

## 市场研究

# 高纯度茄尼醇的现状与市场前景

王非<sup>1</sup>, 郑珩<sup>2</sup>, 余永柱<sup>1</sup>, 杨欣<sup>2</sup>

(1. 北京博泰世纪科技发展有限公司, 北京 100038; 2. 中国药科大学生物制药学院, 江苏南京 210009)

**摘要:**高纯度的茄尼醇是生产辅酶 Q10 的关键原料。2004 年国外辅酶 Q10 总产量约为 900 t, 直接需要消耗高纯度茄尼醇近 2 000 t, 日本、美国、德国、韩国是高纯度茄尼醇需求量最大的 4 个国家。我国用于辅酶 Q10 和其他用途的高纯度茄尼醇年需求量近 4 000 t, 由于国际上高纯茄尼醇的生产技术被日本等国垄断, 我国高纯茄尼醇几乎全部依赖进口。我国具有生产高纯度茄尼醇的资源优势, 如能解决技术难题, 生产高纯度茄尼醇则是一项具有一定市场潜力的项目。

**关键词:**茄尼醇; 辅酶 Q10; 生产; 市场

中图分类号: TQ464.8

文献标识码: A

文章编号: 0253-4320(2005)08-0063-02

## Current situation and market progress of highly pure solanesol

WANG Fei, ZHENG Heng, YU Yong-zhu, YANG Xin

(1. Beijing Biotech Century High-tech Inc., Beijing 100038, China;

2. School of Biopharmaceutics, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

**Abstract:** Highly pure solanesol is the key raw material for producing coenzyme Q10. In 2004, the total yield of coenzyme Q10 was nearly 900t and that needed about 2000t of highly pure solanesol consumed all over the world. Japan, America, Germany and South Korea are the four biggest countries that are in demand of highly pure solanesol. China need 4 000 ton of highly pure solanesol every year for encozyme Q10 and other uses, but almost all of the solanesol depended on import because of the producing technology forestalled by Japan and some other countries. There are some dominant raw resources for producing highly pure solanesol in China, it may be a potential item if the hard nuts in technology is cracked.

**Key words:** solanesol; encozyme Q10; prodction; market

茄尼醇(Solanesol)是九聚异戊二烯伯醇(四倍半萜烯醇),广泛存在于高等植物、哺乳动物和微生物体内,烟叶、马铃薯叶和桑叶中含量较高,烟叶中茄尼醇质量分数高达 0.3%~3%。

茄尼醇是药物合成的重要原料,是合成泛醌类药物不可替代的关键中间体,即辅酶 Q10 和维生素 K<sub>2</sub> 的侧链。目前许多发达国家已生产和广泛应用的辅酶 Q10(治疗心脏病和保健药物)均须依赖高纯度的茄尼醇作为原料。

近年来随着国际市场上辅酶 Q10 建议用量的提高和需求量的日益增大,国际市场对茄尼醇的需求量也与日俱增。中国是全球最大的烟草生产国,发展茄尼醇产业有着得天独厚的优势,但由于高纯度茄尼醇的生产工艺技术长期被日本所垄断,造成我国只能生产附加值很低的粗品茄尼醇(质量分数 17% 以下)。粗品茄尼醇不能直接作为药用原料,因此我国粗品茄尼醇出口到日本、美国等国家后,被精制成高纯度茄尼醇(质量分数 90% 以上),从而生产辅酶 Q10 后再返销国内。

随着茄尼醇精制技术的不断完善,高纯度茄尼

醇(质量分数 90% 以上)必将成为我国一个重要的出口创汇医药中间体品种。

## 1 生产方法

### (1) 分子蒸馏法或 CO<sub>2</sub> 超临界萃取法

该方法虽然操作较简单,但需要购置昂贵的分子蒸馏仪,而且在蒸馏过程中不仅茄尼醇蒸出,其他沸点相近的成分也会同时蒸出,因此无法得到高纯度的产品,产品纯度最高仅能达到 60% 左右。

### (2) 柱色谱法

众所周知,柱层析是制约工业化的瓶颈,采用柱层析的工艺很难大规模生产,凡是具有层析柱的工艺流程,生产成本至少在 2 500 元/kg 以上。

### (3) 硫脲包合法

硫脲包合法不仅需要大量的溶剂和化工原料,而且由于共存的不纯物的种类和数量不同而不易包合,很难得到高产率、高纯度的目标产物。

### (4) 溶剂提纯法

溶剂提纯法是植物提取的常用方法,这种方法操作步骤多,溶剂消耗量大,反复循环过程中有效化

合物损失较多,只适用于茄尼醇粗品的生产,无法应用于精品制备。

#### (5) 聚合态共沉淀法

该方法是笔者在多年茄尼醇工业化精制研究工作中探索得到的一种新的茄尼醇纯化技术。该方法针对茄尼醇分子独特的理化性质,采用具有靶向性的高分子基因与茄尼醇分子形成聚合态,在适宜的条件下形成共沉淀后洗脱,得到高纯度茄尼醇。该技术具有生产成本低廉、不需要层析柱、茄尼醇含量高、操作简便等特点。经过生产实践(年产 30 t 茄尼醇精品),工业化生产中茄尼醇终产品含量(HPLC 外标法, SIGMA 标准品)可稳定在 95% 以上。

茄尼醇是长链半萜烯醇化合物,合成难度很大,只能依赖从植物叶中提取,主要是从烟叶中获得。目前已报道的茄尼醇制备工艺均存在一定的缺陷:

(1) 含量无法达到 75% 以上。只有含量在 90% 以上的茄尼醇才可用来生产辅酶 Q10 等药物,也只有 90% 以上的茄尼醇才符合出口要求。目前纯度 75% 左右的茄尼醇的市场价格与 90% 以上的茄尼醇价格每吨相差 200 万~250 万元。

(2) 生产成本过高。传统的茄尼醇生产过程中需要耗费大量有机溶剂,或采用柱层析方式层析介质回收困难,使得茄尼醇生产成本高居不下。

## 2 市场现状

### 2.1 国际市场现状

由于茄尼醇是合成辅酶 Q10 的重要原料,因此辅酶 Q10 的市场直接决定于茄尼醇的市场情况。

辅酶 Q10 在医药、保健和化妆品领域中应用十分广泛,如在医药领域中用于治疗心脑血管疾病、病毒性肝炎、十二指肠溃疡和癌症病人减轻化疗副作用等;在保健品领域,辅酶 Q10 用于预防多种疾病和减缓衰老等,是欧洲、美国、日本等国非常流行的一种保健品,大多数发达国家的保健品商店中均可看到辅酶 Q10 的胶囊或片剂;在化妆品领域,辅酶 Q10 用于祛斑除皱、防止肌肤老化等,是高档化妆品的原料,如欧莱雅(L'OREAL)、妮维雅(NIVEA)等品牌的化妆品中有很多品种都含有辅酶 Q10。此外,辅酶 Q10 近来还被发现有更多的用途,如治疗老年痴呆、先天障碍性贫血等。更重要的是,美国 FDA (Food and Drug Administration) 于 2004 年 3 月将辅酶 Q10 的建议用量提高了 4 倍,使得本来就供不应求的辅酶 Q10 市场更加紧俏,目前国际市场价格已从 2 000 美元/kg 上涨到 3 000 美元/kg。

一般来说,每生产 1 kg 辅酶 Q10,至少需要 2 kg 质量分数为 90% 以上的茄尼醇。2004 年国际辅酶 Q10 总产量约为 900 t,其中半合成法生产的约为

720 t,直接需要消耗高纯度茄尼醇近 2 000 t。纯度为 90% 的茄尼醇的国际市场价格从 2004 年初的 320 美元/kg 上涨到目前的 480 美元/kg。日本、美国、德国、韩国分别为采购高纯度茄尼醇量最大的 4 个国家。

### 2.2 国内市场现状

我国从 20 世纪 90 年代初才开始茄尼醇的工业化开发,云南、贵州、山东、河南等省曾先后建立了若干茄尼醇粗品厂(质量分数在 17% 以下)。这些粗品加工厂通常在建厂之初由于工艺落后,消耗烟叶和有机溶剂的量十分庞大,一般每 50~60 t 烟叶仅可生产 1 t 茄尼醇粗品。近年来随着工艺技术的改进和完善,个别茄尼醇粗品生产企业已经能够将烟叶耗量和有机溶剂的使用量控制在较低水平。

近 10 年来,国内茄尼醇粗品生产企业大多数将产品销售给日本(目前市场价格每吨 7 万~9 万元人民币不等),由日本企业精制高纯度茄尼醇用于辅酶 Q10 的合成。而由于茄尼醇黏度很大、熔点低,无法用传统的分离纯化方法纯化,而日本在茄尼醇精制工艺方面严格保密,因此我国长期以来无法生产 90% 含量的高纯度茄尼醇。

近一两年来,我国科研工作者采用非常规方法突破了茄尼醇低成本精制技术,并建立了 2~3 家高纯度茄尼醇生产企业。

2004 年我国云南、浙江、山东、贵州、四川等纷纷投产高纯度茄尼醇,然而投产后发现由于技术不过关,产品无法达到含量 90% 的质量标准,或生产成本过高而使企业亏损,个别企业投资上千万元进行工业化生产技术开发,最终选择了放弃。目前,全国仅有两家生产的产品能够符合其合成辅酶 Q10 的要求。高纯度茄尼醇的生产难度还很高,不是一般的传统方法可以生产的,准备投资生产高纯度茄尼醇的企业需要慎重考虑。

## 3 市场前景

由于茄尼醇独特的结构,除由植物叶中提取之外,其他方法难以取代。因此,只有在烟叶丰产的国家才有丰富的资源。我国是世界第二大烟草大国,烟草每年产量 500 万 t 以上,其中废次烟草高达 150 万 t 左右,具有得天独厚的茄尼醇提取的优势。随着卷烟市场向高、中档发展,废次烟草将会大量增加,这些废次烟草既不能焚烧又不能作为肥料,还加大了企业和烟农的负担。我国的云南、贵州、山东、河南、湖南、广东、福建、四川、安徽等省都有大面积的烟田,众多的卷烟厂、烤烟厂,每年都有大量的废烟叶、烟杆、烟灰废弃。据报道,每年贵州省烧掉或以其他方式处理的烟叶价值近 2 亿元,而云南省

(下转第 66 页)

再用质量分数为 99% 的乙醇洗涤,于 110℃ 下干燥 3 h。在 550℃ 的马弗炉内烧结 6 h 以除去炭黑,得到晶体尺寸分布可控的纳米 ZSM-5 沸石,最小晶粒为 8 nm。随后,他们又采用此工艺合成了其他种类的纳米沸石( $\beta$  沸石、X 沸石、A 沸石),并对其物性进行了表征<sup>[4-5]</sup>。

Wang 等人<sup>[6]</sup>以准高岭土和硅酸钠为原料,以淀粉为添加剂,通过 CSS 合成了晶体尺寸分布窄(50 ~ 100 nm)、Si/Al 原子比高(4.6 ~ 6.1)、比表面积大(1 090 m<sup>2</sup>/g)、平均粒径为 30 nm 的纳米 NaY 沸石。

## 2 限定空间合成原理及工艺特点

CSS 的基本原理是:使沸石合成反应在惰性支撑材料(基质材料)的介孔体系中进行,因受到孔隙空间的限制,沸石晶体的尺寸和分布可以得到控制。其原理示意图 1<sup>[5]</sup>。

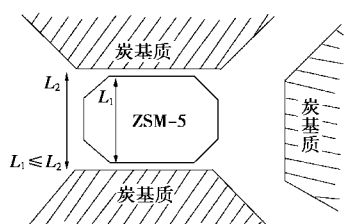


图 1 限定空间合成法原理图

(上接第 64 页)

每年的废弃烟叶也高达 40 万 t。如何将这烟草废弃物加以合理的综合利用,是摆在人们面前的一个重要课题。

如今,欧美诸国和日本等发达国家,已把人体内辅酶 Q10 含量的高低作为衡量身体健康与否的重要指标。日本在 20 世纪 90 年代初首先成功地从印度和中国进口的茄尼醇粗品中提取高纯度茄尼醇,进而以工业化的半合成法生产辅酶 Q10 产品。目前日本每年生产辅酶 Q10 100 多 t,用于生产辅酶 Q10 和其他产品的高纯度茄尼醇共需要 1 500 t 以上。欧洲、北美及其他地区都有不同规模的 Q10 生产,如美国每年生产辅酶 Q10 60 t,同样要求纯度高、价格低廉的茄尼醇。我国是人口众多的大国,辅酶 Q10 年需求量较大,因此茄尼醇需求量在 4 000 t 以上。然而由于长期以来高纯度茄尼醇的生产技术被日本所垄断,因此目前我国的高纯度茄尼醇几乎完全依赖进口。由此可见,茄尼醇的市场规模很大,且供不应求的局面将维持相当长的时间。

特别要指出的是,我国研究辅酶 Q10 的科研单位很多,据报道已完成实验室合成的单位有数家,但

沸石的晶化在介孔炭基质的孔隙内部进行,因而沸石的晶体尺寸( $L_1$ )通常小于炭基质孔隙结构的孔径( $L_2$ )。与其他方法相比,CSS 的先进性表现在:①通过惰性支撑材料的孔隙尺寸及其分布可以预测和设计出沸石的最大晶体尺寸,实现沸石晶体尺寸及分布的可控性;②在 CSS 中晶化可以进行得完全,通过合成条件的优化得到高结晶度的纳米沸石;③由于 CSS 采用炭材料为惰性支撑材料,通过炭材料的可控热解(烧结),可以很容易地实现纳米沸石的分立;④纯炭质材料模板在热解后可完全脱除,不会对沸石造成污染,故而制得沸石的纯度很高。而且,因为不涉及胶体的过滤,沸石的再生和离子交换非常简单;⑤工艺重复性好,可以用来制备多种沸石材料及其他无机材料。CSS 由于具有上述优点,引起了众多研究者的兴趣,人们开始尝试用不同的材料作为模板来合成纳米沸石。

## 3 纳米沸石限定空间合成法的关键

尽管目前采用 CSS 制备纳米沸石的报道仅此 2 家,但通过分析其合成原理可知,最为关键的因素在于:

(1)如何控制沸石的尺寸为纳米尺寸。这需要 2 个条件:①具有纳米孔隙的惰性模板材料;②沸石

至今尚没有工业化投产的消息,究其原因是因为高纯度的茄尼醇所制约。国内从烟叶中提纯出茄尼醇大多在 20% 或 60% ~ 70% 纯度,这些低纯度茄尼醇不能用于合成辅酶 Q10。由低含量提纯到 90% 以上高纯度,按传统方法不可能实现,必须采用某些特殊工艺,纯度和收率才均能适合。组织工业化生产 90% 以上纯度的茄尼醇,不仅有国外市场,而且国内市场可观。

近年,国内外高纯度茄尼醇的需求量将以每年 15% ~ 20% 的速度显著上升,国外客户求购高纯度茄尼醇的信息随处可见,经济效益显著,市场规模巨大。

## 4 结语

随着国内外辅酶 Q10 需求量的大幅增长,高纯度茄尼醇成为了十分紧俏的医药化工中间体品种,求购量迅猛增长,价格一路攀升。但是由于高纯度茄尼醇工业化生产难度很大,而且其生产原料——烟叶资源受到我国烟草部门的专控,使得有能力生产高纯度茄尼醇的企业十分有限,产品生命周期相对较长,一旦解决技术和原料来源的问题,高纯度茄尼醇将成为回报迅速、获利稳定的医药化工中间体。■