(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:
2004年7月1日(01.07.2004)

PCT

(10) 国际公布号:
WO 2004/054595 A1

(51) 国际分类号[7]: A61K 35/78

(21) 国际申请号: PCT/CN2003/001055

(22) 国际申请日: 2003年12月11日(11.12.2003)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
02144780.2 2002年12月13日(13.12.2002) CN

(71) 申请人(对除美国以外的所有指定国): 中国科学院大连化学物理研究所(DALIAN INSTITUTE OF CHEMICAL PHYSICS, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) [CN/CN]; 中国辽宁省大连市中山路457号, Liaoning 116023 (CN)。

(72) 发明人;及

(75) 发明人/申请人(仅对美国): 杨凌(YANY, Ling) [CN/CN]; 何克江(HE, Ke-Jiang) [CN/CN]; 李鹏(LI, Peng) [CN/CN]; 杨义(YANG, Yi) [CN/CN]; 中国辽宁省大连市中山路457号, Liaoning 116023 (CN)。

(74) 代理人: 中国商标专利事务所(CHINA TRADEMARK & PATENT LAW OFFICE); 中国北京市西城区月坛 南街14号月新大厦, Beijing 100045 (CN)。

(81) 指定国(国家): JP, KR, US

(84) 指定国(地区): 欧洲专利(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR)

根据细则4.17的声明:
— 发明人资格(细则4.17(iv))仅对美国

本国际公布:
— 包括国际检索报告。

所引用双字母代码和其它缩写符号，请参考刊登在每期PCT公报期刊起始的"代码及缩写符号简要说明"。

(54) Title: A METHOD FOR PREPARING LOW POLAR GINSENOSIDE AND AGLUCON THEREOF BY CATALYTIC PYROLYSIS

(54) 发明名称: 一种催化热解制备低级性人参皂苷及其苷元的方法

(57) Abstract: A method for preparing low polar ginsenoside and aglucon thereof by catalytic pyrolysis, characterized in that: raw material ginsenoside was subjected to braize at high temperature of 110-180°C, wherein using acid as catalyst. The present invention definites the catalyst which necessary for high temperature pyrolysis of ginsenoside, solves the mechanism or essential problems associated with high temperature pyrolysis of natural ginsenoside in the processing technology of dried steamed root of Panax ginseng (Araliaceae), provides a handy and high effective method for preparing low polar ginsenoside. Using the method provided by the present invention to prepare low polar ginsenoside, technology is handy, quality is controllable, percent conversion of material aglucon is high, total yield of aglucon as primary product is high, and cost is low; when combining with isolation and purification technology, can prepare monomeric low polar ginsenoside in bulk. The prepared low polar ginsenoside monomer or mixture thereof both can combine with various official medicinal or food excipient and accessory ingredient to prepare various dosage form for medical, cosmetic and functional food use, and can be used as material for synthesize other bioactive compound.

(57) 摘要

一种催化热解制备低极性人参皂苷及其苷元的方法，其特征在于：原料人参皂苷以酸为催化剂，经 110~180℃高温蒸制 0.5~10 小时。本发明明确了人参皂苷高温热解所需的催化剂，解决了红参炮制工艺中天然人参皂苷高温热解的机制或本质问题，为制备低极性人参皂苷提供了一个简便高效的方法。使用本发明提供的方法制备低极性人参皂苷，工艺简便、质量可控、原料苷元转化率高，主要产物苷元总收率高，成本低；联用分离纯化技术，可大批量地制备单体低极性人参皂苷。所制备的低极性人参皂苷单体或其混合物既可与各种法定的药用或食品的赋型剂和配合剂配伍制备成各种剂型用于医药、化妆品和功能食品用途，也可作为合成其它生物活性化合物的原料。

WO 2004/054595 A1

一种催化热解制备低级性人参皂苷及其苷元的方法

技术领域：

本发明涉及由人参皂苷或含有人参皂苷的植物（可来源于人参、三七、西洋参和绞股蓝等的根茎叶及其制品如白参、红参或其提取物等）制备低极性人参皂苷的方法，特别是涉及到以酸为催化剂、高温热解制备人参皂苷衍生物的方法。

背景技术：

人参具有多种生理和药理作用，如抗肿瘤、增强免疫、改善微循环、平稳血压、调节血糖、降血脂、安神、抗衰老、抗紧张、调节消化机能、预防消化道溃疡、提高生命质量、增强记忆及学习能力等。在抗肿瘤方面，人参具有：1、调控肿瘤细胞的基因表达和促分化；2、抑制肿瘤的浸润和转移；3、抑制肿瘤诱导的新生血管生成；4、降低化疗药物的毒副作用；5、逆转肿瘤耐药性、提高化疗药灵敏度、增强化疗疗效等。

人参的药用形式有鲜参、白参和红参，三者的关系是鲜参经常温干燥获白参，而经蒸制后干燥为红参。使用经验和药学研究表明红参的药效高于白参和鲜参。现代研究进一步证明红参的独特药效得益于其中含特有的 Rg_2、Rg_3、Rh 类、Rk 类和多炔类化合物如人参炔醇等天然微量或稀有成分。传统上，人参的炮制仅以红参的外观与质地而非有效成分的含量为标准。近来，日本专利公开（62-158490）报道了人参组织培养物经 110～160℃高温处理后，其中人参皂苷 Rh 类含量大幅度提高；美国专利（5776460）报道了经 120～180℃处理 0.5～20 小时后，人参中低极性皂苷增高了 20～40 倍。但是，两个专利均未涉及高温热解的转化机理，其结果是仅仅控制温度，人参热解产物的质和量均无法恒定，也即不同批次的产品中天然人参皂苷的转化率不同，

产品中低极性皂苷的含量和比例各异。美国专利（5776460）显示，三醇型人参皂苷经高温热解后，多数转化为挥发性物质，无法大量获得所需皂苷如 Rg_2、F_4、Rg_6、Rh_1、Rh_4 和 Rk_3 等。

本发明的研究表明，人参中的丙二酸、天冬氮酸和谷氨酸等是人参热解的天然催化剂，通过定量使用本发明中的催化剂，反应可控，可目标化和最大化地制备低极性微量人参皂苷及其衍生物，开发和应用价值极大。

发明的技术内容：

本发明提供了一种以人参皂苷或含有人参皂苷的植物为原料的人参皂苷衍生物的制备方法，本法简单、方便、成本低，可大规模、批量地制备低极性人参皂苷及其衍生物，其特征为催化剂和高温热解（或蒸制）是本发明的必须或必要条件。

本发明所提供的方法中，所用原料为任何含有人参皂苷的植物（如人参、三七、西洋参和绞股蓝等的根茎叶及其制品）及其组织培养物，所述植物可以任何部位（如须、根、茎叶等）和任何形式（组织块、粉末或其提取物）存在，或下述任何纯度的单体人参皂苷或二至多种单体人参皂苷混合物：

天然人参皂苷：Rb_1、Rb_2、Rb_3、Rc、Rd、Rg_1、Re 和 Rf 等；

3 位羟基游离的二醇型人参皂苷： 20-O-β-D-葡萄糖 - 20(S)-原人参二醇[20-O-β-D-glucopyranosyl -20(S)-protopanaxadiol，简称 C-K]、20-O-α-L-阿拉伯糖(1→6) -β-D-葡萄糖-20(S)-原人参二醇[20-O-α-L-arabinopyranosyl (1→6)-β-D-glucopyranosyl 20(S)-protopanaxadiol，简称 C-Y]、20-O-α-L-阿拉伯糖(1→6) -β-D-葡萄糖-20(S)-原人参二醇[20-O-α-L-arabinofuranosyl (1→6)-β-D-glucopyranosyl 20(S)-protopanaxadiol，简称 Mc]和 20-O-β-D-木糖-β-D-葡萄糖-20(S)-原人参二醇[20-O-β-D -xylopyranosyl(1→6)-β-D-glucopyranosyl- 20(S)-protopanaxadiol，简称 Mx]；

6 位羟基游离的三醇型人参皂苷：20-O-β-D-葡萄糖-20（S）-原人参二醇[20-O-β-D- glucopyranosyl-20(S)-protopanaxatriol，简称 F_1]。

本发明所提供的方法中，所用催化剂为下述酸中的一种酸或二至多种混合酸。⑴多元有机酸如草酸、丙二酸、丁二酸、丁烯二酸、酒石酸、苹果酸、柠檬酸、已二酸、苯二甲酸、天冬氨酸、谷氨酸等；⑵一元有机酸如氨基酸、糖醛酸、甲酸、冰醋酸、乳酸、丙酸、丁酸、戊酸、苯甲酸、水杨酸、磺基水杨酸、苯磺酸、一氟乙酸、二氟乙酸、三氟乙酸、一氯乙酸、二氯乙酸、三氯乙酸等；⑶无机酸如硼酸、盐酸、硫酸、磷酸等。人参皂苷与催化剂的摩尔比为 1: 0.01～1：1；催化剂的使用方式为将催化剂制备成水溶液与原料浸润混合后蒸制。

本发明所提供的方法中，热解温度为 110~180℃，时间为 0.5~10 小时。

本发明所提供的方法中，催化剂为酸，可选用范围较宽。硝酸等无机强酸对皂苷破坏大，且因最终产品多为食品或药品而不宜使用。综合水解时间、收率、工艺过程、成本和质量等多方面的因素，丙二酸和丁二酸为最佳选择。催化剂的种类（酸性强弱）和用量（添加量）直接与热解温度和作用时间密切相关：1、催化剂的种类和用量与最适温度的关系为超过最适温度时，皂苷破坏增多，反之，所需热解时间延长；2、催化剂用量超过最适用量时，皂苷破坏增多，反之，所需热解时间增长。以催化剂丙二酸和丁二酸为例，人参皂苷与催化剂的最适摩尔比为 1：0.3～1：0.5，热解最适温度为 120℃，最适反应时间在 4～6 小时间。

本发明所提供的方法中，热解需在密闭容器如高压锅中进行，加热介质可为蒸汽、空气、二氧化碳、氮气、惰性气体或其中二至多种混合气体。使用非蒸汽作为加热介质时，容器中应加入少量水，以保持原料湿润，提高反应效率。

本发明所提供的方法中，所制备的低极性人参皂苷及其苷元为：

(1) 20 位羟基游离的二醇型人参皂苷

人参皂苷 20-(R)-Rg_3、20-(S)-Rg_3、20-(R)-Rh_2、20-(S)-Rh_2;

(2) 20 位羟基游离的三醇型人参皂苷

人参皂苷 20-(R)-Rg_2、20-(S)-Rg_2、20-(R)-Rh_1 和 20-(S)-Rh_1。

(3) 20 位烯键的二醇型人参皂苷

$\Delta^{20(21)}$-二醇型人参皂苷: Rk_1、Rk_2、Rs_5;

$\Delta^{20(22)}$-二醇型人参皂苷: Rg_5、Rh_3、Rs_4。

(4) 20 位烯键的三醇型人参皂苷

$\Delta^{20(21)}$-三醇型人参皂苷: Rg_6、Rk_3、Rs_7,

$\Delta^{20(22)}$-三醇型人参皂苷: F_4、Rh_4、Rs_6;

(5) 二醇型人参皂苷苷元

原人参二醇（protopanaxadiol, PPD）;

(6) 三醇型人参皂苷苷元

原人参三醇（protopanaxatriol, PPT）;

(7) 二醇型人参皂苷苷元衍生物

3β，12β-二羟-20（21），24（25）-二烯-达玛烷 [dammar-3β, 12β-dihydroxyl-20(21), 24(25)-diene, 简称$\Delta^{20(21)}$-PPD]、

3β，12β-二羟-20（22），24（25）-二烯-达玛烷[dammar-3β, 12β-dihydroxyl-20(22), 24(25)-diene, 简称$\Delta^{20(22)}$-PPD] ;

(8) 三醇型人参皂苷苷元衍生物

3β，6α，12β-三羟-20（21），24（25）-二烯-达玛烷 [dammar-3β, 6α, 12β-trihydroxyl-20(21), 24(25)-diene, 简称$\Delta^{20(21)}$-PPT]、

3β，6α，12β-三羟-20（22），24（25）-二烯-达玛烷[dammar-3β, 6α, 12β- trihydroxyl-20(22), 24(25)-diene, 简称$\Delta^{20(22)}$-PPT]。

本发明所提供的方法中，不同原料将得到不同的热解产物如表 1 所示：

表 1. 不同原料在不同条件下的热解产物

原　料	条　件	产　物
天然二醇型人参皂甙	弱酸小量时	以 20(R)-Rg_3、20(S)-Rg_3、Rg_5Rk_1 为主
	弱酸大量，或强酸小量时	以单糖苷 20(R)-Rh_2、20(S)-Rh_2、Rh_3 和 Rk_2 为
	强酸大量时	以环化苷元产物 PD 为主
3 位羟基游离的二醇型人参皂苷 Mc C-K、Mx、C-Y 和	弱酸	以 20-(R) -PPD 、20-(S)-PPD、$\Delta^{20(21)}$-PPD 和$\Delta^{20(22)}$-PPD 为主
	强酸	以环化苷元产物 PD 为主
天然三醇型人参皂苷 Re 和 Rg_1	弱酸低量时	为双糖苷和单糖苷的混合物 20(R)-Rg_2、20(S)-Rg_2、Rg_6、F_4、20(R)-Rh_1、20(S)-Rh_1、Rh_4 和 Rk_3 为主
	弱酸高量或强酸低量时	以单糖苷 20(R)-Rh_1、20(S)-Rh_1、Rh_4、Rk_3 和苷元 PT、$\Delta^{20(21)}$-PPT、$\Delta^{20(22)}$-PPT 为主为
	强酸高量	以环化苷元产物 PT 为主
6 位羟基游离的三醇型人参皂苷 F_1	弱酸时	以 20-(R) -PPT 、20-(S)-PPT $\Delta^{20(21)}$-PPT 和$\Delta^{20(22)}$-PPT 为主
	强酸时	以环化苷元产物 PT 为主

此外，还有苷元裂解物如酚类化合物、多炔类化合物等，其量随热解时酸性增强、温度升高和时间延长而增加。

本发明所提供的方法中，原料人参皂苷的转化率≥96%，主产物的总收率≥90%。

本发明所提供的方法中，所制备的产物可以以低极性人参皂苷混合物的形式、经常规方法干燥后，直接用于医药品、化妆品和健康功能食品领域；也可结合分离纯化技术，大批量地制备权利要求 2 所述的各种低极性人参皂

苷单体。经纯化后的低极性人参皂苷单体或其混合物可与各种法定的药用或食品的赋型剂和配合剂配伍制备成各种剂型，用于医药品、化妆品和健康功能食品领域；也可作为合成其它生物活性化合物的原料。

本发明所提供的方法中，所述方法同样适用于人参皂苷以外的其它三萜类皂苷如三七皂苷（Notoginsenosides）、绞股蓝皂苷（Gypenosides）、越南人参皂苷（Vietnamese ginsenosides）、桦叶烯四醇（Betulafolientetraol）、桦叶烯四醇 A（Betulafolientetraol A）、桦叶烯五醇（Betulafolienpentaol）、达玛烯二醇（Dammarenediol）、达玛-24-烯-3β,20-二醇-3-乙酸酯（Dammar-24-ene-3β, 20-diol-3-acetate）、羟基达玛烯酮（Hydroxyldammarenone）、奥寇梯木酮(Octillone)、龙脑香环氧二醇（Kapurol）、龙脑香环氧醇酮（Kapurone）、龙脑香二醇酮（Dryobalanone）、龙脑香醇酮酸（Dryobalanonoloic acid）等。自这些三萜皂苷或含有这些三萜皂苷的植物如（包括植物的任何部位和任何存在形式如组织块、粉末或其提取物等）或含这些三萜皂苷的植物培养物为起始原料，制备相应的低极性三萜皂苷或三萜皂苷的苷元。

本发明明确了人参皂苷高温热解所需的催化剂，解决了红参炮制天然人参皂苷高温热解转化的必须或必要条件，为大量制备低极性人参皂苷提供了一个简便而高效的方法。使用本发明提供的方法制备低极性人参皂苷及其衍生物，其工艺简便、质量可控、原料的苷元转化率高（≥96%），主产物苷元总收率高（≥90%），成本低。在联用分离纯化技术的基础上，可大批量地制备各类低极性人参皂苷单体。

具体实施方式：

实施例 1

二醇型人参皂苷（25g）与 45%的丙二酸水溶液（5ml）浸湿混匀，置于高压灭菌锅中，120℃热解 5 小时。热解产物（HPLC 分析表明，热解转化率≥96%，主产物为 20-(R)-Rg_3、20-(S)-Rg_3、Rg_5和 Rk_1）中，加入 100mL 水

溶液形成悬浊液，用二氯甲烷萃取 3 次，减压除去水相中二氯甲烷后，再向其中加入 30%的乙醇 1000ml，将溶解液进行吸附树脂柱层析，30％的乙醇洗脱除杂后，用 90%的乙醇洗脱回收低极性皂苷。减压浓缩，析出大量沉淀，过滤后获 20-(R)-Rg_3(2.05g)；向滤液中加入 1/5 份的丙酮，放置 12h 后，析出白色沉淀，上反相制备柱进行分离（流动相为 65%的乙醇）分别获 20-（S）-Rg_3（2.3g），Rg_5（1.8g）和 Rk_1（1.4g）。

实施例 2

三醇型人参皂苷（25g）与 45%天冬氨酸水溶液（5ml）浸湿混匀，置于高压灭菌锅中，120℃热解 5 小时。热解产物（HPLC 分析表明，热解转化率≥96%，主产物为 20(R)-Rg_2、20(S)-Rg_2、Rg_6、F_4、20-(R)-Rh_1、20-(S)-Rh_1、Rh_4 和 Rk_3）中，加入 100mL 水溶液形成悬浊液，用二氯甲烷萃取 3 次，减压除去水相中二氯甲烷后，再向其中加入 30%的乙醇 1000ml，将溶解液进行吸附树脂柱层析，30％的乙醇洗脱除杂后，用 90%的乙醇洗脱回收低极性皂苷。减压浓缩除乙醇溶液，获白色粉末 (9 g)；此沉淀经反相（流动相为 65%的乙醇）和正相（流动相为氯仿/甲醇/水=7/3/1 下层）制备柱进行分离得到 20(R)-Rg_2（0.8 g）、20(S)-Rg_2（0.83g）、Rg_6（1.14g）、F_4（1.10g）、20(R)-Rh_1（0.5 g）、20(S)-Rh_1（0.55g）、Rh_4（1.3g）和 Rk_3（1.23g）。

实施例 3

二醇型人参皂苷（25g）与 9mol/L 的硫酸（5ml）浸湿混匀，置于高压灭菌锅中，120℃热解 5 小时。热解产物（HPLC 分析表明，热解转化率≥96%，产物为侧链环化的人参二醇 PD 和少量的 20(R)-Rh_2、20(S)-Rh_2、Rh_3 和 Rk_2）中，加入 1000mL 水溶解，进行吸附树脂柱层析 30％的乙醇洗脱除杂后，用 90%的乙醇洗脱回收低极性皂苷。减压除乙醇，析出大量沉淀(6.4g)。此沉淀经反相制备柱进行分离（流动相为 65%的乙醇）得到 PD（2.3g）、$\Delta^{20(22)}$-PPD（0.4g）、20-(R)-Rh_2（0.38g）、20-(S)-Rh_2（0.34g）、Rh_3（0.44g）和 Rk_2（0.51g）。

实施例 4

二醇型人参皂苷（25g）与 50%甲酸水溶液（ 5mL）浸湿混匀，置于高压灭菌锅中，120℃热解 5 小时。热解产物的 HPLC 分析表明，热解转化率≥96%，产物主要为 20(R)-Rh_2、20(S)-Rh_2、Rh_3、Rk_2 和 PD 中。加入 1000mL 水溶解，进行吸附树脂柱层析 30%的乙醇洗脱除杂后，用 90%的乙醇洗脱回收低极性皂苷。减压除去收集液中的乙醇，析出大量沉淀(8.9g)。此沉淀经反相制备柱进行分离（流动相为 65%的乙醇）分别得到 20(R)-Rh_2（1.8g）、20(S)-Rh_2（1.4g）、Rh_3（1.7g）、Rk_2（1.9g）和人参二醇（1.3g）。

实施例 5

人参皂甙 C-K（5.0g）与 45 %葡萄糖醛酸（5 mL）浸湿混匀，置于高压灭菌锅中，120℃热解 5 小时；热解产物的 HPLC 分析表明，转化率≥96%，产物主要为 20-(R) -PPD、20-(S)-PPD、$\Delta^{20(21)}$-PPD 和$\Delta^{20(22)}$-PPD。后者中，加入 1000mL 40%的乙醇溶解，进行吸附树脂柱层析（40%的乙醇洗脱除杂后，用 90%的乙醇洗脱回收低极性皂苷）。减压除去收集液中的乙醇，析出大量沉淀(6.4g)。沉淀经硅胶层析（洗脱剂为石油醚/乙酸乙酯=8/1）分离纯化分别获得 20-(R) -PPD（0.74g）、20-(S)-PPD（0.64g）、$\Delta^{20(21)}$-PPD（0.54g）和$\Delta^{20(22)}$-PPD（0.71g）。

实施例 6

人参皂苷 F_1（5.0g）与 68%甘氨酸（5 mL ）湿混匀，置于高压灭菌锅中，120℃热解 5 小时；热解产物的 HPLC 分析表明，转化率≥96%，产物主要为 20-(R) -PPT 、20-(S)-PPT、$\Delta^{20(21)}$-PPT 和$\Delta^{20(22)}$-PPT。后者中加入 1000mL 水溶解，进行吸附树脂柱层析，30%的乙醇洗脱除杂后，用 90%的乙醇洗脱回收低极性皂苷。减压除收集液中乙醇，析出大量沉淀(6.4g)。沉淀经硅胶层析（洗脱剂为石油醚/乙酸乙酯=8/1），分别为 20-(R) -PPD（0.71g）、20-(S)-PPD（0.66g）、$\Delta^{20(21)}$-PPD（0.52g）和$\Delta^{20(22)}$-PPD（0.73g）。

权利要求

1、一种催化热解制备低极性人参皂苷及其苷元的方法，其特征在于：原料人参皂苷以酸为催化剂，经 110~180℃高温蒸制 0.5~10 小时。

2、按照权利要求 1 所述催化热解制备低极性人参皂苷及其苷元的方法，其特征在于：人参皂苷与催化剂的摩尔比为 1: 0.01～1：1；催化剂的使用方式为将制备成水溶液的催化剂与原料浸润混合后蒸制。

3、按照权利要求 1 所述催化热解制备低极性人参皂苷及其苷元的方法，其特征在于所用催化剂为下述酸中的一种酸或二至多种混合酸：

⑴多元有机酸如草酸、丙二酸、丁二酸、丁烯二酸、酒石酸、苹果酸、柠檬酸、已二酸、苯二甲酸、天冬氨酸、谷氨酸等；

⑵一元有机酸如氨基酸、糖醛酸、甲酸、冰醋酸、乳酸、丙酸、丁酸、戊酸、苯甲酸、水杨酸、磺基水杨酸、苯磺酸、一氟乙酸、二氟乙酸、三氟乙酸、一氯乙酸、二氯乙酸、三氯乙酸等；

⑶无机酸如硼酸、盐酸、硫酸、磷酸等。

4、按照权利要求 1 所述催化热解制备低极性人参皂苷及其苷元的方法，其特征在于：所用原料为含人参皂苷的任何植物及其组织培养物，包括植物的任何部位和任何存在形式，或下述任何纯度的单体人参皂苷或二至多种单体人参皂苷混合物：

天然人参皂苷：Rb_1、Rb_2、Rb_3、Rc、Rd、Rg_1、Re 和 Rf；

3 位羟基游离的二醇型人参皂苷： 20-O-β-D-葡萄糖 - 20(S)-原人参二醇[20-O-β-D-glucopyranosyl -20(S)-protopanaxadiol，简称 C-K]、20-O-α-L-阿拉伯糖(1→6) -β-D-葡萄糖-20(S)-原人参二醇[20-O-α-L-arabinopyranosyl (1→6)-β-D-glucopyranosyl 20(S)-protopanaxadiol，简称 C-Y]、20-O-α-L-阿拉伯糖(1→6) -β-D-葡萄糖-20(S)-原人参二醇[20-O-α-L-arabinofuranosyl (1→6)-β-D-glucopyranosyl 20(S)-protopanaxadiol，简称 Mc]、20-O-β-D-木糖-

β -D- 葡萄糖 -20(S)- 原人参二醇 [20-O- β -D -xylopyranosyl(1 → 6)- β -D-glucopyranosyl- 20(S)-protopanaxadiol，简称 Mx]；

6 位羟基游离的三醇型人参皂苷：20-O- β -D-葡萄糖-20（S）-原人参二醇[20-O- β -D- glucopyranosyl-20(S)-protopanaxatriol，简称 F_1]。

5、按照权利要求 1 所述催化热解制备低极性人参皂苷及其苷元的方法，其特征在于：所述的低极性人参皂苷及其苷元为：

⑴ 20 位羟基游离的二醇型人参皂苷：

人参皂苷 20-(R)-Rg_3、20-(S)-Rg_3、20-(R)-Rh_2 和 20-(S)-Rh_2；

⑵ 20 位羟基游离的三醇型人参皂苷：

20-(R)-Rg_2、20-(S)-Rg_2、20-(R)-Rh_1 和 20-(S)-Rh_1；

⑶20 位烯键的二醇型人参皂苷：

$\Delta^{20(21)}$ –二醇型人参皂苷：Rk_1、Rk_2、Rs_5；

$\Delta^{20(22)}$ –二醇型人参皂苷：Rg_5、Rh_3、Rs_4；

⑷ 20 位烯键的三醇型人参皂苷：

$\Delta^{20(21)}$ –三醇型人参皂苷：Rg_6、Rk_3、Rs_7；

$\Delta^{20(22)}$ –三醇型人参皂苷：F_4、Rh_4、Rs_6；

⑸ 二醇型人参皂苷苷元

原人参二醇（protopanaxadiol, PPD）；

⑹ 三醇型人参皂苷苷元

原人参三醇（protopanaxatriol, PPT）；

⑺ 二醇型人参皂苷苷元衍生物

3 β，12 β -二羟-20（21），24（25）-二烯-达玛烷 [dammar-3 β , 12 β -dihydroxyl-20(21), 24(25)-diene, 简称$\Delta^{20(21)}$-PPD]、

3 β，12 β -二羟-20（22），24（25）-二烯-达玛烷[dammar-3 β , 12 β -dihydroxyl-20(22), 24(25)-diene, 简称$\Delta^{20(22)}$-PPD]；

⑻ 三醇型人参皂苷苷元衍生物：

3β，6α，12β-三羟-20（21），24（25）-二烯-达玛烷 [dammar-3β，6α，12β-trihydroxyl-20(21), 24(25)-diene, 简称$\Delta^{20(21)}$-PPT]、3β，6α，12β-三羟-20（22），24（25）-二烯-达玛烷[dammar-3β，6α，12β- trihydroxyl-20(22), 24(25)-diene, 简称$\Delta^{20(22)}$-PPT]。

6、按照权利要求 1 所述催化热解制备低极性人参皂苷及其苷元的方法，其特征在于：所述方法同样适用于人参皂苷以外的其它三萜类皂苷如三七皂苷（Notoginsenosides）、绞股蓝皂苷（Gypenosides）、越南人参皂苷（Vietnamese ginsenosides）、桦叶烯四醇（Betulafolientetraol）、桦叶烯四醇 A（Betulafolientetraol A）、桦叶烯五醇（Betulafolienpentaol）、达玛烯二醇（Dammarenediol）、达玛-24-烯-3β,20-二醇-3-乙酸酯（Dammar-24-ene-3β,20-diol-3-acetate）、羟基达玛烯酮（Hydroxyldammarenone）、奥寇梯木酮(Octillone)、龙脑香环氧二醇（Kapurol）、龙脑香环氧醇酮（Kapurone）、龙脑香二醇酮（Dryobalanone）、龙脑香醇酮酸（Dryobalanonoloic acid）；自这些三萜皂苷或含有这些三萜皂苷的植物包括植物的任何部位和任何存在形式如组织块、粉末或其提取物，或含这些三萜皂苷的植物培养物为起始原料，制备相应的低极性三萜皂苷或三萜皂苷的苷元。

7、按照权利要求 1 所述催化热解制备低极性人参皂苷及其苷元的方法，其特征在于：所制备的产物以低极性人参皂苷混合物的形式、经常规方法干燥，直接用于医药品、化妆品和健康功能食品领域；或者，

结合分离纯化技术，大批量地制备权利要求 5 所述的各种低极性人参皂苷单体，或者进一步地与各种法定的药用或食品的赋型剂和配合剂配伍制备成各种剂型，用于医药品、化妆品和健康功能食品领域；或者，作为合成其它生物活性化合物的原料。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN03/01055

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC[7] A61K35/78

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)

IPC A61K

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

The published documents of Chinese patent application and non-patent literatures

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

WPI EPODOC PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN,A,1293198(SCI & TECHNOLOGY DEV CO BASIC MEDICAL CO, JIN Yongri), 02.May.2001(02.05.01), full text	1-7
A	CN,A,1352977(YILONG PHARM CO LTD SHENGYANG), 12.Jun.2002(12.06.02), full text	1-7

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"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)

"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

"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

"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

"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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
11.Mar.2004(11.03.04)	18 · MAR 2004 (18 · 03 · 2004)
Name and mailing address of the ISA/CN 6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, 100088 Beijing, China Facsimile No. 86-10-62019451	Authorized officer 印洪 Telephone No. (86-10)62085325

Form PCT/ISA /210 (second sheet) (July 1998)

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN03/01055

A. 主题的分类

IPC[7] A61K35/78

按照国际专利分类表(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(标明分类体系和分类号)

IPC A61K

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

中国专利文献，中国非专利文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称和，如果实际可行的，使用的检索词)

WPI EPODOC PAJ

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求编号
A	CN,A,1293198（白求恩医科大学基础医学院科技开发公司，金永日），2001 年 5 月 2 日（02.05.01），全文	1-7
A	CN,A,1352977（沈阳毅隆制药有限公司），2002 年 6 月 12 日（12.06.02），全文	1-7

☐ 其余文件在 C 栏的续页中列出。　　☐ 见同族专利附件。

* 引用文件的专用类型：

"A" 明确叙述了被认为不是特别相关的一般现有技术的文件

"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先的申请或专利

"L" 可能引起对优先权要求的怀疑的文件，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

"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的在后文件，它与申请不相抵触，但是引用它是为了理解构成发明基础的理论或原理

"X" 特别相关的文件，仅仅考虑该文件，权利要求所记载的发明就不能认为是新颖的或不能认为是有创造性

"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，权利要求记载的发明不具有创造性

"&" 同族专利成员的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
11.3 月 2004（11.03.04）	18·3月·2004 (18·03·2004)
国际检索单位名称和邮寄地址 ISA/CN 中国北京市海淀区西土城路 6 号(100088) 传真号： 86-10-62019451	受权官员 印洪 电话号码：86-10-62085325