



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2014-0061350  
(43) 공개일자 2014년05월21일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C12N 9/00 (2006.01) A23L 1/30 (2006.01)  
A23K 1/16 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2014-7001594
- (22) 출원일자(국제) 2012년06월21일  
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2014년01월21일
- (86) 국제출원번호 PCT/JP2012/065869
- (87) 국제공개번호 WO 2012/176842  
국제공개일자 2012년12월27일
- (30) 우선권주장  
JP-P-2011-141028 2011년06월24일 일본(JP)

- (71) 출원인  
가부시킴가이사 가네카  
일본국 오사카후 오사카시 기타쿠 나카노시마 2초  
메 3반 18고
- (72) 발명자  
가와치 히데오  
일본 6768688 효고켄 다카사고시 다카사고쵸 미야  
마에쵸 1-8 가부시킴가이사 가네카 내  
기타무라 시로  
일본 6768688 효고켄 다카사고시 다카사고쵸 미야  
마에쵸 1-8 가부시킴가이사 가네카 내  
우에다 야스요시  
일본 6768688 효고켄 다카사고시 다카사고쵸 미야  
마에쵸 1-8 가부시킴가이사 가네카 내
- (74) 대리인  
장수길, 박보현

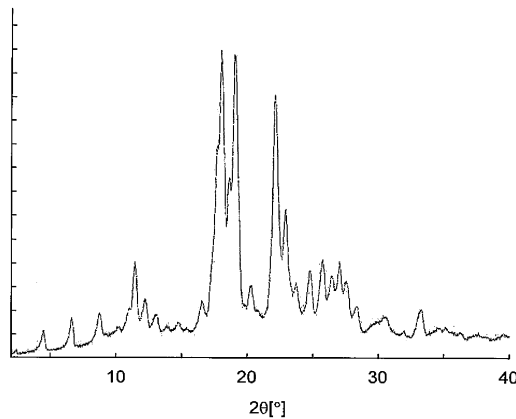
전체 청구항 수 : 총 13 항

(54) 발명의 명칭 **안정성이 우수한 환원형 보효소 Q10 결정**

**(57) 요약**

환원형 보효소 Q10에 관해서는 결정 다형이 존재한다는 보고는 없고, 종래 얻어지는 결정형이 유일한 것이라고 생각되었다. 본 발명은, 시차 주사 열량 측정(DSC)에 의해, 5°C/분의 속도로 승온한 경우에 있어서, 54±2°C에서 용해를 나타내는 흡열 피크를 갖는 환원형 보효소 Q10의 결정, 및/또는 분말 엑스선(Cu-Kα) 회절에 있어서, 회절각(2θ±0.2°) 11.5°, 18.2°, 19.3°, 22.3°, 23.0° 및 33.3°에서 특징적인 피크를 나타내는 환원형 보효소 Q10 결정에 관한 것이다. 상기 결정형은 종래 공지된 환원형 보효소 Q10 결정보다 용점이 높고, 용매에 대한 용해도가 낮고, 안정성이 우수한 신규한 환원형 보효소 Q10의 결정이다.

**대표도 - 도1**



## 특허청구의 범위

### 청구항 1

시차 주사 열량 측정(DSC)에 의해, 5°C/분의 속도로 승온한 경우에 있어서, 54±2°C에서 흡열 피크를 갖는, 환원형 보효소 Q10 결정.

### 청구항 2

분말 엑스선(Cu-Kα) 회절에 있어서, 회절각(2θ±0.2°) 11.5°, 18.2°, 19.3°, 22.3°, 23.0° 및 33.3°에서 특징적인 피크를 나타내는, 환원형 보효소 Q10 결정.

### 청구항 3

제2항에 있어서, 도 1에 도시한 분말 엑스선(Cu-Kα) 회절 패턴을 나타내는 것을 특징으로 하는, 환원형 보효소 Q10 결정.

### 청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 정제법(KBr법)에 의한 적외 분광 분석에 있어서, 862±1cm<sup>-1</sup> 및 881±1cm<sup>-1</sup>에서 특징적인 흡수 피크를 나타내는 것을 특징으로 하는, 환원형 보효소 Q10 결정.

### 청구항 5

제4항에 있어서, 도 2에 도시한 KBr법에 의한 적외 분광 스펙트럼을 나타내는 것을 특징으로 하는, 환원형 보효소 Q10 결정.

### 청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 기재된 환원형 보효소 Q10 결정을 함유하는, 환원형 보효소 Q10 결정성 고체.

### 청구항 7

환원형 보효소 Q10을, 지방족 탄화수소를 용매로서 냉각 정석(晶析)한 후에, 그 후 상기 용매 중에서 석출된 결정을 25°C 이상에서 24시간 이상 유지하는 것을 특징으로 하는, 환원형 보효소 Q10 결정 또는 환원형 보효소 Q10 결정성 고체의 제조법.

### 청구항 8

제7항에 있어서, 지방족 탄화수소가, 헥산, 헵탄 및 옥탄으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1종인 것을 특징으로 하는 제조법.

### 청구항 9

환원형 보효소 Q10을 결정화시킬 때, 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 기재된 환원형 보효소 Q10 결정을 종정(種晶)으로서 첨가하는 것을 특징으로 하는, 환원형 보효소 Q10 결정 또는 환원형 보효소 Q10 결정성 고체의 제조법.

### 청구항 10

식품, 영양 기능 식품, 특정 보건용 식품, 영양 보조제, 영양제, 동물약, 음료, 사료, 화장품, 의약품, 치료약, 예방약 또는 애완 동물 사료에 사용되는, 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 기재된 환원형 보효소 Q10 결정의 용도.

### 청구항 11

부형제, 붕해제, 활택제, 결합제, 산화 방지제, 착색제, 응집 방지제, 흡수 촉진제, 용해 보조제, 안정화제, 점

도 조정제, 유지, 계면 활성제 및 환원형 보효소 Q10 이외의 활성 성분으로 이루어지는 균으로부터 선택되는 적어도 1개와, 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 기재된 환원형 보효소 Q10 결정을 함유하는 조성물.

**청구항 12**

식품, 영양 기능 식품, 특정 보건용 식품, 영양 보조제, 영양제, 동물약, 음료, 사료, 화장품, 의약품, 치료약, 예방약 또는 애완 동물 사료에 사용되는, 제6항에 기재된 환원형 보효소 Q10 결정성 고체의 용도.

**청구항 13**

부형제, 붕해제, 활택제, 결합제, 산화 방지제, 착색제, 응집 방지제, 흡수 촉진제, 용해 보조제, 안정화제, 점도 조정제, 유지, 계면 활성제 및 환원형 보효소 Q10 이외의 활성 성분으로 이루어지는 균으로부터 선택되는 적어도 1개와, 제6항에 기재된 환원형 보효소 Q10 결정성 고체를 함유하는 조성물.

**명세서**

**기술분야**

[0001] 본 발명은, 안정성이 우수한 환원형 보효소 Q10 결정, 상기 결정을 함유하는 환원형 보효소 Q10 결정성 고체, 및 그들의 제조 방법, 그들의 사용 및 그들을 함유하는 조성물에 관한 것이다. 환원형 보효소 Q10은 산화형 보효소 Q10에 비하여 높은 경구 흡수성을 나타내고, 우수한 식품, 영양 기능 식품, 특정 보건용 식품, 영양 보조제, 영양제, 동물약, 음료, 사료, 화장품, 의약품, 치료약, 예방약 또는 애완 동물 사료 등으로서 유용한 화합물이다.

**배경기술**

[0002] 보효소 Q는 세균부터 포유 동물까지 널리 생체에 분포하는 필수 성분이며, 생체 내의 세포 중에 있어서의 미토콘드리아의 전자 전달계 구성 성분으로서 알려져 있다. 보효소 Q는 미토콘드리아 내에서 산화와 환원을 반복함으로써 전자 전달계에 있어서의 전달 성분으로서의 기능을 하고 있는 것 이외에, 환원형 보효소 Q는 항산화 작용을 갖는 것이 알려져 있다. 인간에는 측쇄가 이소프레노이드의 반복 구조를 10개 갖는 보효소 Q10이 주성분이며, 생체 내에서는 통상 40 내지 90% 정도가 환원형으로서 존재하고 있다. 보효소 Q의 생리적 작용으로서 미토콘드리아 부활 작용에 의한 에너지 생산의 활성화, 심기능의 활성화, 세포막의 안정화 효과 및 항산화 작용에 의한 세포의 보호 효과 등이 예시되고 있다.

[0003] 현재 제조·판매되고 있는 보효소 Q10의 대부분은 산화형 보효소 Q10이지만, 최근에는 산화형 보효소 Q10에 비하여 높은 경구 흡수성을 나타내는 환원형 보효소 Q10도 시장에 등장하여, 사용되고 있다.

[0004] 환원형 보효소 Q10을 얻는 일반적인 방법은 특허문헌 1에 개시되어 있다. 또한, 환원형 보효소 Q10을 결정으로서 얻는 방법에 대해서도, 몇개의 방법이 알려져 있다. 예를 들어, 특허문헌 2에서는, 환원형 보효소 Q10을, 알코올 용액 및/또는 케톤 용액 중에 있어서 정출시켜, 결정을 제조하고 있다. 특허문헌 3에서는, 환원형 보효소 Q10의 고농도 액상을 빙용매 중에 첨가함으로써 결정화를 행하고 있다.

[0005] 또한, 특허문헌 4에는, 환원형 보효소 Q10을 유지에 용해시킨 후, 냉각함으로써, 통상의 환원형 보효소 Q10 결정과는 엑스선 회절 패턴을 다르게 하여, 안정성이 우수한 결정을 취득할 수 있는 것이 개시되어 있다.

[0006] 환원형 보효소 Q10은, 통상 분자 산소 존재 하에서 용이하게 산화되어, 산화형 보효소 Q10이 되는 성질을 갖는 것이 알려져 있다. 이에 반하여, 환원형 보효소 Q10을 안정화시키는 방법으로서, 예를 들어 특허문헌 5에서는 환원형 보효소 Q10을 아스코르브산류 또는 시트르산류와 접촉·공존시키는 방법이 개시되어 있다. 또한, 종래 환원형 보효소 Q10의 결정은, 매우 대전하기 쉽다는 성질을 갖고 있다.

[0007] 그런데, 일반적으로, 유기 화합물 또는 무기 화합물을 막론하고, 많은 화합물에 있어서 결정 구조를 달리하는 복수의 결정형이 존재하는 것이 보고되고 있으며, 이것을 결정 다형이라고 한다. 결정 다형에 있어서 존재하는 복수의 결정형은, 엑스선 회절이나 적외 분광 분석 등의 분석에 있어서 각각 상이한 패턴을 나타낼 뿐만 아니라, 용점이나 용해도 등의 물성도 각각 상이하다. 일반적으로, 정해진 조건에 있어서 에너지적으로 안정된 결정형일수록 용점은 높고, 용해도는 낮아지는 경향을 나타내며, 통상 가장 용점이 높고, 용해도가 낮은 결정형이 안정형이라고 불린다. 안정형 이외의 결정형인 경우, 예를 들어 정석(晶析)이나 건조 또는 분쇄 등의 조작 중에 안정형에 대한 전이가 일어날 가능성이 있다. 이것은 물질이 에너지적으로 안정된 상태로 변화하고자 하

는 매우 자연스러운 현상이지만, 그 때문에 얻어지는 결정의 물성이 변화되어 버리기 때문에, 결정이나 상기 결정을 유효 성분으로 하는 제제에 품질상의 문제가 발생할 가능성이 있다. 안정형의 결정에서는 그러한 전이가 일어나지 않을 뿐만 아니라, 상술한 바와 같이 용점이 높기 때문에, 결정을 건조시킬 때에 보다 높은 온도에서 건조하는 것이 가능하게 되고, 또한, 용해도가 낮기 때문에, 정석 시에는 보다 많은 결정을 취득할 수 있는 등, 제조 시의 효율이 높아진다는 이점이 있다. 그러한 이유로부터, 결정 다형이 존재하는 화합물을 특히 의약품 용도 등에서 이용하는 경우에는, 안정형 등의 최적의 결정형을 선택하는 것이 중요하게 되어 있다.

[0008] 또한, 결정형이 상이함으로써, 대전성이 상이한 것도 보고되어 있다. 결정이 대전성을 갖고 있으면, 제조 시에는 기기에 부착되거나 하여 제조 시의 효율이 나빠질 뿐만 아니라, 분진 폭발이나 설비·작업자의 오염 등 안전상의 문제도 발생한다. 결정 다형을 갖는 화합물의 경우, 최적의 결정 다형의 선택은, 상기 문제에 대한 유효한 대처법의 하나가 될 수 있다. 예를 들어 특허문헌 6에서는, 1,2-디히드로피리딘 화합물의 새로운 결정형(IV형)이 다른 결정형에 비교하여 낮은 대전성을 갖는 것이 보고되어 있다.

### 선행기술문헌

#### 특허문헌

- [0009] (특허문헌 0001) 일본 특허 공개(평)10-109933호 공보
- (특허문헌 0002) 일본 특허 공개 제2003-006409호 공보
- (특허문헌 0003) 일본 특허 공개 제2003-089669호 공보
- (특허문헌 0004) W02005/033054호 공보
- (특허문헌 0005) W02003/032967호 공보
- (특허문헌 0006) W02007/072868호 공보

### 발명의 내용

#### 해결하려는 과제

[0010] 상술한 바와 같이, 많은 화합물에는 결정 다형이 존재하는 것을 알고는 있지만, 환원형 보효소 Q10에 관해서는, 결정 다형의 존재가 명확하게 확인되었다는 보고는 없고, 종래 얻어지는 결정형이 유일한 것으로 생각되어지고 있다. 따라서, 물성의 향상에는 병용 성분과의 조합이나 제제화의 방법을 고안하는 것이 연구되고 있었다.

#### 과제의 해결 수단

- [0011] 본 발명자들은, 상기를 감안하여 예의 검토한 결과, 종래 공지된 환원형 보효소 Q10 결정과는 결정 구조가 상이한 새로운 결정형이 존재하는 것, 즉 환원형 보효소 Q10에 결정 다형이 존재하는 것을 처음으로 발견하고, 나아가 이 새로운 결정형은, 종래 공지된 결정에 비하여 보다 안정된 결정형인 것을 확인하여, 본 발명을 완성하기에 이르렀다.
- [0012] 즉, 본 발명은, 시차 주사 열량 측정(DSC)에 의해, 5°C/분의 속도로 승온한 경우에 있어서, 54±2°C에서 흡열 피크를 갖는 환원형 보효소 Q10 결정에 관한 것이다.
- [0013] 또한, 본 발명은, 분말 엑스선(Cu-Kα) 회절에 있어서, 회절각(2θ±0.2°) 11.5°, 18.2°, 19.3°, 22.3°, 23.0° 및 33.3°에서 특징적인 피크를 나타내는 환원형 보효소 Q10의 결정에 관한 것이다.
- [0014] 또한, 본 발명은, 정제법(KBr법)에 의한 적외 분광 분석에 있어서, 862±1cm<sup>-1</sup> 및 881±1cm<sup>-1</sup>에서 특징적인 흡수 피크를 나타내는 환원형 보효소 Q10의 결정에 관한 것이다.
- [0015] 또한 본 발명은, 상기 환원형 보효소 Q10 결정을 함유하는 환원형 보효소 Q10 결정성 고체와, 그들의 제조법에도 관한 것이다.
- [0016] 또한 본 발명은, 상기 환원형 보효소 Q10 결정의 용도, 및 환원형 보효소 Q10 결정 및 환원형 보효소 Q10 결정성 고체를 함유하는 조성물에도 관한 것이다.

[0017] 본 명세서에서는 본원의 우선권의 기초인 일본 특허 출원 제2011-141028호의 명세서 및/또는 도면에 기재되는 내용을 포함한다.

**발명의 효과**

[0018] 본 발명에서 처음으로 찾아낸 환원형 보효소 Q10의 결정형은, 종래 공지된 환원형 보효소 Q10 결정보다 매우 안정되고, 그 밖의 물리 특성도 우수하기 때문에, 매우 산화되기 쉬워 사용에 제한이 있던 환원형 보효소 Q10의 종래의 결점이 해소될 뿐만 아니라, 환원형 보효소 Q10의 새로운 용도 및 이용 방법도 제공할 수 있다. 또한, 본 발명의 환원형 보효소 Q10 결정 및 그것을 함유하는 결정성 고체는, 안정형으로 우수한 물성을 갖고 있을 뿐만 아니라, 제조 효율도 높다는 점에서도 우수하다.

**도면의 간단한 설명**

[0019] 도 1은 본 발명에 관한 실시예 1의 환원형 보효소 Q10 결정의 분말 엑스선 회절 도면이다.  
 도 2는 본 발명에 관한 실시예 1의 환원형 보효소 Q10 결정의 적외 분광 스펙트럼 도면이다.  
 도 3은 종래 공지의 비교예 1의 환원형 보효소 Q10 결정의 분말 엑스선 회절 도면이다.  
 도 4는 종래 공지의 비교예 1의 환원형 보효소 Q10 결정의 적외 분광 스펙트럼 도면이다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0020] 이하, 본 발명을 상세하게 설명한다. 또한, 본 명세서에 있어서의 「환원형 보효소 Q10」이란, 환원형 보효소 Q10을 주성분으로 하는 한, 그 일부에 산화형 보효소 Q10을 포함하고 있을 수도 있다. 또한, 여기에서 주성분이란, 예를 들어 60중량% 이상, 통상 70중량% 이상, 바람직하게는 80중량% 이상, 보다 바람직하게는 90중량% 이상, 더욱 바람직하게는 95중량% 이상, 특히 바람직하게는 98중량% 이상 포함되어 있는 것을 의미한다.

[0021] 본 발명의 환원형 보효소 Q10 결정은, 이하에 설명하는 바와 같이, 그 물성 및 결정 구조가 종래 공지의 환원형 보효소 Q10 결정과는 명백하게 상이한, 신규한 결정형을 함유하는 환원형 보효소 Q10 결정이다.

[0022] 본 발명의 환원형 보효소 Q10 결정은, 시차 주사 열량 측정(DSC)에 의해, 승온 속도 5℃/분에서 측정을 행한 경우, 54±2℃에서 결정의 용해를 나타내는 흡열 피크를 갖는다. 이 값은, 종래 공지의 환원형 보효소 Q10의 결정이 나타내는 동일한 조건(승온 속도 5℃/분)에서의 흡열 피크의 온도(50±1℃)보다 명백하게 높다. 또한, 승온 속도 1℃/분에서 마찬가지로 측정을 행한 경우, 본 발명의 환원형 보효소 Q10 결정의 흡열 온도의 피크는 52±2℃가 된다. 또한, 종래 공지의 환원형 보효소 Q10 결정은 동일한 조건(승온 속도 1℃/분)에서 48±1℃에서 흡열 피크를 나타낸다.

[0023] 또한 본 발명의 환원형 보효소 Q10 결정은, 온도 25℃에서의 n-헥산에 대한 용해도가 높더라도 15중량% 이하, 바람직하게는 12중량% 이하, 보다 바람직하게는 10중량% 이하라는 물성을 나타낸다. 이것은 종래 공지의 환원형 보효소 Q10 결정이 나타내는 용해도(30중량% 이상)보다 명백하게 낮다. 또한, 헥산 이외의 용매에 대한 용해도에 대해서도, 마찬가지로의 경향이 보이고, 예를 들어 본 발명의 환원형 보효소 Q10 결정의 온도 30℃에서의 에탄올에 대한 용해도는 높더라도 4중량% 미만, 바람직하게는 3.5중량% 이하, 보다 바람직하게는 3중량% 이하이다. 이것은 종래 공지의 환원형 보효소 Q10 결정이 나타내는 용해도(4중량% 이상)와 비교하여 낮다.

[0024] 이와 같이, 본 발명의 환원형 보효소 Q10 결정은, 종래 공지의 환원형 보효소 Q10 결정보다 용점이 높고 또한 용해도가 낮다는 성상을 나타내고 있는 점에서, 종래 공지의 환원형 보효소 Q10 결정과는 결정 구조가 상이한 결정 다형, 즉 신규한 환원형 보효소 Q10 결정 다형(또는 상기 결정 다형을 함유하는 결정)일 뿐만 아니라, 안정형의 결정이라고 할 수 있다. 안정형의 본 발명의 환원형 보효소 Q10 결정은, 열에 대하여 안정되고, 또한 용해도가 낮은 점에서 정석 시의 수율 향상도 기대할 수 있다.

[0025] 또한, 본 발명의 환원형 보효소 Q10 결정은, 하기 분말 엑스선 회절 패턴 및/또는 IR 흡수 패턴으로도 특징지어진다.

[0026] 구체적으로는, 본 발명의 환원형 보효소 Q10 결정은, Cu-Kα 선을 엑스선원에 사용한 분말 엑스선 회절(XRD)에 있어서, 회절각(2θ±0.2°) 11.5°, 18.2°, 19.3°, 22.3°, 23.0° 및 33.3°에서 특징적인 피크를 나타낸다. 특히, 18.2°, 19.3° 및 22.3°에서 특징적인 강한 회절 피크를 나타내고, 나아가 18.2°와 22.3°의 강한 회절 피크가 특징적이다. 또한, 분말 엑스선 회절 피크의 강도는 결정의 배향의 영향을 받아 변화하는 것이



알려져 있고, 측정에 따라서는 특징적인 피크의 강도가 일부 또는 전부 충분하지 않은 경우가 있지만, 이것은 XRD 분석에 있어서 자주 보이는 현상이며, 본 발명의 범주이다. 본 발명의 환원형 보효소 Q10 결정의 분말 엑스선 회절 측정 결과의 예를 도 1에 도시한다. 도 1에 도시한 XRD 회절 패턴은, 상기한 특징적인 피크가 관측되는 점에서 종래 공지의 결정의 회절 패턴(특허문헌 4 등)과는 완전히 상이하고, 도 1에 도시하는 본 발명의 환원형 보효소 Q10 결정이, 신규한 환원형 보효소 Q10의 결정 다형인 것은 명확하다.

[0027] 또는, 본 발명의 환원형 보효소 Q10 결정은, 정제법(KBr법)에 의한 적외 분광(IR) 분석에 있어서,  $862\pm 1\text{cm}^{-1}$ 과  $881\pm 1\text{cm}^{-1}$  부근에서 특징적인 흡수 피크를 나타낸다. 상기한  $862\pm 1\text{cm}^{-1}$  및  $881\pm 1\text{cm}^{-1}$  부근의 피크는, 동일 정도의 강도인 2개의 피크로 이루어지는 특징적인 흡수 피크이다. 종래 공지의 환원형 보효소 Q10 결정은 이 위치에 2개의 피크의 흡수 피크를 갖지 않는 점에서, 본 발명의 환원형 보효소 Q10 결정이 종래 공지의 결정형과 상이한 신규한 환원형 보효소 Q10 결정 다형을 갖고 있는 것은 명확하게 나타난다. 본 발명의 환원형 보효소 Q10 결정의 적외 분광 분석 측정 결과의 예를 도 2에 도시한다.

[0028] 본 발명의 환원형 보효소 Q10 결정에 있어서는, 상기 DSC 흡열 피크, XRD 회절 패턴 및/또는 IR 흡수 패턴을 갖는 신규한 환원형 보효소 Q10 결정 다형을 함유하는 것이면, 종래 공지의 환원형 보효소 Q10 결정이 공존하고 있을 수도 있다. 또한, 본 발명의 환원형 보효소 Q10 결정을 함유하는 결정성 고체이면, 그 밖의 환원형 보효소 Q10의 고체상 형태가 공존하는지의 여부와 관계없이, 본 발명의 범위 내이다. 또한, 본 발명의 환원형 보효소 Q10 결정 중에 포함되는 신규한 환원형 보효소 Q10 결정 다형은, 종래 공지의 결정형에 비하여 안정형인 점에서, 본 발명의 환원형 보효소 Q10 결정 및 결정성 고체 중에 상기 신규한 환원형 보효소 Q10 결정 다형이 소량이라도 존재하면, 시간 경과에 따라, 모두 신규한 환원형 보효소 Q10 결정 다형으로 전이하는 일도 있을 수 있다.

[0029] 그러한 관점에서, 본 발명의 환원형 보효소 Q10 결정 및 결정성 고체에 있어서의, 상기 신규한 환원형 보효소 Q10 결정 다형의 함유량은 특별히 한정되지 않지만, 예를 들어 0.1중량% 이상, 통상 1중량% 이상, 바람직하게는 10중량% 이상, 보다 바람직하게는 20중량% 이상, 더욱 바람직하게는 30중량% 이상, 특히 바람직하게는 50중량% 이상, 특히 70중량% 이상, 그 중에서도 85중량% 이상이다. 신규한 환원형 보효소 Q10 결정 다형의 함유량의 하한값이 상기한 값인 경우, 각각의 하한값에 대응하는 상한값은, 말할 필요도 없이 100중량%이다. 본 발명의 환원형 보효소 Q10 결정 및 결정성 고체 중에 있어서, 신규한 환원형 보효소 Q10 결정 다형과 종래 공지의 결정형이 혼합 상태에 있는지의 여부나 그들의 비율에 대해서는, 예를 들어 DSC를 사용하여, 승온 속도  $1\text{C}/\text{분}$  및 샘플량  $5\pm 2\text{mg}$ 에서 측정을 행함으로써 알 수 있다. 이 조건에서는, 종래 공지의 환원형 보효소 Q10 결정과 신규한 환원형 보효소 Q10 결정 다형의 용해를 나타내는 각각의 흡열 피크가 명확하게 분리되어, 그들 피크의 크기는 혼합 비율과 상관하기 때문에, 본 발명의 환원형 보효소 Q10 결정이나 결정성 고체에 종래 공지의 환원형 보효소 Q10 결정이 혼합되어 있는 경우에도, 신규한 환원형 보효소 Q10 결정 다형의 존재나 그의 함유량을 명확하게 측정할 수 있다.

[0030] 또한, 본 발명의 환원형 보효소 Q10 결정은, 산소에 대하여 우수한 안정성을 나타낸다. 종래 환원형 보효소 Q10은 공기 중의 산소 분자에 의해 용이하게 산화되는 것이 알려져 있지만, 후술하는 실시예에서 기재한 바와 같이, 본 발명에서 발견된 신규 환원형 보효소 Q10 결정 다형 및 그것을 주성분으로 하는 환원형 보효소 Q10 결정은, 공기 중에 있어서 전혀 산소에 대한 방호책을 채용하지 않는 상태에서, 매우 높은 안정성을 나타낸다. 이 현상은, 종래 공지의 환원형 보효소 Q10 결정 및 상기 결정을 함유하는 조성물의 성질로부터는 예측도 할 수 없는 것이다. 또한, 본 발명의 환원형 보효소 Q10 결정 다형의 높은 산화 안정성은, 종래 공지의 환원형 보효소 Q10 결정 및 기타 비결정 성분 공존 하에 있어서도 발휘되며, 본 발명의 환원형 보효소 Q10 결정성 고체에 대해서도, 종래의 지식으로부터는 생각할 수 없을 만큼의 산화 안정성을 나타낸다. 본 발명의 환원형 보효소 Q10 결정 및 결정성 고체의 산화 안정성은, 결정 중 또는 결정성 고체 중의 신규한 환원형 보효소 Q10 결정 다형의 함유량이나, 보존 조건에 따라 일률적으로 말할 수 없지만, 예를 들어  $25\text{C}$ , 공기 중, 차광 조건 하에 소정 기간 보존 후의 환원형 보효소 Q10의 유지율(%)로서, 보통 약 60% 이상, 바람직하게는 약 80% 이상, 더욱 바람직하게는 약 85% 이상, 특히 바람직하게는 90% 이상이다. 또한, 여기에서 말하는 유지율이란, 소정 기간 보존 후의 환원형 보효소 Q10의 절대량(또는 결정성 고체 중의 농도)/보존 전의 환원형 보효소 Q10의 조성물 중의 절대량(또는 결정성 고체 중의 농도)의 비로서 구해지는 것이다. 또한 소정 기간과는 특별히 한정되지 않지만, 예를 들어 1주일, 바람직하게는 2주일, 보다 바람직하게는 4주일이다.

[0031] 이어서, 본 발명의 환원형 보효소 Q10 결정 및 결정성 고체의 제조 방법에 대하여 설명한다.

[0032] 본 발명의 환원형 보효소 Q10 결정 및 그것을 함유하는 본 발명의 환원형 보효소 Q10 결정성 고체는, 특정 조건

에서 냉각 정석과 그 후의 처리를 행함으로써 제조할 수 있다. 예를 들어, 환원형 보효소 Q10을 지방족 탄화수소의 용매 중에서, 일정 온도, 바람직하게는 25℃ 이상, 보다 바람직하게는 25 내지 70℃, 또한 바람직하게는 25 내지 60℃의 범위에서 냉각 정석을 행하여 환원형 보효소 Q10의 결정 또는 결정성 고체를 석출시킨 후에, 일정 온도에서 일정 시간 이상, 바람직하게는 25℃ 이상에서 24시간 이상, 보다 바람직하게는 25 내지 70℃의 범위에서 24시간 내지 3년간, 더욱 바람직하게는 25 내지 60℃의 범위에서 24시간 내지 6개월간 유지함으로써 제조할 수 있다. 이 조건에 있어서는, 정석 시에 종래 공지의 환원형 보효소 Q10 결정을 종정(種晶)으로서 사용할 수도 있고, 종정을 사용하지 않을 수도 있다. 정석에 사용되는 환원형 보효소 Q10은, 종래 공지의 방법에 의해 얻어진 것을 사용할 수 있고, 공지된 환원 방법으로 산화형 보효소 Q10으로부터 얻어진 환원형 보효소 Q10을 함유하는 반응액이나, 공지의 방법에 의해 얻어지는 환원형 보효소 Q10의 추출액 등을 필요에 따라 용매 교환 등을 행하여 이용할 수도 있고, 정제 후의 환원형 보효소 Q10 분말이나 시판되고 있는 환원형 보효소 Q10 분말 등을 지방족 탄화수소계의 용매에 용해시킨 것을 사용할 수도 있다. 정석 및 그 후의 처리 시에는 사용하는 용매로서는 지방족 탄화수소이면 특별히 한정되지 않지만, 헥산, 헵탄 또는 옥탄이 바람직하고, 헥산이 특히 바람직하다. 정석 농도나 정석 후의 유지 시간은, 용매에 대한 환원형 보효소 Q10의 용해도 등을 고려하여, 목적으로 하는 환원형 보효소 Q10 결정 또는 결정성 고체가 얻어지도록 적절히 결정할 수 있지만, 예를 들어 용매에 n-헥산을 사용한 경우, 농도 40%의 환원형 보효소 Q10의 헥산 용액을 가온 하에서 제조하고, 이것을 25℃까지 냉각 정석하여 환원형 보효소 Q10 결정을 석출시킨 후에, 상기 온도에서 24시간 이상, 바람직하게는 48시간 이상, 더욱 바람직하게는 96시간 이상, 석출된 환원형 보효소 Q10 결정을 그대로 용매 중에서 유지함으로써 제조할 수 있다. 유지 시간의 상한은 한정되지 않고, 목적으로 하는 환원형 보효소 Q10 결정 또는 결정성 고체가 얻어질 때까지 수 년을 필요로 하는 경우도 있지만, 바람직하게는 6개월 이내이다. 상기 유지 공정에 있어서, 석출된 환원형 보효소 Q10 결정과 용매의 혼합액을 교반할 수도 있고, 정지된 상태일 수도 있지만, 교반하는 편이 바람직하다. 또한, 유지 시간에 따라서는 종래 공지의 환원형 보효소 Q10 결정과 신규한 환원형 보효소 Q10 결정 다형이 혼합된 본 발명의 환원형 보효소 Q10 결정이나 결정성 고체가 얻어지는 경우도 있고, 신규한 환원형 보효소 Q10 결정 다형만을 포함하는 본 발명의 환원형 보효소 Q10 결정이 얻어지는 경우도 있지만, 어떤 경우든 상술한 바와 같이 본 발명의 제조 방법의 범주이다.

[0033] 또한, 본 발명의 환원형 보효소 Q10 결정 및 그것을 함유하는 본 발명의 환원형 보효소 Q10 결정성 고체는, 환원형 보효소 Q10의 결정 또는 결정성 고체를, 용매 등에 용해하지 않고 그 상태(분말 상태)에서 가열 및/또는 전단 등의 처리를 행하는(가열/전단 공정) 것에 의해서도 제조할 수 있다. 상기한 방법에 있어서, 출발 원료로서 사용되는 환원형 보효소 Q10의 결정 또는 결정성 고체의 결정 다형은 특별히 한정되지 않는다. 정석 시에 종래 공지의 환원형 보효소 Q10 결정 또는 결정성 고체만을 사용해도 특정한 가열/전단 공정을 실시함으로써, 확실하게 본 발명의 환원형 보효소 Q10의 결정 또는 결정성 고체로 변환시키는 것이 가능하다.

[0034] 가열/전단 공정에 있어서, 환원형 보효소 Q10의 결정 또는 결정성 고체는, 예를 들어 분말 상태에서 전단된다. 환원형 보효소 Q10의 결정 또는 결정성 고체를 전단하는 수단으로서, 당해 기술 분야에서 통상의 전단 장치 및 반응기의 조합을 사용할 수 있다. 예를 들어, 환원형 보효소 Q10의 결정 또는 결정성 고체를 반응기에 넣고, 앵커 날개, 스크류 날개, 헬리컬 리본 날개, 광폭 패들 날개, 다단 경사 패들 날개 또는 삼방면 후퇴익이나, 그 밖의 벽면에 근접하여 대향하는 면을 갖는 교반 날개로 교반하거나, 또는 맷돌상 또는 유발상의 장치, 볼 밀 또는 비즈 밀 등과 같은 전단력이 부여되는 장치를 사용하면 된다.

[0035] 또한, 본 발명의 환원형 보효소 Q10의 결정 또는 결정성 고체를 얻기 위해서는, 상기와 같이 전단 처리할 뿐만 아니라, 환원형 보효소 Q10의 결정 또는 결정성 고체를, 분말 상태에서, 소정의 온도에서 가열 처리할 수도 있다. 가열 처리의 온도는, 환원형 보효소 Q10이 완전히 용융되어 버리지 않는 온도이면서 또한 가능한 한 높은 온도인 것이 바람직하고, 구체적으로는 45 내지 48℃의 범위가 바람직하고, 46 내지 47℃의 범위가 보다 바람직하다. 가열 처리 시의 압력은 특별히 한정되지 않고 환원형 보효소 Q10이 완전히 용융되지 않는 한, 감압 하일 수도 있고 가압 하일 수도 있고 상압일 수도 있다. 가열 처리의 시간은 특별히 한정되지 않고 처리되는 환원형 보효소 Q10의 결정 또는 결정성의 양 및/또는 소망하는 변환율에 기초하여 적절히 설정하면 된다. 예를 들어, 3시간 이상이며, 바람직하게는 6시간 이상, 보다 바람직하게는 8시간 이상, 더욱 바람직하게는 12시간 이상이다. 또한, 상기 가열 처리와 전단 처리를 조합할 수도 있다. 상기한 조건에서 가열 처리 및/또는 전단 처리함으로써, 신규한 결정 다형을 갖는 본 발명의 환원형 보효소 Q10의 결정 또는 결정성 고체를 얻을 수 있다.

[0036] 상기한 방법에 있어서, 가열/전단 공정은, 환원형 보효소 Q10의 정석 후, 고액 분리된 환원형 보효소 Q10의 결정 또는 결정성 고체의 건조 공정에 이어서 실시할 수도 있다. 그 경우, 가열/전단 공정에 있어서, 정석 및/또

는 그 후의 처리에 사용한 용매 등이, 환원형 보호소 Q10의 결정 또는 결정성 고체 중에 조금 잔존하고 있을 수도 있다.

[0037] 또한, 일단 신규한 환원형 보호소 Q10 결정 다형 또는 그것을 함유하는 본 발명의 환원형 보호소 Q10 결정을 제조 또는 입수할 수 있으면, 정석 조작을 행할 때에 상기 신규한 환원형 보호소 Q10 결정 다형 또는 본 발명의 환원형 보호소 Q10 결정을 중정으로서 첨가함으로써, 일반적인 조건에서, 본 발명의 환원형 보호소 Q10 결정 또는 결정성 고체를 제조할 수도 있다. 이 경우는, 냉각 정석, 빈용매 첨가 정석, 농축 정석 및 용융 정석 등 중 적어도 하나를 사용하여 실시할 수 있다. 바람직한 정석 방법은, 냉각 정석, 또는 냉각 정석에 다른 정석 방법을 조합하여 행하는 방법이다.

[0038] 중정을 사용하여 정석하는 방법의 경우, 정석 용매에 대해서도 특별히 제약은 없고, 임의의 용매를 사용할 수 있다. 또한, 용융 정석의 경우에는 반드시 용매를 사용할 필요는 없다. 예를 들어 정석 시에 사용하는 용매로서는, 탄화수소류, 지방산에스테르류, 에테르류, 니트릴류, 알코올류, 케톤류, 질소 화합물류, 황 화합물류 및 물 등을 들 수 있다. 탄화수소류로서는, 특별히 제한되지 않지만, 예를 들어 지방족 탄화수소, 방향족 탄화수소 및 할로젠화 탄화수소 등을 들 수 있다. 지방족 탄화수소로서는, 환상 또는 비환상을 막론하고, 또한, 포화 또는 불포화를 막론하고, 특별히 제한되지 않지만, 통상, 탄소수 3 내지 20, 바람직하게는 탄소수 5 내지 12의 것이 사용된다. 구체예로서는, 예를 들어 프로판, 부탄, 이소부탄, 펜탄, 2-메틸부탄, 시클로펜탄, 2-펜텐, 헥산, 2-메틸펜탄, 2,2-디메틸부탄, 2,3-디메틸부탄, 메틸시클로펜탄, 시클로헥산, 1-헥센, 시클로헥센, 헵탄, 2-메틸헥산, 3-메틸헥산, 2,3-디메틸펜탄, 2,4-디메틸펜탄, 메틸시클로헥산, 1-헵텐, 옥탄, 2,2,3-트리메틸펜탄, 이소옥탄, 에틸시클로헥산, 1-옥텐, 노난, 2,2,5-트리메틸헥산, 1-노넨, 데칸, 1-데센, p-멘탄, 운데칸 및 도데칸 등을 들 수 있다. 방향족 탄화수소로서는, 특별히 제한되지 않지만, 통상, 탄소수 6 내지 20, 바람직하게는 탄소수 6 내지 12, 보다 바람직하게는 탄소수 7 내지 10의 것이 사용된다. 구체예로서는, 예를 들어 벤젠, 톨루엔, 크실렌, o-크실렌, m-크실렌, p-크실렌, 에틸벤젠, 쿠멘, 메틸톨렌, 테트라린, 부틸벤젠, p-시멘, 시클로헥실벤젠, 디에틸벤젠, 펜틸벤젠, 디펜틸벤젠, 도데실벤젠 및 스티렌 등을 들 수 있다.

[0039] 할로젠화 탄화수소로서는, 환상 또는 비환상을 막론하고, 또한, 포화 또는 불포화를 막론하고, 특별히 제한되지 않지만, 비환상의 것이 바람직하게 사용된다. 염소화 탄화수소 또는 불소화 탄화수소가 보다 바람직하고, 염소화 탄화수소가 더욱 바람직하다. 또한, 탄소수 1 내지 6, 바람직하게는 탄소수 1 내지 4, 보다 바람직하게는 탄소수 1 내지 2의 것이 사용된다. 구체예로서는, 예를 들어 디클로로메탄, 클로로포름, 사염화탄소, 1,1-디클로로에탄, 1,2-디클로로에탄, 1,1,1-트리클로로에탄, 1,1,2-트리클로로에탄, 1,1,1,2-테트라클로로에탄, 1,1,2,2-테트라클로로에탄, 펜타클로로에탄, 헥사클로로에탄, 1,1-디클로로에틸렌, 1,2-디클로로에틸렌, 트리클로로에틸렌, 테트라클로로에틸렌, 1,2-디클로로프로판, 1,2,3-트리클로로프로판, 클로로벤젠 및 1,1,1,2-테트라플루오로에탄 등을 들 수 있다.

[0040] 지방산에스테르류로서는, 특별히 제한되지 않지만, 예를 들어 프로피온산에스테르, 아세트산에스테르 및 포름산에스테르 등을 들 수 있다. 아세트산에스테르 또는 포름산에스테르가 바람직하고, 아세트산에스테르가 보다 바람직하다. 에스테르기로서는, 특별히 제한되지 않지만, 탄소수 1 내지 8의 알킬에스테르 및 탄소수 1 내지 8의 아르알킬에스테르 등을 들 수 있고, 바람직하게는 탄소수 1 내지 6의 알킬에스테르, 보다 바람직하게는 탄소수 1 내지 4의 알킬에스테르이다. 프로피온산에스테르로서는, 예를 들어 프로피온산메틸, 프로피온산에틸, 프로피온산부틸 및 프로피온산이소펜틸 등을 들 수 있다. 아세트산에스테르로서는, 예를 들어 아세트산메틸, 아세트산에틸, 아세트산프로필, 아세트산이소프로필, 아세트산부틸, 아세트산이소부틸, 아세트산sec-부틸, 아세트산펜틸, 아세트산이소펜틸, 아세트산sec-헥실, 아세트산시클로헥실 및 아세트산벤질 등을 들 수 있다. 포름산에스테르로서는, 예를 들어 포름산메틸, 포름산에틸, 포름산프로필, 포름산이소프로필, 포름산부틸, 포름산이소부틸, 포름산sec-부틸 및 포름산펜틸 등을 들 수 있다.

[0041] 에테르류로서는, 환상 또는 비환상을 막론하고, 또한, 포화 또는 불포화를 막론하고, 특별히 제한되지 않지만, 포화의 것이 바람직하게 사용된다. 통상, 탄소수 3 내지 20, 바람직하게는 탄소수 4 내지 12, 보다 바람직하게는 탄소수 4 내지 8의 것이 사용된다.

[0042] 구체예로서는, 예를 들어 디에틸에테르, 메틸tert-부틸에테르, 디프로필에테르, 디이소프로필에테르, 디부틸에테르, 디헥실에테르, 에틸비닐에테르, 부틸비닐에테르, 아니솔, 페넨톨, 부틸페닐에테르, 메톡시톨루엔, 디옥산, 푸란, 2-메틸푸란, 테트라히드로푸란, 테트라히드로피란, 에틸렌글리콜디메틸에테르, 에틸렌글리콜디에틸에테르, 에틸렌글리콜디부틸에테르, 에틸렌글리콜모노메틸에테르, 에틸렌글리콜모노에틸에테르 및 에틸렌글리콜모노부틸에테르 등을 들 수 있다.



- [0043] 니트릴류로서는, 환상 또는 비환상을 막론하고, 또한, 포화 또는 불포화를 막론하고, 특별히 제한되지 않지만, 포화의 것이 바람직하게 사용된다. 통상, 탄소수 2 내지 20, 바람직하게는 탄소수 2 내지 12, 보다 바람직하게는 탄소수 2 내지 8의 것이 사용된다.
- [0044] 구체예로서는, 예를 들어 아세토니트릴, 프로피오니트릴, 말로노니트릴, 부티로니트릴, 이소부티로니트릴, 속시노니트릴, 발레로니트릴, 글루타로니트릴, 헥산니트릴, 헵틸시아니드, 옥틸시아니드, 운데칸니트릴, 도데칸니트릴, 트리데칸니트릴, 펜타데칸니트릴, 스테아로니트릴, 클로로아세토니트릴, 브로모아세토니트릴, 클로로프로피오니트릴, 브로모프로피오니트릴, 메톡시아세토니트릴, 시아노아세트산메틸, 시아노아세트산에틸, 톨루니트릴, 벤조니트릴, 클로로벤조니트릴, 브로모벤조니트릴, 시아노벤조산, 니트로벤조니트릴, 아니소니트릴, 프탈로니트릴, 브로모톨루니트릴, 메틸시아노벤조에이트, 메톡시벤조니트릴, 아세틸벤조니트릴, 나프토니트릴, 비페닐카르보니트릴, 페닐프로피오니트릴, 페닐부티로니트릴, 메틸페닐 아세토니트릴, 디페닐아세토니트릴, 나프틸아세토니트릴, 니트로페닐아세토니트릴, 클로로벤질시아니드, 시크로프로판카르보니트릴, 시클로헥산카르보니트릴, 시클로헵탄카르보니트릴, 페닐시클로헥산카르보니트릴 및 톨릴시클로헥산카르보니트릴 등을 들 수 있다.
- [0045] 알코올류로서는, 환상 또는 비환상을 막론하고, 또한, 포화 또는 불포화를 막론하고, 특별히 제한되지 않지만, 포화의 것이 바람직하게 사용된다. 예를 들어, 1가 알코올로서는 탄소수 1 내지 20의 것을 들 수 있고, 바람직하게는 탄소수 1 내지 12, 보다 바람직하게는 탄소수 1 내지 6, 더욱 바람직하게는 탄소수 1 내지 5, 특히 바람직하게는 탄소수 1 내지 4, 특히 바람직하게는 탄소수 1 내지 3의 것이다. 가장 바람직하게는, 탄소수 2 내지 3의 1가 알코올이다. 또한, 탄소수 2 내지 5, 바람직하게는 탄소수 2 내지 3의 2가 알코올, 또는 탄소수 3의 3가 알코올 등도 적절하게 사용된다. 상기 중, 탄소수 1 내지 5의 1가 알코올은, 물과 상용성이 높은 알코올이며, 물과의 혼합 용매로서 사용하는 경우에 적절하게 사용된다. 1가 알코올로서는, 예를 들어 메탄올, 에탄올, 1-프로판올, 2-프로판올, 1-부탄올, 2-부탄올, 이소부틸알코올, tert-부틸알코올, 1-펜탄올, 2-펜탄올, 3-펜탄올, 2-메틸-1-부탄올, 이소헵틸알코올, tert-헵틸알코올, 3-메틸-2-부탄올, 네오펜틸알코올, 1-헥산올, 2-메틸-1-펜탄올, 4-메틸-2-펜탄올, 2-에틸-1-부탄올, 1-헵탄올, 2-헵탄올, 3-헵탄올, 1-옥탄올, 2-옥탄올, 2-에틸-1-헥산올, 1-노난올, 1-데칸올, 1-운데칸올, 1-도데칸올, 알릴알코올, 프로파르길알코올, 벤질알코올, 시클로헥산올, 1-메틸시클로헥산올, 2-메틸시클로헥산올, 3-메틸시클로헥산올 및 4-메틸시클로헥산올 등을 들 수 있다. 2가 알코올로서는, 예를 들어 1,2-에탄디올, 1,2-프로판디올, 1,3-프로판디올, 1,2-부탄디올, 1,3-부탄디올, 1,4-부탄디올, 2,3-부탄디올 및 1,5-펜탄디올 등을 들 수 있다. 3가 알코올로서는, 예를 들어 글리세린 등을 들 수 있다.
- [0046] 케톤류로서는, 특별히 제한되지 않고, 탄소수 3 내지 6의 것이 적절하게 사용된다. 구체예로서는, 예를 들어 아세톤, 메틸에틸케톤, 메틸부틸케톤 및 메틸이소부틸케톤 등을 들 수 있다.
- [0047] 질소 화합물류로서는, 상술한 니트릴류 이외, 예를 들어 니트로메탄, 트리에틸아민, 피리딘, 포름아미드, N-메틸포름아미드, N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드 및 N-메틸피롤리돈 등을 들 수 있다. 황 화합물류로서는, 예를 들어 디메틸술폭시드 및 술포란 등을 들 수 있다.
- [0048] 이들 용매는, 환원형 보효소 Q10의 용해도, 정석 농도, 수율, 슬러리 성장 및/또는 결정 성장 등의 정석 조건을 좌우하는 조건을 개선하기 위하여, 각각의 용매의 특성에 따라, 바람직한 비율로 혼합되어 사용할 수 있다.
- [0049] 어느 정석을 행하는 경우든, 정석 장치에 대해서는 종래 공지된 것을 임의로 사용할 수 있고, 예를 들어 냉각 재킷과 교반 장치를 구비한 조(재킷을 구비한 교반조)나, 외부에 냉각용의 열교환기를 구비하고, 조 내의 액을 순환시켜 냉각·혼합을 행하는 조(외부 순환형의 조) 등을 사용할 수 있다.
- [0050] 상기 방법에 의해 얻어진 본 발명의 환원형 보효소 Q10 결정 및 결정성 고체는, 필요에 따라, 예를 들어 특허문헌 2 또는 3에 기재된 바와 같은 종래 공지의 방법에 의해, 고액 분리·건조 등의 공정을 거쳐 회수된다. 예를 들어 고액 분리에는 가압 여과 또는 원심 여과 등을 사용할 수 있다. 또한, 건조 후의 결정성 고체를 필요에 따라 분쇄 또는 분급(체 분류)하여 회수할 수도 있다.
- [0051] 또한, 상기 정석, 유지, 가열/전단 및 후처리 공정에 있어서는, 탈산소 분위기 하에서 실시하는 것이 바람직하다. 탈산소 분위기는, 불활성 가스에 의한 치환, 감압 또는 비등이나 이들을 조합함으로써 달성할 수 있다. 적어도, 불활성 가스에 의한 치환, 즉 불활성 가스 분위기를 사용하는 것이 적합하다. 상기 불활성 가스로서는, 예를 들어 질소 가스, 헬륨 가스, 아르곤 가스, 수소 가스 및 탄산 가스 등을 들 수 있고, 바람직하게는 질소 가스이다.
- [0052] 본 발명의 환원형 보효소 Q10 결정 및 결정성 고체는, 식품, 영양 기능 식품, 특정 보건용 식품, 영양 보조제,

영양제, 동물약, 음료, 사료, 화장품, 의약품, 치료약, 예방약 또는 애완 동물 사료 등의 용도로 사용할 수 있다.

- [0053] 본 발명의 환원형 보효소 Q10 결정 및 결정성 고체는, 필요에 따라, 의약·식품·사료 또는 화장품 등의 용도에 대하여, 각각 허용되는 부형제, 붕해제, 활택제, 결합제, 산화 방지제, 착색제, 응집 방지제, 흡수 촉진제, 용해 보조제, 안정화제, 점도 조정제, 유지, 계면 활성제, 또는 환원형 보효소 Q10 이외의 다른 활성 성분 등과 조합하여, 본 발명의 환원형 보효소 Q10 결정을 함유하는 조성물로 할 수 있다. 또한, 상기 환원형 보효소 Q10 이외의 다른 활성 물질로서는, 예를 들어 아미노산, 비타민, 미네랄, 폴리페놀, 유기산, 당류, 펩티드 및 단백질 등을 들 수 있다.
- [0054] 본 발명의 조성물은, 그대로 사용할 수 있지만, 그것을 캡슐제(하드 캡슐 또는 소프트 캡슐), 정제 또는 코팅제(예를 들어 당의정), 또는 시럽 또는 음료 등의 경구 투여 형태로 더 가공하여 바람직하게 사용할 수 있고, 크림, 좌약 또는 크림 치약 등을 위한 형태로 더 가공해도 사용할 수 있다. 특히 바람직하게는, 캡슐제이며, 특히 소프트 캡슐이다. 캡슐 기재로서는 특별히 제한되지 않고, 우골, 우피, 돈피 또는 어피 등을 유래로 하는 젤라틴을 비롯하여, 다른 기재(예를 들어, 식품 첨가물로서 사용할 수 있는 카라기난 또는 알긴산 등의 해초 유래품이나 로커스트 빈 검 또는 구아 검 등의 식물 종자 유래품 등의 증점 안정제나 셀룰로오스류를 포함하는 제조용제)도 사용할 수 있다.
- [0055] 본 발명의 환원형 보효소 Q10 결정 및 그것을 함유하는 결정성 고체는, 종래 공지의 환원형 보효소 Q10 결정보다 안정성이 우수하기 때문에, 예를 들어 타정 시의 압력을 높이거나, 고점성의 액체를 배합할 때에 그 온도를 높여서 유동성을 개선하거나 하는 것이 가능하게 되므로, 환원형 보효소 Q10을 함유하는 제제나 조성물의 제조 효율을 높일 수도 있다.
- [0056] 또한, 본 발명의 환원형 보효소 Q10 결정은 대전성도 작기 때문에, 약수저나 유리병, 제조 장치나 포장재의 벽면에 결정이 부착되거나, 또는 계량 등으로 결정을 취급할 때에 비산되거나 하는 일이, 종래 공지의 환원형 보효소 Q10 결정보다 극히 일어나기 어렵다. 따라서, 제조 시에도 기기에 부착되거나 하는 제조 효율의 저하가 일어나기 어렵고, 분진 폭발이나 설비·작업자의 오염 등 안전상의 문제도 작다는 점에서도 우수하다.
- [0057] 실시예
- [0058] 이하, 실시예를 사용하여 본 발명을 더욱 구체적으로 설명한다. 단, 본 발명의 기술적 범위는 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.
- [0059] 이하에 실시예를 들어 본 발명을 더 상세하게 설명하지만, 본 발명은 이들 실시예에만 한정되는 것은 아니다. 또한, 실시예 중의 시차 주사 열량 측정(DSC), 분말 엑스선 회절(XRD) 및 적외 분광(IR) 분석의 측정 조건은 하기한 바와 같다.
- [0060] (DSC 측정 조건)
- [0061] 장치: SII 나노테크놀로지제 DSC6220
- [0062] 샘플 용기: 알루미늄제 팬&커버(SSC000C008)
- [0063] 승온 속도: 5℃/분 또는 1℃/분
- [0064] 샘플량: 승온 속도 5℃/분의 경우 10±5mg
- [0065] 승온 속도 1℃/분의 경우 5±2mg
- [0066] (XRD 측정 조건)
- [0067] 장치: 리가크제 미니플렉스(MiniFlex)II
- [0068] 사용 엑스선: Cu-K α 선
- [0069] 강도: 30kV, 15mA
- [0070] 각도: 2θ=2 내지 60°
- [0071] 주사 속도: 2° /분
- [0072] 디버전스 슬릿(DS): 1.25°

- [0073] 스캐터 슬릿(SS): 1.25°
- [0074] 리시빙 슬릿(RS): 0.3mm
- [0075] (IR 측정 조건)
- [0076] 장치: 시마즈 세이사쿠쇼제 FTIR-8400S
- [0077] 분해능: 4cm<sup>-1</sup>
- [0078] 아포다이제이션: Happ-겐젤(Genzel)
- [0079] 적산 횟수: 40회
- [0080] 측정 방법: 정제법(KBr 법)
- [0081] 실시예 1
- [0082] 300mL의 반응 플라스크(내열 유리제)의 내부를 질소 치환한 후, 시판되고 있는 환원형 보효소 Q10(가부시끼가이샤 가네카제, 종래 공지의 환원형 보효소 Q10 결정) 40g과 노르말핵산 60g을 넣고, 교반하면서 40℃로 가온하여 완전히 용해시켰다. 이 용액을 10℃/시간의 냉각 속도로 25℃까지 냉각한 후, 교반을 계속한 상태에서 25℃에서 96시간 유지하고, 여과 및 건조(감압 건조, 20 내지 40℃)를 행하여 결정을 취득했다. DSC에 의해 분석을 실시한 결과, 5℃/분의 속도로 승온한 경우에서 54.2℃에서 용해를 나타내는 흡열 피크가, 1℃/분의 속도로 승온한 경우에서 51.6℃에서 용해를 나타내는 흡열 피크가, 각각 확인되었다. 또한, 분말 엑스선 회절에 의한 분석의 결과, 도 1에 도시한 바와 같이 회절각(2θ±0.2°) 11.50°, 18.26°, 19.30°, 22.30°, 23.00° 및 33.14° 에서 특징적인 피크가 보였다. 또한 IR에 의한 분석의 결과, 도 2에 도시한 바와 같이 종래 공지의 환원형 보효소 Q10 결정과는 달리, 862±1cm<sup>-1</sup>과 881±1cm<sup>-1</sup>에서 특징적인 흡수 피크를 갖고 있었다. 이상의 분석 결과로부터, 본 실시예에서 얻어진 환원형 보효소 Q10 결정은, 종래 공지의 환원형 보효소 Q10과는 상이한 결정형인 것이 확인되었다. 취득한 결정의 핵산에 대한 용해도를 측정할 때, 온도 25℃에서 9중량%이었다. 또한, 취득한 결정은 분말 엑스선 측정의 전처리로서 실시한 유발에서의 결정의 분쇄 과정에 있어서, 특히 대전에 의한 부착성을 나타내지 않아, 스테인리스제의 약수저로 결정을 채취할 때에도 특별히 문제는 보이지 않았다.
- [0083] 실시예 2
- [0084] 300mL의 반응 플라스크(내열 유리제)의 내부를 질소 치환한 후, 시판되고 있는 환원형 보효소 Q10(가부시끼가이샤 가네카제, 종래 공지의 환원형 보효소 Q10 결정) 40g과 노르말핵산 60g을 넣고, 교반하면서 40℃로 가온하여 완전히 용해시켰다. 이 용액을 10℃/시간의 냉각 속도로 25℃까지 냉각한 후, 실시예 1에서 취득한 환원형 보효소 Q10 결정(본 발명의 환원형 보효소 Q10 결정) 0.4g을 중정으로서 첨가했다. 첨가 후 25℃에서 24시간 유지한 후, 곧 여과 및 건조를 행하여 결정을 취득했다. DSC에 의해 분석을 실시한 결과, 5℃/분의 속도로 승온한 경우에 있어서, 53.9℃에서 용해를 나타내는 흡열 피크가 보였다. 또한, 분말 엑스선 회절에 의한 분석의 결과, 얻어진 결정은 실시예 1과 같은, 본 발명의 환원형 보효소 Q10 결정의 회절 패턴을 나타냈다.
- [0085] 실시예 3
- [0086] 300mL의 반응 플라스크(내열 유리제)의 내부를 질소 치환한 후, 시판되고 있는 환원형 보효소 Q10(가부시끼가이샤 가네카제, 종래 공지의 환원형 보효소 Q10 결정) 4g과 에탄올 96g을 넣고, 교반하면서 40℃로 가온하여 완전히 용해시켰다. 이 용액을 10℃/시간의 냉각 속도로 30℃까지 냉각한 후, 실시예 1에서 취득한 환원형 보효소 Q10 결정(본 발명의 환원형 보효소 Q10 결정) 0.4g을 중정으로서 첨가했다. 첨가 후 30℃에서 24시간 유지한 후, 곧 여과 및 건조를 행하여 결정을 취득했다. DSC에 의해 분석을 실시한 결과, 5℃/분의 속도로 승온한 경우에 있어서, 52.0℃에서 용해를 나타내는 흡열 피크가 보였다. 또한, 분말 엑스선 회절에 의한 분석의 결과, 얻어진 결정은 실시예 1과 동일한, 본 발명의 환원형 보효소 Q10 결정의 회절 패턴을 나타냈다.
- [0087] 비교예 1
- [0088] 300mL의 반응 플라스크(내열 유리제)의 내부를 질소 치환한 후, 시판되고 있는 환원형 보효소 Q10(가부시끼가이샤 가네카제, 종래 공지의 환원형 보효소 Q10 결정) 40g과 노르말핵산 60g을 넣고, 교반하면서 40℃로 가온하여 완전히 용해시켰다. 이 용액을 10℃/시간의 냉각 속도로 25℃까지 냉각한 후, 처음에 사용한 것과 동일한 시판되는 환원형 보효소 Q10(종래 공지의 환원형 보효소 Q10 결정) 0.4g을 중정으로서 첨가했다. 첨가 후 25℃에서 1시간 유지한 후, 계속하여 1℃/시간의 냉각 속도로 10℃까지 냉각하고, 곧 여과 및 건조(감압 건조, 20 내지

40℃)를 행하여 결정을 취득했다. DSC에 의해 분석을 실시한 결과, 5℃/분의 속도로 승온한 경우에 있어서 50.4℃에 용해를 나타내는 흡열 피크가, 1℃/분의 속도로 승온한 경우에 있어서 48.1℃에 용해를 나타내는 흡열 피크가, 각각 확인되었다. 또한, 얻어진 결정의 분말 엑스선 회절에 의한 분석의 결과를 도 3에, IR 분석 결과를 도 4에 도시한다.

[0089] 취득한 결정의 핵산에 대한 용해도를 측정할 때, 온도 25℃에서 36.5중량%이었다. 또한, 취득한 결정은 분말 엑스선 측정 전 처리로서 실시한 유발에서의 결정의 분쇄 과정에 있어서, 대전에 의한 심한 부착성을 나타내고, 또한 스테인리스제의 약수저로 결정을 채취할 때, 주위에 결정이 심하게 비산되는 모습이 보였다.

[0090] 실시예 4

[0091] 실시예 1 및 비교예 1에서 취득한 환원형 보효소 Q10의 결정을 각각 유리 병에 넣고, 뚜껑을 덮지 않고 개방 상태에서 25℃, 차광 하에서 보존하여 환원형 보효소 Q10과 산화형 보효소 Q10의 중량비를 하기 HPLC 분석에 의해 구했다. 결과를 표 1에 나타낸다.

[0092] (HPLC 분석 조건)

[0093] 칼럼: YMC-팩(Pack)(Y·M·C제), 150mm(길이), 4.6mm(내경)

[0094] 이동상: 메탄올/핵산=9/1(v/v)

[0095] 검출 파장: 290nm

[0096] 유속: 1ml/min

**표 1**

경과일수	환원형 보효소 Q10/산화형 보효소 Q10의 중량비	
	실시예 1에서 얻어진 결정	비교예 1에서 얻어진 결정
개시 전	<b>98.8/ 1.2</b>	<b>99.5/ 0.5</b>
3 일 후	<b>98.6/ 1.4</b>	<b>97.7/ 2.3</b>
7 일 후	<b>97.8/ 2.2</b>	<b>84.0/16.0</b>
14 일 후	<b>95.7/ 4.3</b>	<b>50.2/49.8</b>
28 일 후	<b>93.1/ 6.9</b>	<b>28.2/71.8</b>

[0097]

[0098] 상기 결과대로, 본 발명의 환원형 보효소 Q10은 특별히 산화에 대한 방호책을 취하지 않아도, 매우 안정되어 산화되기 어려운 것이 확인되었다.

[0099] 실시예 5

[0100] 500mL의 스테인리스제 반응기(내압 테크노제, 내경: 54mm, 깊이: 225mm)에, 시판되고 있는 환원형 보효소 Q10(가네카·뉴트리엔츠제, 종래 공지의 환원형 보효소 Q10 결정) 50g을 넣고, 교반 하에서, 진공 펌프에 의해 감압(압력: 4kPa)하면서, 반응 용기 내의 온도를 46 내지 47℃로 가온했다. 교반에는 앵커 날개(날개 길이: 50mm)를 사용하고, 교반 회전 수는 300rpm으로 했다. 이 조작을 55시간 계속한 후, 분말 엑스선 회절에 의해 분석을 행했다. 그 결과, 도 1에 도시한 바와 같이, 회절각(2θ±0.2°) 11.44°, 18.14°, 19.10°, 22.22°, 23.08° 및 33.24°에서 특징적인 피크가 보이고, 종래 공지의 환원형 보효소 Q10과는 상이한 결정형인 것이 확인되었다.

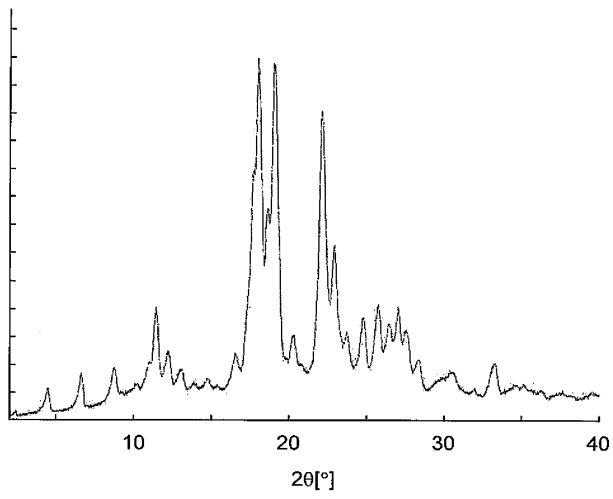
[0101] 비교예 2

[0102] 진공 오븐(아즈 원제 V0-400)에, 시판되고 있는 환원형 보효소 Q10(가부시끼가이샤 가네카제, 종래 공지의 환원형 보효소 Q10 결정) 50g을 넣고, 정치 상태에서, 진공 펌프에 의해 감압하면서, 진공 오븐 내의 온도를 42℃로 가온했다. 이 조작을 98시간 계속한 후, 분말 엑스선 회절에 의해 분석을 행했다. 그 결과, 회절 피크의 패턴은 종래 공지의 환원형 보효소 Q10 결정과 동일하며, 변화는 보이지 않았다.

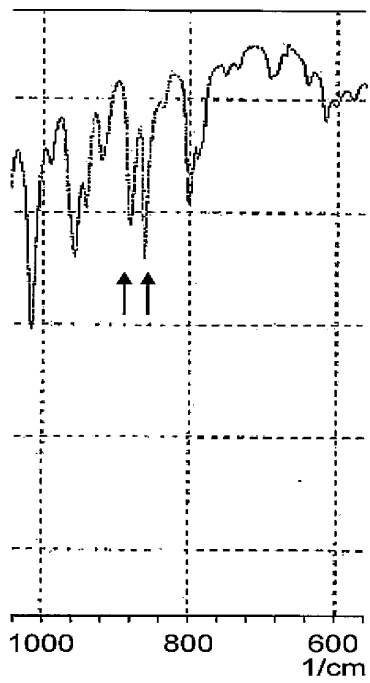
[0103] 본 명세서에서 인용한 모든 간행물, 특허 및 특허 출원을 그대로 참고로 하여 본 명세서에 있어서 포함하기로 한다.

도면

도면1

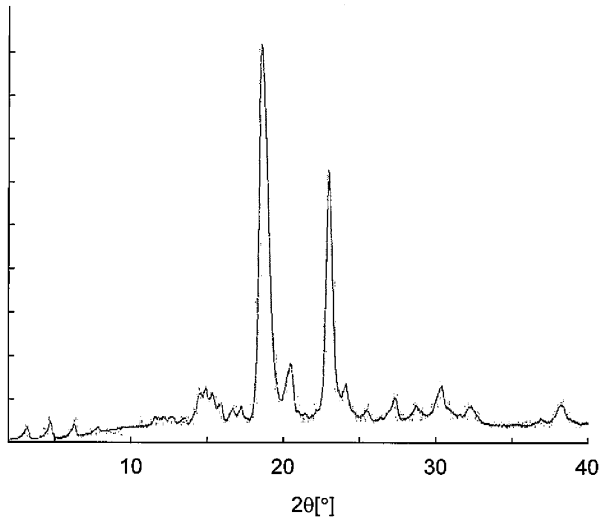


도면2





도면3



도면4

