

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 683 000**

51 Int. Cl.:

**C07C 41/36** (2006.01)

**C07C 41/40** (2006.01)

**C07C 41/26** (2006.01)

**C07C 43/23** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.01.2004 PCT/JP2004/000117**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.07.2004 WO04063131**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.01.2004 E 04701106 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.06.2018 EP 1583729**

54 Título: **Método de purificación de coenzima-Q reducida**

30 Prioridad:

**10.01.2003 JP 2003005151**

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

**24.09.2018**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**UEDA, TAKAHIRO;  
OHNO, TADAO;  
KITAMURA, SHIRO y  
UEDA, YASUYOSHI**

74 Agente/Representante:

**FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás**

ES 2 683 000 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**

Método de purificación de coenzima-Q reducida

**5 Campo técnico**

La presente invención se refiere a un método de purificación de coenzima Q<sub>10</sub> reducida. La coenzima Q<sub>10</sub> reducida muestra un nivel más alto de capacidad de absorción oral en comparación con la coenzima Q<sub>10</sub> oxidada y es un compuesto útil como ingrediente en alimentos buenos, alimentos nutritivos funcionales, alimentos saludables específicos, suplementos nutricionales, nutrientes, fármacos para animales, bebidas, piensos, cosméticos, medicamentos, remedios, fármacos preventivos, etc.

**Técnica anterior**

Se sabe que la coenzima Q<sub>10</sub> reducida puede prepararse produciendo coenzima Q<sub>10</sub> de la manera convencional, por ejemplo mediante síntesis, fermentación o extracción a partir de productos naturales, y concentrando una fracción de eluato que contiene la coenzima Q<sub>10</sub> reducida que resulta de la cromatografía (véase el documento JP-A-10-109933). Se describe también en la publicación citada anteriormente que, en este caso, la concentración cromatográfica puede llevarse a cabo después de la reducción de coenzima Q<sub>10</sub> oxidada, que se produce como una impureza en la coenzima Q<sub>10</sub> reducida, con un agente reductor tal como borohidruro de sodio o ditionito de sodio (hiposulfito de sodio), o puede prepararse coenzima Q<sub>10</sub> reducida haciendo reaccionar el agente reductor mencionado anteriormente con una calidad altamente pura existente de coenzima Q<sub>10</sub>. También se conocen el método que comprende usar cinc como agente reductor (Journal of Labelled Compounds, vol. 6, 1970, 66-75), el método que usa borohidruro de sodio (documento GB947643) y el método que comprende usar especies de vitamina C (es decir, ácido ascórbico o compuestos relacionados tales como ácido ascórbico, palmitato de ácido ascórbico y estearato de ácido ascórbico) como agentes reductores (documento WO 01/52822 A1).

Sin embargo, la coenzima Q<sub>10</sub> reducida producida de tal manera no siempre puede recuperarse en un estado altamente puro. Por ejemplo, se obtiene a menudo en forma de cristales de pureza baja, semisólidos o aceite que contiene coenzima Q<sub>10</sub> oxidada y otras impurezas. Cuando los cristales de coenzima Q<sub>10</sub> reducida se recuperan de una disolución de disolvente orgánico que contiene la coenzima Q<sub>10</sub> reducida, en particular, es difícil eliminar impurezas solubles en agua, particularmente el agente reductor usado para convertir coenzima Q<sub>10</sub> oxidada en coenzima Q<sub>10</sub> reducida y/o impurezas derivadas de tal agente reductor y, por tanto, los cristales obtenidos contienen muy frecuentemente tales impurezas solubles en agua y son de pureza baja.

Métodos para producir un cristal de coenzima Q<sub>10</sub> reducida cristalizando la coenzima Q<sub>10</sub> reducida en una disolución acuosa (documento WO 03/6411 A1) o una disolución de un alcohol y/o una cetona (documento WO 03/6409 A1) son el estado de la técnica según el Art. 54(3) EPC. En estos métodos los cristales se aíslan mediante centrifugación, filtración a presión o filtración a vacío, si es necesario seguido por lavado de la torta.

**Divulgación de la invención**

En consideración de lo anterior, la presente invención tiene como objeto proporcionar un método de purificación para eliminar impurezas, en particular impurezas solubles en agua, contenidas en coenzima Q<sub>10</sub> reducida, y de ese modo producir coenzima Q<sub>10</sub> reducida de alta calidad de una manera conveniente y eficaz en una producción a escala industrial.

Como resultado de investigaciones intensivas, los presentes inventores encontraron que cuando se hizo un intento de eliminar las impurezas solubles en agua que quedaban en la coenzima Q<sub>10</sub> reducida usando agua sola, particularmente para eliminar el agente reductor y/o las impurezas derivadas del agente reductor, no siempre fue fácil disminuir el contenido de dichas impurezas hasta al menos niveles traza. Se ha encontrado también que la coenzima Q<sub>10</sub> reducida mostró características de humectabilidad muy mala frente al agua y por tanto era muy difícil obtener una suspensión de la misma que tuviese buenas propiedades. Sin embargo, se encontró, que las impurezas solubles en agua, en particular el agente reductor y/o impurezas derivadas del mismo, que quedan en la coenzima Q<sub>10</sub> reducida podían eliminarse eficazmente con buena capacidad operativa lavando la coenzima Q<sub>10</sub> reducida (cristales o aceite) con un disolvente orgánico soluble en agua o un disolvente mixto compuesto de un disolvente orgánico soluble en agua y agua. Basándose en estos hallazgos, la presente invención se ha completado ahora.

Por tanto, la presente invención proporciona un método de purificación de coenzima Q<sub>10</sub> en el que se eliminan impurezas solubles en agua de la coenzima Q<sub>10</sub> reducida,

en el que el lavado de los cristales y/o el aceite de la coenzima Q<sub>10</sub> reducida comprende poner en contacto cristales y/o aceite de la coenzima Q<sub>10</sub> reducida con un disolvente orgánico soluble en agua o un disolvente mixto compuesto de un disolvente orgánico soluble en agua y agua en un recipiente y en el que el lavado de los cristales y/o el aceite de la coenzima Q<sub>10</sub> reducida se lleva a cabo en un estado de dispersión de los cristales y/o el aceite de la coenzima Q<sub>10</sub> reducida en el disolvente orgánico soluble en agua o el disolvente mixto compuesto del disolvente orgánico

soluble en agua y agua y

en el que los cristales y/o el aceite de la coenzima Q<sub>10</sub> reducida se selecciona(n) del grupo que consiste en: cristales obtenibles mediante cristalización de o concentración hasta sequedad de una disolución que contiene coenzima Q<sub>10</sub> reducida; un sólido que resulta de la solidificación de aceite de coenzima Q<sub>10</sub> reducida; un aceite que resulta de la fusión de cristales de coenzima Q<sub>10</sub> reducida; y un aceite obtenible concentrando una disolución que contiene coenzima Q<sub>10</sub> reducida a una temperatura no inferior a la temperatura de fusión.

Según el método de la presente invención, las impurezas solubles en agua contenidas en la coenzima Q<sub>10</sub> reducida pueden eliminarse de manera conveniente y eficaz al menos hasta un nivel traza y puede obtenerse coenzima Q<sub>10</sub> reducida de muy alta calidad como una forma cristalina o aceitosa.

En la purificación de aceite de coenzima Q<sub>10</sub> reducida, también es posible cristalizarla mediante enfriamiento junto con el disolvente usado para lavar para recuperar los cristales formados, o solidificar la coenzima Q<sub>10</sub> reducida poniendo en contacto cristales semilla con una forma aceitosa de coenzima Q<sub>10</sub> reducida a una temperatura menor que el punto de fusión de la misma, para recuperar los cristales formados.

### Divulgación detallada de la invención

A continuación, se describe en más detalle la presente invención.

El método de purificación de coenzima Q<sub>10</sub> reducida según la presente invención es un método que comprende lavar una forma cristalina y/o una forma aceitosa de coenzima Q<sub>10</sub> reducida con un disolvente orgánico soluble en agua o un disolvente mixto compuesto de un disolvente orgánico soluble en agua y agua para eliminar de este modo una impureza soluble en agua de los cristales y/o el aceite de la coenzima Q<sub>10</sub> reducida.

Concretamente, según la invención, el lavado se lleva a cabo con un disolvente orgánico soluble en agua o un disolvente mixto compuesto de un disolvente orgánico soluble en agua y agua para eliminar de manera conveniente y eficaz impurezas solubles en agua que quedan en los cristales y/o el aceite de coenzima Q<sub>10</sub> reducida, en particular el agente reductor y/o impurezas derivadas de un agente reductor, que se mencionarán más adelante en el presente documento.

El disolvente orgánico soluble en agua usado en la práctica de la presente invención no está particularmente restringido siempre que sea altamente miscible con agua, pero incluye alcoholes, éteres, cetonas, nitrilos, amidas, compuestos que contienen azufre, ácidos grasos, y similares.

Los alcoholes que pueden usarse para la presente invención no están particularmente restringidos sino que pueden ser cíclicos o acíclicos, o saturados o insaturados. Se prefieren los saturados, sin embargo. Generalmente, puede usarse de manera favorable uno que contenga de 1 a 20 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 12 átomos de carbono, más preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono, aún más preferiblemente de 1 a 3 átomos de carbono y de manera particularmente preferible 2 ó 3 átomos de carbono.

Como ejemplos específicos de los alcoholes, pueden mencionarse 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, 3,5,5-trimetil-1-hexanol, 1-decanol, 1-undecanol, 1-dodecanol, alcohol alílico, alcohol propargílico, alcohol bencílico, ciclohexanol, 1-metilciclohexanol, 2-metilciclohexanol, 3-metilciclohexanol, 4-metilciclohexanol, 2-metoxietanol, 2-etoxietanol, 2-(metoximetoxi)etanol, 2-isopropoxietanol, 2-butoxietanol, 2-(isopentiloxi)etanol, 2-(hexiloxi)etanol, alcohol furfurílico, 1-metoxi-2-propanol, 1-etoxi-2-propanol, 1,2-etanodiol, 1,2-propanodiol, 1,3-propanodiol, 1,2-butanodiol, 1,3-butanodiol, 1,4-butanodiol, 2,3-butanodiol, 1,5-pentanodiol, 2-butano-1,4-diol, 2-metil-2,4-pentanodiol, 2-etil-1,3-hexanodiol, dietilenglicol, trietilenglicol, tetraetilenglicol, polietilenglicol, dipropilenglicol, polipropilenglicol, glicerol, etc.

Como alcoholes monohidroxilados, los preferidos que pueden mencionarse son 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 bencílico, ciclohexanol, 1-metilciclohexanol, 2-metilciclohexanol, 3-metilciclohexanol, 4-metilciclohexanol, 2-metoxietanol, 2-etoxietanol, 2-(metoximetoxi)etanol, etc. Se prefieren más 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, ciclohexanol, etc. Aún se prefieren más 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, etc. Se prefieren particularmente metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-

butanol, alcohol isobutílico, 2-metil-1-butanol, alcohol isopentílico, etc. Se prefieren adicionalmente metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, etc., y el más preferido es etanol.

5 Como alcohol dihidroxilado, los preferidos que pueden mencionarse son 1,2-etanodiol, 1,2-propanodiol, 1,3-propanodiol, 2-butano-1,4-diol, 2-metil-2,4-pentanodiol, 2-etil-1,3-hexanodiol, dietilenglicol, trietilenglicol, tetraetilenglicol, polietilenglicol, dipropilenglicol, polipropilenglicol, etc., y los más preferidos son 1,2-propanodiol y polietilenglicol.

10 Como alcohol trihidroxilado, puede usarse preferiblemente glicerol.

Los éteres no están particularmente restringidos, y pueden ser cíclicos o acíclicos, o saturados o insaturados. Pero en general, se usan preferiblemente los saturados. Generalmente, se usan los que contienen de 3 a 20 átomos de carbono, y preferiblemente de 4 a 12 átomos de carbono y más preferiblemente de 4 a 8 átomos de carbono.

15 Como ejemplos específicos, pueden mencionarse, por ejemplo, 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, monometiléter de etilenglicol, monoetil éter de etilenglicol, monobutil éter de etilenglicol, monometil éter de dietilenglicol, monoetil éter de dietilenglicol, monobutil éter de dietilenglicol, monometil éter de trietilenglicol, monometil éter de dipropilenglicol, monometil éter de dipropilenglicol, monometil éter de tripropilenglicol, etc.

25 Se prefieren dietil éter, metil terc-butil éter, dipropil éter, diisopropil éter, dibutil éter, dihexil éter, anisol, fenetol, butil fenil éter, metoxitolueno, dioxano, 2-metilfurano, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, dimetil éter de etilenglicol, dietil éter de etilenglicol, dibutil éter de etilenglicol, monometil éter de etilenglicol, monoetil éter de etilenglicol, etc. Se prefieren más dietil éter, metil terc-butil éter, anisol, dioxano, tetrahidrofurano, monometil éter de etilenglicol, monoetil éter de etilenglicol, etc. Se prefieren más aún dietil éter, metil terc-butil éter, anisol, dioxano, tetrahidrofurano, etc., y se prefieren particularmente dioxano y tetrahidrofurano.

30 Las cetonas no están particularmente restringidas, y se usan preferiblemente las que tienen de 3 a 6 átomos de carbono. Como ejemplos específicos, pueden mencionarse por ejemplo, acetona, metil etil cetona, metil butil cetona, metil isobutil cetona, etc. Se prefieren acetona y metil etil cetona, y la más preferida es acetona.

35 Los nitrilos no están particularmente restringidos, y pueden ser cíclicos o alicíclicos, o saturados o insaturados. Sin embargo, se usan preferiblemente los saturados. Generalmente, se usan los que contienen de 2 a 20 átomos de carbono, preferiblemente de 2 a 12 átomos de carbono y más preferiblemente de 2 a 8 átomos de carbono.

40 Como ejemplos específicos, pueden mencionarse, por ejemplo, acetonitrilo, propionitrilo, malonitrilo, butironitrilo, isobutironitrilo, succinonitrilo, valeronitrilo, glutaronitrilo, hexanonitrilo, heptilcianuro, octilcianuro, 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, clorobencilcianuro, ciclopropanocarbonitrilo, ciclohexanocarbonitrilo, cicloheptanocarbonitrilo, fenilciclohexanocarbonitrilo, toliciclohexanocarbonitrilo, etc.

50 Se prefieren acetoneitrilo, propionitrilo, butironitrilo, isobutironitrilo, succinonitrilo, valeronitrilo, cianoacetato de metilo, cianoacetato de etilo, benzonitrilo, tolunitrilo y cloropropionitrilo. Se prefieren más acetoneitrilo, propionitrilo, butironitrilo e isobutironitrilo, y el más preferido es acetoneitrilo.

Como amidas, pueden mencionarse, por ejemplo, formamida, N-metilformamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetoamida, N-metilpirrolidona, etc.

55 Como compuestos que contienen azufre, pueden mencionarse, por ejemplo, dimetilsulfóxido, sulfolano, etc.

Como ácidos grasos, pueden mencionarse, por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, etc. Se prefieren ácido fórmico y ácido acético, y se prefiere particularmente ácido acético.

60 Entre los disolventes solubles en agua anteriores, se prefieren alcoholes, éteres, cetonas, nitrilos, se prefieren más alcoholes y cetonas, se prefieren aún más alcoholes monohidroxilados que contienen de 1 a 3 átomos de carbono y acetona, y el etanol es el más preferido.

65 Los disolventes orgánicos solubles en agua mencionados anteriormente pueden usarse individualmente o en forma de un disolvente mixto compuesto de dos o más especies. Además, pueden usarse de manera favorable en forma de disolventes mixtos en combinación con agua. Desde el punto de vista de las características del líquido y/o los

efectos de lavado, se prefiere el uso de un disolvente mixto compuesto de un disolvente orgánico soluble en agua y agua.

5 Cuando se usa un disolvente mixto compuesto de un disolvente orgánico soluble en agua y agua, la concentración del disolvente orgánico soluble en agua contenido en el disolvente mixto no está particularmente restringida pero, desde el punto de vista de obtener características de líquidos y efectos de lavado favorables, es preferiblemente no menor de aproximadamente el 5 % p/p, más preferiblemente no menos de aproximadamente el 7 % p/p, aún más preferiblemente no menos de aproximadamente el 10 % p/p, de manera particularmente preferible no menos de aproximadamente el 20 % p/p y lo más preferiblemente no menos de aproximadamente el 30 % p/p.

10 En casos en los que el producto se usa para alimentos o fármacos, por ejemplo, son adecuados etanol, 1,2-propanodiol, polietilenglicol (preferiblemente polietilenglicol que tiene un peso molecular de 300 a 1000), glicerol y similares, y es particularmente adecuado etanol. Obviamente, estos disolventes pueden usarse de manera favorable como disolvente mixto de dos o más de ellos o como disolvente mixto en combinación con agua.

15 En la práctica de la invención, puede usarse un disolvente orgánico insoluble en agua en combinación con cualquiera de los disolventes solubles en agua mencionados anteriormente dentro del intervalo que no provocará un efecto adverso sustancial. Tal disolvente orgánico insoluble en agua incluye hidrocarburos, ésteres de ácidos grasos y similares, que se mencionarán más adelante en el presente documento.

20 La coenzima Q<sub>10</sub> reducida que va a usarse en la práctica de la invención es una obtenible por reducción de coenzima Q<sub>10</sub> oxidada. Se prefiere más una obtenible utilizando la reacción de reducción según la invención, que va a mencionarse más adelante en el presente documento.

25 El método de purificación de la invención puede aplicarse a coenzima Q<sub>10</sub> reducida que contiene una cantidad relativamente grande de coenzima Q<sub>10</sub> oxidada, pero es especialmente eficaz en la purificación de coenzima Q<sub>10</sub> reducida de pureza alta preparada por el método de reducción mencionado más adelante en el presente documento, o un método similar. La coenzima Q<sub>10</sub> reducida que va a purificarse puede estar en forma o bien de cristales o bien de aceite tal como se define en las reivindicaciones adjuntas. El término "cristal(es)" de coenzima Q<sub>10</sub> reducida tal como se usa en el presente documento también incluye, dentro del significado del mismo, un sólido obtenible concentrando una disolución que contiene coenzima Q<sub>10</sub> reducida hasta sequedad eliminando por destilación el disolvente, un sólido que resulta de la solidificación de aceite de coenzima Q<sub>10</sub> reducida.

35 La impureza soluble en agua que va a eliminarse según la presente invención no está particularmente limitada pero incluye, entre otros, los agentes reductores usados en la etapa de reducción de coenzima Q<sub>10</sub> oxidada, que se mencionarán más adelante en el presente documento, y/o impurezas derivadas de agentes reductores. Como agentes reductores y/o impurezas derivadas de agentes reductores, pueden mencionarse por ejemplo, ácido hiposulfuroso o sales del mismo, e hidrogenosulfitos como subproductos derivados de dicho ácido hiposulfuroso o sales del mismo; ácido ascórbico o compuestos relacionados con el mismo, y ácido deshidroascórbico, ácido 2,3-dicetogulónico y ácido oxálico como subproductos derivados de dicho ácido ascórbico o compuestos relacionados con el mismo; sales generadas como subproductos de hierro o cinc; y similares.

45 El método de lavado no está particularmente restringido pero comprende generalmente poner en contacto los cristales y/o el aceite de coenzima Q<sub>10</sub> reducida con el disolvente orgánico soluble en agua mencionado anteriormente o el disolvente mixto compuesto del disolvente orgánico soluble en agua y agua en un recipiente ya que la cantidad del disolvente para lavar puede disminuirse. Este contacto se establece dispersando los cristales y/o el aceite de coenzima Q<sub>10</sub> reducida en el disolvente orgánico soluble en agua o el disolvente mixto compuesto del disolvente orgánico soluble en agua y agua, y de manera particularmente preferible suspendiendo y/o emulsionando los cristales y/o el aceite de la coenzima Q<sub>10</sub> reducida en el disolvente orgánico soluble en agua o el disolvente mixto compuesto del disolvente orgánico soluble en agua y agua en un grado suficiente.

50 Preferiblemente, el lavado se lleva a cabo con flujo forzado. Desde el punto de vista de la mejora de la calidad, el flujo se efectúa preferiblemente por una potencia requerida para la agitación por unidad de volumen de generalmente no menos de aproximadamente 0,01 kW/m<sup>3</sup>, preferiblemente no menos de aproximadamente 0,1 kW/m<sup>3</sup> y más preferiblemente no menos de aproximadamente 0,3 kW/m<sup>3</sup>. El flujo forzado anterior se proporciona generalmente mediante rotación de paleta(s) de agitación. Sin embargo, si el flujo anterior se consigue, no siempre es necesario usar paleta(s) de agitación. Por ejemplo, pueden utilizarse la circulación del líquido o procedimiento similar.

60 La concentración de la coenzima Q<sub>10</sub> reducida durante el lavado de cristales y/o de aceite de la coenzima Q<sub>10</sub> reducida no está particularmente restringida pero, desde el punto de vista de conseguir características de líquido favorables, el peso de la coenzima Q<sub>10</sub> reducida en relación con el peso del disolvente de lavado en el momento de la finalización del lavado es preferiblemente de aproximadamente no más de aproximadamente el 30 % p/p, más preferiblemente no más de aproximadamente el 20 % p/p, aún más preferiblemente no más de aproximadamente el 15 % p/p, de manera particularmente preferible no más de aproximadamente el 13 % p/p y lo más preferiblemente no más de aproximadamente el 10 % p/p. Manteniendo la concentración anterior, se hace posible realizar un lavado

más favorable con suficiente capacidad operativa para una producción a escala industrial. Desde el punto de vista de la productividad, el límite inferior para esa concentración es preferiblemente de aproximadamente el 1 % p/p, y más preferiblemente de aproximadamente el 2 % p/p.

5 El tiempo de lavado puede variar dependiendo de la especie del disolvente orgánico soluble en agua o disolvente mixto compuesto de un disolvente orgánico soluble en agua y agua, la proporción de los mismos, la cantidad del disolvente de lavado, etc., por tanto no puede especificarse de manera absoluta. Generalmente, sin embargo, el lavado puede completarse en el plazo de un tiempo no más largo de 10 horas, preferiblemente no más largo de 5 horas, más preferiblemente no más largo de 2 horas, aún más preferiblemente no más largo de 1 hora, de manera particularmente preferible no más largo de 30 minutos y lo más preferiblemente no más largo de 10 minutos.

15 La temperatura de lavado puede variar dependiendo de la cantidad, composición y/o proporción de la composición del disolvente para lavar (disolvente orgánico soluble en agua o disolvente mixto compuesto de un disolvente orgánico soluble en agua y agua), la calidad o pureza de la coenzima Q<sub>10</sub> reducida que va a purificarse y así sucesivamente, por tanto no puede especificarse de manera absoluta. Pero cuando se usan cristales de la coenzima Q<sub>10</sub> reducida, el límite superior es generalmente no mayor de aproximadamente 50 °C, preferiblemente no mayor de aproximadamente 45 °C, más preferiblemente no mayor de aproximadamente 40 °C y aún más preferiblemente no mayor de aproximadamente 35 °C, y el límite inferior no es menor de aproximadamente -10 °C, preferiblemente no menor de aproximadamente -5 °C, aún más preferiblemente no menor de aproximadamente 0 °C. Generalmente, el lavado puede llevarse a cabo de manera favorable dentro del intervalo de aproximadamente 0 °C a 40 °C. Por otro lado, cuando se usa aceite de coenzima Q<sub>10</sub> reducida, el límite inferior no es menor de la temperatura de fusión de la coenzima Q<sub>10</sub> reducida, preferiblemente no menor de aproximadamente 40 °C, más preferiblemente no menor de aproximadamente 45 °C, aún más preferiblemente no menor de aproximadamente 50 °C y de manera particularmente preferible no menor de aproximadamente 60 °C, y el límite superior no es mayor de aproximadamente 100 °C, preferiblemente no mayor de aproximadamente 90 °C, más preferiblemente no mayor de aproximadamente 80 °C y aún más preferiblemente no mayor de aproximadamente 70 °C.

20 Lavando los cristales y/o el aceite de coenzima Q<sub>10</sub> reducida según el método mencionado anteriormente, pueden transferirse las impurezas solubles en agua contenidas en los cristales y/o el aceite de coenzima Q<sub>10</sub> reducida a un disolvente orgánico soluble en agua o un disolvente mixto compuesto de un disolvente orgánico soluble en agua y agua, y de ese modo las impurezas solubles en agua pueden eliminarse de dichos cristales y/o aceite de coenzima Q<sub>10</sub> reducida.

30 En casos en los que se purifican cristales de coenzima Q<sub>10</sub> reducida, la coenzima Q<sub>10</sub> reducida de la que se eliminaron impurezas solubles en agua puede recuperarse como un producto húmedo, por ejemplo, mediante centrifugación, filtración a presión, filtración a vacío y/o un procedimiento similar para eliminar el disolvente mencionado anteriormente usado en el lavado, si es necesario seguido por lavado de la torta. Además, pueden recuperarse también como producto seco cargando adicionalmente el producto húmedo en una secadora a presión reducida (secadora a vacío) purgada internamente con un gas inerte y secando el mismo a presión reducida. Se prefiere la recuperación como un producto seco.

40 Además, en casos en los que se purifica aceite de coenzima Q<sub>10</sub> reducida mediante este método, es posible recuperar coenzima Q<sub>10</sub> reducida como una forma aceitosa separando un disolvente usado para lavar de la mezcla de lavado (aceite de coenzima Q<sub>10</sub> reducida + disolvente(s) usado(s) para lavar). Por otro lado, también es posible recuperar la coenzima Q<sub>10</sub> reducida como una forma cristalina enfriando la mezcla de lavado tal como está. La temperatura de enfriamiento en el caso en el que se recupera coenzima Q<sub>10</sub> reducida como una forma cristalina no está particularmente restringida pero es generalmente menor de aproximadamente 50 °C, preferiblemente menor de aproximadamente 48 °C, más preferiblemente menor de aproximadamente 45 °C y aún más preferiblemente menor de aproximadamente 40 °C. El límite inferior es la temperatura de solidificación del sistema y generalmente no es menor de aproximadamente 0 °C. En este caso, la coenzima Q<sub>10</sub> reducida de la que se eliminan impurezas solubles en agua puede recuperarse a pesar de la presencia de impurezas solubles en agua en una mezcla de lavado.

50 En casos en los que se recuperó coenzima Q<sub>10</sub> reducida como una forma aceitosa, también es posible solidificar de manera favorable el aceite de coenzima Q<sub>10</sub> reducida poniendo en contacto cristales semilla (los propios cristales de coenzima Q<sub>10</sub> reducida) con el aceite de coenzima Q<sub>10</sub> reducida, particularmente poniendo en contacto cristales semilla (los propios cristales de coenzima Q<sub>10</sub> reducida) con el aceite de coenzima Q<sub>10</sub> reducida a una temperatura menor que la temperatura de fusión. En este caso, puede obtenerse un sólido formando el producto aceitoso anterior en una forma deseada después de disminuir la temperatura del producto aceitoso hasta por debajo de la temperatura de fusión del mismo y poner en contacto con los cristales semilla. El contacto con los cristales puede realizarse o bien antes o bien después de dicha formación a partir del producto aceitoso. La temperatura de solidificación no está particularmente restringida siempre que sea menor que la temperatura de fusión. Deseablemente, sin embargo, no es menor de 0 °C.

60 Al recuperar cristales (incluyendo sólido) de coenzima Q<sub>10</sub> reducida a partir de aceite de coenzima Q<sub>10</sub> reducida de la manera anterior, las pérdidas de reactivo y de tiempo pueden evitarse y pueden obtenerse de manera favorable cristales de coenzima Q<sub>10</sub> reducida (incluyendo sólido) con un alto rendimiento.

El contenido en peso de impurezas solubles en agua en coenzima Q<sub>10</sub> reducida, cuando se purifica de la manera anterior, puede disminuirse generalmente hasta el 0,15 % o menos, preferiblemente el 0,10 % o menos, más preferiblemente al 0,08 % o menos. Por tanto, puede obtenerse coenzima Q<sub>10</sub> reducida con muy alta calidad.

5 Es particularmente preferible llevar a cabo el procedimiento de purificación anterior en una atmósfera desoxigenada. Haciéndolo así, se hace posible minimizar la formación de coenzima Q<sub>10</sub> oxidada como subproducto y por tanto realizar el lavado más eficazmente.

10 La atmósfera desoxigenada puede conseguirse mediante sustitución en gas inerte, reducción de presión, ebullición o una combinación de éstas. Es apropiado llevar a cabo al menos sustitución en gas inerte, concretamente usar una atmósfera de gas inerte. Como gas inerte, pueden mencionarse, por ejemplo, gas nitrógeno, gas helio, gas argón, gas hidrógeno, gas dióxido de carbono o similares. Se prefiere gas nitrógeno, sin embargo.

15 A continuación, se describe un método de síntesis de coenzima Q<sub>10</sub> reducida, que es adecuado para su uso en la práctica de la invención, concretamente un método de reducción de coenzima Q<sub>10</sub> oxidada para dar la coenzima Q<sub>10</sub> reducida.

20 La coenzima Q<sub>10</sub> reducida que puede usarse en la práctica de la invención puede obtenerse tal como ya se mencionó anteriormente en el presente documento. Pueden obtenerse reduciendo la coenzima Q<sub>10</sub> oxidada, tal como una coenzima Q<sub>10</sub> existente altamente pura, o una mezcla de coenzima Q<sub>10</sub> oxidada y coenzima Q<sub>10</sub> reducida con un agente reductor común. En primer lugar, se describe el método de reducción de coenzima Q<sub>10</sub> oxidada.

25 Dado que la coenzima Q<sub>10</sub> reducida es apta para oxidarse mediante oxígeno molecular para dar coenzima Q<sub>10</sub> oxidada como subproducto, se usa preferiblemente un disolvente con efecto protector alto frente a la oxidación como disolvente en la etapa de reducción. Preferiblemente, al menos una especie seleccionada de entre hidrocarburos, ésteres de ácidos grasos, éteres y nitrilos se usa como tal disolvente. Los hidrocarburos son los más preferidos entre ellos.

30 Los hidrocarburos no están particularmente restringidos, pero pueden mencionarse, por ejemplo, hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos halogenados, etc. Se prefieren hidrocarburos alifáticos e hidrocarburos aromáticos, y se prefieren más hidrocarburos alifáticos.

35 Los hidrocarburos alifáticos no están particularmente limitados, y pueden ser cíclicos o acíclicos, o saturados o insaturados. Sin embargo, generalmente contienen de 3 a 20 átomos de carbono, y preferiblemente de 5 a 12 átomos de carbono.

40 Como ejemplos específicos, pueden mencionarse, por ejemplo, propano, butano, isobutano, pentano, 2-metilbutano, ciclopentano, 2-penteno, hexano, 2-metilpentano, 2,2-dimetilbutano, 2,3-dimetilbutano, metilciclopentano, 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, p-mentano, undecano, dodecano, etc.

45 Entre ellos, se prefieren los hidrocarburos alifáticos saturados que tienen de 5 a 8 átomos de carbono, y se usan preferiblemente pentano, 2-metilbutano y ciclopentano, que tienen 5 átomos de carbono (denominados "pentanos"); hexano, 2-metilpentano, 2,2-dimetilbutano, 2,3-dimetilbutano, metilciclopentano, ciclohexano, que tienen 6 átomos de carbono (denominados "hexanos"); heptano, 2-metilhexano, 3-metilhexano, 2,3-dimetilpentano, 2,4-dimetilpentano, metilciclohexano, que tienen 7 átomos de carbono (denominados "heptanos"); octano, 2,2,3-trimetilpentano, isooctano, etilciclohexano, que tienen 8 átomos de carbono (denominados octanos); y una mezcla de estos. En particular, se prefieren aún más los heptanos anteriores ya que tienen una tendencia a mostrar un efecto protector muy alto frente a la oxidación, y el más preferido es heptano.

50 Los hidrocarburos aromáticos no están particularmente restringidos, pero generalmente contienen de 6 a 20 átomos de carbono, preferiblemente de 6 a 12 átomos de carbono y más preferiblemente de 7 a 10 átomos de carbono.

55 Como ejemplos específicos, pueden mencionarse, por ejemplo, benceno, tolueno, xileno, o-xileno, m-xileno, p-xileno, etilbenceno, cumeno, mesitileno, tetralina, butilbenceno, p-cimeno, ciclohexilbenceno, dietilbenceno, pentilbenceno, dipentilbenceno, dodecilbenceno, estireno, etc. Se prefieren tolueno, xileno, o-xileno, m-xileno, p-xileno, etilbenceno, cumeno, mesitileno, tetralina, butilbenceno, p-cimeno, ciclohexilbenceno, dietilbenceno y pentilbenceno. Se prefieren más tolueno, xileno, o-xileno, m-xileno, p-xileno, cumeno y tetralina, y el más preferido es cumeno.

60 Los hidrocarburos halogenados no están particularmente restringidos, y pueden ser cíclicos o alicíclicos, o saturados o insaturados. Sin embargo, se usan preferiblemente hidrocarburos halogenados acíclicos. Se prefieren más hidrocarburos clorados e hidrocarburos fluorados, y se prefieren en particular hidrocarburos clorados. Adicionalmente, se usan de manera favorable los que contienen de 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono y más preferiblemente de 1 a 2 átomos de carbono.

Como ejemplos específicos, pueden mencionarse, por ejemplo, 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, 1,1,1,2-tetrafluoroetano, etc.

Se prefieren diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,1-dicloroetano, 1,2-dicloroetano, 1,1,1-tricloroetano, 1,1,2-tricloroetano, 1,1-dicloroetileno, 1,2-dicloroetileno, tricloroetileno, clorobenceno y 1,1,1,2-tetrafluoroetano. Se prefieren más diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetileno, tricloroetileno, clorobenceno y 1,1,1,2-tetrafluoroetano.

Los ésteres de ácidos grasos no están particularmente restringidos, pero pueden mencionarse, por ejemplo, propionatos, acetatos, formiatos, etc. Se prefieren acetatos y formiatos, y se prefieren más acetatos. Los grupos funcionales éster de los mismos no están particularmente restringidos, pero incluyen ésteres alquílicos que tienen de 1 a 8 átomos de carbono, ésteres aralquílicos que tienen de 7 a 12 átomos de carbono. Se prefieren ésteres alquílicos que tienen de 1 a 6 átomos de carbono y se prefieren más ésteres alquílicos que tienen de 1 a 4 átomos de carbono y se usan.

Como propionatos, pueden mencionarse, por ejemplo, propionato de metilo, propionato de etilo, propionato de butilo, propionato de isopentilo, etc. Se prefiere propionato de etilo.

Como acetatos, pueden mencionarse, por ejemplo, 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, acetato de bencilo, etc. Se prefieren 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 y acetato de ciclohexilo. Se prefiere más acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo y acetato de isobutilo. El más preferido es acetato de etilo.

Como formiatos, pueden mencionarse, por ejemplo, formiato de metilo, formiato de etilo, formiato de propilo, formiato de isopropilo, formiato de butilo, formiato de isobutilo, formiato de sec-butilo, formiato de pentilo, etc. Se prefieren formiato de metilo, formiato de etilo, formiato de propilo, formiato de butilo, formiato de isobutilo y formiato de pentilo, y el más preferido es formiato de etilo.

Como éteres y nitrilos, pueden mencionarse éteres y nitrilos tales como los descritos anteriormente en el presente documento.

En la selección del disolvente que va a usarse de entre los mencionados anteriormente, se tienen en consideración preferiblemente los siguientes factores: propiedades tales como punto de ebullición y viscosidad (por ejemplo punto de ebullición (de aproximadamente 30 a 150 °C a 1 atm) que permiten el calentamiento apropiado para aumentar la solubilidad y facilitar la eliminación del disolvente mediante secado a partir de cristales húmedos y/o la recuperación del disolvente a partir del filtrado después de la cristalización, etc.), un punto de fusión adecuado (no mayor de aproximadamente 20 °C, preferiblemente no mayor de aproximadamente 10 °C y más preferiblemente no mayor de aproximadamente 0 °C) casi no permite la solidificación durante la manipulación a temperatura ambiente y tras enfriar hasta un nivel por debajo de la temperatura ambiente, y un nivel bajo de viscosidad (aproximadamente 10 cp o por debajo a 20 °C). Desde el punto de vista de la operación industrial, se prefieren los que casi no son volátiles a temperatura habitual. Se prefieren generalmente los que tienen un punto de ebullición de, por ejemplo, aproximadamente 80 °C o mayor, y más preferiblemente aproximadamente 90 °C o mayor.

Entre los disolventes anteriormente mencionados, los disolventes que tienen una baja miscibilidad con agua se usan de manera particularmente preferible como disolvente para llevar a cabo la reacción de reducción. Promueven la extracción/eliminación del agente reductor (que va a mencionarse más adelante) e impurezas derivadas del agente reductor en la fase acuosa y la purificación/recuperación de la coenzima Q<sub>10</sub> reducida.

La coenzima Q<sub>10</sub> reducida tiende a volverse más resistente a la oxidación a medida que aumenta la concentración en disolución de la misma. La coenzima Q<sub>10</sub> reducida es altamente soluble en los disolventes mencionados anteriormente y, desde este punto de vista también, los disolventes anteriores son adecuados para protección frente a la oxidación. La concentración de la coenzima Q<sub>10</sub> reducida que se prefiere para la protección frente a la oxidación puede variar dependiendo de las especies de disolvente, no pudiendo por tanto especificarse de manera absoluta. Generalmente, sin embargo, la concentración de la coenzima Q<sub>10</sub> reducida en los disolventes anteriormente mencionados no es menor de aproximadamente el 1 % p/p, preferiblemente no menor de aproximadamente el 2 % p/p. El límite superior no está particularmente restringido pero, desde el punto de vista de la capacidad operativa práctica, es aproximadamente el 400 % p/p, preferiblemente de aproximadamente el 200 % p/p, más preferiblemente de aproximadamente el 100 % p/p y aún más preferiblemente de aproximadamente el 50 % p/p.

Por tanto, cuando se usan los disolventes anteriores, las reacciones secundarias no deseadas que implican al

oxígeno se minimizan a través de la etapa de reducción.

La reacción de reducción puede llevarse a cabo en uno de los disolventes anteriores usando, como agente reductor, un compuesto de hidruro de metal, hierro (hierro metálico o un hierro en forma de sal), cinc (cinc metálico), ácido hiposulfuroso o una sal del mismo, ácido ascórbico o compuestos relacionados con el mismo, o similares.

El compuesto de hidruro de metal no está particularmente restringido pero incluye borohidruro de sodio, hidruro de aluminio y litio, etc. La cantidad del compuesto de hidruro de metal que va a usarse puede variar dependiendo de la especie del compuesto de hidruro de metal, no pudiendo por tanto especificarse de manera absoluta. Generalmente, sin embargo, una cantidad de 1 a 3 veces el equivalente de hidrógeno teórico es adecuada para llevar a cabo la reacción de reducción.

La reducción usando hierro o cinc se lleva a cabo generalmente usando un ácido. El ácido no está particularmente restringido pero incluye ácidos grasos tales como ácido acético, ácidos sulfónicos tales como ácido metanosulfónico y ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico y ácido sulfúrico, y similares. Se prefieren ácidos inorgánicos, y se prefiere más ácido sulfúrico.

La cantidad de hierro que va a usarse no está particularmente restringida pero una cantidad de aproximadamente 1/5 en peso o más en relación al peso de la coenzima Q<sub>10</sub> reducida cargada es apropiada para llevar a cabo la reacción. El límite superior no está particularmente restringido pero, desde el punto de vista económico, entre otros, es aproximadamente 2 veces en peso o menos. El hierro puede usarse no sólo en una forma metálica sino también en forma de una sal tal como sulfato de hierro (II).

La cantidad de cinc que va a usarse no está particularmente restringida pero una cantidad de aproximadamente 1/10 en peso o más en relación con el peso de la coenzima Q<sub>10</sub> reducida cargada es apropiada para llevar a cabo la reacción. El límite superior no está particularmente restringido pero, desde el punto de vista económico, entre otros, es no más de aproximadamente 2 veces en peso.

El ácido hiposulfuroso o la sal del mismo no están particularmente restringidos pero generalmente se usa en forma de una sal de metal alcalino (sal de litio, sal de sodio, sal de potasio, y similares), sal de metal alcalinotérreo (sal de magnesio, sal de calcio, y similares), o sal de amonio, de ácido hiposulfuroso, por ejemplo. Se prefieren sales de metales alcalinos, tales como sal de litio, sal de sodio y sal de potasio, y la sal de sodio se prefiere más.

La cantidad del ácido hiposulfuroso o la sal del mismo que va a usarse no está particularmente restringida pero, generalmente, no es menos de aproximadamente 1/5 en peso, preferiblemente no menos de aproximadamente 2/5 en peso y más preferiblemente 3/5 en peso aproximadamente, en relación con el peso de la coenzima Q<sub>10</sub> reducida cargada. Una cantidad mayor no provocará ningún problema pero es económicamente desfavorable. Por tanto, se emplea una cantidad que no excede aproximadamente 2 veces en peso, preferiblemente que no excede el mismo peso. La reacción de reducción puede llevarse a cabo apropiadamente en una cantidad dentro del intervalo de aproximadamente 2/5 en peso a aproximadamente el mismo peso.

El ácido ascórbico y compuestos relacionados del mismo no están particularmente restringidos, e incluyen, por ejemplo, no sólo ácido ascórbico, sino también ácido ramno-ascórbico, ácido arabo-ascórbico, ácido gluco-ascórbico, ácido fuco-ascórbico, ácido glucohepto-ascórbico, ácido xilo-ascórbico, ácido galacto-ascórbico, ácido gulo-ascórbico, ácido alo-ascórbico, ácido eritro-ascórbico, ácido 6-desoxiascórbico, y los compuestos relacionados similares, y pueden ser formas éster o sales de estas. Además, estas pueden ser forma L, forma D o forma racémica. Más específicamente, pueden mencionarse, por ejemplo, ácido L-ascórbico, palmitato de L-ascorbilo, estearato de L-ascorbilo, ácido D-arabo-ascórbico, etc.

En la producción de la coenzima Q<sub>10</sub> reducida, cualquiera del ácido ascórbico mencionado anteriormente y compuestos relacionados del mismo puede usarse de manera favorable. Sin embargo, los solubles en agua se usan de manera favorable en particular entre el ácido ascórbico anteriormente mencionado o compuestos relacionados del mismo teniendo en cuenta la facilidad de separación de la coenzima Q<sub>10</sub> reducida generada, etc. Y los más preferidos son una forma libre de ácido L-ascórbico, ácido D-arabo-ascórbico y similares en teniendo en cuenta la fácil obtención, precio, etc.

La cantidad del ácido ascórbico o un compuesto relacionado del mismo a usar no está particularmente restringida pero debe estar a un nivel tal que sea eficaz para convertir coenzima Q<sub>10</sub> oxidada en coenzima Q<sub>10</sub> reducida. Generalmente, se usa en una cantidad de no menos de 1 mol, preferiblemente no menos de 1,2 moles, por mol de coenzima Q<sub>10</sub> reducida. El límite superior no está particularmente restringido pero, teniendo en consideración el punto de vista económico, es generalmente 10 moles, preferiblemente 5 moles y más preferiblemente 3 moles, sobre la misma base.

Los agentes reductores mencionados anteriormente y/o compuestos derivables de los mismos son mayoritariamente solubles en agua. Cuando se usa ácido hiposulfuroso o una sal del mismo, por ejemplo, se forma un hidrogenosulfito como subproducto. Cuando se usa ácido ascórbico o un compuesto relacionado del mismo, se forma ácido

deshidroascórbico como subproducto, y se forman adicionalmente ácido 2,3-dicetogulónico y ácido oxálico como subproductos a partir de ácido deshidroascórbico. Además, cuando se usan hierro o cinc, se forman sales (por ejemplo cloruro de hierro o cloruro de cinc, que pueden generarse como subproducto cuando se usa ácido clorhídrico) como subproductos después de la reducción. Tal como se mencionó anteriormente en el presente documento, todos estos agentes reductores y/o compuestos derivados de los mismos pueden eliminarse eficazmente usando el método de purificación de la presente invención, mediante lo cual puede obtenerse coenzima Q<sub>10</sub> reducida de alta calidad.

Entre los agentes reductores anteriormente mencionados, se prefieren más cinc, ácido hiposulfuroso o una sal del mismo, y ácido ascórbico o un compuesto relacionado del mismo, y ácido hiposulfuroso o una sal del mismo (específicamente, una sal de ácido hiposulfuroso) y se prefieren especialmente ácido ascórbico o un compuesto relacionado del mismo, desde el punto de vista de capacidad de reducción, rendimiento, calidad.

En la reacción de reducción, un alcohol de este tipo tal como se mencionó anteriormente y/o agua pueden usarse apropiadamente en combinación. El uso combinado de agua es especialmente adecuado cuando se usa hierro, cinc o ácido hiposulfuroso o una sal del mismo como agente reductor. Cuando se usa un compuesto de hidruro de metal o ácido ascórbico o un compuesto relacionado del mismo como agente reductor, puede usarse un alcohol preferiblemente en combinación. El uso combinado de agua y/o un alcohol hace posible mostrar las características de estos y contribuye a mejoras en la velocidad de reacción, rendimiento y similares.

A continuación, se describen en detalle modos preferidos del método de reducción.

La reducción que usa el ácido hiposulfuroso anteriormente mencionado o una sal del mismo se lleva a cabo preferiblemente en un sistema de disolvente mixto compuesto de agua conjuntamente con al menos un disolvente orgánico seleccionado de entre los hidrocarburos, ésteres de ácidos grasos, éteres y nitrilos anteriormente mencionados (preferiblemente hidrocarburos, más preferiblemente hidrocarburos alifáticos, aún más preferiblemente heptanos y de manera particularmente preferible heptano).

En esa ocasión, la reacción se lleva a cabo generalmente a un pH no mayor de 7, preferiblemente a pH de 3 a 7, y más preferiblemente a pH de 3 a 6, desde el punto de vista del rendimiento y/u otro. El pH puede ajustarse usando un ácido, por ejemplo un ácido mineral tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, o una base, por ejemplo un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de sodio.

En la reducción usando ácido hiposulfuroso o una sal del mismo, la cantidad de agua a usar no está particularmente limitada pero debe ser tal que una cantidad apropiada de ácido hiposulfuroso o una sal del mismo, concretamente el agente reductor, pueda disolverse. Generalmente, es aconsejable ajustar el peso del ácido hiposulfuroso o la sal en relación con el agua a un nivel de no más de aproximadamente el 30 % p/p, por ejemplo, y preferiblemente no más de aproximadamente el 20 % p/p. Desde el punto de vista de la productividad, entre otros, la cantidad de agua generalmente no es de menos de aproximadamente el 1 % p/p, preferiblemente no menos de aproximadamente el 5 % p/p y más preferiblemente no menos de aproximadamente el 10 % p/p.

La reducción usando el ácido ascórbico anteriormente mencionado o un compuesto relacionado del mismo también puede llevarse a cabo usando un disolvente altamente miscible con agua seleccionado de entre los hidrocarburos, ésteres de ácidos grasos, éteres y nitrilos anteriormente mencionados, en particular un éter o nitrilo altamente miscible en agua, más específicamente tetrahidrofurano, dioxano, acetónitrilo, o similares. El uso de un alcohol y/o una cetona de este tipo tal como se mencionó anteriormente (preferiblemente un alcohol y/o cetona altamente miscible en agua (específicamente, un alcohol monohidroxilado o dihidroxilado (preferiblemente monohidroxilado) que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono, más preferiblemente de 1 a 3 átomos de carbono y/o una acetona de este tipo como acetona o metiletilcetona)) se prefiere de manera particular. Concretamente, en la reacción de reducción usando ácido ascórbico o un compuesto relacionado, se prefiere el uso de disolvente orgánico altamente miscible.

La reducción usando ácido ascórbico o un compuesto relacionado del mismo puede llevarse a cabo en presencia de un promotor de reacción tal como una sustancia básica o una sal de hidrogenosulfito con el objetivo de disminuir la temperatura de reacción, acortar el tiempo de reacción y similares.

La sustancia básica mencionada anteriormente no está particularmente restringida sino que puede ser o bien un compuesto inorgánico o bien un compuesto orgánico. El compuesto inorgánico no está particularmente limitado pero incluye hidróxidos, carbonatos e hidrogenocarbonatos de metales (preferiblemente metales alcalinos, metales alcalinotérreos, etc.), amoniac, y similares. Como ejemplos típicos de los mismos, pueden mencionarse hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de sodio, carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de sodio, hidrogenocarbonatos de metales alcalinos tales como hidrogenocarbonato de sodio, carbonatos de metales alcalinotérreos tales como carbonato de magnesio, y similares. El compuesto orgánico no está particularmente limitado pero incluye aminas tales como trietilamina, y similares.

Entre las sustancias básicas específicamente mencionadas anteriormente, se usan preferiblemente sustancias

débilmente básicas (base débil o álcali débil), por ejemplo compuestos inorgánicos tales como carbonatos e hidrogenocarbonatos de metal (preferiblemente metal alcalino, metal alcalinotérreo o similares), y amoniaco, y compuestos orgánicos tales como trietilamina y aminas similares. Se prefieren más los compuestos inorgánicos débilmente básicos mencionados anteriormente.

5 Como especies preferidas de la sal de hidrogenosulfito, pueden mencionarse, por ejemplo, hidrogenosulfitos de metales alcalinos tales como hidrogenosulfito de sodio y similares.

10 La cantidad del promotor de reacción anteriormente mencionado no está particularmente limitada pero debe ser tal que el efecto promotor de la reacción del promotor de la reacción pueda producirse en un grado esperado (concretamente, una cantidad eficaz). Teniendo en consideración el punto de vista económico también, es generalmente no más de aproximadamente 20 moles, preferiblemente no más de aproximadamente 10 moles, más preferiblemente no más de aproximadamente 5 moles, y aún más preferiblemente no más de aproximadamente 2 moles, por mol del ácido ascórbico o un compuesto relacionado del mismo. El límite inferior no está particularmente restringido pero generalmente es de aproximadamente 0,01 moles o mayor, preferiblemente de aproximadamente 0,05 moles o mayor, más preferiblemente de aproximadamente 0,1 moles o mayor, y aún más preferiblemente de aproximadamente 0,2 moles o mayor, sobre la misma base.

20 La reacción de reducción se lleva a cabo preferiblemente con flujo forzado. El flujo se efectúa preferiblemente mediante una potencia requerida para agitación por unidad de volumen de generalmente no menos de aproximadamente 0,01 kW/m<sup>3</sup>, preferiblemente no menos de aproximadamente 0,1 kW/m<sup>3</sup> y más preferiblemente no menos de aproximadamente 0,3 kW/m<sup>3</sup>. El flujo forzado anterior se proporciona generalmente mediante rotación de paleta(s) de agitación. Si el flujo anterior se consigue, sin embargo, no siempre es necesario usar paleta(s) de agitación. Por ejemplo, pueden utilizarse la circulación del líquido o procedimiento similar.

25 La temperatura de reacción de reducción puede variar dependiendo de la especie del agente reductor y/o la cantidad del mismo, no pudiendo por tanto especificarse de manera absoluta. En el caso de reducción usando ácido hiposulfuroso o una sal del mismo, por ejemplo, la reacción puede llevarse a cabo generalmente a aproximadamente 100 °C o menos, preferiblemente a aproximadamente 80 °C o menos y más preferiblemente a aproximadamente 60 °C o menos. El límite inferior es la temperatura de solidificación del sistema. La reacción puede llevarse a cabo sin problemas a de aproximadamente 0 a aproximadamente 100 °C, preferiblemente a de aproximadamente 0 a aproximadamente 80 °C y más preferiblemente a de aproximadamente 0 a aproximadamente 60 °C. La reducción usando el ácido ascórbico o un compuesto relacionado del mismo se lleva a cabo generalmente a aproximadamente 30 °C o más, preferiblemente a aproximadamente 40 °C o más y más preferiblemente a aproximadamente 50 °C o más. El límite superior es el punto de ebullición del sistema. Generalmente, la reacción puede llevarse a cabo a de aproximadamente 30 a aproximadamente 150 °C, preferiblemente a de aproximadamente 40 a aproximadamente 120 °C y más preferiblemente a de aproximadamente 50 a aproximadamente 100 °C.

40 La concentración de la reacción no está particularmente restringida pero el peso de coenzima Q<sub>10</sub> oxidada en relación con el peso del disolvente generalmente no es de menos de aproximadamente el 1 % p/p, preferiblemente no menos de aproximadamente el 2 % p/p, más preferiblemente no menos de aproximadamente 3 % p/p, aún más preferiblemente no menos de aproximadamente el 5 % p/p, de manera particularmente preferible no menos de aproximadamente el 10 % p/p y lo más preferiblemente no menos de aproximadamente el 15 % p/p. El límite superior no está particularmente restringido pero generalmente es de aproximadamente el 60 % p/p, preferiblemente de aproximadamente el 50 % p/p, más preferiblemente de aproximadamente el 40 % p/p y aún más preferiblemente de aproximadamente el 30 % p/p. Generalmente, la reacción puede llevarse a cabo de manera favorable a de aproximadamente el 2 a aproximadamente el 30 % p/p, preferiblemente a de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 30 % p/p y más preferiblemente a de aproximadamente el 10 a aproximadamente el 30 % p/p.

50 La reacción de reducción puede realizarse hasta su finalización generalmente en el plazo de 48 horas, preferiblemente en el plazo de 24 horas, más preferiblemente en el plazo de 10 horas y aún más preferiblemente en el plazo de 5 horas.

55 El aceite de la coenzima Q<sub>10</sub> reducida puede obtenerse también eliminando la fase acuosa después de la reducción, en agua, de aceite de coenzima Q<sub>10</sub> oxidada usando el agente reductor anteriormente mencionado.

60 En este caso, la reducción se lleva a cabo generalmente a una temperatura de aproximadamente 45 °C o más, preferiblemente a aproximadamente 48 °C o más, y más preferiblemente a aproximadamente 50 °C o más, aunque la temperatura depende de la pureza de la coenzima Q<sub>10</sub> reducida y otros factores. El límite superior es el punto de ebullición del sistema y generalmente es de aproximadamente 100 °C o menos, preferiblemente de aproximadamente 80 °C o menos y más preferiblemente de aproximadamente 60 °C o menos.

65 Este método para reducir aceite de coenzima Q<sub>10</sub> oxidada en agua hace posible sintetizar la coenzima Q<sub>10</sub> reducida al tiempo que se evita la pérdida de tiempo, el uso de un aparato de producción caro y el aumento en el volumen debido a la separación y concentración del disolvente orgánico.

La reacción de reducción anterior y el tratamiento posterior (separación de la fase orgánica) se llevan a cabo de manera muy favorable en una atmósfera desoxigenada, y se encontró también que la operación bajo tal atmósfera contribuyó enormemente a la mejora en el rendimiento de la reacción de reducción y a la disminución de la cantidad del agente reductor especialmente en la reacción de reducción usando ácido hiposulfuroso o una sal del mismo. La atmósfera desoxigenada puede conseguirse mediante sustitución de gas inerte, reducción de presión, ebullición, o una combinación de estas. Es apropiado llevar a cabo al menos sustitución de gas inerte, concretamente usar una atmósfera de gas inerte. El gas inerte puede ser, por ejemplo, gas nitrógeno, gas helio, gas argón, gas hidrógeno, gas dióxido de carbono, o similar. Se prefiere gas nitrógeno, sin embargo.

Ahora, se describen los cristales de coenzima Q<sub>10</sub> reducida que van a usarse en el método de purificación de la presente invención. Para la práctica de la invención, los cristales que pueden estar disponibles son los cristales obtenibles mediante cristalización de o concentración hasta sequedad de una disolución que contiene coenzima Q<sub>10</sub> reducida, los cristales ya existentes de la coenzima Q<sub>10</sub> reducida, y similares. Puede usarse también el sólido que resulta de la solidificación de aceite de coenzima Q<sub>10</sub> reducida. Se prefieren los cristales de la coenzima Q<sub>10</sub> reducida obtenibles mediante cristalización o concentración hasta sequedad. Se prefieren más los cristales de coenzima Q<sub>10</sub> reducida obtenibles mediante cristalización o concentración hasta sequedad tras la reducción de coenzima Q<sub>10</sub> oxidada. Se prefieren particularmente los cristales de coenzima Q<sub>10</sub> reducida obtenibles mediante cristalización tras la reducción de coenzima Q<sub>10</sub> oxidada.

El disolvente que va a usarse en la obtención de tales cristales no está particularmente restringido pero incluye hidrocarburos, ésteres de ácidos grasos, éteres, alcoholes, ácidos grasos, cetonas, compuestos que contienen nitrógeno (incluyendo nitrilos y amidas), compuestos que contienen azufre, agua y similares.

Como hidrocarburos, ésteres de ácidos grasos, éteres, alcoholes, ácidos grasos, cetonas, nitrilos, amidas y compuestos que contienen azufre, pueden mencionarse disolventes tales como los mencionados anteriormente en el presente documento.

Como compuestos que contienen nitrógeno distintos de nitrilos o amidas, pueden mencionarse, por ejemplo, nitrometano, trietilamina, piridina, y similares.

Para obtener cristales de alta calidad de la coenzima Q<sub>10</sub> reducida al tiempo que se suprime la reacción secundaria que implica oxígeno no deseada, prefiere usarse un disolvente con efecto protector elevado frente a tal oxidación, concretamente al menos una especie seleccionada de entre los hidrocarburos, ésteres de ácidos grasos, éteres y nitrilos anteriormente mencionados. Entre ellos, se prefieren más los hidrocarburos y ésteres de ácidos grasos como tal disolvente, los hidrocarburos se prefieren aún más y los heptanos se prefieren particularmente.

El uso de un alcohol y/o cetona de este tipo tal como se mencionó anteriormente en el presente documento se prefiere también debido a que pueden obtenerse cristales de coenzima Q<sub>10</sub> reducida que tienen buenas características de suspensión y cristal cuando se utiliza la cristalización, que se mencionará a continuación como método para recuperar cristales, y un disolvente de este tipo se usa en la etapa de cristalización.

La cristalización de la coenzima Q<sub>10</sub> reducida puede llevarse a cabo mediante el procedimiento de cristalización general, por ejemplo enfriamiento, concentración, sustitución de disolvente y uso de un mal disolvente, según se usan individualmente o en combinación apropiada de los mismos. En particular, la operación de enfriamiento (cristalización por enfriamiento) se lleva a cabo preferiblemente individualmente o en combinación con algunas otras operaciones.

Para la cristalización de coenzima Q<sub>10</sub> reducida, es muy eficaz purificar y cristalizar la coenzima Q<sub>10</sub> reducida con retirada simultánea de impurezas contenidas en la mezcla de reacción o extracto obtenible de manera convencional o producido mediante el método de reducción anteriormente mencionado o similares. Esto hace posible eliminar las impurezas coexistentes, en particular compuestos análogos que tienen una estructura similar y generalmente no siempre fáciles de eliminar (específicamente, coenzima Q<sub>9</sub> reducida, coenzima Q<sub>8</sub> reducida, coenzima Q<sub>7</sub> reducida, etc.). Los alcoholes y/o cetonas son disolventes particularmente eficaces para eliminar los compuestos que tienen estructuras similares tal como se mencionó anteriormente.

Además, cuando se usa(n) un alcohol y/o una cetona y se permite que coexista una pequeña cantidad de agua, la solubilidad de la coenzima Q<sub>10</sub> reducida puede reducirse apropiadamente para dar un rendimiento aumentado. Además, las características de suspensión pueden mejorarse y, en particular, la capacidad de separación sólido-líquido (capacidad de filtración) puede mejorarse de manera marcada, lo que es digno de mención.

La proporción de mezclado entre agua y la disolución de alcohol y/o cetona puede variar dependiendo de la especie de disolvente, no pudiendo por tanto especificarse de manera absoluta. Cualquier disolvente que comprende sustancialmente el alcohol y/o la cetona anteriormente mencionados como componente(s) principal(es) puede usarse sin restricción particular alguna. Concretamente, la proporción entre el alcohol y/o la cetona anteriores en disolvente mixto que contiene agua tiene el límite inferior de generalmente el 90 % p/p aproximadamente, preferiblemente el 91 % p/p aproximadamente, más preferiblemente el 92 % p/p aproximadamente y aún más

preferiblemente el 93 % p/p, y el límite superior de aproximadamente el 99,5 % p/p, preferiblemente el 99 % p/p aproximadamente, más preferiblemente el 98 % p/p aproximadamente y aún más preferiblemente el 97 % p/p aproximadamente. En general, la cristalización puede llevarse a cabo de manera favorable a de aproximadamente el 90 al aproximadamente el 99,5 % p/p, y lo más preferiblemente a de aproximadamente el 93 a aproximadamente el 97 % p/p.

La temperatura de cristalización de la coenzima Q<sub>10</sub> reducida puede variar dependiendo de la especie de disolvente de cristalización y/o del método de cristalización, entre otros, no pudiendo por tanto especificarse de manera absoluta. Generalmente, sin embargo, no es mayor de aproximadamente 25 °C, preferiblemente no mayor de aproximadamente 20 °C, más preferiblemente no mayor de aproximadamente 15 °C y aún más preferiblemente no mayor de aproximadamente 10 °C. El límite inferior es la temperatura de solidificación del sistema. Generalmente, la cristalización se lleva a cabo a de aproximadamente 0 a aproximadamente 25 °C.

Para minimizar la mezcla de diversas impurezas en la coenzima Q<sub>10</sub> reducida obtenida o para obtener una suspensión que tenga buenas propiedades, la cantidad de precipitación de cristales por tiempo unitario puede controlarse en la etapa de cristalización. Una velocidad preferida de cristalización por tiempo unitario es, por ejemplo, no mayor que la velocidad a la que aproximadamente el 50 % de la cantidad total de cristales cristaliza por tiempo unitario (cantidad del 50 %/hora), y preferiblemente no mayor que la velocidad a la que aproximadamente el 25 % de la cantidad total de cristales cristaliza (cantidad del 25 %/hora). La velocidad de enfriamiento en cristalización por enfriamiento no es generalmente mayor de aproximadamente 40 °C/hora, y preferiblemente no mayor de aproximadamente 20 °C/hora.

La cristalización de la coenzima Q<sub>10</sub> reducida se lleva a cabo preferiblemente en flujo forzado. Para inhibir la aparición de supersaturación y efectuar la nucleación y el crecimiento de cristales de manera suave, o desde el punto de vista de mejora de la calidad, el flujo se provoca preferiblemente mediante una potencia requerida para agitación por volumen unitario de generalmente no menos de aproximadamente 0,01 kW/m<sup>3</sup>, preferiblemente no menos de aproximadamente 0,1 kW/m<sup>3</sup> y más preferiblemente no menos de aproximadamente 0,3 kW/m<sup>3</sup>. El flujo forzado anterior se proporciona generalmente mediante rotación de paleta(s) de agitación. Si el flujo anterior se consigue, sin embargo, no siempre es necesario usar paleta(s) de agitación. Por ejemplo, pueden utilizarse la circulación del líquido o procedimiento similar.

Para inhibir la aparición de supersaturación y efectuar la nucleación y crecimiento cristalino de manera suave en la etapa de cristalización, se prefiere la adición de cristales semilla.

La concentración de cristalización puede variar dependiendo de la especie de disolvente de cristalización y el método de cristalización, no pudiendo por tanto especificarse de manera absoluta. Por ejemplo, el peso de la coenzima Q<sub>10</sub> reducida en relación con el peso del disolvente de cristalización en el momento de finalización de la cristalización no es mayor de aproximadamente el 15 % p/p, preferiblemente mayor de aproximadamente el 13 % p/p y más preferiblemente no mayor de aproximadamente el 10 % p/p. Desde el punto de vista de la productividad, el límite inferior es generalmente no menor de aproximadamente el 1 % p/p, preferiblemente no menor de aproximadamente el 2 % p/p y más preferiblemente no menor de aproximadamente el 5 % p/p. La cristalización puede llevarse a cabo de manera favorable generalmente a de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 10 % p/p.

Los cristales de la coenzima Q<sub>10</sub> reducida así obtenidos pueden recuperarse como un producto húmedo, por ejemplo, mediante una técnica de separación sólido-líquido tal como centrifugación, filtración a presión o filtración a vacío, si es necesario seguida por lavado de la torta. Además, pueden recuperarse también como un producto seco cargando adicionalmente el producto húmedo en una secadora a presión reducida (secadora a vacío) purgada internamente con un gas inerte y secando el mismo a presión reducida. Se prefiere la recuperación en una forma seca.

El aceite de coenzima Q<sub>10</sub> reducida que va a usarse en el método de purificación de la presente invención es aceite que resulta de fundir cristales de coenzima Q<sub>10</sub> reducida, o aceite obtenible concentrando una disolución que contiene coenzima Q<sub>10</sub> reducida a una temperatura no menor que la temperatura de fusión. Obviamente, también está disponible el aceite obtenible concentrando una disolución que contiene coenzima Q<sub>10</sub> reducida, que viene dado por el procedimiento de reducción mencionado anteriormente, a una temperatura no menor que la temperatura de fusión.

La fase orgánica que contiene coenzima Q<sub>10</sub> reducida que va a usarse para obtener aceite de coenzima Q<sub>10</sub> reducida no está particularmente restringida pero, para inhibir la reacción secundaria que implica oxígeno no deseada para obtener de ese modo un aceite de alta calidad de coenzima Q<sub>10</sub> reducida, es preferiblemente una disolución en un disolvente con efecto protector alto frente a tal oxidación, concretamente en al menos un disolvente seleccionado de entre hidrocarburos, ésteres de ácidos grasos, éteres y nitrilos. Entre ellos, se prefieren más como disolvente hidrocarburos y ésteres de ácidos grasos. Los hidrocarburos se prefieren aún más, y los más preferidos son los heptanos. La fase orgánica que contiene coenzima Q<sub>10</sub> reducida puede ser la disolución anteriormente mencionada o un concentrado obtenible concentrando la disolución de la manera general.

Para concentrar la fase orgánica que contiene coenzima Q<sub>10</sub> reducida, la concentración de dicha fase orgánica se lleva a cabo a una temperatura igual a o mayor que la temperatura de fusión del concentrado que comprende coenzima Q<sub>10</sub> reducida como componente principal de manera que el disolvente coexistente puede eliminarse por destilación completamente o casi completamente. Como resultado, puede obtenerse un producto aceitoso de coenzima Q<sub>10</sub> reducida, del que los disolventes se eliminan completamente o casi completamente. Cuando la temperatura de fusión es amplia, la temperatura es aplicable siempre que no sea menor que la temperatura al inicio de la fusión.

En la práctica de la invención, la temperatura de concentración anterior para obtener aceite de coenzima Q<sub>10</sub> reducida puede variar dependiendo de la cantidad del disolvente orgánico coexistente, no pudiendo por tanto especificarse de manera absoluta. Es, sin embargo, por ejemplo, preferiblemente no menor de aproximadamente 40 °C, más preferiblemente no menor de aproximadamente 45 °C, aún más preferiblemente no menor de aproximadamente 48 °C, de manera particularmente preferible no menor de aproximadamente 50 °C y lo más preferiblemente de aproximadamente 60 °C. La concentración puede llevarse a cabo de manera favorable generalmente dentro del intervalo de aproximadamente 40 a aproximadamente 140 °C, preferiblemente de aproximadamente 40 a aproximadamente 100 °C y más preferiblemente de aproximadamente 50 a aproximadamente 80 °C, aunque la temperatura depende de la especie del disolvente y la cantidad del mismo. La concentración se lleva a cabo a presión habitual o a presión reducida.

El método anteriormente mencionado hace posible obtener de manera favorable coenzima Q<sub>10</sub> reducida como un producto aceitoso eliminando completamente por destilación el disolvente orgánico sin ningún problema de agitación incluso cuando la pureza de la coenzima Q<sub>10</sub> reducida en la fase orgánica es, por ejemplo, no menor de aproximadamente el 80 % en peso, preferiblemente no menor de aproximadamente el 90 % en peso y más preferiblemente no menor del 95 % en peso.

Cuando el aceite de la coenzima Q<sub>10</sub> reducida se obtiene eliminando por destilación el disolvente, el contenido del disolvente en el aceite de la coenzima Q<sub>10</sub> reducida es generalmente no mayor de aproximadamente el 10 % en peso, preferiblemente no mayor de aproximadamente el 5 % en peso y más preferiblemente no mayor de aproximadamente el 2 % en peso, del peso total del aceite.

Tal como se describió anteriormente, las impurezas solubles en agua que quedan en la coenzima Q<sub>10</sub> reducida, en particular un agente reductor y/o impurezas derivadas del agente reductor, pueden eliminarse eficazmente mediante el método de la presente invención que tiene una capacidad operativa excelente.

La coenzima Q<sub>10</sub> reducida producto obtenible mediante el método de purificación de la invención tiene una calidad muy alta, y el peso de impurezas solubles en agua contenidas en la coenzima Q<sub>10</sub> reducida se espera que sea del 0,15 % o más bajo, preferiblemente el 0,10 % o más bajo o más preferiblemente el 0,08 % o más bajo.

#### Mejor modo de llevar a cabo la invención

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención adicionalmente en detalle.

En los ejemplos, se determinó el contenido de ácido L-ascórbico mediante HPLC, y el contenido de hiposulfito de sodio y de impurezas derivadas de hiposulfito de sodio se determinó mediante cromatografía iónica para la determinación del contenido de sodio, que se convirtió después en el contenido de hiposulfito de sodio. Ha de entenderse, sin embargo, que los contenidos del agente reductor y/o impurezas derivadas del agente reductor mostradas no indicarán nunca el límite de purificación de la coenzima Q<sub>10</sub> reducida mediante el método de la invención.

(Ejemplo de producción 1)

Se añadieron coenzima Q<sub>10</sub> oxidada (100 g) y 60 g de ácido L-ascórbico a 1000 g de etanol, y se llevó a cabo la reacción de reducción con agitación a 78 °C. Después de 30 horas, se enfrió la mezcla hasta 50 °C y se añadieron 400 g de etanol y 100 g de agua manteniendo mientras la misma temperatura. Esta disolución de etanol (que contenía 100 g de la coenzima Q<sub>10</sub> reducida) se enfrió hasta 2 °C a una velocidad de enfriamiento de 10 °C/hora con agitación (potencia para la agitación: 0,3 kW/m<sup>3</sup>), y de ese modo se obtuvo suspensión blanca. Se filtró la suspensión obtenida a presión reducida, y se secaron los cristales húmedos a presión reducida (de 20 a 40 °C, de 0,13 a 4 kPa (de 1 a 30 mm de Hg)) para dar 101 g de cristales blancos secos (que contenían el 3,2 % de ácido L-ascórbico y el 0,36% de ácido oxálico). Todas las operaciones distintas del secado a presión reducida se llevaron a cabo en una atmósfera de nitrógeno.

(Ejemplo 1 y ejemplo comparativo 1)

Se añadieron porciones de diez gramos de los cristales de coenzima Q<sub>10</sub> reducida (que contenían el 3,2 % de ácido L-ascórbico y el 0,36 % de ácido oxálico) tal como se obtuvieron en el ejemplo de producción 1 respectivamente a

190 g de cada una de las disoluciones de etanol acuosas que diferían en el contenido de etanol para dar suspensiones. Cada suspensión se agitó a 25 °C durante 10 minutos. Esta suspensión se filtró a presión reducida, y se secaron los cristales húmedos a presión reducida (de 20 a 40 °C, de 0,13 a 4 kPa (de 1 a 30 mm de Hg)) para dar cristales blancos secos. Los contenidos de ácido L-ascórbico y ácido oxálico que quedan en los cristales así obtenidos y el porcentaje de recuperación de coenzima Q<sub>10</sub> reducida se muestran en la tabla 1. Todas las operaciones distintas del secado a presión reducida se llevaron a cabo en una atmósfera de nitrógeno.

Como ejemplo comparativo 1, se muestra también el resultado obtenido cuando se añaden 190 g de agua en lugar de 190 g de etanol en el ejemplo 1 anterior. En el ejemplo comparativo 1, las propiedades del líquido fueron muy malas, por ejemplo se adhirieron cristales a la superficie de la pared, y la operación de descarga fue muy difícil de llevar a cabo.

Tabla 1

	Contenido de etanol (%)	Contenido de ácido L-ascórbico (%)	Contenido de ácido oxálico (%)	Porcentaje de recuperación de coenzima Q <sub>10</sub> reducida (%)
Ejemplo 1	10	0,07	0,05	99
	30	0,06	0,03	99
	50	0,06	0,02	99
	90	0,05	0,04	97
Ejemplo comp. 1	0	0,18	0,15	97

(Ejemplo 2)

Se añadió una porción de 10 gramos de los cristales de coenzima Q<sub>10</sub> reducida (que contenían el 3,2 % de ácido L-ascórbico y el 0,36 % de ácido oxálico) tal como se obtuvieron en el ejemplo de producción 1 a 190 g de etanol para dar una suspensión, que se agitó a 2 °C durante 10 minutos. Se filtró esta suspensión a presión reducida, y se secaron los cristales húmedos a presión reducida (de 20 a 40 °C, de 0,13 a 4 kPa (de 1 a 30 mm de Hg)) para dar cristales blancos secos. Todas las operaciones distintas del secado a presión reducida se llevaron a cabo en una atmósfera de nitrógeno. En este caso, el contenido de ácido L-ascórbico que quedaba en los cristales fue del 0,06 % y el de ácido oxálico fue del 0,07 %, y el porcentaje de recuperación de coenzima Q<sub>10</sub> reducida fue del 96 %.

(Ejemplo 3 y ejemplo comparativo 2)

Una porción de 10 gramos de los cristales de coenzima Q<sub>10</sub> reducida (que contenía el 3,2 % de ácido L-ascórbico y el 0,36 % de ácido oxálico) tal como se obtuvieron en el ejemplo de producción 1 se convirtió en una forma aceitosa a 60 °C. Se añadieron a ello 190 g de una disolución de etanol acuosa al 30 % (en peso), y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 10 minutos. Después de eso, se enfrió la mezcla hasta 25 °C para convertir el aceite en cristales. Se filtró la suspensión resultante a presión reducida, y se secaron los cristales húmedos a presión reducida (de 20 a 40 °C, de 0,13 a 4 kPa (de 1 a 30 mm de Hg)) para dar cristales blancos secos. Los contenidos de ácido L-ascórbico y ácido oxálico que quedan en los cristales así obtenidos y el porcentaje de recuperación de coenzima Q<sub>10</sub> reducida se muestran en la tabla 2. Todas las operaciones distintas del secado a presión reducida se llevaron a cabo en una atmósfera de nitrógeno.

Como el ejemplo comparativo 2, se muestra también el resultado obtenido cuando se añaden 190 g de agua en lugar de 190 g de etanol en el ejemplo 3 anterior. En el ejemplo comparativo 2, las propiedades del líquido fueron muy malas, por ejemplo el aceite de coenzima Q<sub>10</sub> reducida no se dispersaba uniformemente e, incluso después de enfriar, se adhirieron cristales a la paleta de agitación, y la operación de descarga fue muy difícil de llevar a cabo.

Tabla 2

	Contenido de etanol (%)	Contenido de ácido L-ascórbico (%)	Contenido de ácido oxálico (%)	Porcentaje de recuperación de coenzima Q <sub>10</sub> reducida (%)
Ejemplo 3	30	0,02	0,03	99
Ejemplo comp. 2	0	0,43	0,19	97

(Ejemplo 4)

Se añadió una porción de 10 gramos de los cristales de coenzima Q<sub>10</sub> reducida (que contenían el 3,2 % de ácido L-ascórbico y el 0,36 % de ácido oxálico) tal como se obtuvieron en el ejemplo de producción 1 a 190 g de una disolución de acetona al 30 % (en peso) en agua para dar una suspensión, que se agitó a 25 °C durante 10 minutos.

Se filtró esta suspensión a presión reducida, y se secaron los cristales húmedos a presión reducida (de 20 a 40 °C, de 0,13 a 4 kPa (de 1 a 30 mm de Hg)) para dar cristales blancos secos. Todas las operaciones distintas del secado a presión reducida se llevaron a cabo en una atmósfera de nitrógeno. En este caso, el contenido de ácido L-ascórbico que quedaba en los cristales fue del 0,09 % y el de ácido oxálico fue del 0,04 %, y el porcentaje de recuperación de la coenzima Q<sub>10</sub> reducida fue del 99 %.

(Ejemplo de producción 2)

Se disolvió coenzima Q<sub>10</sub> oxidada (100 g) en 1000 g de heptano a 25 °C. Se añadió gradualmente a ello una disolución acuosa, preparada como agente reductor añadiendo 1000 ml de agua a 100 g de hiposulfito de sodio (pureza del 75 % al menos), para disolución con agitación (potencia para la agitación: 0,3 kW/m<sup>3</sup>), y se llevó a cabo la reacción de reducción a 25 °C y a pH de 4 a 6. Después de 2 horas de la reacción, se enfrió la mezcla hasta 2 °C a una velocidad de enfriamiento 10 °C/hora con agitación continua (potencia para la agitación: 0,3 kW/m<sup>3</sup>), y de ese modo se obtuvo una suspensión blanca. Se llevaron a cabo todas las operaciones anteriores en una atmósfera de nitrógeno. Se filtró la suspensión obtenida a presión reducida, y se secaron los cristales húmedos a presión reducida (de 20 a 40 °C, de 0,13 a 4 kPa (de 1 a 30 mm de Hg)) para dar 95 g de cristales blancos secos (que contenían el 1,0 % de hiposulfito de sodio e impurezas derivadas de hiposulfito de sodio tal como se expresan en su totalidad en términos de hiposulfito de sodio). Todas las operaciones distintas del secado a presión reducida se llevaron a cabo en una atmósfera de nitrógeno.

(Ejemplo 5 y ejemplo comparativo 3)

Una porción de 10 gramos de los cristales de coenzima Q<sub>10</sub> reducida (que contenían el 1,0 % de hiposulfito de sodio e impurezas derivadas de hiposulfito de sodio tal como se expresan en su totalidad en términos de hiposulfito de sodio) tal como se obtuvieron en el ejemplo de producción 2 se purificó mediante 1 hora de agitación de la misma manera que en el ejemplo 1. La cantidad total de hiposulfito de sodio e impurezas derivadas de hiposulfito de sodio que quedaba en el cristal así obtenido y el porcentaje de recuperación de coenzima Q<sub>10</sub> reducida se muestran en la tabla 3.

Como ejemplo comparativo 3, se muestra también el resultado obtenido cuando se añaden 190 g de agua en lugar de 190 g de etanol en el ejemplo 5 anterior. En el ejemplo comparativo 3, las propiedades del líquido fueron muy malas, por ejemplo se adhirieron cristales a la superficie de la pared, y la operación de descarga fue muy difícil de llevar a cabo.

Tabla 3

	Contenido de etanol (%)	La cantidad total de hiposulfito de sodio e impurezas derivadas de hiposulfito de sodio que quedan en la coenzima Q <sub>10</sub> reducida (%)	Porcentaje de recuperación de coenzima Q <sub>10</sub> reducida (%)
Ejemplo 5	30	0,08	99
Ejemplo comp. 3	0	0,18	97

(Ejemplo 6 y ejemplo comparativo 4)

Una porción de 10 gramos de los cristales de coenzima Q<sub>10</sub> reducida (que contenían el 1,0 % de hiposulfito de sodio e impurezas derivadas de hiposulfito de sodio tal como se expresan en su totalidad en términos de hiposulfito de sodio) tal como se obtuvieron en el ejemplo de producción 2 se agitaron en una disolución de etanol acuosa al 30 % (en peso) a 60 °C durante 1 hora. Después de eso, se eliminó la fase acuosa a la misma temperatura para dar aceite de coenzima Q<sub>10</sub> reducida. Este aceite se hizo gotear sobre una placa (40 °C) con los propios cristales de coenzima Q<sub>10</sub> reducida dispersos sobre la misma para dar un sólido semiesférico. La cantidad total de hiposulfito de sodio e impurezas derivadas de hiposulfito de sodio que quedaban en el sólido así obtenido y el porcentaje de recuperación de coenzima Q<sub>10</sub> reducida se muestran en la tabla 4.

Como ejemplo comparativo 4, se muestra también el resultado obtenido cuando se añaden 190 g de agua en lugar de 190 g de etanol en el ejemplo 5 anterior. En el ejemplo comparativo 4, el aceite de coenzima Q<sub>10</sub> reducida no se dispersaba uniformemente, y las propiedades del líquido fueron por tanto muy malas.

Tabla 4

	Contenido de etanol (%)	La cantidad total de hiposulfito de sodio e impurezas derivadas de hiposulfito de sodio que quedan en la coenzima Q <sub>10</sub> reducida (%)	Porcentaje de recuperación de coenzima Q <sub>10</sub> reducida (%)
Ejemplo 6	30	0,15	99

Ejemplo comp. 4	0	0,35	97
-----------------	---	------	----

(Ejemplo de referencia 1)

5 Se disolvieron porciones de un gramo de coenzima Q<sub>10</sub> reducida (razón en peso de coenzima Q<sub>10</sub> reducida/coenzima Q<sub>10</sub> oxidada 99,6/0,4) respectivamente en 20 g de cada uno de los diversos disolventes especificados en la tabla 5 a 25 °C. Después de 24 horas de agitación al aire a 25 °C, se determinó la razón en peso de coenzima Q<sub>10</sub> reducida/coenzima Q<sub>10</sub> oxidada en cada disolución. Los resultados así obtenidos se muestran en la tabla 5.

10 Tabla 5

	R
Heptano	99,1/0,9
Hexano	98,7/1,3
Tolueno	98,8/1,2
Cloroformo	98,9/1,1
Acetato de etilo	98,9/1,1
Metil terc-butil éter	98,6/1,4
Tetrahidrofurano	98,5/1,5

R: razón en peso de coenzima Q<sub>10</sub> reducida/coenzima Q<sub>10</sub> oxidada

15 (Ejemplo de referencia 2)

20 Se disolvieron porciones de un gramo de coenzima Q<sub>10</sub> reducida (razón en peso de coenzima Q<sub>10</sub> reducida/coenzima Q<sub>10</sub> oxidada 99,6/0,4) respectivamente en 100 g de cada uno de los diversos disolventes especificados en la tabla 5 a 35 °C. Después de 24 horas de agitación al aire a 35 °C, se determinó la razón en peso de coenzima Q<sub>10</sub> reducida/coenzima Q<sub>10</sub> oxidada en cada disolución. Los resultados así obtenidos se muestran en la tabla 6.

Tabla 6

Disolvente	R
Heptano	96,7/3,3
Acetato de etilo	96,4/3,6
Acetonitrilo	96,0/4,0

25 R: razón en peso de coenzima Q<sub>10</sub> reducida/coenzima Q<sub>10</sub> oxidada

**Aplicabilidad industrial**

30 La invención, que tiene la constitución descrita anteriormente en el presente documento, hace posible purificar de manera conveniente y eficaz coenzima Q<sub>10</sub> reducida mediante un método con buena capacidad operativa. El método de la presente invención es adecuado para una producción a escala industrial, y de ese modo puede obtenerse coenzima Q<sub>10</sub> reducida de alta calidad.

## REIVINDICACIONES

1. Método de purificación de coenzima Q<sub>10</sub> reducida que puede obtenerse por reducción de coenzima Q<sub>10</sub> oxidada,  
5 en el que se eliminan impurezas solubles en agua de la coenzima Q<sub>10</sub> reducida,  
en el que el lavado de los cristales y/o el aceite de la coenzima Q<sub>10</sub> reducida comprende poner en contacto  
10 cristales y/o aceite de la coenzima Q<sub>10</sub> reducida con un disolvente orgánico soluble en agua o un disolvente mixto compuesto de un disolvente orgánico soluble en agua y agua en un recipiente y en el que el lavado de los cristales y/o el aceite de la coenzima Q<sub>10</sub> reducida se lleva a cabo en un estado de dispersión de los cristales y/o el aceite de la coenzima Q<sub>10</sub> reducida en el disolvente orgánico soluble en agua o el disolvente mixto compuesto del disolvente orgánico soluble en agua y agua y  
15 en el que los cristales y/o el aceite de la coenzima Q<sub>10</sub> reducida se selecciona(n) del grupo que consiste en: cristales obtenibles mediante cristalización de o concentración hasta sequedad de una disolución que contiene coenzima Q<sub>10</sub> reducida; un sólido que resulta de la solidificación de aceite de coenzima Q<sub>10</sub> reducida; un aceite que resulta de la fusión de cristales de coenzima Q<sub>10</sub> reducida; y un aceite obtenible concentrando una disolución que contiene coenzima Q<sub>10</sub> reducida a una temperatura no inferior a la temperatura de fusión.  
20
2. Método de purificación de coenzima Q<sub>10</sub> reducida según la reivindicación 1,  
25 en el que la dispersión se provoca en un estado de flujo forzado.
3. Método de purificación de coenzima Q<sub>10</sub> reducida según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2,  
30 en el que el disolvente orgánico soluble en agua comprende al menos una especie seleccionada de entre alcoholes, cetonas, éteres y nitrilos.
4. Método de purificación de coenzima Q<sub>10</sub> reducida según la reivindicación 3,  
en el que el disolvente orgánico soluble en agua es etanol.
- 35 5. Método de purificación de coenzima Q<sub>10</sub> reducida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4,  
en el que el lavado se lleva a cabo con un disolvente mixto compuesto de un disolvente orgánico y agua.
- 40 6. Método de purificación de coenzima Q<sub>10</sub> reducida según la reivindicación 5,  
en el que el lavado se lleva a cabo con un disolvente mixto que tiene un contenido de disolvente orgánico soluble en agua de no menos del 5 % p/p.
- 45 7. Método de purificación de coenzima Q<sub>10</sub> reducida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6,  
en el que la impureza soluble en agua es un agente reductor usado para convertir coenzima Q<sub>10</sub> oxidada en coenzima Q<sub>10</sub> reducida y/o una impureza derivada de un agente reductor.
- 50 8. Método de purificación de coenzima Q<sub>10</sub> reducida según la reivindicación 7,  
en el que el agente reductor y/o la impureza derivada de un agente reductor son/es ácido hiposulfuroso o una sal del mismo y/o una impureza derivada de ácido hiposulfuroso o una sal del mismo.
- 55 9. Método de purificación de coenzima Q<sub>10</sub> reducida según la reivindicación 7,  
en el que el agente reductor y/o la impureza derivada de un agente reductor son/es ácido ascórbico o un compuesto relacionado del mismo y/o una impureza derivada de ácido ascórbico o un compuesto relacionado del mismo.
- 60 10. Método de purificación de coenzima Q<sub>10</sub> reducida según la reivindicación 9,  
en el que la impureza derivada de ácido ascórbico o un compuesto relacionado del mismo es ácido oxálico.
- 65 11. Método de purificación de coenzima Q<sub>10</sub> reducida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10,  
en el que la concentración de la coenzima Q<sub>10</sub> reducida durante el lavado no es mayor del 30 % p/p tal

como se expresa en términos de peso de coenzima Q<sub>10</sub> reducida en relación con el peso del disolvente en el momento de la finalización del lavado.

- 5
12. Método de purificación de coenzima Q<sub>10</sub> reducida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que se produce coenzima Q<sub>10</sub> reducida como una forma de cristales.
- 10
13. Método de purificación de coenzima Q<sub>10</sub> reducida según la reivindicación 12, en el que la temperatura de lavado no es mayor de 50 °C.
- 15
14. Método de purificación de coenzima Q<sub>10</sub> reducida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que se produce coenzima Q<sub>10</sub> reducida como una forma de aceite y la temperatura de lavado no es menor que la temperatura de fusión de la coenzima Q<sub>10</sub> reducida.
- 20
15. Método de purificación de coenzima Q<sub>10</sub> reducida según la reivindicación 14, en el que la temperatura de lavado es menor de 40 °C.
- 25
16. Método de purificación de coenzima Q<sub>10</sub> reducida según la reivindicación 14 ó 15, en el que se recuperan cristales de coenzima Q<sub>10</sub> reducida enfriando la disolución obtenible después de la eliminación de impurezas del aceite de coenzima Q<sub>10</sub> reducida.
- 30
17. Método de purificación de coenzima Q<sub>10</sub> reducida según la reivindicación 14 ó 15, en el que se recuperan cristales de coenzima Q<sub>10</sub> reducida poniendo en contacto cristales semilla con el aceite de coenzima Q<sub>10</sub> reducida obtenible después de la eliminación de impurezas de dicho aceite.
18. Método de purificación de coenzima Q<sub>10</sub> reducida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 en el que se purifica coenzima Q<sub>10</sub> reducida en una atmósfera desoxigenada.