

(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
2015年11月12日 (12.11.2015) WIPO | PCT



(10) 国际公布号
WO 2015/168963 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07C 67/52 (2006.01) C07C 69/732 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2014/077652
- (22) 国际申请日: 2014年5月16日 (16.05.2014)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201410193699.8 2014年5月9日 (09.05.2014) CN
- (71) 申请人: 四川九章生物化工科技发展有限公司 (SICHUAN J.Z. BIO-CHEMICAL SCIENCE AND TECHNOLOGY DEVELOPMENT CO., LTD.) [CN/CN]; 中国四川省成都市高新区科园南二路10号, Sichuan 610041 (CN)。
- (72) 发明人: 张浩 (ZHANG, Jie); 中国四川省成都市高新区科园南二路10号, Sichuan 610041 (CN)。 张亮 (ZHANG, Liang); 中国四川省成都市高新区科园南二路10号, Sichuan 610041 (CN)。 黄望 (HUANG, Wang); 中国四川省成都市高新区科园南二路10号, Sichuan 610041 (CN)。
- (74) 代理人: 成都高远知识产权代理事务所(普通合伙) (GAOYUNG INTELLECTUAL PROPERTY AGENCY (GENERAL PARTNERSHIP)); 中国四川省成都市高新区衣冠庙邮局 A-42 号信箱(高朋大道5号博士创业园), Sichuan 610041 (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, 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, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, 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, 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)。

根据细则 4.17 的声明:

- 关于申请人有权申请并被授予专利(细则 4.17(ii))
- 发明人资格(细则 4.17(iv))

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(54) Title: CRYSTALLINE FORM OF CHLOROGENIC ACID AND PREPARATION METHOD THEREFOR

(54) 发明名称: 一种绿原酸晶型及其制备方法

(57) Abstract: Provided is a crystalline form of chlorogenic acid. The crystalline form is an orthorhombic crystal system, the space group is $P2_12_12_1$, the cell parameters are $a=7.7291(2)\text{Å}$, $b=10.9808(2)\text{Å}$, and $c=36.5334(7)\text{Å}$, $\alpha=\beta=\gamma=90.00^\circ$, $Z=8$, and the cell volume is $3100.65(11)\text{Å}^3$. Also provided is a preparation method for the crystalline form. The present crystalline form has good stability and does not significantly change during storage for 48 months in a cool, dark place, and the various indices all meet the relevant requirements for active pharmaceutical ingredients. The crystallisation process provided by the present invention can not only use raw materials having different purities to prepare the same crystalline form of chlorogenic acid, but can also significantly reduce solvent residue in the raw materials, thereby improving product safety.

(57) 摘要: 本发明提供了一种绿原酸晶型, 该晶型为正交晶系, 空间群为 $P2_12_12_1$, 晶胞参数为 $a=7.7291(2)\text{Å}$, $b=10.9808(2)\text{Å}$, $c=36.5334(7)\text{Å}$, $\alpha=\beta=\gamma=90.00^\circ$, $Z=8$, 晶胞体积为 $3100.65(11)\text{Å}^3$ 。本发明还提供了该晶型的制备方法。本发明晶型稳定性良好, 在凉暗处贮存 48 个月内无明显变化, 各项指标均符合原料药相关要求。本发明提供的结晶工艺, 不仅能够将不同纯度的原料制备得到相同的绿原酸晶型, 并且还能显著降低原料中的溶剂残留, 提高产品的安全性。



WO 2015/168963 A1

一种绿原酸晶型及其制备方法

技术领域

本发明涉及一种绿原酸新晶型。

背景技术

绿原酸(chlorogenic acid), 又名 3-O-咖啡酰奎宁酸(3-O-caffeoylquinic acid), 是广泛存在于植物中的一种多酚类化合物, 其中在忍冬类、杜仲、咖啡等植物中的含量较高。绿原酸具有较强的抗变态反应、调节体内血糖、清除氧自由基及抗癌抗 HIV 等作用, 由于其疗效显著、毒副作用小而引起广泛研究。

对于同一种化合物来说, 通常会有两种或多种不同的结晶状态, 而不同的晶型则通常会表现出不同的生物利用度、溶出度、溶解速率、稳定性、熔点、颜色、可滤性、密度和流动性等。因此, 对于药物而言, 研制出溶解性和稳定性更好的晶型具有非常重要的意义。

吴玲玲等以中国药品生物制品检定所购买的绿原酸对照品为原料, 进行了晶体结构研究, 发现批号 110753 的绿原酸对照品属于斜方晶系, Pna21 空间群, 晶胞参数为 $a=36.132 \text{ \AA}$ 、 $b=11.709 \text{ \AA}$ 、 $c=8.152 \text{ \AA}$, $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$, 晶胞内分子数 (Z) =4, 晶胞体积为 3448.86 \AA^3 (吴玲玲, 等, X 射线衍射的绿原酸晶体结构解析, 中国实验方剂学杂志, 2010 年 16 卷 17 期)。该文献中并未进一步说明该晶型的有益效果以及制备方法等。

发明内容

本发明的目的在于提供一种绿原酸晶型。本发明的另一目的在于提供该晶型的制备方法。

本发明提供了一种绿原酸晶型, 该晶型为正交晶系, 空间群为 $P2_12_12_1$, 晶胞参数为 $a=7.7291(2) \text{ \AA}$, $b=10.9808(2) \text{ \AA}$, $c=36.5334(7) \text{ \AA}$, $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$, $Z=8$, 晶胞体积为 $3100.65(11) \text{ \AA}^3$ 。

更进一步地, 所述晶型的 X-射线粉末衍射图如图 1 或 2 所示。

上述晶型目前还未见相关的制备方法, 基于此, 本发明还提供了上述晶型的制备方法, 它包括如下方法之一:

方法一: 取纯度在 98% 以上的绿原酸, 加水溶解, 过滤, 滤液经冷冻干燥, 即得绿原酸晶型;

方法二: 取纯度在 90% 以上的绿原酸, 加水溶解, 一次过滤, 滤液在环境温度 0°C 以下冷冻至 5°C – -20°C , 二次过滤, 滤渣经冷冻干燥, 即得绿原酸晶型。

方法二的绿原酸原料纯度在 90%以上，它包括了方法一中纯度 98%以上的绿原酸原料，即纯度在 98%以上的绿原酸也能够通过方法二制备得到本发明绿原酸晶型。本发明选用的绿原酸原料，可以通过购买市售商品得到，也可以根据现有技术纯化得到，只要保证绿原酸纯度在本发明要求的范围内即可。

“滤液在环境温度 0℃以下冷冻至 5℃-20℃”，这一操作中，可以使用冰箱的冷冻功能，也可以使用其他方式，如冰水浴、液氮等。

进一步地，方法一或二中，加水溶解的温度为 5℃-70℃。

进一步地，方法一中，加水溶解至绿原酸浓度为 10mg/ml-2g/ml；方法二中，加水溶解至绿原酸浓度为 20mg/ml-2g/ml。

进一步地，方法一或二中，过滤所用滤器的孔径为 0.22 μm-200 μm。

本发明所用滤器，指对液体进行过滤的器具，它是一种多孔性物品或物质(如布、纸、膜等)，作为一种介质用来从所通过的液体中分离出悬浮物质或溶解杂质或色素物质等，其滤器形式可以是常见的滤膜或者滤芯，但不排除上述两种以外形式。

进一步地，方法一中，过滤所用滤器为滤膜或滤芯；方法二中，一次过滤所用滤器为滤膜或滤芯，二次过滤所用滤器为滤膜。

进一步地，方法一中，过滤温度为 5℃-70℃；方法二中，一次过滤的温度为 5℃-70℃，二次过滤的温度为 0℃-25℃。

进一步地，方法一中，冷冻干燥的条件为：预冻温度在-20℃--50℃，预冻时间为 1h-8h，干燥温度由-20℃--50℃升至 30℃，升温时间 8h-48h，在 30℃下再干燥时间 1h-12h，冻干期间真空度为 5Pa-40 Pa；

方法二中，冷冻干燥的条件为：预冻温度为-10℃--30℃，预冻时间为 1h-5h，干燥温度由-10℃--30℃升至 30℃，升温时间 8h-48h，在 30℃下再干燥时间 1h-12h，冻干期间真空度为 5Pa-40 Pa。

众所周知，相同化学药物，在相同的重结晶溶剂条件下，由于结晶时的温度参数变化而产生不同的晶型固体物质；相同化学药物，在不同的重结晶溶剂条件下，晶体中所含有的结晶溶剂种类与数量参数变化、晶体中所含有的结晶水数量与位置参数变化、晶体中所含有药物分子立体手性参数变化以及晶体中所含药物分子自身构象参数变化，都可能产生不同的晶型(《晶型药物》，吕扬，人民卫生出版社，2009 年第 1 版，第 24~25 页)。由此可见，即便是相同的原料，不同结晶方法、参数条件等制备得到的晶型结构是无法预期的。

对于本发明而言，方法一、方法二使用的原料纯度可能不同，并且，过滤方法、冷冻干燥等条件也存在差异，因此，在没有相应数据比较的情况下，

两种方法制备的晶型结构是否相同也是无法预知的。本发明通过 X-射线粉末衍射数据对两种方法所得晶型进行了比较，结果意外地发现，两种方法所得晶型结构相同，属于同一晶型。

另外，在方法二制备晶型过程中，意外地发现，将第一次过滤液在 5℃--20℃ 冷冻后，再经二次滤过，可以有效提高绿原酸产品纯度，将纯度在 90% 以上且低于 98% 的绿原酸粗品，纯化至纯度高达 98% 以上的纯品，因此，本发明还提供了一种绿原酸的纯化方法，它包括如下操作：

取纯度在 90% 以上且低于 98% 的绿原酸粗品，加水溶解，一次过滤，滤液在环境温度 0℃ 以下冷冻至 5℃--20℃，二次过滤，滤渣经冷冻干燥，即得纯度在 98% 以上的绿原酸纯品。

进一步地，加水溶解的温度为 5℃--70℃。

进一步地，加水溶解至绿原酸浓度为 20mg/ml-2g/ml。

进一步地，过滤所用滤器的孔径为 0.22 μm-200 μm。

进一步地，第一次过滤所用滤器为滤膜或滤芯，二次过滤所用滤器为滤膜。

进一步地，一次过滤的温度为 5℃--70℃，二次过滤的温度为 0℃--25℃。

进一步地，冷冻干燥的条件为：预冻温度为 -10℃--30℃，预冻时间为 1h-5h，干燥温度由 -10℃--30℃ 升至 30℃，升温时间 8h-48h，在 30℃ 下再干燥时间 1h-12h，冻干期间真空度为 5Pa-40 Pa。

本发明的优点在于：

(1) 本发明提供的绿原酸晶型，产品稳定性良好，在凉暗处贮存 48 个月内无明显变化，各项指标均符合原料药相关要求；

(2) 本发明提供的结晶工艺，不仅能够将不同纯度的原料制备得到相同的绿原酸晶型，并且还能显著降低原料中的溶剂残留，提高产品的安全性。

(3) 在方法二制备晶型过程中，意外地发现，将第一次过滤液在 5℃--20℃ 冷冻后，再经二次滤过，可以有效提高绿原酸产品纯度，将纯度在 90% 以上且低于 98% 的绿原酸粗品，纯化至纯度高达 98% 以上的纯品。另外，二次过滤时，通过将滤渣和滤液分离的方式，有效除去了大量水分，后期在冷冻干燥时，其干燥时间可以比方法一更短，干燥成本也可以更为低廉，同时，方法二所用原料纯度可以更低，适用性更广，因此，本发明中也可以优选方法二为绿原酸晶型的制备方法。

(4) 本发明提供的绿原酸纯化方法，通过冷冻、过滤等操作，就能够显著提高绿原酸纯度至 98% 以上，为高纯度绿原酸的制备提供了新的选择。

以下通过具体实施方式对本发明作进一步的详细描述，但并不限制本发明，本领域技术人员根据本发明作出各种改变和替换，只要不脱离本发明的精神，均应属于本发明所附权利要求的范围。

附图说明

图1 实施例1制备的绿原酸晶型的X-射线粉末衍射图

图2 实施例2制备的绿原酸晶型的X-射线粉末衍射图

具体实施方式

实施例1 本发明绿原酸晶型的制备方法

工艺路线：配液——过滤——冻干

- (1) 配液：取纯度在98%以上的绿原酸，加纯化水或注射用水配制成绿原酸浓度为10mg/ml-2g/ml溶液，溶解温度为5℃-70℃；
- (2) 过滤：将配制好的绿原酸水液用孔径为0.22 μm-200 μm的滤膜或滤芯过滤，过滤温度5℃-70℃，收集滤液；
- (3) 冷冻干燥：取滤液置冻干机中进行冷冻干燥，预冻温度在-20℃--50℃，预冻时间为1h-8h，真空度5Pa-40 Pa，干燥温度由-20℃--50℃升至30℃，升温时间8h-48h，在30℃下再干燥时间1h-12h。冷冻干燥后，即得本发明绿原酸晶型。

将实施例1制备的晶型进行检测，其相关数据如下：

一、单晶X射线衍射

晶系	正交晶系
空间群	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
a/Å	7.7291(2)
b/Å	10.9808(2)
c/Å	36.5334(7)
α/°	90
β/°	90
γ/°	90
体积/Å ³	3100.65(11)
晶胞中的单元个数(Z)	8
F(000)	1528

二、粉末 X 射线衍射

仪器型号: Philips MRD X 射线衍射仪(英国)

检测依据: 国际衍射数据中心(ICDD)发行的粉末衍射依据

测试条件: 靶材料 Cu/石墨; 管电压: 40KV; 管电流 30mA; 范围 0.00-60.00(Deg); 扫描速度: 2Deg/min

检测结果如图 1 所示。

实施例 2 本发明晶型的制备方法

工艺路线: 溶解——过滤——冷冻——过滤——收集滤渣——冻干

- (1) 溶解: 取纯度在 90%以上的绿原酸, 加纯化水或注射用水配制成绿原酸浓度为 20mg/ml-2g/ml 溶液, 溶解温度为 5°C-70°C;
- (3) 过滤: 将配制好的绿原酸水液, 用孔径为 0.22 μm-200 μm 滤膜或滤芯过滤, 过滤温度 5°C-70°C, 收集滤液;
- (4) 冷冻: 将滤液在环境温度 0°C 以下冷冻至 5°C--20°C;
- (5) 过滤: 将冷冻后的滤液用孔径为 0.22 μm-200 μm 滤膜过滤, 过滤温度 0°C-25°C, 收集滤渣;
- (6) 冷冻干燥: 取滤渣置于冻干机中进行冷冻干燥, 预冻温度-10°C--30°C, 预冻时间为 1h-5h, 干燥温度由-10°C--30°C 升至 30°C, 真空度 5Pa-40Pa, 升温时间 8h-48h, 在 30°C 下再干燥 1h-12h,; 冷冻干燥后, 即得本发明绿原酸晶型。

将实施例 2 制备的晶型进行检测, 其相关数据如下:

粉末 X 射线衍射

仪器型号: Philips MRD X 射线衍射仪(英国)

检测依据: 国际衍射数据中心(ICDD)发行的粉末衍射依据

测试条件: 靶材料 Cu/石墨; 管电压: 40KV; 管电流 30mA; 范围 0.00-60.00(Deg); 扫描速度: 2Deg/min

检测结果如图 2 所示。

将图 1、2 对比可知, 其粉末衍射图中的衍射峰所在 2θ 角度基本相同, 证明实施例 1、2 所得晶型相同。

同时, 经 HPLC 检测, 实施例 2 所得晶型中, 绿原酸纯度在 98%以上。基于这一纯度结果, 发明人反复分析发现, 只要样品纯度达到 90%以上, 经

过两次过滤后，其滤渣干燥后的产品中绿原酸纯度均可以达到 98%以上，这就表明，实施例 2 中经冷冻、再过滤操作，可以有效除去杂质含量，提高绿原酸纯度。

另外，实施例 2 制备方法中，经过冷冻、再过滤操作所得的滤渣，即为冷冻干燥所得晶型的中间体。二次过滤时，通过将滤渣和滤液分离的方式，有效除去了大量水分，后期在冷冻干燥时，其干燥时间可以比实施例 1 更短，干燥成本也可以更为低廉。

以下通过试验例具体说明本发明的有益效果。

试验例 1 本发明绿原酸晶型的稳定性考察

1、长期稳定性实验

取实施例 1 制备的绿原酸晶型，按市售包装，于 18±2℃，相对湿度 60±10%的条件下，于 3 月、6 月、9 月、12 月、18 月、24 月、36 月和 48 月末取样检测，并于 12 月、24 月、36 月和 48 月末用显微镜法进行晶型检查。结果见下表。

表 2 长期稳定性实验结果(0~12 月)

时 间	实施 例	性状	比旋度 ($[\alpha]_D^{20}$)	干燥 失重 (%)	有关物质(%)					含量 (%)	
					咖啡酸	其它					总计 (%)
						1	2	3	4		
	实施 例 1	类白色结 晶性粉末	-35.29	2.31	0.076	0.099	0.137	0.214	0.049	0.499	99.56
0 月	实施 例 1	类白色结 晶性粉末	-35.22	2.29	0.085	0.101	0.144	0.218	0.048	0.511	99.49
	实施 例 1	类白色结 晶性粉末	-35.25	2.32	0.081	0.098	0.140	0.205	0.045	0.488	99.50
	实施 例 1	类白色结 晶性粉末	-35.20	2.30	0.089	0.102	0.142	0.230	0.049	0.523	99.47
3 月	实施 例 1	类白色结 晶性粉末	-35.22	2.31	0.097	0.105	0.151	0.237	0.050	0.543	99.41
	实施 例 1	类白色结 晶性粉末	-35.20	2.29	0.093	0.103	0.148	0.228	0.046	0.525	99.43
6 月	实施 例 1	类白色结 晶性粉末	-35.18	2.31	0.101	0.107	0.146	0.234	0.054	0.541	99.44

实施例 1	类白色结 晶性粉末	-35.22	2.29	0.108	0.113	0.154	0.240	0.056	0.563	99.38
实施例 1	类白色结 晶性粉末	-35.20	2.28	0.104	0.109	0.155	0.231	0.053	0.548	99.42
实施例 1	类白色结 晶性粉末	-35.18	2.32	0.108	0.116	0.162	0.255	0.058	0.591	99.38
9 月 实施例 1	类白色结 晶性粉末	-35.22	2.31	0.116	0.122	0.167	0.261	0.061	0.611	99.30
实施例 1	类白色结 晶性粉末	-35.20	2.32	0.111	0.119	0.165	0.252	0.060	0.595	99.33
实施例 1	类白色结 晶性粉末	-35.20	2.28	0.115	0.121	0.163	0.260	0.062	0.606	99.32
12 月 实施例 1	类白色结 晶性粉末	-35.24	2.31	0.121	0.128	0.168	0.264	0.063	0.623	99.27
实施例 1	类白色结 晶性粉末	-35.18	2.29	0.118	0.130	0.169	0.265	0.063	0.627	99.23

表 3 长期稳定性实验结果(18~48 月)

时 间	批号	性状	比旋度 ($[\alpha]_D^{20^\circ}$)	干燥 失重 (%)	有关物质(%)					含量 (%)	
					咖啡酸	其它					总计 (%)
						1	2	3	4		
实施例 1	类白色结 晶性粉末	-35.22	2.29	0.124	0.132	0.174	0.270	0.067	0.643	99.26	
18 月 实施例 1	类白色结 晶性粉末	-35.20	2.28	0.133	0.136	0.174	0.272	0.065	0.647	99.24	
实施例 1	类白色结 晶性粉末	-35.26	2.30	0.129	0.137	0.179	0.279	0.065	0.660	99.18	
实施例 1	类白色结 晶性粉末	-35.20	2.32	0.130	0.140	0.178	0.278	0.070	0.666	99.17	
24 月 实施例 1	类白色结 晶性粉末	-35.22	2.30	0.141	0.144	0.187	0.292	0.074	0.697	99.10	
实施例 1	类白色结 晶性粉末	-35.20	2.31	0.136	0.142	0.185	0.286	0.072	0.685	99.14	
36 月 实施例 1	类白色结 晶性粉末	-35.20	2.32	0.139	0.148	0.190	0.299	0.076	0.713	99.13	

实施例	类白色结	-35.24	2.31	0.150	0.150	0.194	0.301	0.074	0.719	99.05
1	晶性粉末									
实施例	类白色结	-35.18	2.32	0.142	0.156	0.196	0.302	0.078	0.732	99.02
1	晶性粉末									
实施例	类白色结	-35.20	2.34	0.149	0.156	0.219	0.303	0.092	0.770	98.85
1	晶性粉末									
48月	实施例	-35.24	2.38	0.161	0.161	0.222	0.309	0.095	0.787	98.74
	1	晶性粉末								
实施例	类白色结	-35.18	2.36	0.153	0.157	0.218	0.306	0.091	0.772	98.80
1	晶性粉末									

此外，3月、6月、9月、12月、18月、24月、36月和48月取样时观察了铝塑复合膜内外表面性状，结果均无明显变化；12月、24月、36月和48月末用显微镜法进行晶型检查，结果各时间点均为单一片状晶体。

由上述数据可以看出：本发明绿原酸晶型比旋度基本无变化；干燥失重无明显变化；有关物质含量逐渐略有增加，但幅度不大；绿原酸含量逐渐略有降低，但仍在98%以上。上述结果表明，本发明制备的绿原酸晶型稳定性良好

试验例 2 本发明绿原酸晶型的溶残实验考察

取乙腈适量，精密称定，加N，N-二甲基甲酰胺制成每1ml含5mg的溶液，作为内标溶液；取乙酸乙酯适量，精密称定，加N，N-二甲基甲酰胺制成每ml含乙酸乙酯5mg的溶液，精密量取1ml，置10ml量瓶中，精密加入内标溶液1ml，加N，N-二甲基甲酰胺稀释至刻度，摇匀，作为对照溶液；取实施例1及2制备的绿原酸晶型约0.5g以及各实施例制备前样品各约0.5g，精密称定，置10ml量瓶中，精密加入内标溶液1ml，加N，N-二甲基甲酰胺溶解并稀释至刻度，摇匀，作为供试品溶液。照气相色谱法（《中国药典》2010年版二部附录VE），用30m毛细管柱，以50%苯基甲基聚硅氧烷为固定液，涂布厚度为1μm，柱温80℃，精密量取对照溶液和供试品溶液各1μl，注入气相色谱仪，记录色谱图。按内标法以峰高比计算，结果见下表：

表 4 样品制备前后溶残实验结果

残留溶剂 实施例	乙酸乙酯(%)	中国药典限量(%)
实施例 1 制备前样品	1.764	
实施例 2 制备前样品	2.314	0.5
实施例 1 制备后样品	0.254	
实施例 2 制备后样品	0.252	

由表 4 实验数据可以看出, 本发明绿原酸晶型的制备方法能够有效除去样品中的溶剂残留, 并使制备后样品中的溶残符合中国药典标准。

权利要求书

1、一种绿原酸晶型，其特征在于：该晶型为正交晶系，空间群为 $P2_12_12_1$ ，晶胞参数为 $a=7.7291(2)\text{\AA}$ ， $b=10.9808(2)\text{\AA}$ ， $c=36.5334(7)\text{\AA}$ ， $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$ ， $Z=8$ ，晶胞体积为 $3100.65(11)\text{\AA}^3$ 。

2、根据权利要求1所述的晶型，其特征在于：所述晶型的X-射线粉末衍射图如图1或2所示。

3、权利要求1或2所述晶型的制备方法，其特征在于：它包括如下方法之一：

方法一：取纯度在98%以上的绿原酸，加水溶解，过滤，滤液经冷冻干燥，即得绿原酸晶型；

方法二：取纯度在90%以上的绿原酸，加水溶解，一次过滤，滤液在环境温度 0°C 以下冷冻至 5°C – -20°C ，二次过滤，滤渣经冷冻干燥，即得绿原酸晶型。

4、根据权利要求3所述的制备方法，其特征在于：方法一或二中，加水溶解的温度为 5°C – 70°C 。

5、根据权利要求3或4所述的制备方法，其特征在于：方法一中，加水溶解至绿原酸浓度为 10mg/ml – 2g/ml ；方法二中，加水溶解至绿原酸浓度为 20mg/ml – 2g/ml 。

6、根据权利要求5所述的制备方法，其特征在于：方法一或二中，过滤所用滤器的孔径为 $0.22\ \mu\text{m}$ – $200\ \mu\text{m}$ 。

7、根据权利要求3或6所述的制备方法，其特征在于：方法一中，过滤所用滤器为滤膜或滤芯；方法二中，一次过滤所用滤器为滤膜或滤芯，二次过滤所用滤器为滤膜。

8、根据权利要求3或7所述的制备方法，其特征在于：方法一中，过滤温度为 5°C – 70°C ；方法二中，一次过滤的温度为 5°C – 70°C ，二次过滤的温度为 0°C – 25°C 。

9、根据权利要求3所述的制备方法，其特征在于：方法一中，冷冻干燥的条件为：预冻温度在 -20°C – -50°C ，预冻时间为 1h – 8h ，干燥温度由 -20°C – -50°C 升至 30°C ，升温时间 8h – 48h ，在 30°C 下再干燥时间 1h – 12h ，冷冻期间真空度为 5Pa – 40Pa ；

方法二中，冷冻干燥的条件为：预冻温度为 -10°C – -30°C ，预冻时间为 1h – 5h ，干燥温度由 -10°C – -30°C 升至 30°C ，升温时间 8h – 48h ，再干燥 1h – 12h ，真空度 5Pa – 40Pa 。

10、一种绿原酸的纯化方法，其特征在于：它包括如下操作：

取纯度在 90%以上且低于 98%的绿原酸粗品，加水溶解，一次过滤，滤液在环境温度 0℃以下冷冻至 5℃--20℃，二次过滤，滤渣经冷冻干燥，即得纯度在 98%以上的绿原酸纯品。

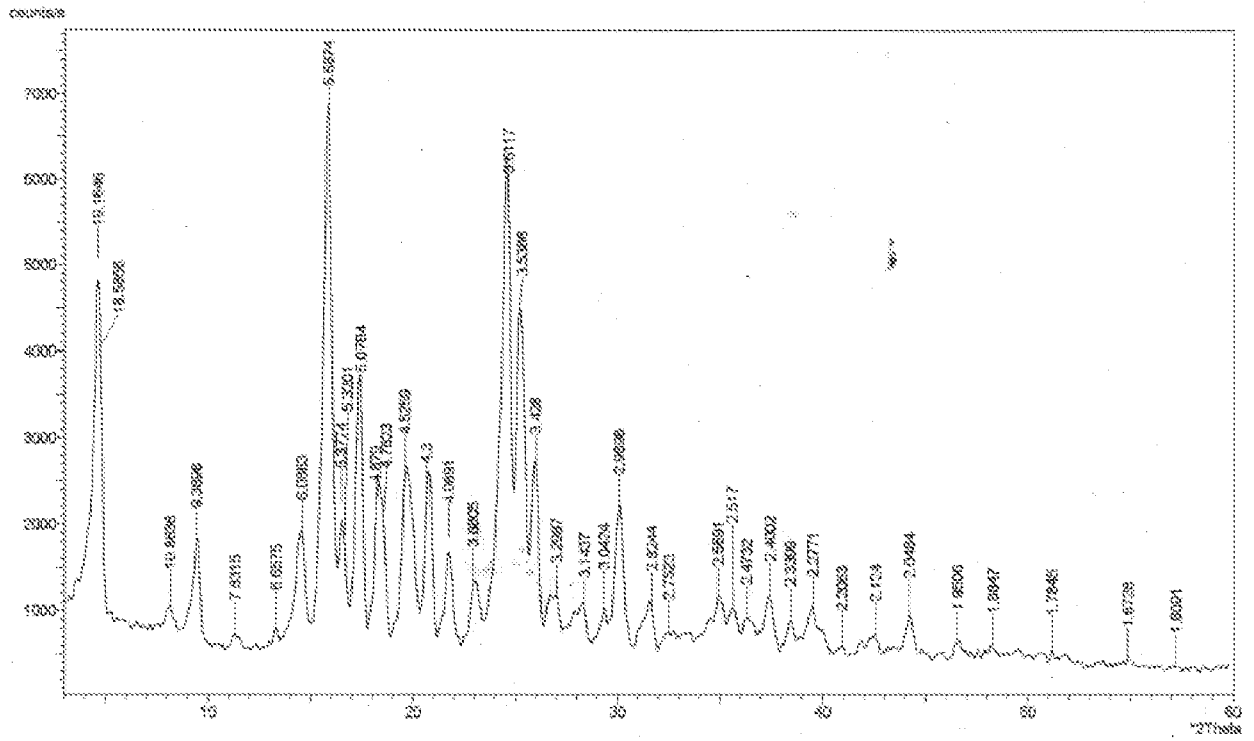


图 1

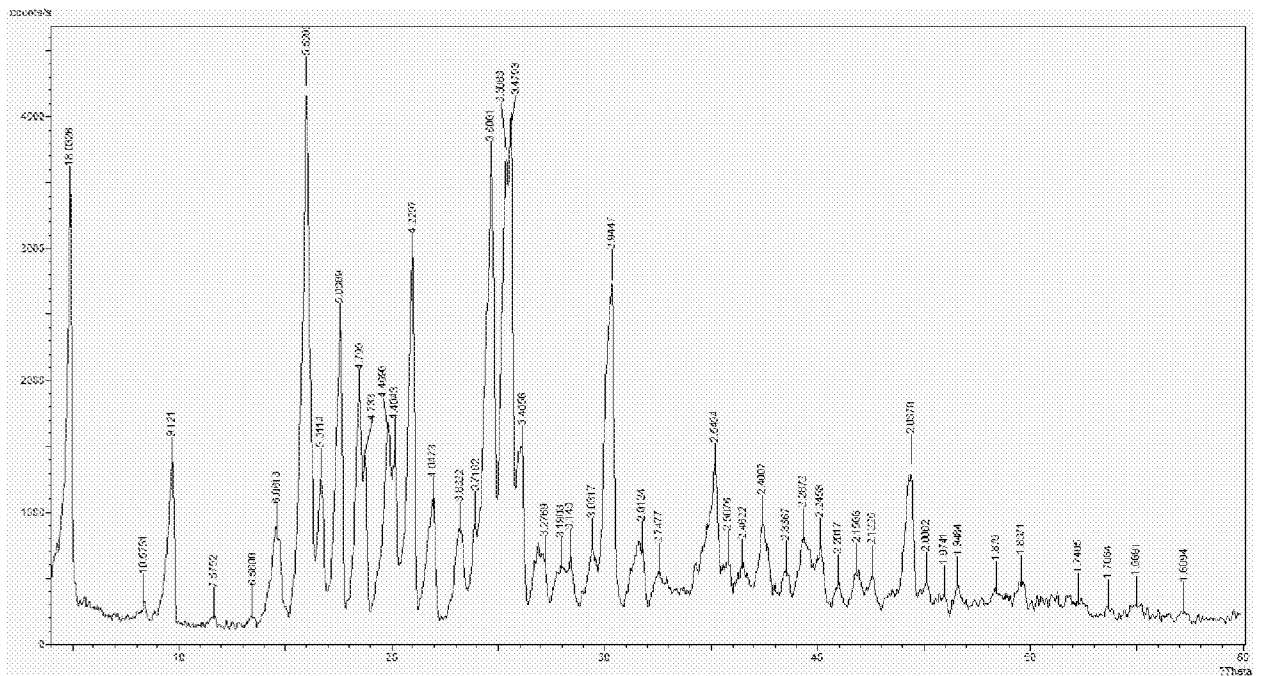


图 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2014/077652

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C 67/52 (2006.01) i; C07C 69/732 (2006.01) n

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 69; C07C 67

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)

CPRS, EPODOC, CAPLUS, CNKI: chlorogenic acid, crystal form, chlorogenic w acid?, crystal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 102786418 A (INSTITUTE OF MATERIAL MEDICA, CHINESE ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES), 21 November 2012 (21.11.2012), claims 1-2	1-2
X	CN 102476997 A (SHAANXI UNIVERSITY OF TECHNOLOGY et al.), 30 May 2012 (30.05.2012), claims 1-2	1-10
PX	CN 103951562 A (SICHUAN JIUZHANG BIOLOGICAL & CHEMICAL TECHNOLOGY DEVELOPMENT CO., LTD.), 30 July 2014 (30.07.2014), claims 1-10	1-10
A	WU, Lingling et al., "Crystal Structural Determination of Chlorogenic Acid by X-Ray Powder Diffraction" CHINESE JOURNAL OF EXPERIMENTAL TRADITIONAL MEDICAL FORMULAE, vol.16, no.17, 31 December 2010 (31.12.2010), the whole document	1-10

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>
---	---

Date of the actual completion of the international search
09 January 2015 (09.01.2015)

Date of mailing of the international search report
28 January 2015 (28.01.2015)

Name and mailing address of the ISA/CN:
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
LUO, Ling
Telephone No.: (86-10) **62084127**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2014/077652

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 102786418 A	21 November 2012	None	
CN 102476997 A	30 May 2012	CN 102476997 B	02 April 2014
CN 103951562 A	30 July 2014	None	

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07C 67/52(2006.01)i; C07C 69/732(2006.01)n</p> <p>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</p>																	
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07C69; C07C67</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>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))</p> <p>CPRS, EPODOC, CAPLUS, CNKI, 绿原酸, 晶体, 晶型, chlorogenic w acid?, crystal</p>																	
<p>C. 相关文件</p> <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>X</td> <td>CN 102786418 A (中国医学科学院药物研究所) 2012年 11月 21日 (2012 - 11 - 21) 权利要求1-2</td> <td>1-2</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 102476997 A (陕西理工学院等) 2012年 5月 30日 (2012 - 05 - 30) 权利要求1-2</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>PX</td> <td>CN 103951562 A (四川九章生物化工科技发展有限公司) 2014年 7月 30日 (2014 - 07 - 30) 权利要求1-10</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>吴玲玲等. "X射线衍射的绿原酸晶体结构解析" 中国实验方剂学杂志, 第第16卷卷, 第第17期期, 2010年 12月 31日 (2010 - 12 - 31), 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	X	CN 102786418 A (中国医学科学院药物研究所) 2012年 11月 21日 (2012 - 11 - 21) 权利要求1-2	1-2	X	CN 102476997 A (陕西理工学院等) 2012年 5月 30日 (2012 - 05 - 30) 权利要求1-2	1-10	PX	CN 103951562 A (四川九章生物化工科技发展有限公司) 2014年 7月 30日 (2014 - 07 - 30) 权利要求1-10	1-10	A	吴玲玲等. "X射线衍射的绿原酸晶体结构解析" 中国实验方剂学杂志, 第第16卷卷, 第第17期期, 2010年 12月 31日 (2010 - 12 - 31), 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															
X	CN 102786418 A (中国医学科学院药物研究所) 2012年 11月 21日 (2012 - 11 - 21) 权利要求1-2	1-2															
X	CN 102476997 A (陕西理工学院等) 2012年 5月 30日 (2012 - 05 - 30) 权利要求1-2	1-10															
PX	CN 103951562 A (四川九章生物化工科技发展有限公司) 2014年 7月 30日 (2014 - 07 - 30) 权利要求1-10	1-10															
A	吴玲玲等. "X射线衍射的绿原酸晶体结构解析" 中国实验方剂学杂志, 第第16卷卷, 第第17期期, 2010年 12月 31日 (2010 - 12 - 31), 全文	1-10															
<p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>																	
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <table border="0"> <tr> <td>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</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</td> </tr> <tr> <td>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</td> <td>“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</td> </tr> <tr> <td>“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)</td> <td>“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</td> </tr> <tr> <td>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</td> <td>“&” 同族专利的文件</td> </tr> <tr> <td>“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></td> </tr> </table>			“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件	“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	“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利	“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	“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)	“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	“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件	“&” 同族专利的文件	“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						
“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件	“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																
“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利	“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																
“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)	“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																
“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件	“&” 同族专利的文件																
“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																	
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2015年 1月 09日</p>	<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2015年 1月 28日</p>																
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 中国</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>	<p>受权官员</p> <p>罗玲</p> <p>电话号码 (86-10)62084127</p>																

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2014/077652

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	102786418	A	2012年 11月 21日	无	
CN	102476997	A	2012年 5月 30日	CN 102476997	B 2014年 4月 02日
CN	103951562	A	0204年 7月 30日	无	