

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria a junta.

10 ES	11 NUMERO 473041	10 A1
22	FECHA DE PRESENTACION 1-5-1978	

PATENTE DE INVENCION

FEB. 1979

50 PRIORIDADES:		
51 NUMERO	52 FECHA	53 PAIS
52/105 939 /1977 Reivindicaciones 1, 2, 3 y 4.	5-9-1977	JAPON.
53/40 012 /1978 Reivindicación 1.	8-4-1978	JAPON.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C12D/A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIARIA
------------------------	---	------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION

Procedimiento para la producción de coenzima Q.

57 SOLICITANTE (S)

D. KŌ AIDA. (nacionalidad japonesa).

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

SAITAMA-KEN (JAPON) Nº 681-2, Ozanegishi, Urawa-Shi.

72 INVENTOR (ES)

1) KŌ AIDA.
2) Kinya UCHIDA.
3) Izumi KAWADA.
4) Hideichi ITOH.
(Los cuatro de nacionalidad japonesa).

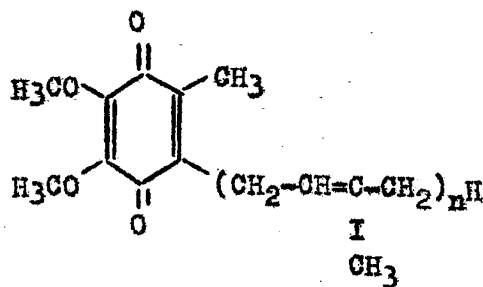
73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

D. CARLOS ROEB UNGEHEUER.

1 El presente invento se relaciona con un procedimiento
 para la producción de coenzima Q. Más particularmente
 concierne a un procedimiento para la producción de coen-
 zima Q, que comprende el cultivo de un micro-organismo
 5 perteneciente al género de Pseudomonas en un medio de cul-
 tivo, del que por lo menos un miembro está seleccionado
 del grupo consistente en isopentenil alcohol, dimetil
 alil alcohol, geraniol, isopentenil acetato, dimetil alil
 acetato, geranil acetato y ácido β -metil crotonico que
 10 se añaden para formar coenzima Q y para obtenerla.

El término de "coenzima Q" usado en el presente invento
 significa generalmente 2,3-dimetoxi-5-metil-1,4-benzo-
 quinonas conteniendo una cadena lateral de isopreno en
 15 la posición 6 del núcleo de quinona representado por la
 fórmula general



25 El presente invento se propone procurar la coenzima Q,
 representada por la fórmula arriba indicada, en que n =
 8, 9 y 10 respectivamente; es decir, coenzima Q₈, coen-
 zima Q₉ y coenzima Q₁₀.

1 La coenzima Q está ampliamente distribuida en animales, plantas y microorganismos etc. y representa un importante papel como elemento constitutivo del sistema de transferencia terminal de electrones.

5 Recientemente se ha clarificado que la coenzima Q exhibe excelentes actividades médicas y fisiológicas ante varias enfermedades. En particular la coenzima Q₁₀ se considera como muy valiosa como una medicina, puesto que la coenzima Q del ser humano es coenzima Q₁₀.

10 Puede considerarse que el modo de obtener la coenzima Q es extraerla del tejido animal y vegetal o de los microorganismos y para sintetizarla químicamente. Por lo tanto, es difícil producir coenzima Q extrayéndola del tejido animal o vegetal en gran escala. También es difícil producir coenzima Q por síntesis orgánica a causa de un inconveniente en los rendimientos. Por lo tanto, estos procedimientos no son satisfactorios a escala industrial. Por otra parte, el procedimiento para extraer desde microorganismos tiene la posibilidad de extraerse económicamente de acuerdo con los rendimientos de las células y de coenzimas Q.

15

20

25 Es conocido que los microorganismos pertenecientes al género de Pseudomonas producen las coenzimas Q₈, Q₉ y Q₁₀.

30 Por lo tanto, los inventores han investigado los compuestos, que eran capaces de incrementar marcadamente el contenido de coenzima Q por unidad de célula cuando se aña-

1 dian al medio de cultivo en comparación al caso de que
no fueran añadidos. Ácido p-hidroxi benzóico y ácido acé-
tico y sus sales son conocidos como capaces de incremen-
tar el contenido de coenzima Q por célula de unidad, si
5 se añaden al medio de cultivo (publicación de patente
japonesa número 20.396/1972). Es conocido que la cadena
lateral de isopreno de la coenzima Q es producida a tra-
vés de pirofosfato de geranilo y farnesilo por la bio-
síntesis, en que la condensación de isopentenil y dime-
10 tilalilpirofosfato se repite. Sin embargo, puesto que
estos precursores son difíciles de permear a través de
la membrana celular, no se ha hecho ningún intento para
incrementar el contenido de coenzima Q añadiendo tales
precursores al medio de cultivo, según los informes exis-
15 tentes.

El presente invento procura un procedimiento para pro-
ducir coenzima Q, que comprende el cultivar microorganismos
pertencientes al género *Pseudomonas* en un medio de
20 cultivo, al que por lo menos se ha añadido un miembro
seleccionado del grupo consistente en isopentenil alco-
hol, dimetil alil alcohol, geraniol, isopentenil acetato,
dimetil alil acetato, geranil acetato y ácido β -metil
crotonico para producir coenzima Q y para obtenerla.

25 En el presente invento, el término de "coenzima Q" sig-
nifica coenzima Q₈, Q₉ y Q₁₀ que se piensa que son im-
portantes desde el punto de vista industrial.

30 Los inventores han hallado que isopentenil alcohol, di-
metil alil alcohol, geraniol, isopentenil acetato, di-

1 metil alil acetato, geranil acetato y ácido β -metil cro-
tónico podía utilizarse fácilmente por el microorganismo
perteneciente al género de Pseudomonas, cuando se añadían
5 al medio de cultivo y que eran capaces de incrementar mar-
cadamente el contenido de coenzima Q por unidad de célula.
Cualesquiera de los microorganismos pertenecientes al gé-
nero de Pseudomonas y capaces de producir coenzima Q, pue-
den emplearse en el presente invento. Por ejemplo, estos
10 microorganismos capaces de producir coenzima Q₁₀, inclu-
yen Pseudomonas diminuta ATCC 11.568 (IAM-1513), Pseudo-
monas denitrificans ATCC 13867 (IAM-12023) etc, aquellos
capaces de producir coenzima Q₉ incluyen Pseudomonas sch-
uykilliensis ATCC 31.419 (IAM-1.126), Pseudomonas ole-
vorans ATCC 8.062 (IAM-1.508), Pseudomonas putrefaciens
15 ATCC 8.071 (IAM-1.509) etc., y aquellos capaces de pro-
ducir coenzima Q₈ incluyen Pseudomonas rubescens ATCC
12.099 (IAM-1.510) Pseudomonas ATCC 31.418 (IAM-1.529),
Pseudomonas putida ATCC 4.359 (IAM-1.506) etc.

20 En el medio de cultivo, usado en la práctica del presente
invento, azúcares, tales como glucosa, melaza, etc. y
cualesquiera otras fuentes de carbono, que estos microor-
ganismos son capaces de utilizar pueden usarse como fuen-
tes de carbono. Compuestos inorgánicos de nitrógeno, ta-
25 les como sulfato de amonio, cloruro de amonio y semejan-
tes, compuestos orgánicos de nitrógeno, tales como licor
de base de maíz, extractos de harina de pescado, pecto-
na, extracto de levadura y semejantes, etc. pueden usarse
30 como fuentes de nitrógeno. Además, como sales inorgánicas

1
5
10
15
20
25
30

pueden emplearse sales de potasio, sales de sodio, sales de magnesio, sales de ácido fosfórico y ácido sulfúrico y semejantes. El cultivo se realiza usualmente por agitación por aire, bajo la condición de pH de 4 a 8, temperatura de 25 a 35°C y períodos de 10 a 50 horas.

La adición de isopentenil alcohol, dimetil alil alcohol, geraniol, isopentenil acetato, dimetil alil acetato, geraniol acetato y ácido β -metil crotonico de acuerdo con el presente invento, puede realizarse por un procedimiento deseado y en un tiempo deseado. Por ejemplo, todas las cantidades del aditivo se añaden al principio o en una etapa deseada del crecimiento durante el cultivo o se añaden poco a poco de acuerdo con el estado de fermentación. Además, el cultivo puede usarse simplemente o en combinación con los otros aditivos. La cantidad del aditivo, que se añade, es usualmente 1×10^{-5} hasta 5×10^{-3} mol/litro (como concentración final), preferentemente 5×10^{-5} hasta 5×10^{-4} mol/litro.

Después del cultivo, la coenzima Q formada es extraída desde las células y separada de los otros materiales. Por ejemplo, las células húmedas obtenidas por centrifugación, son extraídas con disolvente hidrófilo tal como acetona y semejantes. La coenzima Q conteniendo fracción entonces se transfiere a un disolvente tal como éter de petróleo y semejantes y la fracción conteniendo coenzima Q es sometida a purificación fraccionada por el uso de columna de alúmina, etc. por lo que puede aislarse coenzima Q.

1
5
10
15
20
25
30

En el presente invento, la identificación de coenzima Q se efectúa comparando el producto de este invento con una muestra normalizada por medio de espectro de UV, medición del punto de fusión y cromatografía de capa delgada de fase invertida, en que se usa una mezcla de acetona: agua (95 : 5) como disolvente y otros. Los siguientes ejemplos se indican para explicar el presente invento con mayor detalles, pero el presente invento no está limitado por ellos.

Ejemplos 1.

En un recipiente fermentador de 30 litros se situaron 15 litros de un medio de cultivo (pH 7.0) conteniendo 0,05% de AH_2PO_4 , 0,15% de Na_2HPO_4 , 0,05% de $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, 1% de glucosa, 1% de pectona y 0,2% de extracto de levadura. Después de esterilizar con vapor, se introdujeron 645 mg. de isopentil alcohol disuelto en 10 ml. de etanol. *Pseudomonas schykilliensis* ATCC 31.419 (IAM-1.126) que se había cultivado previamente en 500 ml. del medio de cultivo teniendo la misma composición que arriba se ha descrito, durante 24 horas, se inoculó en el arriba citado medio de cultivo y se cultivó durante 24 horas con aireación de 15 litros(minuto a 27°C.

Después del cultivo, el caldo de cultivo fue centrifugado, por lo que se obtuvieron 418 gr. de células húmedas (87 gr. como células secas).

A las células húmedas se añadieron 2 litros de acetona y la extracción se efectuó agitando. Entonces las células fueron separadas por centrifugación. Este procedi-

1 miento fue repetido dos veces más. Los extractos de acetona fueron combinados entre sí y condensados a presión reducida para desfilarse separando la acetona. Después de
5 ello, la solución restante fue extraída tres veces cada vez con 1 litro de éter de petróleo respectivamente y las capas de éter de petróleo resultantes fueron combinadas. La capa combinada de éter de petróleo fue lavada con agua, secada y condensada a presión reducida. El aceite residual fue disuelto en una pequeña cantidad de éter de petróleo y se sometió a cromatografía de columna de alúmina eluyendo con una mezcla de éter de petróleo y etil
10 éter. El disolvente fue separado por destilación desde el eluado arriba obtenido conteniendo coenzima Q. El aceite residual fue disuelto en una pequeña cantidad de etanol y se dejó reposar en un refrigerador, por lo que aparecieron cristales de coenzima Q₉. Estos cristales fueron
15 recristalizados desde etanol tres veces y se obtuvieron 142,6 mg. de cristales de coenzima Q₉.

20 Por otra parte se efectuó el mismo cultivo que se ha indicado arriba por el uso de 15 litros de un medio de cultivos, al que no se había añadido ningún isopentenil alcohol. De la misma manera que arriba, se obtuvieron 359 gr. de células húmedas (69 gr. como células secas).
25 Además se aplicó el mismo procedimiento que arriba, por lo que se obtuvieron 81,42 mg. de cristales de coenzima Q₉. Basándose en los datos arriba indicados, se calculó el efecto de isopentenil alcohol en la producción de coenzima
30

1 Q₉. La adición de isopentenil alcohol al caldo del cul-
tivo incrementó el rendimiento de coenzima Q₉ por litro
del caldo por 75% y por 39% por gramo de células secas.
Así se confirmó claramente que la adición de isopentenil
alcohol fue eficaz para incrementar el rendimiento de
5 Q₉.

Ejemplo 2.

Fue seguido el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que
se usaron 1,16 gr. de geraniol en lugar de isopentenil
10 alcohol y se obtuvieron 390 mg. de células húmedas (68
gr. como células secas). Las células húmedas fueron so-
metidas al mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 1
y se obtuvieron 104,7 mg. de cristales de coenzima Q₉.
15 Por otra parte, el mismo microorganismo fue cultivado por
el uso del medio de cultivo, al que no se había añadido
ningún geraniol y se obtuvieron 327 gr. de células hú-
medas (63 gr. de células secas). De las células se ob-
tuvieron 74,3 mg. de cristales de coenzima Q₉.

20 Basándose en los datos arriba indicados, se comparó el
efecto de geraniol sobre la producción de coenzima Q₉.
La adición de geraniol al medio de cultivo incrementó
el rendimiento de coenzima Q₉ por litro de caldo de cul-
tivo por 41% y por 30% por gramo de las células secas.
25

Ejemplo 3.

Pseudomonas rubescens ATCC 12.099 (IAM- 1.510) se cul-
tívó en el mismo medio de cultivo y de la misma manera
que se describió en el Ejemplo 2 y se obtuvieron 410 gr.
30 de células húmedas (73 gr. como células secas) éstas

1 fueron tratadas de la misma manera que se ha descrito en
el Ejemplo 1 se obtuvieron 58,4 mg. de coenzima Q_8 .
Por otra parte, el mismo microorganismo fue cultivado en
el mismo medio de cultivo que arriba, excepto que no se
5 había añadido ningún geraniol y se obtuvieron 390 gr. de
células húmedas (74 gr. como células secas). De las cé-
lulas se obtuvieron 44,4 mg. de coenzima Q_8 .
Basándose en los datos arriba indicados, se hizo la misma
comparación que en el Ejemplo 1. La adición de geraniol
10 a un medio de cultivo incrementó el rendimiento de coen-
zima Q_8 por litro del caldo de cultivo por 32% y 33% por
gramo de células secas.

Ejemplo 4.

15 Pseudomonas diminuta ATCC 11.568 (IAM-1.513) se cultivó
por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, excepto
que se usó acetato de sodio en lugar de glucosa en la
composición del medio y tres fracciones de 300 mg. de
isopentenil alcohol se añadieron separadamente (cantidad
20 total 900 mg.). Así se obtuvieron 380 gr. de células
húmedas (69 gr. como células secas) que fueron entonces
sometidos al mismo tratamiento que en el Ejemplo 1, por
lo que se obtuvieron 30,5 mg. de cristales de coenzima
25 Q_{10} .
Por otra parte, el mismo microorganismo fue cultivado
en el medio de cultivo, al que no se había añadido nin-
gún isopentenil alcohol y se obtuvieron 320 gr. de cé-
lulas húmedas (61 gr. de células secas) de las que se
30 obtuvieron 19,8 mg. de cristales de coenzima Q_{10} .

1
5
10
15
20
25
30

Basándose en los datos arriba indicados se hizo la misma comparación que en el Ejemplo 1. La adición de isopentenoil alcohol incrementó el rendimiento de coenzima Q₁₀ por litro del caldo de cultivo por 54% y 38% por gramo de células secas.

Ejemplo 5.

El procedimiento del Ejemplo 1, fue seguido, excepto que se usó como microorganismos Pseudomonas denitrificans ATCC 13.867 (IAM-12.023) y se añadieron dos porciones de 1 gm. de geraniol separadamente al medio de cultivo (total 2 grm.) en diferentes tiempos del cultivo. Así se obtuvieron 395 gr. de células húmedas (76 gr. de células secas) que entonces se sometieron al mismo tratamiento que en el Ejemplo 1, por lo que se obtuvieron 63,1 mg. de cristales de coenzima Q₁₀.

Por otra parte, el mismo microorganismo fue cultivado en el mismo medio de cultivo, al que no se había añadido ningún geraniol y se obtuvieron 328 gr. de células húmedas (63 gr. por células secas), de las que se obtuvieron 37,2 mg. de cristales de coenzima Q₁₀.

Basándose en los datos arriba indicados, se hizo la misma comparación que en el Ejemplo 1. La adición de geraniol incrementó el rendimiento de coenzima Q_{HP} por litro del caldo de cultivo por 69% y por 41% por gramo de células secas.

Ejemplo 6.

Fue seguido el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se usó como microorganismos Pseudomonas fulva ATCC 31.418

1 (IAM-1.529) y se añadieron separadamente tres porciones
de isopentenil alcohol (total 3 gr.) en diferentes tiem-
pos de cultivo. Así se obtuvieron 390 gr. de células hú-
medas (73 gr. como células secas, que entonces fueron so-
5 metidas al mismo tratamiento que en el Ejemplo 1, por lo
que se obtuvieron 86,4 mg. de cristales de coenzima Q₈.
Por otra parte, el mismo microorganismo fue cultivado en
el medio de cultivo, al que no se había añadido ningún
isopentenil alcohol y se obtuvieron 350 gr. de células
10 húmedas (67 gr. como células secas), de lo que se obtu-
vieron 60,5 mg. de cristales de coenzima Q₈.

Basándose en los datos arriba indicados se hizo la misma
comparación que en el Ejemplo 1. La adición de isopente-
nil alcohol incrementó el rendimiento de coenzima Q₈ por
15 litro del caldo de cultivo por 43% y por 31% por gramo
de células secas.

Ejemplo 7.

20 Fue seguido el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que
se usó como microorganismo *Pseudomonas rubescens* ATCC
12.099 (IAM-1.510) como microorganismo y que se añadie-
ron 545 mg. de dimetil alil alcohol. Así se obtuvieron
430 gr. de células húmedas (80 gr. como células secas),
que se sometieron al mismo tratamiento que en el Ejemplo
25 1, por lo que se obtuvieron 86 mg. de cristales de coen-
zima Q₈.

Por otra parte, el mismo microorganismo fue cultivado
en el medio de cultivo, al que no se había añadido nin-
gún dimetil alil alcohol y se obtuvieron 390 gr. de

30

células húmedas (76 gm. de células secas) de lo que se obtuvieron 68 mg. de cristales de coenzima Q₈.

Basándose en los datos arriba indicados se hizo la misma comparación que en el Ejemplo 1. Por la adición de dimetil alil alcohol el rendimiento de coenzima Q₈ por litro del caldo de cultivo se incrementó por 26% y por 20% por gramo de células secas.

Ejemplo 8.

Fue seguido el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se usó como microorganismos, *Pseudomonas fulva* ATCC 31.418 (IAM-1.529) y que se añadieron 750 mg. de ácido^β-metil crotonico. Así se obtuvieron 540 gm. de células húmedas (105 gm. de células secas) que fueron sometidas al mismo tratamiento que en el Ejemplo 1, por lo que se obtuvieron 102 mg. de cristales de coenzima Q₈.

Por otra parte, el mismo microorganismo fue cultivado en el medio de cultivo, al que no se había añadido ningún ácido^β-metil crotonico y se obtuvieron 525 gr. de células húmedas (103 gm. como células secas) de lo que se obtuvieron 79 mg. de cristales de coenzima Q₈.

Basándose en los datos arriba indicados, se hizo la misma comparación que en el Ejemplo 1. La adición de ácido^β-metil crotonico incrementó el rendimiento de coenzima Q₈ por litro del caldo de cultivo por 28% y por 26% por gramo de células secas.

Ejemplo 9.

Fue seguido el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se usó como microorganismo *Pseudomonas oleovorans* ATCC

1 8.062 (IAM- 1.508) y que se añadieron 960 mg. de dimetil
alil acetato. Así se obtuvieron 490 grm. de células hú-
medas (94 gr. como células secas) que fueron sometidas
al mismo tratamiento que en el Ejemplo 1, por lo que se
5 obtuvieron 96 mg. de cristales de coenzima Q₉.

Por otra parte, el mismo microorganismo fue cultivado
en el medio de cultivo, al que no se había añadido nin-
gún dimetil alil acetato y se obtuvieron 470 gr. de cé-
lulas húmedas (90 gr. de células secas) de lo que se ob-
10 tuvieron 68 mg. de cristales de coenzima Q₉.

Basándose en los datos arriba indicados, se hizo la mis-
ma comparación que en el Ejemplo 1. La adición de dime-
til alil acetato incrementó el rendimiento de coenzima
15 Q₉ por litro del caldo de cultivo por 42% y por 34% por
gr. de células secas.

Ejemplo 10.

Fue seguido el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que
se usó como microorganismo *Pseudomonas schuykilliensis*.
20 ATCC 31.419 (IAM-1.126) y que se añadieron 1,47 gr. de
geranil acetato. Así se obtuvieron 530 gr. de células hú-
medas (93 gr. como células secas), que fueron sometidas
al mismo tratamiento que en el Ejemplo 1, por lo que se
25 obtuvieron 120 mg. de cristales de coenzima Q₉.

Por otra parte, el mismo microorganismo fue cultivado en
el medio de cultivo al que no se había añadido ningún
geranil acetato y se obtuvieron 525 gr. de células hú-
medas (90 gr. como células secas) de lo que se obtuvieron
30 98 gr. de cristales de coenzima Q₉.

Basándose en los datos arriba indicados, se hizo la misma comparación que en el Ejemplo 1. La adición de geranil acetato incrementó el rendimiento de coenzima Q_9 por litro de caldo de cultivo por 23% y por 19% por gramo de células secas.

Ejemplo 11.

Fue seguido el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se usó como microorganismo, *Pseudomonas denitrificans* ATCC 13.867 (IAM-12.023) y que se añadió la mezcla de 960 mg. de isopentil acetato y 1,47 gr. de geranil acetato. Así se obtuvieron 480 gr. de células húmedas (96 gr. como células secas), que fueron sometidas al mismo tratamiento que en el Ejemplo 1, por lo que se obtuvieron 115 mg. de cristales de coenzima Q_{10} .

Por otra parte, el mismo microorganismo fue cultivado en el medio de cultivo, al que no se había añadido la mezcla y se obtuvieron 490 gr. de células húmedas (98 gr. como células secas), de lo que se obtuvieron 76 mg. de cristales de coenzima Q_{10} .

Basándose en los datos arriba indicados, se hizo la misma comparación que en el Ejemplo 1. La adición de isopentil acetato y geranil acetato incrementó el rendimiento de coenzima Q_{10} por litro del caldo de cultivo por 51% y por 54% por gramo de células secas.

Ejemplo 12.

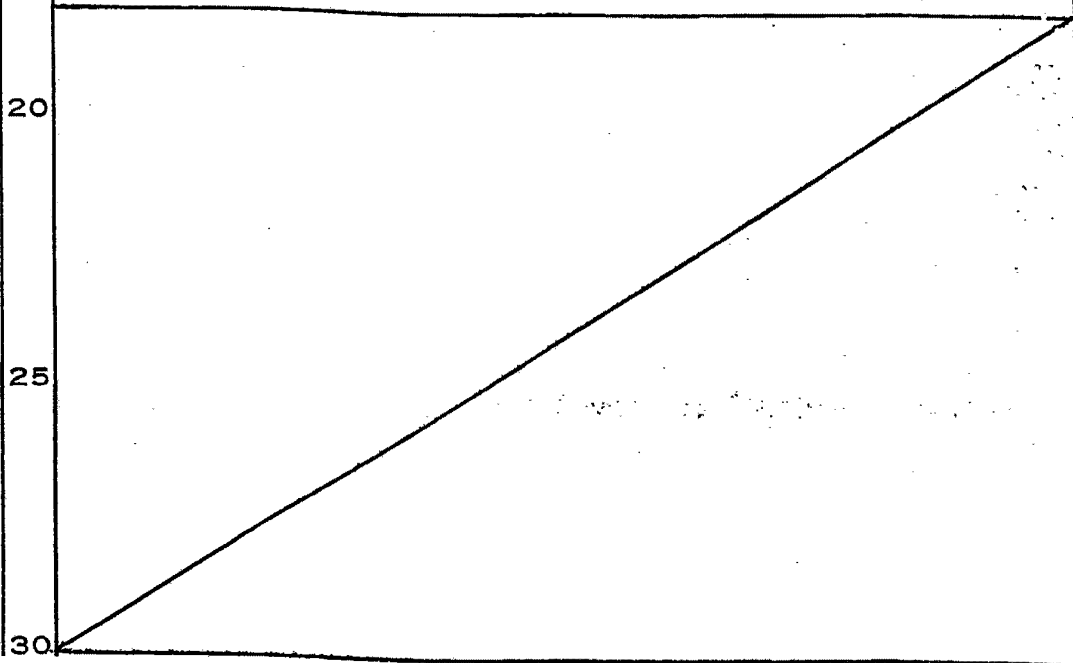
Pseudomonas diminuta ATCC 11.568(IAM-I.513) se cultivó por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 4, excepto que se añadieron 960 mg. de isopentil acetato y 960 mg.

1 de dimetil alil acetato. Así se obtuvieron 495 gr. de células húmedas (98 gr. como células secas) que fueron sometidas al mismo tratamiento que en el Ejemplo 1, por lo que se obtuvieron 53 mg. de cristales de coenzima Q_{10} .

5 Por otra parte, el mismo microorganismo fue cultivado en el medio de cultivo al que no se había añadido la mezcla. Así se obtuvieron 480 gr. de células húmedas (94 gr. como células secas) de lo que se obtuvieron 39 mg. de cristales de coenzima Q_{10} .

10 Basándose en los datos arriba indicados se hizo la misma comparación que en el Ejemplo 1. La adición de isopentil acetato y dimetil alil acetato incrementó el rendimiento de coenzima Q_{10} por litro de caldo de cultivo por 36% y por 32% por gramo de células secas.

15 La presente patente de invención recaerá sobre las siguientes reivindicaciones.



REIVINDICACIONES

1
5
10
15
20
25
30

1.- Procedimiento para la producción de coenzima Q₁₀, caracterizado porque comprende la operación de cultivar un micro-organismo perteneciente al género *Pseudomonas*, capaz de producir coenzima Q, en un medio de cultivo, al que se añade por lo menos un miembro seleccionado del grupo consistente en isopentenil alcohol, dimetil alil alcohol, geraniol, isopentenil acetato, dimetil alil acetato, geranil acetato y ácido β -metil crotonico y obteniendo por ello la coenzima Q que se trataba de producir.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el micro-organismo es *Pseudomonas diminuta* ATCC 11568 ó *Pseudomonas denitrificans* ATCC 14867, y la coenzima Q producida es coenzima Q₁₀.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el micro-organismo es *Pseudomonas schuykii* ATCC 31419 ó *Pseudomonas oleovorans* ATCC 8062, y la coenzima Q producida es coenzima Q₉.

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el micro-organismo es *Pseudomonas rubescens* ATCC 12099 ó *Pseudomonas fulva* ATCC 31418, y la coenzima Q producida es coenzima Q₈.

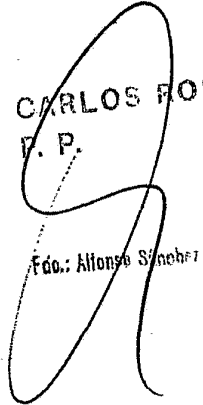
5.- "Procedimiento para la preparación de coenzima Q". Según se describe y reivindica en la adjunta memoria descriptiva que consta de 17 hojas de texto, foliadas y

1
5
10
15
20
25
30

escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 1- SET. 1978

CARLOS FOEB
P. P.



Fdo.: Alfonso Sánchez