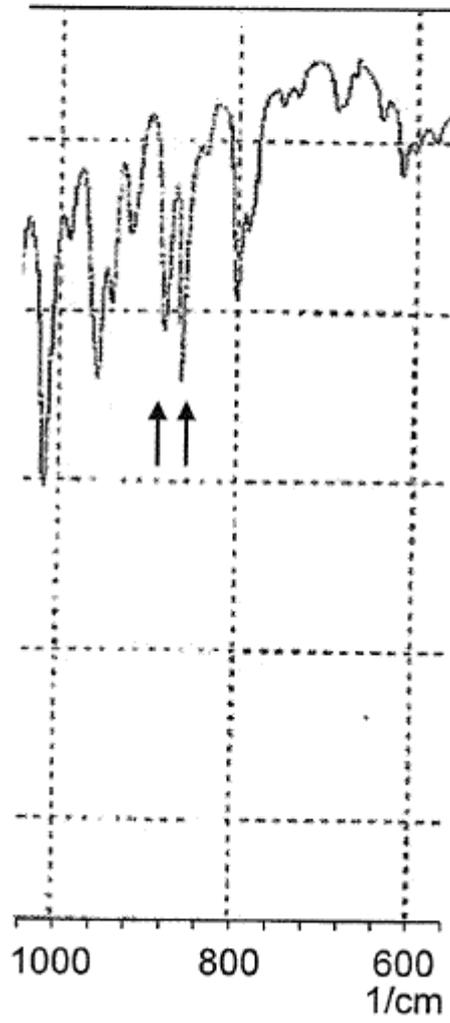


Fig. 3

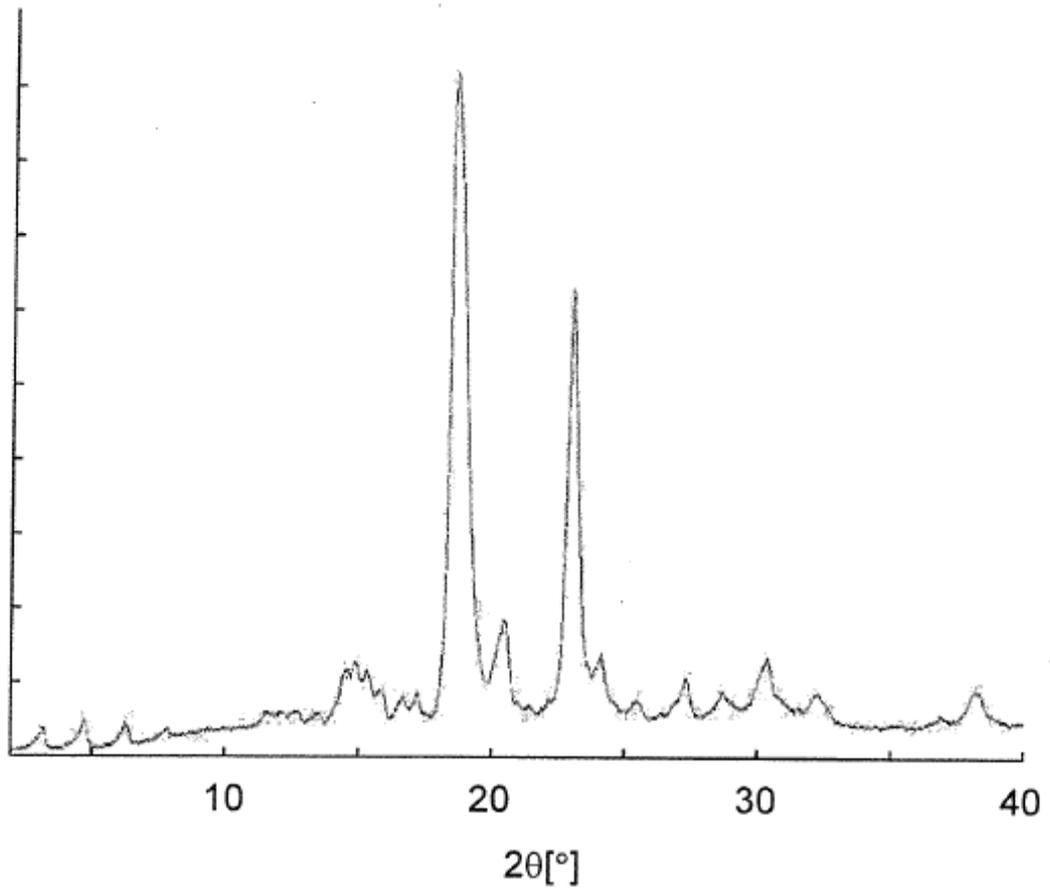


Fig. 4

