

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2018 年 5 月 17 日 (17.05.2018)



(10) 国际公布号
WO 2018/086053 A1

(51) 国际专利分类号:
C07C 229/08 (2006.01) **C07C 227/42** (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2016/105420

(22) 国际申请日: 2016 年 11 月 11 日 (11.11.2016)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(71) 申请人: 南通励成生物工程有限公司(NANTONG LICHENG BIOLOGICAL ENGINEERING CO. LTD) [CN/CN]; 中国江苏省南通市经济技术开发区新兴东路 333 号, Jiangsu 226000 (CN)。天津大学(TIANJIN UNIVERSITY) [CN/CN]; 中国天津市南开区卫津路 92 号天津大学, Tianjin 300072 (CN)。

(72) 发明人: 龚俊波(GONG, Junbo); 中国天津市南开区卫津路 92 号天津大学, Tianjin 300072 (CN)。顾钦青(GU, Qinqing); 中国江苏省南通市经济技

术开发区新兴东路 333 号, Jiangsu 226000 (CN)。赵凯飞(ZHAO, Kaifei); 中国天津市南开区卫津路 92 号天津大学, Tianjin 300072 (CN)。李江波(LL, Jiangbo); 中国江苏省南通市经济技术开发区新兴东路 333 号, Jiangsu 226000 (CN)。侯宝红(HOU, Baohong); 中国天津市南开区卫津路 92 号天津大学, Tianjin 300072 (CN)。尹秋响(YIN, Qiuxiang); 中国天津市南开区卫津路 92 号天津大学, Tianjin 300072 (CN)。王静康(WANG, Jingkang); 中国天津市南开区卫津路 92 号天津大学, Tianjin 300072 (CN)。孙怡(SUN, Yi); 中国江苏省南通市经济技术开发区新兴东路 333 号, Jiangsu 226000 (CN)。杜世超(DU, Shichao); 中国天津市南开区卫津路 92 号天津大学, Tianjin 300072 (CN)。潘欣(PAN, Xin); 中国江苏省南通市经济技术开发区新兴东路 333 号, Jiangsu 226000 (CN)。刘中士(LIU, Zhongshi); 中国江苏省南通市经济技术开发区新兴东路 333 号, Jiangsu 226000 (CN)。

(54) Title: γ -AMINO BUTYRIC ACID SEMIHYDRATE CRYSTAL AND PREPARATION METHOD THEREFOR

(54) 发明名称: 一种 γ -氨基丁酸半水合物晶体及其制备方法

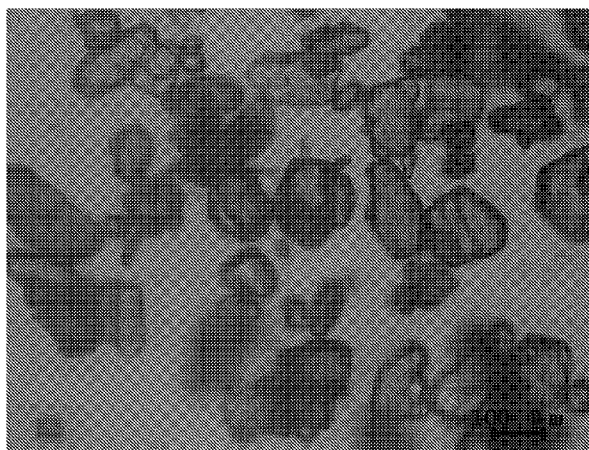


图 3

(57) Abstract: The present invention discloses a γ -aminobutyric acid semihydrate crystal. The formula of the crystal is $C_4H_9NO_2 \cdot 0.5H_2O$. The present invention further discloses a preparation method for the γ -aminobutyric acid semihydrate crystal, wherein first a crude γ -aminobutyric acid is added to water to obtain a γ -aminobutyric acid suspension with an initial concentration of 1.2-2.0 g/mL; then the suspension is stirred under a constant temperature of 5-10 ° C for 6 to 12 hours, then the suspension is filtered and dried to obtain the γ -aminobutyric acid semihydrate crystal. The γ -aminobutyric acid semihydrate crystal of the present invention has good stability, does not readily absorb moisture or coalesce, and is convenient for further processing and use. The crystal has a large main particle size and a uniform particle size distribution, has a high bulk density and a good flowability, and has a purity of $\geq 99\%$. The preparation method for the γ -aminobutyric acid semihydrate crystal of the present invention is simple and feasible, and has short time consumption and high efficiency and low energy consumption, making it favorable for large-scale industrial production.



WO 2018/086053 A1

(74) 代理人: 广州三环专利商标代理有限公司
(SCIHEAD IP LAW FIRM); 中国广东省广州市
越秀区先烈中路80号汇华商贸大厦1508
室, Guangdong 510070 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家
保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,
BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP,
KE, KG, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU,
LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ,
NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA,
RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST,
SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区
保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ,
NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU,
IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT,
RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告 (条约第21条(3))。

(57) 摘要: 本发明公开了一种 γ -氨基丁酸半水合物晶体, 该晶体的分子式为 $C_4H_9NO_2 \cdot 0.5H_2O$, 本发明还公开了一种 γ -氨基丁酸半水合物晶体制备方法, 先将 γ -氨基丁酸粗品加入水中, 配成初始浓度为 $1.2 \sim 2.0g/mL$ 的 γ -氨基丁酸悬浮液; 再将悬浮液在 $5 \sim 10^\circ C$ 下恒温搅拌 $6 \sim 12$ 小时, 然后进行过滤、干燥处理, 即得 γ -氨基丁酸半水合物晶体。本发明的 γ -氨基丁酸半水合物晶体稳定性能好, 不易吸湿, 不易聚结, 方便进一步地加工使用; 晶体主粒径大且粒度分布均匀、堆密度高、流动性好, 纯度 $\geq 99\%$; 本发明制备 γ -氨基丁酸半水合物晶体的方法简单易行、耗时短、效率高、耗能低, 有利于大规模工业化生产。

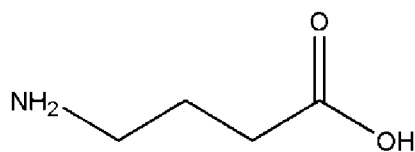
一种 γ -氨基丁酸半水合物晶体及其制备方法

技术领域

本发明涉及一种半水合物晶体及其制备方法，尤其涉及一种 γ -氨基丁酸半水合物晶体及其制备方法。

背景技术

γ -氨基丁酸，化学名称 4-氨基丁酸，别名：氨酪酸、哌啶酸。分子式 $C_4H_9NO_2$ ，分子量 103.1，性状为白色或近白色结晶性粉末，是一种亲水性氨基酸，在水中极易溶。结构式如下：



γ -氨基丁酸是一种天然存在的非蛋白组成氨基酸，广泛分布于原核和真核生物中。在哺乳动物体内 γ -氨基丁酸是一种抑制性神经递质，介导 40% 以上的抑制性神经信号，具有重要的生理功能，在医药和食品中具有广泛的应用前景。

在医药研究和应用中， γ -氨基丁酸具有降血压、抗惊厥、预防癫痫、改善睡眠、抗抑郁、改善脑细胞等机能。最新的研究表明， γ -氨基丁酸还具有防止皮肤老化、消除体臭、改善脂质代谢、防止动脉硬化和高效减肥等功能。在食品工业中， γ -氨基丁酸可用于制备食品添加剂、开发功能性乳制品和烘焙食品，还可以应用于运动食品和饮料行业。2009 年 9 月 27 日，中国卫生部批准 γ -氨基丁酸为新资源食品。

专利 CN101928736A、CN103509831A、CN104531795A 提出了通过蒸发浓缩和 95% 乙醇溶析结晶的方式来制备 γ -氨基丁酸。专利 CN102242161A 提出了通过蒸发浓缩和冷却结晶的方式来制备 γ -氨基丁酸。它们得到的产品均为 γ -氨基丁酸无水物，产品晶型呈针状

或片状，主粒径偏小且分布不均匀，堆密度低，流动性差；此外，无水 γ -氨基丁酸的吸湿性强，暴露于空气中极易吸水聚结成块，不利于进一步地加工使用。

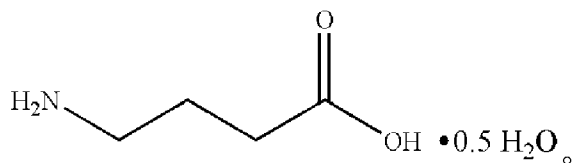
因此，有必要发明一种稳定性好、不易吸湿和聚结、主粒径大且分布均匀、堆密度高、流动性好的 γ -氨基丁酸半水合物晶体及其制备方法。

发明内容

本发明的目的是针对现有技术的不足，提供一种 γ -氨基丁酸半水合物晶体及其制备方法。

本发明是通过以下技术方案实现的：

本发明公开了一种 γ -氨基丁酸半水合物晶体，该晶体的分子式为 $C_4H_9NO_2 \cdot 0.5H_2O$ ，结构式如下：



进一步地，所述晶体的 X 射线粉末衍射图在衍射角 2θ 为 $12.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $26.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $29.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $31.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $36.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $37.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $39.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 处具有特征吸收峰。

进一步地，所述晶体的 X 射线粉末衍射图在衍射角 2θ 为 $12.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $25.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $26.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $28.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $29.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $31.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $34.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $36.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $37.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $38.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $39.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 处具有特征吸收峰。

进一步地，所述晶体经 TGA 热重分析在 $120\sim 180^\circ\text{C}$ 处具有 $7.9\sim 8.1\%$ 的失重百分比，所述晶体经 DSC 差热分析在 $(225 \pm 2)^\circ\text{C}$ 处具有吸热特征峰。

本发明还公开了一种 γ -氨基丁酸半水合物晶体的制备方法，包

括如下步骤:

S1. 将 γ -氨基丁酸粗品加入水中, 配成初始浓度为 1.2~2.0g/mL 的 γ -氨基丁酸悬浮液;

S2. 将 S1 产品在 5~10℃ 下恒温搅拌 6~12 小时, 然后进行过滤、干燥处理, 即得 γ -氨基丁酸半水合物晶体。

优选地, 所述步骤 S2 中将 S1 产品在 5℃ 下恒温搅拌 12h。

优选地, 所述步骤 S2 中将 S1 产品在 5℃ 下恒温搅拌 9h。

优选地, 所述步骤 S2 中干燥处理是指在温度为 20~35℃, 真空度为 0~0.08MPa 的条件下干燥 8~12 小时。

优选地, 所述步骤 S2 中干燥处理是指在温度为 35℃, 真空度为 0.08MPa 的条件下干燥 12 小时。

优选地, 所述步骤 S2 中干燥处理是指在温度为 35℃, 常压条件下干燥 8 小时。

本发明制备得到 γ -氨基丁酸半水合物, 是由于羧基上的氧和水分子形成氢键相互作用, 使得两个 γ -氨基丁酸分子和一个水分子连接。本发明通过悬浮结晶法来制备溶剂化物, 是一种溶剂介导转晶过程, 分为三个步骤: 介稳晶型的溶解、稳定晶型的成核和稳定晶型的生长。通过对 γ -氨基丁酸热力学基础特性研究发现, 在一定的浓度和温度条件下的水溶液中, 原料 γ -氨基丁酸无水物的溶解度大, 是介稳晶型, 而产品 γ -氨基丁酸半水合物的溶解度小, 是稳定晶型, 从热力学角度讲, 溶液悬浮转晶过程是由介稳态的 γ -氨基丁酸无水物逐渐溶解, 然后结晶生成稳定态的 γ -氨基丁酸半水合物。

本发明的有益效果是:

(1) 本发明的 γ -氨基丁酸半水合物晶体稳定性能好, 不易吸湿, 不易聚结, 方便进一步地加工使用;

(2) 本发明的 γ -氨基丁酸半水合物晶体主粒径大且粒度分布均匀、堆密度高、流动性好;

(3) 本发明制备的 γ -氨基丁酸半水合物晶体的纯度 $\geq 99\%$;

(4) 本发明制备 γ -氨基丁酸半水合物晶体的方法简单易行、耗

时短、效率高、耗能低，有利于大规模工业化生产。

附图说明

为了更清楚地说明本发明的技术方案，下面将对实施例或现有技术描述中所需要使用的附图作简单地介绍，显而易见地，下面描述中的附图仅仅是本发明的实施例，对于本领域普通技术人员来讲，在不付出创造性劳动的前提下，还可以根据这些附图获得其它附图。

图 1 是本发明实施例 1 中 γ -氨基丁酸半水合物晶体的 X 射线粉末衍射图；

图 2 是本发明实施例 1 中 γ -氨基丁酸半水合物晶体的 TGA 热重分析图和 DSC 差热分析图；

图 3 是本发明实施例 1 中 γ -氨基丁酸半水合物晶体的 SEM 图；

图 4 是本发明实施例 1 中 γ -氨基丁酸半水合物晶体的粒度分布曲线；

图 5 是本发明实施例 1 中 γ -氨基丁酸半水合物晶体在 30℃ 下放置 60 天的 X 射线粉末衍射对比图。

具体实施方式

下面将结合本发明中的附图，对本发明实施例中的技术方案进行清楚、完整地描述，显然，所描述的实施例仅仅是本发明的一部分实施例，而不是全部的实施例。基于本发明中的实施例，本领域普通技术人员在没有作出创造性劳动的前提下所获得的所有其他实施例，都属于本发明保护的范围。

本发明实施例中产品均采用日本理学的粉末 X-射线衍射仪获得 X-射线衍射数据。采用 1050/70 型的测角仪， $\text{Cu}_{K\alpha}$ 辐射， $\lambda = 1.54059 \text{ \AA}$ ，扫描速度为 2 度/分钟，将样品在水平背景石英板上轻微研磨并且涂抹，从而得到薄层。

本发明实施例中产品的粒度分布曲线均采用英国马尔文公司的 MASTESIZER 激光粒度分析仪测得。

实施例 1

本发明公开了一种 γ -氨基丁酸半水合物晶体的制备方法，包括如下步骤：

S1. 将 120g γ -氨基丁酸粗品加入 100mL 水中得到 γ -氨基丁酸悬浮液；

S2. 将 S1 产品在 5℃ 下恒温搅拌 9 小时，然后过滤得到滤饼，将滤饼在 35℃、常压条件下干燥 8 小时至恒重，得到 γ -氨基丁酸半水合物晶体产品，采用高效液相色谱法（HPLC）检测产品的纯度为 99.2%。

如图 1 所示、产品的 X 射线粉末衍射图在衍射角 2θ 为 12.3° 、 17.7° 、 20.6° 、 24.5° 、 25.5° 、 26.4° 、 28.6° 、 29.7° 、 31.7° 、 34.6° 、 36.0° 、 37.3° 、 38.4° 、 39.5° 处有特征吸收峰；

如图 2 所示，TGA 热重分析表明产品在 120~180℃ 处有 7.94% 的失水量，DSC 差热分析表明产品在 225℃ 具有吸热特征峰；

如图 3-4 所示，产品外观为块状，主粒径 110 μm 、粒度分布均匀；且不易吸湿和聚结；

堆密度测试：原料 γ -氨基丁酸粗品的堆密度为 0.65g/mL，产品 γ -氨基丁酸半水合物晶体的堆密度为 0.85g/mL，可见产品的堆密度较高。

流动性测试：休止角是粉体堆积层的自由斜面与水平面形成的最大角，是粒子在粉体堆体积层的自由斜面上滑动时所受重力和粒子间摩擦力达到平衡而处于静止状态下测得，是检验粉体流动性的好坏的最简便的方法。休止角越小，摩擦力越小，流动性越好。原料 γ -氨基丁酸粗品的休止角为 50° ，产品 γ -氨基丁酸半水合物晶体的休止角为 38° ，可见产品的流动性好。

如图 5 所示，将 γ -氨基丁酸半水合物晶体产品置于培养皿中，在 30℃ 的恒温恒湿箱中放置 60 天，分别于第 30 天和第 60 天取样测试 X 射线粉末衍射图，对比发现 X-射线粉末衍射图谱未发生明显变化，晶体保持白色粉末状，说明 γ -氨基丁酸半水合物晶体稳定性好。

实施例 2

本发明公开了一种 γ -氨基丁酸半水合物晶体的制备方法，包括如下步骤：

S1. 将 200g γ -氨基丁酸粗品加入 100mL 水中得到 γ -氨基丁酸悬浮液；

S2. 将 S1 产品在 5℃ 下恒温搅拌 12 小时，然后过滤得到滤饼，将滤饼在 35℃、0.08MPa 真空度条件下干燥 12 小时至恒重，得到 γ -氨基丁酸半水合物晶体产品，采用高效液相色谱法（HPLC）检测产品的纯度为 99.6%。

产品的 X 射线粉末衍射图在衍射角 2θ 为 12.3°、17.8°、20.6°、24.5°、25.4°、26.5°、28.5°、29.6°、31.6°、34.6°、36.0°、37.5°、38.4°、39.5° 处有特征吸收峰；

TGA 热重分析表明产品在 120~180℃ 处有 8.06% 的失水量，DSC 差热分析表明产品在 223℃ 具有吸热特征峰；

产品外观为块状，主粒径 100 μm 、粒度分布均匀；且不易吸湿和聚结、堆密度高、流动性好；

将 γ -氨基丁酸半水合物晶体产品置于培养皿中，在 30℃ 的恒温恒湿箱中放置 60 天，分别于第 30 天和第 60 天取样测试 X 射线粉末衍射图，对比发现 X-射线粉末衍射图谱未发生明显变化，晶体保持白色粉末状，说明 γ -氨基丁酸半水合物晶体稳定性好。

实施例 3

本发明公开了一种 γ -氨基丁酸半水合物晶体的制备方法，包括如下步骤：

S1. 将 135g γ -氨基丁酸粗品加入 100mL 水中得到 γ -氨基丁酸悬浮液；

S2. 将 S1 产品在 6℃ 下恒温搅拌 8 小时，然后过滤得到滤饼，将滤饼在 25℃、0.05MPa 真空度条件下干燥 11 小时至恒重，得到 γ -

氨基丁酸半水合物晶体产品，采用高效液相色谱法（HPLC）检测产品的纯度为 99.1%。

产品的 X 射线粉末衍射图在衍射角 2θ 为 12.1° 、 17.6° 、 20.4° 、 24.4° 、 25.3° 、 26.4° 、 28.3° 、 29.5° 、 31.5° 、 34.6° 、 35.9° 、 37.3° 、 38.3° 、 39.4° 处有特征吸收峰；

TGA 热重分析表明产品在 $120\sim 180^\circ\text{C}$ 处有 8.02% 的失水量，DSC 差热分析表明产品在 225°C 具有吸热特征峰；

产品外观为块状，主粒径 $120\ \mu\text{m}$ 、粒度分布均匀；且不易吸湿和聚结、堆密度高、流动性好；

将 γ -氨基丁酸半水合物晶体产品置于培养皿中，在 30°C 的恒温恒湿箱中放置 60 天，分别于第 30 天和第 60 天取样测试 X 射线粉末衍射图，对比发现 X-射线粉末衍射图谱未发生明显变化，晶体保持白色粉末状，说明 γ -氨基丁酸半水合物晶体稳定性好。

实施例 4

本发明公开了一种 γ -氨基丁酸半水合物晶体的制备方法，包括如下步骤：

S1. 将 200g γ -氨基丁酸粗品加入 100mL 水中得到 γ -氨基丁酸悬浮液；

S2. 将 S1 产品在 10°C 下恒温搅拌 10 小时，然后过滤得到滤饼，将滤饼在 30°C 、0.07MPa 真空度条件下干燥 12 小时至恒重，得到 γ -氨基丁酸半水合物晶体产品，采用高效液相色谱法（HPLC）检测产品的纯度为 99.5%。

产品的 X 射线粉末衍射图在衍射角 2θ 为 12.1° 、 17.6° 、 20.4° 、 24.4° 、 25.3° 、 26.4° 、 28.4° 、 29.4° 、 31.4° 、 34.5° 、 35.8° 、 37.3° 、 38.3° 、 39.3° 处有特征吸收峰；

TGA 热重分析表明产品在 $120\sim 180^\circ\text{C}$ 处有 8.10% 的失水量，DSC 差热分析表明产品在 224°C 具有吸热特征峰；

产品外观为块状，主粒径 $96\ \mu\text{m}$ 、粒度分布均匀；且不易吸湿和

聚结、堆密度高、流动性好；

将 γ -氨基丁酸半水合物晶体产品置于培养皿中，在 30℃ 的恒温恒湿箱中放置 60 天，分别于第 30 天和第 60 天取样测试 X 射线粉末衍射图，对比发现 X-射线粉末衍射图谱未发生明显变化，晶体保持白色粉末状，说明 γ -氨基丁酸半水合物晶体稳定性好。

实施例 5

本发明公开了一种 γ -氨基丁酸半水合物晶体的制备方法，包括如下步骤：

S1. 将 150g γ -氨基丁酸粗品加入 100mL 水中得到 γ -氨基丁酸悬浮液；

S2. 将 S1 产品在 8℃ 下恒温搅拌 8 小时，然后过滤得到滤饼，将滤饼在 35℃、常压条件下干燥 8 小时至恒重，得到 γ -氨基丁酸半水合物晶体产品，采用高效液相色谱法（HPLC）检测产品的纯度为 99.4%。

产品的 X 射线粉末衍射图在衍射角 2θ 为 12.2°、17.7°、20.5°、24.4°、25.3°、26.5°、28.4°、29.5°、31.6°、34.7°、35.9°、37.4°、38.4°、39.3° 处有特征吸收峰；

TGA 热重分析表明产品在 120~180℃ 处有 8.00% 的失水量，DSC 差热分析表明产品在 227℃ 具有吸热特征峰；

产品外观为块状，主粒径 106 μm 、粒度分布均匀；且不易吸湿和聚结、堆密度高、流动性好；

将 γ -氨基丁酸半水合物晶体产品置于培养皿中，在 30℃ 的恒温恒湿箱中放置 60 天，分别于第 30 天和第 60 天取样测试 X 射线粉末衍射图，对比发现 X-射线粉末衍射图谱未发生明显变化，晶体保持白色粉末状，说明 γ -氨基丁酸半水合物晶体稳定性好。

实施例 6

本发明公开了一种 γ -氨基丁酸半水合物晶体的制备方法，包括

如下步骤：

S1. 将 120g γ -氨基丁酸粗品加入 100mL 水中得到 γ -氨基丁酸悬浮液；

S2. 将 S1 产品在 10℃ 下恒温搅拌 6 小时，然后过滤得到滤饼，将滤饼在 20℃、0.05MPa 真空度条件下干燥 9 小时至恒重，得到 γ -氨基丁酸半水合物晶体产品，采用高效液相色谱法（HPLC）检测产品的纯度为 99.2%。

产品的 X 射线粉末衍射图在衍射角 2θ 为 12.2°、17.7°、20.5°、24.5°、25.3°、26.5°、28.4°、29.6°、31.5°、34.6°、35.9°、37.4°、38.4°、39.4° 处有特征吸收峰；

TGA 热重分析表明产品在 120~180℃ 处有 7.90% 的失水量，DSC 差热分析表明产品在 226℃ 具有吸热特征峰；

产品外观为块状，主粒径 90 μm 、粒度分布均匀；且不易吸湿和聚结、堆密度高、流动性好；

将 γ -氨基丁酸半水合物晶体产品置于培养皿中，在 30℃ 的恒温恒湿箱中放置 60 天，分别于第 30 天和第 60 天取样测试 X 射线粉末衍射图，对比发现 X-射线粉末衍射图谱未发生明显变化，晶体保持白色粉末状，说明 γ -氨基丁酸半水合物晶体稳定性好。

本发明制备得到 γ -氨基丁酸半水合物，是由于羧基上的氧和水分子形成氢键相互作用，使得两个 γ -氨基丁酸分子和一个水分子连接。本发明通过悬浮结晶法来制备溶剂化物，是一种溶剂介导转晶过程，分为三个步骤：介稳晶型的溶解、稳定晶型的成核和稳定晶型的生长。通过对 γ -氨基丁酸热力学基础特性研究发现，在一定的浓度和温度条件下的水溶液中，原料 γ -氨基丁酸无水物的溶解度大，是介稳晶型，而产品 γ -氨基丁酸半水合物的溶解度小，是稳定晶型，从热力学角度讲，溶液悬浮转晶过程是由介稳态的 γ -氨基丁酸无水物逐渐溶解，然后结晶生成稳定态的 γ -氨基丁酸半水合物。

本发明的有益效果是：

(1) 本发明的 γ -氨基丁酸半水合物晶体稳定性能好，不易吸湿，

不易聚结，方便进一步地加工使用；

(2) 本发明的 γ -氨基丁酸半水合物晶体主粒径大且粒度分布均匀、堆密度高、流动性好；

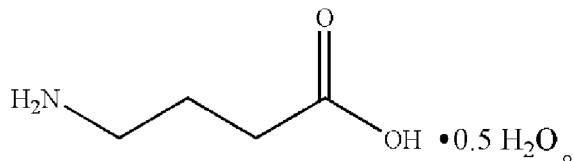
(3) 本发明制备的 γ -氨基丁酸半水合物晶体的纯度 $\geq 99\%$ ；

(4) 本发明制备 γ -氨基丁酸半水合物晶体的方法简单易行、耗时短、效率高、耗能低，有利于大规模工业化生产。

以上所述是本发明的优选实施方式，应该指出，对于本技术领域的普通技术人员来说，在不脱离本发明原理的前提下，还可以做出若干改进和润饰，这些改进和润饰也视为本发明的保护范围。

权 利 要 求 书

1. 一种 γ -氨基丁酸半水合物晶体，其特征在于，该晶体的分子式为 $C_4H_9NO_2 \cdot 0.5H_2O$ ，结构式如下：



2. 根据权利要求 1 所述的一种 γ -氨基丁酸半水合物晶体，其特征在于，所述晶体的 X 射线粉末衍射图在衍射角 2θ 为 $12.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $26.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $29.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $31.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $36.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $37.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $39.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 处具有特征吸收峰。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的一种 γ -氨基丁酸半水合物晶体，其特征在于，所述晶体的 X 射线粉末衍射图在衍射角 2θ 为 $12.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $25.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $26.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $28.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $29.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $31.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $34.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $36.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $37.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $38.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $39.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 处具有特征吸收峰。

4. 根据权利要求 3 所述的一种 γ -氨基丁酸半水合物晶体，其特征在于，所述晶体经 TGA 热重分析在 $120\sim 180^\circ\text{C}$ 处具有 $7.9\sim 8.1\%$ 的失重百分比，所述晶体经 DSC 差热分析在 $(225 \pm 2)^\circ\text{C}$ 处具有吸热特征峰。

5. 一种 γ -氨基丁酸半水合物晶体的制备方法，其特征在于，包括如下步骤：

S1. 将 γ -氨基丁酸粗品加入水中，配成初始浓度为 $1.2\sim 2.0\text{g/mL}$ 的 γ -氨基丁酸悬浮液；

S2. 将 S1 产品在 5~10℃ 下恒温搅拌 6~12 小时, 然后进行过滤、干燥处理, 即得 γ -氨基丁酸半水合物晶体。

6. 根据权利要求 5 所述的一种 γ -氨基丁酸半水合物晶体的制备方法, 其特征在于, 所述步骤 S2 中将 S1 产品在 5℃ 下恒温搅拌 12h。

7. 根据权利要求 5 所述的一种 γ -氨基丁酸半水合物晶体的制备方法, 其特征在于, 所述步骤 S2 中将 S1 产品在 5℃ 下恒温搅拌 9h。

8. 根据权利要求 6 或 7 所述的一种 γ -氨基丁酸半水合物晶体的制备方法, 其特征在于, 所述步骤 S2 中干燥处理是指在温度为 20~35℃, 真空度为 0~0.08MPa 的条件下干燥 8~12 小时。

9. 根据权利要求 8 所述的一种 γ -氨基丁酸半水合物晶体的制备方法, 其特征在于, 所述步骤 S2 中干燥处理是指在温度为 35℃, 真空度为 0.08MPa 的条件下干燥 12 小时。

10. 根据权利要求 8 所述的一种 γ -氨基丁酸半水合物晶体的制备方法, 其特征在于, 所述步骤 S2 中干燥处理是指在温度为 35℃, 常压条件下干燥 8 小时。

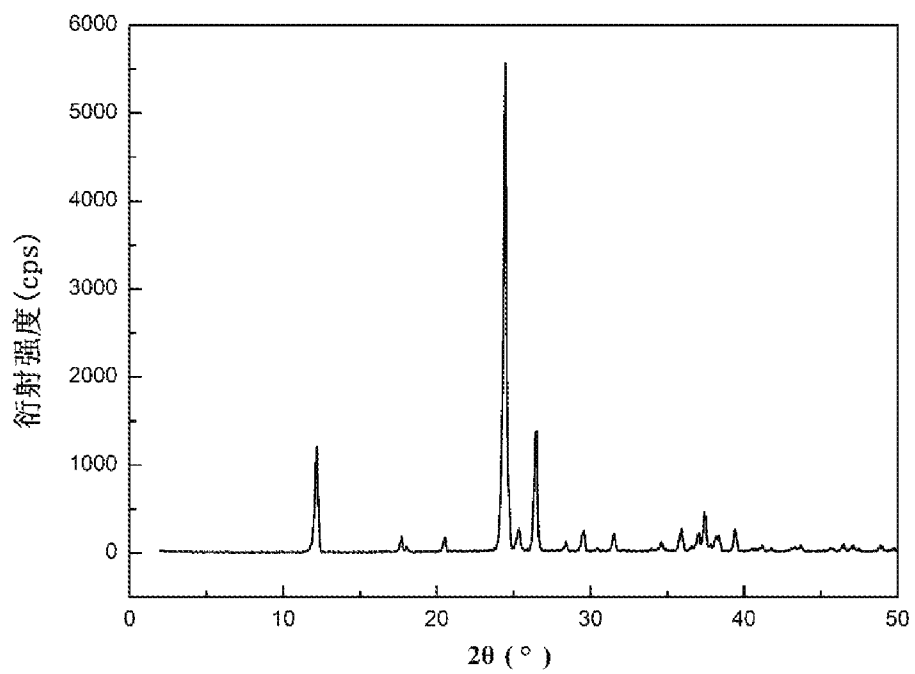


图 1

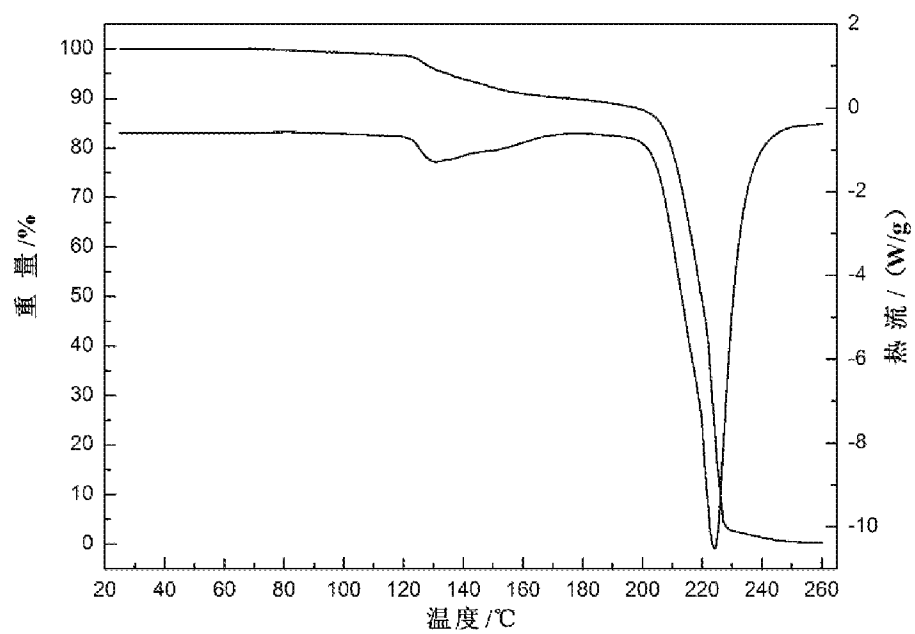


图 2

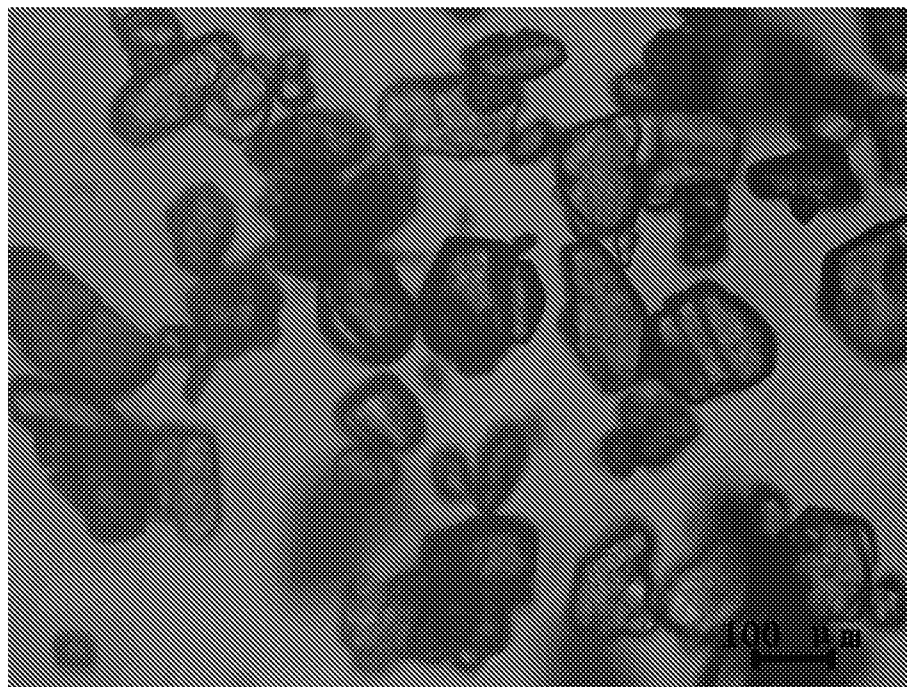


图 3

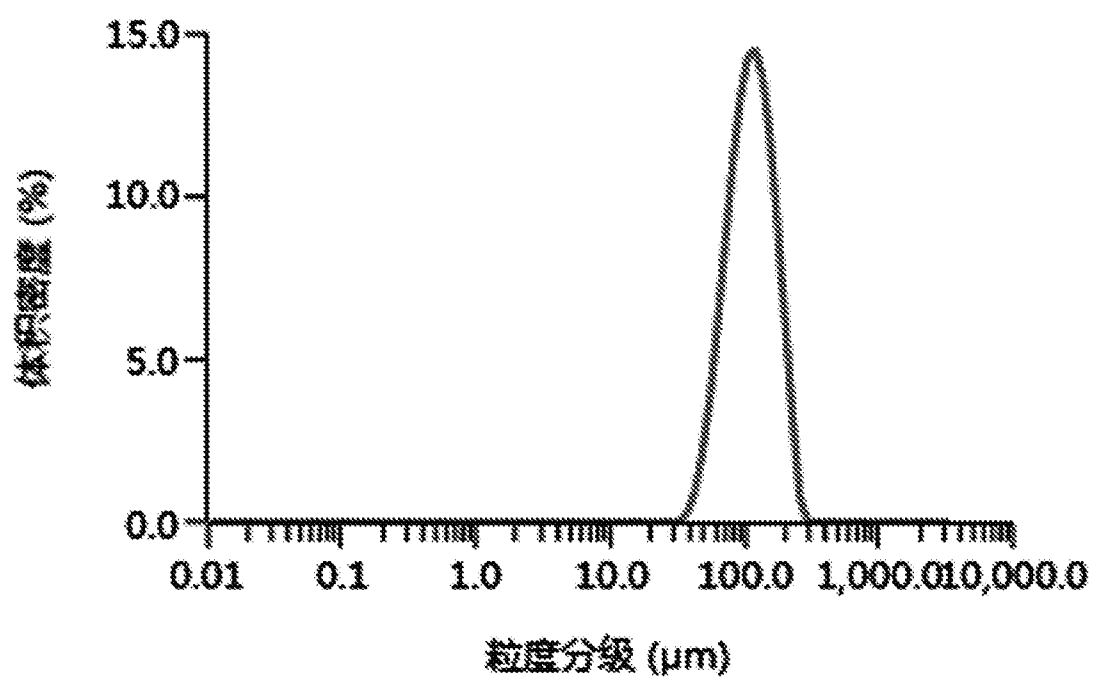


图 4

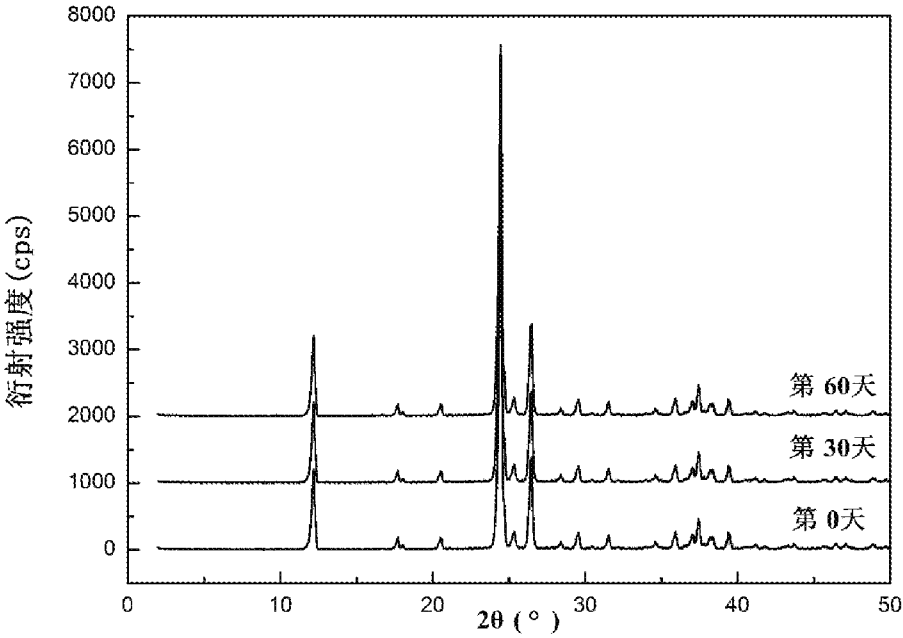


图5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2016/105420

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C 229/08 (2006.01) i; C07C 227/42 (2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI, EPODOC, CNPAT (CN), CNKI (CN), CHINA PHARMACEUTICAL ABSTRACTS (CN), Medline, CHEMICAL ABSTRACTS (US), EMBASE, STN: 水合物, 半水合物, 结晶, 晶体, 晶型, 氨基酸, 氨基丁酸, 胺基丁酸, 奥拉西坦, 制备, 哌啶酸, hydras, hydrate, crystallization, crystal, crystalline, crystallize, propalanine, aminobutyric acid, prepar+

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 101160281 A (TEVA PHARMACEUTICALS USA, INC.), 09 April 2008 (09.04.2008), entire document	1-10
A	CN 102242161 A (SHANDONG NB BIOLOGICAL ENGINEERING CO., LTD.), 16 November 2011 (16.11.2011), entire document	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date	“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	“&” document member of the same patent family
“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 26 July 2017	Date of mailing of the international search report 16 August 2017
Name and mailing address of the ISA State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10) 62019451	Authorized officer XIU, Wen Telephone No. (86-10) 62089321

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2016/105420

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 101160281 A	09 April 2008	EP 1866275 A1	19 December 2007
		US 7417165 B2	26 August 2008
		MX 2007012396 A	01 November 2007
		WO 2006108151 A9	01 March 2007
		WO 2006108151 A1	12 October 2006
		IN 200707483 P1	26 October 2007
		US 2006276543 A1	07 December 2006
CN 102242161 A	16 November 2011	CN 102242161 B	31 July 2013

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2016/105420

A. 主题的分类 C07C 229/08(2006.01)i; C07C 227/42(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类											
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) C07C 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) WPI, EPODOC, CNPAT (CN), CNKI (CN), 中国药理学文摘库 (CN), Medline, CHEMICAL ABSTRACTS (US), EMBASE, STN: 水合物, 半水合物, 结晶, 晶体, 晶型, 氨基酸, 氨基丁酸, 胺基丁酸, 奥拉西坦, 制备, 嘧啶酸, hydras, hydrate, crystallization, crystal, crystalline, crystallize, propalanine, aminobutyric acid, prepar+											
C. 相关文件 <table border="1"> <thead> <tr> <th>类 型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>CN 101160281 A (特瓦制药工业有限公司) 2008年 4月 9日 (2008 - 04 - 09) 全文</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 102242161 A (山东恩贝生物工程有限公司) 2011年 11月 16日 (2011 - 11 - 16) 全文</td> <td>1-10</td> </tr> </tbody> </table>			类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	A	CN 101160281 A (特瓦制药工业有限公司) 2008年 4月 9日 (2008 - 04 - 09) 全文	1-10	A	CN 102242161 A (山东恩贝生物工程有限公司) 2011年 11月 16日 (2011 - 11 - 16) 全文	1-10
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求									
A	CN 101160281 A (特瓦制药工业有限公司) 2008年 4月 9日 (2008 - 04 - 09) 全文	1-10									
A	CN 102242161 A (山东恩贝生物工程有限公司) 2011年 11月 16日 (2011 - 11 - 16) 全文	1-10									
☐ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。											
<table border="0"> <tr> <td> * 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 </td> <td> “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件 </td> </tr> </table>			* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件	“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件							
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件	“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件										
国际检索实际完成的日期 2017年 7月 26日		国际检索报告邮寄日期 2017年 8月 16日									
ISA/CN的名称和邮寄地址 中华人民共和国国家知识产权局 (ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451		授权官员 修文 电话号码 (86-10)62089321									

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2016/105420

检索报告引用的专利文件				公布日 (年/月/日)		同族专利		公布日 (年/月/日)	
CN	101160281	A	2008年 4月 9日	EP	1866275	A1	2007年 12月 19日		
				US	7417165	B2	2008年 8月 26日		
				MX	2007012396	A	2007年 11月 1日		
				WO	2006108151	A9	2007年 3月 1日		
				WO	2006108151	A1	2006年 10月 12日		
				IN	200707483	P1	2007年 10月 26日		
				US	2006276543	A1	2006年 12月 7日		
CN	102242161	A	2011年 11月 16日	CN	102242161	B	2013年 7月 31日		