

(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
2019 年 7 月 4 日 (04.07.2019)



(10) 国际公布号
WO 2019/128175 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 311/72 (2006.01) *A23K 20/121* (2016.01)
C07D 207/16 (2006.01) *A23K 20/174* (2016.01)
A61K 31/401 (2006.01) *A23L 33/175* (2016.01)
A61P 39/06 (2006.01) *A23L 33/15* (2016.01)
A23K 20/142 (2016.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2018/093967

(22) 国际申请日: 2018 年 7 月 2 日 (02.07.2018)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201711435511.6 2017 年 12 月 26 日 (26.12.2017) CN

(71) 申请人: 上海共晶医药科技有限公司(COCRYSTAL PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY (SHANGHAI) CO., LTD.) [CN/CN]; 中国上海市浦东张江纳贤路 800 号 A228 室, Shanghai 201203 (CN)。

(72) 发明人: 梅雪锋(MEI, Xuefeng); 中国上海市浦东张江纳贤路 800 号 A228 室, Shanghai 201203 (CN)。朱冰清(ZHU, Bingqing); 中国上海市浦东张江纳贤路 800 号 A228 室, Shanghai 201203 (CN)。王建荣(WANG, Jianrong); 中国上海市浦东张江纳贤路 800 号 A228 室, Shanghai 201203 (CN)。张奇(ZHANG, Qi); 中国上海市浦东张江纳贤路 800 号 A228 室, Shanghai 201203 (CN)。

(74) 代理人: 北京金信知识产权代理有限公司(KINGSOUND & PARTNERS); 中国北京市海淀区紫竹院路 116 号嘉豪国际中心 B 座 11 层, Beijing 100097 (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, JO, JP, KE, KG, KH, 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))。

(54) Title: COCRYSTAL OF TOCOPHEROL AND PROLINE AND PREPARATION METHOD THEREFOR

(54) 发明名称: 生育酚与脯氨酸的共结晶及其制备方法

(57) Abstract: Disclosed are a cocrystal of tocopherol and proline and a preparation method therefor. The cocrystal is in crystalline or partially crystalline form in the environment of normal pressure and room temperature. Compared to the existing tocopherols, the cocrystal has a higher melting point and a better degree of crystallinity, and possesses a better high temperature stability, stability against light irradiation, accelerated stability and long-term stability. Healthcare products, food, cosmetics or feed products prepared with the cocrystal have a significantly improved stability. The cocrystal maintains excellent antioxidant properties of tocopherols, and can be extensively used in fields of food, medicine, etc. as an antioxidant. The present invention greatly improves the use convenience of tocopherols, and saves on the cost during the processes of manufacture, storage, transportation and use.

(57) 摘要: 本发明公开了生育酚与脯氨酸的共结晶及其制备方法。所述共结晶在常压、室温环境中是结晶或者部分结晶形式。相比现有的生育酚, 所述共结晶的熔点较高, 结晶度较好, 具有更加优良的高温稳定性、光照稳定性、加速稳定性和长期稳定性, 采用本共结晶制备的保健品, 食品, 化妆品或饲料产品具有显著提高的稳定性。本共结晶保持生育酚的优良抗氧化性能, 可广泛用于食品, 药品等领域作为抗氧化剂。本发明极大提升了生育酚的运用便利性, 节约制造, 储存, 运输及使用过程中的成本。

WO 2019/128175 A1

生育酚与脯氨酸的共结晶及其制备方法

技术领域

本发明涉及一种生育酚与脯氨酸的共结晶及其制备方法。所述共结晶在常压、室温环境中是结晶或者部分结晶形式。所述共结晶结晶度较好，生育酚含量较高，并且具有更加优良的热稳定性、光照稳定性、加速稳定性及长期稳定性。其中生育酚和脯氨酸通过非共价键相互作用。

背景技术

生育酚具有抗氧化作用，在医药领域、食品生产领域、饲料工业生产领域、化妆品领域等有着广泛的应用。生育酚包括天然生育酚和合成生育酚，天然生育酚包括生育酚和三烯生育酚两类共 8 种化合物，即 α 、 β 、 γ 、 δ 生育酚和 α 、 β 、 γ 、 δ 三烯生育酚，合成生育酚是指 α -生育酚，存在 8 种旋光异构体。其中，D- α -生育酚是自然界分布最广泛、含量最丰富、活性最高的生育酚形式。

但是，生育酚为油状液体形态，且对氧敏感，暴露在空气中不稳定，这使得其在生产、运输、使用过程中存在称量不便、与辅料相容性差、不稳定等各种问题。为了提高生育酚的稳定性，人们将其衍生化成生育酚醋酸酯或者琥珀酸酯，进一步采用包埋技术将其转变为固体粉末后使用，但是，包埋后的固体粉末中生育酚的含量较低（市售最高含量为 50%），并且，生育酚的抗氧化性能与其化学结构中的酚羟基密切相关，酯化后的生育酚丧失了抗氧化性能，限制了其作为抗氧化剂的应用。因此，得到一种使用便利、含量较高、化学稳定、且具有优异抗氧化性能的生育酚产品是人们不断追求的目标。专利 JP2008024603(A)采用减压蒸馏的方法制备得到了生育酚本身与脯氨酸的复合物，此复合物虽然呈现固体状态，但复合物中生育酚和脯氨酸大多为无定形，没有固定的化学计量比，未能体现出较好的粉末状态。

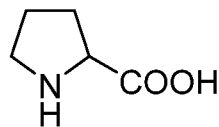
发明内容

在本发明中，术语“共结晶”是指两种化合物内包含共价键并且在这两种化合物（生育酚和脯氨酸）之间存在非共价相互作用的化学物质。通常，在两种化合物之间可以观察到氢键和其他类型的键，例如范德华力，这些相互作用导致共结晶中存在的两种化合物相互结合，该结合使得该共结晶的性质（如熔点，IR 光谱等）不同于这两种化合物的物理混合物。

众所周知，化合物的结晶形式往往具有较高的熔点和较好的稳定性，我们通过研究发现生育酚可以与脯氨酸形成共结晶。形成的共结晶具有以下显著的优势：1. 相比生育酚复合物，此共结晶具有更好的结晶度，且熔点有所提高；2. 相比生育酚本身，此共结晶的稳定性有显著的提高；3. 相比半合成或全合成的生育酚，此共结晶具有更加优异的抗氧化功效。因此，生育酚与脯氨酸的共结晶具有很强的现实应用价值。

第一方面，本发明提供了一种生育酚与脯氨酸的共结晶。

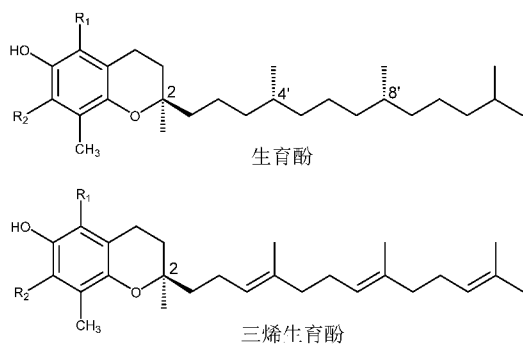
优选地，所述脯氨酸为 D-脯氨酸，或 L-脯氨酸，或两者的消旋体混合物。其分子结构如下所示：



优选地，所述的脯氨酸为 L-脯氨酸。

本发明中，所述生育酚选自天然生育酚和合成生育酚中的一种或多种。

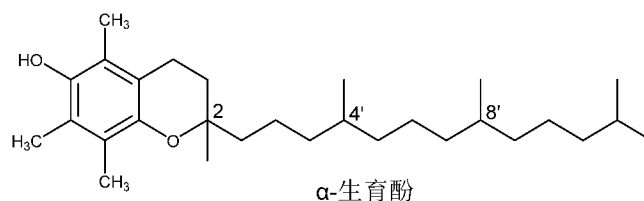
所述的天然生育酚包括 α , β , γ , δ 生育酚和 α , β , γ , δ 三烯生育酚，C2, C4', C8' 的立体构型为 RRR。天然生育酚的分子结构如下所示：



天然生育酚名称	R ₁	R ₂
α -生育酚/ α -三烯生育酚	CH ₃	CH ₃
β -生育酚/ β -三烯生育酚	CH ₃	H
γ -生育酚/ γ -三烯生育酚	H	CH ₃
δ -生育酚/ δ -三烯生育酚	H	H

所述的合成生育酚为包括等摩尔的 DL- α -生育酚 8 种旋光异构体的混合物。其中 8 种旋光异构体的 C2, C4', C8' 的立体构型分别是 RRR, SSS, RSR,

SRS, RRS, SSR, SRR 和 RSS。其分子结构如下所示,



优选地, 所述的生育酚为 D-α-生育酚。

第二方面, 本发明还提供了一种制备所述生育酚与脯氨酸的共结晶的方法, 其包括下列步骤:

- (i) 将生育酚和脯氨酸溶于适当的溶剂, 于 10-80°C 下搅拌溶清;
- (ii) 将步骤 (i) 得到的溶液进行重结晶;
- (iii) 将固体分离并将其干燥。

在本发明的优选实施方案中, 步骤 (i) 中, 所述适当的溶剂选自但不限于水、甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮、甲乙酮、乙腈、四氢呋喃、硝基甲烷、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、甲基叔丁基醚、甲苯、DMF 和二氯甲烷等常用有机溶剂以及此类溶剂的混合溶剂; 在本发明的更优选实施方案中, 步骤 (i) 中, 适当的溶剂选自但不限于甲醇、乙醇、硝基甲烷、丙酮、甲乙酮;

发明所述的生育酚与脯氨酸的共结晶在常压、室温环境中是结晶或者部分结晶形式。所述共结晶中生育酚与脯氨酸的化学计量比为 1:2、1:1 或 2:1。

在本发明的一个优选实施方案中, 所述共结晶为 D-α-生育酚和 L-脯氨酸形成的共结晶。

其中, 所述共结晶中 D-α-生育酚与 L-脯氨酸的化学计量比为 1:2~2:1, 优选为 1:2、1:1 或 2:1。

一种 D-α-生育酚和 L-脯氨酸的共结晶, 共结晶在常压、室温环境中是结晶形式。所述共结晶中 D-α-生育酚与 L-脯氨酸的化学计量比为 1:1。其以 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射在衍射角为 3.8 ± 0.2 , 5.8 ± 0.2 , 7.7 ± 0.2 , 9.7 ± 0.2 , 11.6 ± 0.2 , 13.6 ± 0.2 , 15.4 ± 0.2 , 17.5 ± 0.2 , 21.4 ± 0.2 度处具有特征峰; 优选地, 还在 16.8 ± 0.2 , 18.8 ± 0.2 , 19.5 ± 0.2 , 23.4 ± 0.2 度处具有特征峰; 更优选地, 其具有图 1 所示的 X-射线粉末衍射图。

其制备方法为：将 D- α -生育酚和 L-脯氨酸按化学计量比 1:1 加入到甲醇和硝基甲烷的混合溶剂（优选地，甲醇和硝基甲烷的体积比为 1:1）中，于 20~60°C 下搅拌 0.5~2 小时，重结晶得到白色沉淀物，过滤沉淀物，并将得到的固体常温干燥，获得 D- α -生育酚和 L-脯氨酸的共结晶。

5 优选地，其制备方法为：将 D- α -生育酚(5 mmol)和 L-脯氨酸（5 mmol）按化学计量比 1:1 加入到 20 毫升甲醇和硝基甲烷（体积比 1:1）的混合溶剂中，于 40°C 下搅拌 1 小时，重结晶得到白色沉淀物，通过布氏漏斗过滤沉淀物，并将固体于真空干燥箱中常温干燥 1 天，获得 D- α -生育酚和 L-脯氨酸的共结晶。

10 所述 D- α -生育酚与 L-脯氨酸形成的 1:1 共结晶通过差式扫描量热法测定，熔化起始温度为 $66 \pm 3^\circ\text{C}$ ，最大峰值为 70°C ；优选地，具有图 3 所示的差示扫描量热分析图。

15 所述 D- α -生育酚与 L-脯氨酸形成的 1:1 共结晶通过采用傅里叶变换红外光谱仪得到的红外吸收光谱定性，采用下面所述的重要波数定性： 3438 cm^{-1} 、 3163 cm^{-1} 、 2926 cm^{-1} 、 1626 cm^{-1} 、 1564 cm^{-1} 、 1462 cm^{-1} 、 1377 cm^{-1} 、 1294 cm^{-1} 、 1262 cm^{-1} 、 1171 cm^{-1} 、 1089 cm^{-1} 、 1034 cm^{-1} 、 923 cm^{-1} 、 864 cm^{-1} 、 670 cm^{-1} 、 484 cm^{-1} ；优选地，具有图 4 所示的红外光谱。

20 所述 D- α -生育酚与 L-脯氨酸形成的 1:1 共结晶通过采用激光拉曼光谱仪得到的拉曼光谱定性，采用下面所述的重要波数定性： 2922 cm^{-1} 、 2870 cm^{-1} 、 1617 cm^{-1} 、 1580 cm^{-1} 、 1464 cm^{-1} 、 1393 cm^{-1} 、 1340 cm^{-1} 、 596 cm^{-1} 、 566 cm^{-1} 、 491 cm^{-1} ；优选地，具有图 5 所示的拉曼光谱图。

25 一种 D- α -生育酚和 L-脯氨酸的共结晶，共结晶在常压、室温环境中是部分结晶形式。所述共结晶中 D- α -生育酚与 L-脯氨酸的化学计量比为 1:1。其以 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射在衍射角为 7.6 ± 0.2 ， 13.2 ± 0.2 ， 15.3 ± 0.2 ， 18.1 ± 0.2 ， 19.5 ± 0.2 ， 23.5 ± 0.2 ， 24.8 ± 0.2 度处具有特征峰；优选地，其具有图 2 所示的 X-射线粉末衍射图。

其制备方法为：将 D- α -生育酚和 L-脯氨酸按化学计量比 1:1 加入到甲醇溶剂中，于 20~60°C 下搅拌 0.5~2 小时，重结晶得到白色沉淀物，过滤沉淀物，并将得到的固体常温干燥，获得 D- α -生育酚和 L-脯氨酸的共结晶。

优选地，其制备方法为：将 D- α -生育酚(5 mmol)和 L-脯氨酸 (5 mmol)按化学计量比 1:1 加入到 10 毫升甲醇溶剂中，于 40°C 下搅拌 1 小时，重结晶得到白色沉淀物，通过布氏漏斗过滤沉淀物，并将固体于真空干燥箱中常温干燥 1 天，获得 D- α -生育酚和 L-脯氨酸的共结晶。

所述 D- α -生育酚与 L-脯氨酸形成的 1:1 共结晶通过差式扫描量热法测定，熔化起始温度为 $66 \pm 3^\circ\text{C}$ ，最大峰值为 70°C ；优选地，具有图 3 所示的差示扫描量热分析图。

所述 D- α -生育酚与 L-脯氨酸形成的 1:1 共结晶通过采用傅里叶变换红外光谱仪得到的红外吸收光谱定性，采用下面所述的重要波数定性： 3438 cm^{-1} 、 3163 cm^{-1} 、 2926 cm^{-1} 、 1626 cm^{-1} 、 1564 cm^{-1} 、 1462 cm^{-1} 、 1377 cm^{-1} 、 1294 cm^{-1} 、 1262 cm^{-1} 、 1171 cm^{-1} 、 1089 cm^{-1} 、 1034 cm^{-1} 、 923 cm^{-1} 、 864 cm^{-1} 、 670 cm^{-1} 、 484 cm^{-1} ；优选地，具有图 4 所示的红外光谱。

所述 D- α -生育酚与 L-脯氨酸形成的 1:1 共结晶通过采用激光拉曼光谱仪得到的拉曼光谱定性，采用下面所述的重要波数定性： 2922 cm^{-1} 、 2870 cm^{-1} 、 1617 cm^{-1} 、 1580 cm^{-1} 、 1464 cm^{-1} 、 1393 cm^{-1} 、 1340 cm^{-1} 、 596 cm^{-1} 、 566 cm^{-1} 、 491 cm^{-1} ；优选地，具有图 5 所示的拉曼光谱图。

本发明还提供了另一种 D- α -生育酚和 L-脯氨酸的共结晶，共结晶在常压、室温环境中是部分结晶形式。所述共结晶中 D- α -生育酚与 L-脯氨酸的化学计量比为 2:1。其以 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射在衍射角为 7.5 ± 0.2 ， 13.2 ± 0.2 ， 15.2 ± 0.2 ， 23.4 ± 0.2 度处具有特征峰；优选地，还在 9.4 ± 0.2 ， 18.6 ± 0.2 ， 19.9 ± 0.2 度处具有特征峰；更为优选地，其具有图 6 所示的 X-射线粉末衍射图。

其制备方法为：将 D- α -生育酚和 L-脯氨酸按化学计量比 2:1 加入到甲醇溶剂中，于 20~60°C 下搅拌 0.5~2 小时，重结晶得到白色沉淀物，过滤沉淀物，并将得到的固体常温干燥，获得 D- α -生育酚和 L-脯氨酸的共结晶。

优选地，其制备方法为：将 D- α -生育酚(10 mmol)和 L-脯氨酸 (5 mmol)按化学计量比 2:1 加入到 10 毫升甲醇溶剂中，于 40°C 下搅拌 1 小时，重结晶得到白色沉淀物，通过布氏漏斗过滤沉淀物，并将固体于真空干燥箱中常温干燥 1 天，获得 D- α -生育酚和 L-脯氨酸的共结晶。

所述 D- α -生育酚与 L-脯氨酸形成的 2:1 共结晶通过差式扫描量热法测定，熔化起始温度为 $73 \pm 5^\circ\text{C}$ ，最大峰值为 77°C ；优选地，具有图 7 所示的差示扫描量热分析图。

所述 D- α -生育酚与 L-脯氨酸形成的 2:1 共结晶通过采用傅里叶变换红外光谱仪得到的红外吸收光谱定性，采用下面所述的重要波数定性： 3436 cm^{-1} 、 3164 cm^{-1} 、 2926 cm^{-1} 、 1625 cm^{-1} 、 1462 cm^{-1} 、 1377 cm^{-1} 、 1316 cm^{-1} 、 1292 cm^{-1} 、 1261 cm^{-1} 、 1225 cm^{-1} 、 1171 cm^{-1} 、 1089 cm^{-1} 、 1033 cm^{-1} 、 924 cm^{-1} 、 865 cm^{-1} 、 812 cm^{-1} 、 787 cm^{-1} 、 731 cm^{-1} 、 484 cm^{-1} ；优选地，具有图 8 所示的红外光谱。

所述 D- α -生育酚与 L-脯氨酸形成的 2:1 共结晶通过采用激光拉曼光谱仪得到的拉曼光谱定性，采用下面所述的重要波数定性： 2921 cm^{-1} 、 2896 cm^{-1} 、 2870 cm^{-1} 、 1615 cm^{-1} 、 1582 cm^{-1} 、 1462 cm^{-1} 、 1393 cm^{-1} 、 1340 cm^{-1} 、 595 cm^{-1} 、 564 cm^{-1} 、 489 cm^{-1} ；优选地，具有图 9 所示的拉曼光谱图。

本发明还提供了另一种 D- α -生育酚和 L-脯氨酸的共结晶，共结晶在常压、室温环境中是部分结晶形式。此共结晶中 D- α -生育酚与 L-脯氨酸的化学计量比为 1:2。其以 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射在衍射角为 15.2 ± 0.2 ， 18.0 ± 0.2 ， 19.6 ± 0.2 ， 23.5 ± 0.2 ， 24.8 ± 0.2 度处具有特征峰；优选地，还在 7.5 ± 0.2 ， 13.2 ± 0.2 ， 18.4 ± 0.2 ， 22.7 ± 0.2 度处具有特征峰；更优选地，其具有图 10 所示的 X-射线粉末衍射图。

其制备方法为：将 D- α -生育酚和 L-脯氨酸按化学计量比 1:2 加入到甲醇溶剂中，于 20~60°C 下搅拌 0.5~2 小时，重结晶得到白色沉淀物，过滤沉淀物，并将得到的固体常温干燥，获得 D- α -生育酚和 L-脯氨酸的共结晶。

优选地，其制备方法为：将 D- α -生育酚(5 mmol)和 L-脯氨酸 (10 mmol)按化学计量比 1:2 加入到 10 毫升甲醇溶剂中，于 40°C 下搅拌 1 小时，重结晶得到白色沉淀物，通过布氏漏斗过滤沉淀物，并将固体于真空干燥箱中常温干燥 1 天，获得 D- α -生育酚和 L-脯氨酸的共结晶。

所述 D- α -生育酚与 L-脯氨酸形成的 1:2 共结晶通过差式扫描量热法测定，熔化起始温度为 $70 \pm 5^\circ\text{C}$ ，最大峰值为 74°C ；优选地，具有图 11 所示的差示扫描量热分析图。

所述 D- α -生育酚与 L-脯氨酸形成的 1:2 共结晶通过采用傅里叶变换红外光谱仪得到的红外吸收光谱定性，采用下面所述的重要波数定性： 3434 cm^{-1} 、 2926 cm^{-1} 、 1625 cm^{-1} 、 1564 cm^{-1} 、 1461 cm^{-1} 、 1377 cm^{-1} 、 1317 cm^{-1} 、 1293 cm^{-1} 、 1261 cm^{-1} 、 1170 cm^{-1} 、 1088 cm^{-1} 、 1034 cm^{-1} 、 944 cm^{-1} 、 920 cm^{-1} 、 850 cm^{-1} 、 788 cm^{-1} 、 670 cm^{-1} 、 643 cm^{-1} 、 484 cm^{-1} ；优选地，具有图 12 所示的红外光谱。

所述 D- α -生育酚与 L-脯氨酸形成的 1:2 共结晶通过采用激光拉曼光谱仪得到的拉曼光谱定性，采用下面所述的重要波数定性： 2971 cm^{-1} 、 2872 cm^{-1} 、 1619 cm^{-1} 、 1582 cm^{-1} 、 1449 cm^{-1} 、 1377 cm^{-1} 、 1341 cm^{-1} 、 1243 cm^{-1} 、 1180 cm^{-1} 、 1061 cm^{-1} 、 1038 cm^{-1} 、 990 cm^{-1} 、 956 cm^{-1} 、 595 cm^{-1} 、 924 cm^{-1} 、 904 cm^{-1} 、 867 cm^{-1} 、 596 cm^{-1} 、 489 cm^{-1} ；优选地，具有图 13 所示的拉曼光谱图。

在本发明的另一个优选实施方案中，所述生育酚共结晶为 D- δ -生育酚和 D-脯氨酸的共结晶。

一种 D- δ -生育酚和 D-脯氨酸的共结晶，共结晶在常压、室温环境中是部分结晶形式。所述共结晶中 D- δ -生育酚与 D-脯氨酸的化学计量比为 3:2。其以 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射在衍射角为 9.0 ± 0.2 ， 14.8 ± 0.2 ， 16.7

± 0.2 , 18.2 ± 0.2 , 23.5 ± 0.2 度处具有特征峰; 优选地, 其具有图 14 所示的 X-射线粉末衍射图。

其制备方法为: 将 D- δ -生育酚和 D-脯氨酸按化学计量比 3:2 加入到甲醇中, 于 $20 \sim 60^\circ\text{C}$ 下搅拌 0.5~2 小时, 重结晶得到白色沉淀物, 过滤沉淀物, 并将得到的固体常温干燥, 获得 D- δ -生育酚和 D-脯氨酸的共结晶。

优选地, 其制备方法为: 将 D- δ -生育酚 (6 mmol) 和 D-脯氨酸 (4 mmol) 按化学计量比 3:2 加入到 10 毫升甲醇中, 于 40°C 下搅拌 1 小时, 重结晶得到白色沉淀物, 通过布氏漏斗过滤沉淀物, 并将固体于真空干燥箱中常温干燥 1 天, 获得 D- δ -生育酚和 D-脯氨酸的共结晶。

所述 D- δ -生育酚与 D-脯氨酸形成的 3:2 共结晶通过差式扫描量热法测定, 融化起始温度为 $64 \pm 3^\circ\text{C}$, 最大峰值为 74°C ; 优选地, 具有图 15 所示的差示扫描量热分析图。

所述 D- δ -生育酚与 D-脯氨酸形成的 3:2 共结晶通过采用傅里叶变换红外光谱仪得到的红外吸收光谱定性, 采用下面所述的重要波数定性: 3410 cm^{-1} 、 3151 cm^{-1} 、 2952 cm^{-1} 、 2926 cm^{-1} 、 1612 cm^{-1} 、 1558 cm^{-1} 、 1469 cm^{-1} 、 1376 cm^{-1} 、 1218 cm^{-1} 、 1202 cm^{-1} 、 1097 cm^{-1} 、 1039 cm^{-1} 、 993 cm^{-1} 、 946 cm^{-1} 、 874 cm^{-1} 、 843 cm^{-1} 、 674 cm^{-1} 、 642 cm^{-1} ; 优选地, 具有图 16 所示的红外光谱。

所述 D- δ -生育酚与 D-脯氨酸形成的 3:2 共结晶通过采用激光拉曼光谱仪得到的拉曼光谱定性, 采用下面所述的重要波数定性: 2999 cm^{-1} 、 2930 cm^{-1} 、 2873 cm^{-1} 、 1443 cm^{-1} 、 1376 cm^{-1} 、 1152 cm^{-1} 、 1052 cm^{-1} 、 997 cm^{-1} 、 962 cm^{-1} 、 918 cm^{-1} 、 748 cm^{-1} 、 595 cm^{-1} ; 优选地, 具有图 17 所示的拉曼光谱图。

在本发明的另一个优选实施方案中, 所述生育酚共结晶为合成生育酚和 L-脯氨酸的共结晶。

一种由合成生育酚和 L-脯氨酸的共结晶, 共结晶在常压、室温环境中是部分结晶形式。所述共结晶中合成生育酚与 L-脯氨酸的化学计量比为 1:1。其以 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射在衍射角为 7.5 ± 0.2 , 13.1 ± 0.2 , 15.4

± 0.2 , 16.7 ± 0.2 , 18.6 ± 0.2 度处具有特征峰; 优选地, 还在 16.1 ± 0.2 , 17.0 ± 0.2 度处具有特征峰; 更优选地, 其具有图 18 所示的 X-射线粉末衍射图。

其制备方法为: 将合成生育酚和 L-脯氨酸按化学计量比 1:1 加入到甲醇中, 于 $20 \sim 40^\circ\text{C}$ 下搅拌 0.5~2 小时, 重结晶得到白色沉淀物, 过滤沉淀物, 并将得到的固体常温干燥, 获得合成生育酚和 L-脯氨酸的共结晶。

优选地, 其制备方法为: 将合成生育酚 (5 mmol) 和 L-脯氨酸 (5 mmol) 按化学计量比 1:1 加入到 10 毫升甲醇中, 于 40°C 下搅拌 1 小时, 重结晶得到白色沉淀物, 通过布氏漏斗过滤沉淀物, 并将固体于真空干燥箱中常温干燥 1 天, 获得合成生育酚和 L-脯氨酸的共结晶。

所述合成生育酚与 L-脯氨酸形成的 1:1 共结晶通过差式扫描量热法测定, 融化起始温度为 $65 \pm 3^\circ\text{C}$, 最大峰值为 70°C ; 优选地, 具有图 19 所示的差示扫描量热分析图。

所述合成生育酚与 L-脯氨酸形成的 1:1 共结晶通过采用傅里叶变换红外光谱仪得到的红外吸收光谱定性, 采用下面所述的重要波数定性: 3428 cm^{-1} 、 3171 cm^{-1} 、 2927 cm^{-1} 、 1625 cm^{-1} 、 1463 cm^{-1} 、 1376 cm^{-1} 、 1262 cm^{-1} 、 1170 cm^{-1} 、 1091 cm^{-1} 、 1032 cm^{-1} 、 927 cm^{-1} 、 867 cm^{-1} 、 670 cm^{-1} 、 480 cm^{-1} ; 优选地, 具有图 20 所示的红外光谱。

所述合成生育酚与 L-脯氨酸形成的 1:1 共结晶通过采用激光拉曼光谱仪得到的拉曼光谱定性, 采用下面所述的重要波数定性: 1614 cm^{-1} 、 1580 cm^{-1} 、 1442 cm^{-1} 、 1394 cm^{-1} 、 1374 cm^{-1} 、 1340 cm^{-1} 、 623 cm^{-1} 、 596 cm^{-1} 、 565 cm^{-1} 、 489 cm^{-1} ; 优选地, 具有图 21 所示的拉曼光谱图。

本发明还提供了一种保健品、食品、化妆品、药品、药用辅料或饲料, 其包含所述生育酚与脯氨酸的共结晶。

本发明还提供了所述生育酚与脯氨酸的共结晶在制备维生素营养品, 抗氧化剂等中的用途。

本发明还提供了所述生育酚与脯氨酸的共结晶在制备保健品, 食品, 化妆品, 药品, 药用辅料和饲料中的用途。

本发明中 X-射线粉末衍射图谱是采用 Bruker D8 Advanced 型号的 X 射线粉末衍射仪得到，该仪器采用 Cu-K α 照射 ($\lambda=1.54056\text{\AA}$)，扫描范围在 2θ 区间自 3° 至 40° ，扫描速度为 $2^\circ/\text{分钟}$ 。

差式扫描量热法采用 TA DSC Q2000 设备，加热速度为 10 K/min 。

傅里叶变换红外光谱仪采用 Thermo Scientific Nicolet 6700。

激光拉曼光谱仪采用 Thermo Scientific DXR Raman Microscope。

本发明的共结晶与两种化合物通过简单的物理混合得到的生育酚和脯氨酸的混合物截然不同，本发明的有益效果是：

1. 相比生育酚复合物，此共结晶具有更好的结晶度，且熔点有所提高；
2. 相比生育酚本身，此共结晶的稳定性有显著的提高；
3. 相比半合成或全合成的生育酚，此共结晶具有更加优异的抗氧化功效。因此，生育酚与脯氨酸的共结晶具有很强的现实应用价值。

附图说明

图 1 是本发明提供的 D- α -生育酚和 L-脯氨酸形成的 1:1 共结晶结晶形式的 X-射线粉末衍射(XRPD)图；

图 2 是本发明提供的 D- α -生育酚和 L-脯氨酸形成的 1:1 共结晶部分结晶形式的 X-射线粉末衍射(XRPD)图；

图 3 是本发明提供的 D- α -生育酚和 L-脯氨酸形成的 1:1 共结晶结晶形式/部分结晶形式的差示扫描量热分析(DSC)图；

图 4 是本发明提供的 D- α -生育酚和 L-脯氨酸形成的 1:1 共结晶结晶形式/部分结晶形式的红外光谱(IR)图；

图 5 是本发明提供的 D- α -生育酚和 L-脯氨酸形成的 1:1 共结晶结晶形式/部分结晶形式的拉曼光谱(Raman)图；

图 6 是本发明提供的 D- α -生育酚和 L-脯氨酸形成的 2:1 共结晶部分结晶形式的 X-射线粉末衍射(XRPD)图；

图 7 是本发明提供的 D- α -生育酚和 L-脯氨酸形成的 2:1 共结晶部分结晶形式的差示扫描量热分析(DSC)图；

图 8 是本发明提供的 D- α -生育酚和 L-脯氨酸形成的 2:1 共结晶的部分结晶形式红外光谱(IR)图;

图 9 是本发明提供的 D- α -生育酚和 L-脯氨酸形成的 2:1 共结晶部分结晶形式的拉曼光谱(Raman)图;

5 图 10 是本发明提供的 D- α -生育酚和 L-脯氨酸形成的 1:2 共结晶部分结晶形式的 X-射线粉末衍射(XRPD)图;

图 11 是本发明提供的 D- α -生育酚和 L-脯氨酸形成的 1:2 共结晶部分结晶形式的差示扫描量热分析(DSC)图;

10 图 12 是本发明提供的 D- α -生育酚和 L-脯氨酸形成的 1:2 共结晶部分结晶形式的红外光谱(IR)图;

图 13 是本发明提供的 D- α -生育酚和 L-脯氨酸形成的 1:2 共结晶部分结晶形式的拉曼光谱(Raman)图;

图 14 是本发明提供的 D- δ -生育酚和 D-脯氨酸形成的 3:2 共结晶部分结晶形式的 X-射线粉末衍射(XRPD)图;

15 图 15 是本发明提供的 D- δ -生育酚和 D-脯氨酸形成的 3:2 共结晶部分结晶形式的差示扫描量热分析(DSC)图;

图 16 是本发明提供的 D- δ -生育酚和 D-脯氨酸形成的 3:2 共结晶部分结晶形式的红外光谱(IR)图;

20 图 17 是本发明提供的 D- δ -生育酚和 D-脯氨酸形成的 3:2 共结晶部分结晶形式的拉曼光谱(Raman)图;

图 18 是本发明提供的合成生育酚和 L-脯氨酸形成的 1:1 共结晶部分结晶形式的 X-射线粉末衍射(XRPD)图;

图 19 是本发明提供的合成生育酚和 L-脯氨酸形成的 1:1 共结晶部分结晶形式的差示扫描量热分析(DSC)图;

25 图 20 是本发明提供的合成生育酚和 L-脯氨酸形成的 1:1 共结晶部分结晶形式的红外光谱(IR)图;

图 21 是本发明提供的合成生育酚和 L-脯氨酸形成的 1:1 共结晶部分结晶

形式的拉曼光谱(Raman)图;

图 22 是合成生育酚醋酸酯以及实施例 2 制得的 D- α -生育酚和 L-脯氨酸形成的 1:1 共结晶对 DPPH 溶液自由基清除能力的比较;

图 23 是合成生育酚醋酸酯以及实施例 2 制得的 D- α -生育酚和 L-脯氨酸形成的 1:1 共结晶在生牛肉中的抗氧化功效对照图。

具体实施方式

为了使本发明的目的、技术方案及优点更加清楚明白, 以下结合附图及实施例, 对本发明进行进一步详细说明。应当理解, 此处所描述的具体实施例仅仅用以解释本发明, 并不用于限定本发明。

实施例 1

D- α -生育酚与 L-脯氨酸形成的化学计量比为 1: 1 的共结晶

将 D- α -生育酚(5 mmol)和 L-脯氨酸 (5 mmol) 按化学计量比 1:1 加入到 20 毫升甲醇和硝基甲烷 (体积比 1:1) 的混合溶剂中, 于 40°C 下搅拌 1 小时, 重结晶得到白色沉淀物, 通过布氏漏斗过滤沉淀物, 并将固体于真空干燥箱中常温干燥 1 天, 获得 D- α -生育酚和 L-脯氨酸的共结晶。

此共结晶在常压、室温环境中为结晶形式, 共结晶通过 X-射线粉末衍射 (XRPD) 表征。结果如图 1 所示。

实施例 2

D- α -生育酚与 L-脯氨酸形成的化学计量比为 1: 1 的共结晶

D- α -生育酚(5 mmol)和 L-脯氨酸 (5 mmol) 按化学计量比 1:1 加入到 10 毫升甲醇溶剂中, 于 40°C 下搅拌 1 小时, 重结晶得到白色沉淀物, 通过布氏漏斗过滤沉淀物, 并将固体于真空干燥箱中常温干燥 1 天, 获得 D- α -生育酚和 L-脯氨酸的共结晶。

多种定性方法都能够证明实施例 2 中的 D- α -生育酚和 L-脯氨酸的共结晶的形成, 此共结晶在常压、室温环境中为部分结晶形式, 共结晶通过 X-射线粉末衍射(XRPD)、差示扫描量热分析(DSC)、红外(IR)以及拉曼(Raman)等固态方法表征。结果分别如图 2-图 5 所示。

实施例 3

D- α -生育酚与 L-脯氨酸形成的化学计量比为 2: 1 的共结晶

D- α -生育酚(10 mmol)和 L-脯氨酸 (5 mmol) 按化学计量比 2:1 加入到 10 毫升甲醇溶剂中, 于 40°C 下搅拌 1 小时, 重结晶得到白色沉淀物, 通过布氏漏斗过滤沉淀物, 并将固体于真空干燥箱中常温干燥 1 天, 获得 D- α -生育酚和 L-脯氨酸的共结晶。

多种定性方法都能够证明实施例 3 中的 D- α -生育酚和 L-脯氨酸的共结晶的形成, 此共结晶在常压、室温环境中为部分结晶形式, 共结晶通过 X-射线粉末衍射(XRPD)、差示扫描量热分析(DSC)、红外(IR)以及拉曼(Raman)等固态方法表征。结果分别如图 6-图 9 所示。

实施例 4

D- α -生育酚与 L-脯氨酸形成的化学计量比为 1: 2 的共结晶

D- α -生育酚(5 mmol)和 L-脯氨酸 (10 mmol) 按化学计量比 1:2 加入到 10 毫升甲醇溶剂中, 于 40°C 下搅拌 1 小时, 重结晶得到白色沉淀物, 通过布氏漏斗过滤沉淀物, 并将固体于真空干燥箱中常温干燥 1 天, 获得 D- α -生育酚和 L-脯氨酸的共结晶。

多种定性方法都能够证明实施例 4 中的 D- α -生育酚和 L-脯氨酸的共结晶的形成, 此共结晶在常压、室温环境中为部分结晶形式, 共结晶通过 X-射线粉末衍射(XRPD)、差示扫描量热分析(DSC)、红外(IR)以及拉曼(Raman)等固态方法表征。结果分别如图 10-图 13 所示。

实施例 5

D- δ -生育酚与 D-脯氨酸形成的化学计量比为 3: 2 的共结晶

D- δ -生育酚(6 mmol)和 D-脯氨酸 (4 mmol) 按化学计量比 1:1 加入到 10 毫升甲醇溶剂中, 于 40°C 下搅拌 1 小时, 重结晶得到白色沉淀物, 通过布氏漏斗过滤沉淀物, 并将固体于真空干燥箱中常温干燥 1 天, 获得 D- δ -生育酚和 D-脯氨酸的共结晶。

多种定性方法都能够证明实施例5中的D- δ -生育酚和D-脯氨酸的共结晶的形成,此共结晶在常压、室温环境中为部分结晶形式,共结晶通过X-射线粉末衍射(XRPD)、差示扫描量热分析(DSC)、红外(IR)以及拉曼(Raman)等固态方法表征。结果分别如图14-图17所示。

实施例6

合成生育酚和L-脯氨酸形成的1:1共结晶形成的化学计量比为1:1的共结晶

合成生育酚(5 mmol)和L-脯氨酸(5 mmol)按化学计量比1:1加入到10毫升甲醇溶剂中,于40°C下搅拌1小时,重结晶得到白色沉淀物,通过布氏漏斗过滤沉淀物,并将固体于真空干燥箱中常温干燥1天,获得合成生育酚和L-脯氨酸的共结晶。

多种定性方法都能够证明实施例6中的合成生育酚和L-脯氨酸共结晶的形成,此共结晶在常压、室温环境中为部分结晶形式,共结晶通过X-射线粉末衍射(XRPD)、差示扫描量热分析(DSC)、红外(IR)以及拉曼(Raman)等固态方法表征。结果分别如图18-图21所示。

实施例7(D- α -生育酚本身与D- α -生育酚与L-脯氨酸的共结晶的稳定性比较)

本领域人员能够证明上下文中所述的本发明的共结晶与D- α -生育酚本身相比,稳定性有显著的提高;代表性研究采用实施例2得到的D- α -生育酚与L-脯氨酸形成的1:1共结晶进行。

对实施例2所得的D- α -生育酚与L-脯氨酸的共结晶和D- α -生育酚本身进行稳定性差异的比较,包括(1)60°C高温稳定性,(2)5500 lux光照稳定性,(3)加速试验稳定性(40°C/75%相对湿度),(4)长期试验稳定性(25°C/60%相对湿度)

结果如表1-表8所示。

表1是D- α -生育酚在高温条件下的含量变化;

表 2 是 D- α -生育酚和 L-脯氨酸形成的 1:1 共结晶在高温条件下的含量变化；

表 3 是 D- α -生育酚在强光照射条件下的含量变化；

表 4 是 D- α -生育酚和 L-脯氨酸形成的 1:1 共结晶在强光照射条件下的含量变化；

表 5 是 D- α -生育酚在加速试验条件(40°C/75%相对湿度)下的含量变化；

表 6 是 D- α -生育酚和 L-脯氨酸形成的 1:1 共结晶在加速试验条件(40°C/75%相对湿度)下的含量变化；

表 7 是 D- α -生育酚在长期试验条件(25°C/60%相对湿度)下的含量变化；

表 8 是 D- α -生育酚和 L-脯氨酸形成的 1:1 共结晶在长期试验条件(25°C/60%相对湿度)下的含量变化。

表 1

考察项目	高温试验 (60 °C)				
	0 天	5 天	10 天	20 天	30 天
外观	淡黄色油状液体	淡黄色油状液体	黄色油状液体	黄色油状液体	黄色油状液体
含量	100%	96.7%	89.4%	78.7%	77.3%

表 2

考察项目	高温试验 (60 °C)				
	0 天	5 天	10 天	20 天	30 天
外观	类白色粉末	类白色粉末	类白色粉末	类白色粉末	类白色粉末
含量	100%	98.5%	96.9%	96.9%	95.4%

表 3

考察项目	强光照射试验 (25 °C, 光照度5500 Lux、近紫外能量90 μ W/cm ²)
------	--

	0天	5天	10天	20天
外观	淡黄色油状液体	淡黄色油状液体	淡黄色油状液体	淡黄色油状液体
含量	100%	97.8%	91.8%	88.5%

表 4

考察项目	强光照射试验 (25 °C, 光照度 5500 Lux、近紫外能量 90μW/cm ²)			
	0 天	5 天	10 天	20 天
外观	类白色粉末	类白色粉末	类白色粉末	类白色粉末
含量	100%	96.3%	96.1%	97.3%

表 5

考察项目	时间 (月)			
	0	1	2	3
外观	黄色液体	黄色液体	黄色液体	黄色液体
含量	100%	98.0%	99.1%	96.9%

表 6

考察项目	时间 (月)			
	0	1	2	3
外观	类白色粉末	类白色粉末	类白色粉末	类白色粉末
含量	100%	100.6%	100.1%	99.7%

表 7

考察项目	时间 (月)	
	0	3
外观	黄色液体	黄色液体
含量	100.0%	96.9%

表 8

考察项目	时间（月）	
	0	3
外观	类白色粉末	类白色粉末
含量	100.0%	99.6%

含量采用 HPLC 测定，含量的计算方法为外标法。D- α -生育酚本身和共结晶中的起始 D- α -生育酚含量均定为 100%。60°C 条件下，30 天后，D- α -生育酚本身的含量为初始含量的 77.3%，而 D- α -生育酚与 L-脯氨酸形成的 1:1 共结晶中 D- α -生育酚的含量仍然保持在 95.4%；在强光照条件下，20 天后，D- α -生育酚本身的含量为初始含量的 88.5%，而 D- α -生育酚与 L-脯氨酸形成的 1:1 共结晶中 D- α -生育酚含量仍然保持在 97.3%；在加速试验条件下（40°C/75%相对湿度），3 个月后，D- α -生育酚本身的含量为初始含量的 96.9%，而 D- α -生育酚与 L-脯氨酸形成的 1:1 共结晶中 D- α -生育酚含量仍然保持在 99.7%；在长期试验条件下（25°C/60%相对湿度），3 个月后，D- α -生育酚本身的含量为初始含量的 96.9%，而 D- α -生育酚与 L-脯氨酸形成的 1:1 共结晶中 D- α -生育酚含量仍然保持在 99.6%。可见，相比 D- α -生育酚原料本身，D- α -生育酚与 L-脯氨酸的共结晶具有更好的高温稳定性、光照稳定性、加速稳定性以及长期稳定性。

实施例 8（合成生育酚本身与合成生育酚与 L-脯氨酸的共结晶的稳定性比较）

本领域人员能够证明上下文中所述的本发明的共结晶与合成生育酚本身相比，稳定性有显著的提高；代表性研究采用实施例 6 得到的合成生育酚与 L-脯氨酸形成的 1:1 共结晶进行。

对实施例 6 所得的合成生育酚与 L-脯氨酸的共结晶和合成生育酚本身进行加速试验稳定性（40°C/75%相对湿度）差异的比较，结果如表 9-表 10 所示，含量采用 HPLC 测定，含量的计算方法为外标法，含量以总的生育酚含量计算。合成生育酚本身和共结晶中的起始生育酚含量均定为 100%。加速

试验条件下, 1 个月后, 合成生育酚本身的含量为初始含量的 94.1%, 而合成生育酚与 L-脯氨酸形成的 1:1 共结晶中生育酚的含量仍然保持不变。可见, 相比合成生育酚原料本身, 合成生育酚与 L-脯氨酸的共结晶具有更好的加速稳定性。

- 5 表 9 是合成生育酚在加速试验条件(40°C/75%相对湿度)下的含量变化;
 表 10 是合成生育酚和 L-脯氨酸形成的 1:1 共结晶在加速试验条件(40°C/75%相对湿度)下的含量变化。

表 9

考察项目	时间 (月)	
	0	1
外观	黄色液体	黄色液体
含量	100.0%	94.1%

表 10

考察项目	时间 (月)	
	0	1
外观	黄色液体	黄色液体
含量	100.0%	100.2%

10 **实施例 9 (合成生育酚醋酸酯与 D- α -生育酚与 L-脯氨酸的共结晶的清除
 自由基能力比较)**

本领域人员能够证明上下文中所述的本发明的共结晶与合成生育酚醋酸酯相比, 具有更强的清除自由基的能力。

- 15 实验试剂: 实施例 2 制备的 D- α -生育酚与 L-脯氨酸形成的 1:1 共结晶;
 市售合成生育酚醋酸酯 (合成生育酚醋酸酯的 50%包埋粉末 (活性成分为 8
 种 α -生育酚异构体的醋酸酯衍生物, 辅料为辛烯基琥珀酸淀粉钠、麦芽糊
 精、二氧化硅), 购买自帝斯曼公司 (DSM)); 甲醇

DPPH 又称 1,1-二苯基-2-三硝基苯肼,是一种很稳定的氮中心的自由基,它的溶液呈紫色,在 517 nm 波长处有最大吸收,吸光度与浓度成正比。向其中加入自由基清除剂后,可以使自由基数量减少,吸光度减小,溶液颜色变浅,以此来评价化合物的清除自由基的能力。

试样配制:

- A. 将市售合成生育酚醋酸酯及本发明所述 D- α -生育酚与 L-脯氨酸的共结晶分别配制得到 5 mg/mL (D- α -生育酚当量) 的甲醇溶液;
- B. 将 DPPH 配制得到 75 μ M 的甲醇溶液;
- C. 取 0.8 mL 甲醇加入 9.2 mL DPPH 中,作为空白对照组,在黑暗条件下保持 30 min,测试其紫外吸收;
- D. 取 0.8 mL 生育酚溶液加入 9.2 mL DPPH 溶液中,在黑暗条件下保持 30 min,测试其紫外吸收;

紫外吸收结果如图 22 所示,可见,本发明所述共结晶能够显著降低 DPPH 溶液在 517 nm 波长处的吸光度,具有显著的自由基清除能力,而市售合成生育酚醋酸酯失去了自由基清除能力。

实施例 10 (市售合成生育酚醋酸酯与 D- α -生育酚与 L-脯氨酸 1:1 共结晶在生牛肉中的抗氧化功效比较)

本领域人员能够证明上下文中所述的本发明的共晶体与市售合成生育酚醋酸酯相比,具有更显著的抗氧化功效,有助于肉色的稳定,保鲜及抗氧化。

实验试剂: 实施例 2 制备的 D- α -生育酚与 L-脯氨酸形成的 1:1 共结晶; 市售合成生育酚醋酸酯 (同实施例 8); 95%乙醇; 市售瓶装水

样品准备:

A. 取牛肉瘦肉切块,分割成 2×2 cm 左右的小块,每份称取 200 克牛肉。

B. 将 69mg 共结晶用 5ml 的 95%乙醇溶液溶解,相同当量的市售合成生育酚醋酸酯用 5ml 的市售瓶装水溶解,分别将配好的生育酚溶液装于小喷瓶中均匀喷于牛肉表面,再在喷好的牛肉中加入其余的配料 (共结晶加 5ml 的市售瓶装水; 市售合成生育酚醋酸酯加 5ml 的 95%乙醇溶液) 均匀揉捏 2

分钟，同时以 200 克牛肉加 5ml 的 95%乙醇溶液和 5ml 的市售瓶装水作空白对照组。

C. 将所有样品放于金属盘内，编号后于(2-4°C贮藏 8 天。于不同贮藏时间观察不同生育酚处理的牛肉的颜色和感官指标的变化。

结果如图 23 所示，8 天后，添加 D- α -生育酚与 L-脯氨酸的共结晶、市售合成生育酚醋酸酯及空白样间的肉色差异显著，D- α -生育酚与 L-脯氨酸的共结晶能延缓牛肉变暗变绿；在风味方面，除了添加 D- α -生育酚与 L-脯氨酸的共结晶的样品外，其余两个样品均有氧化酸败味。可见，此共结晶的添加有助于肉色的稳定，保鲜及抗氧化。

以上所述仅为本发明的较佳实施例而已，并不用以限制本发明，凡在本发明的精神和原则之内所作的任何修改、等同替换和改进等，均应包含在本发明的保护范围之内。

权利要求

1、一种生育酚与脯氨酸的共结晶。

2、如权利要求1的生育酚与脯氨酸的共结晶，其特征在于：

所述脯氨酸，包括D-脯氨酸，或L-脯氨酸，或两者的消旋体混合物；

5 所述的生育酚包括天然生育酚和合成生育酚，所述的天然生育酚包括 α , β , γ , δ 生育酚和 α , β , γ , δ 三烯生育酚；所述的合成生育酚包括DL- α -生育酚。

3、如权利要求1或2的生育酚与脯氨酸的共结晶，其特征在于：所述共结晶中生育酚与脯氨酸的化学计量比为1:2~2:1。

4、制备权利要求1或2的生育酚与脯氨酸的共结晶的方法，其特征在于，
10 包括下列步骤：

(i) 将生育酚和脯氨酸溶于适当的溶剂，于10-80°C下搅拌溶清；

(ii) 将步骤(i)得到的溶液进行重结晶；

(iii) 将固体分离并将其干燥，

15 其中，所述适当的溶剂选自水、甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮、甲乙酮、乙腈、四氢呋喃、硝基甲烷、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、甲基叔丁基醚、甲苯、DMF和二氯甲烷中的有机溶剂以及此类溶剂的混合溶剂。

5、一种生育酚与脯氨酸的共结晶，其特征在于：所述共结晶为D- α -生育酚和L-脯氨酸的共结晶，共结晶在常压、室温环境中是结晶形式，所述共结晶中D- α -生育酚与L-脯氨酸的化学计量比为1:1，其以 2θ 角度表示的X-
20 射线粉末衍射在衍射角为 3.8 ± 0.2 , 5.8 ± 0.2 , 7.7 ± 0.2 , 9.7 ± 0.2 , 11.6 ± 0.2 , 13.6 ± 0.2 , 15.4 ± 0.2 , 17.5 ± 0.2 , 21.4 ± 0.2 度处具有特征峰；优选地，还在 16.8 ± 0.2 , 18.8 ± 0.2 , 19.5 ± 0.2 , 23.4 ± 0.2 度处具有特征峰；更优选地，其具有图1所示的X-射线粉末衍射图。

6、如权利要求5所述的生育酚与脯氨酸的共结晶，其特征在于：所述共
25 结晶通过差式扫描量热法测定，熔化起始温度为 $66\pm 3^\circ\text{C}$ ，最大峰值为 70°C ；优选地，具有图3所示的差示扫描量热分析图。

7、如权利要求5所述的生育酚与脯氨酸的共结晶，其特征在于：所述共结晶通过采用傅里叶变换红外光谱仪得到的红外吸收光谱定性，采用下面所

述的重要波数定性：3438 cm^{-1} 、3163 cm^{-1} 、2926 cm^{-1} 、1626 cm^{-1} 、1564 cm^{-1} 、1462 cm^{-1} 、1377 cm^{-1} 、1294 cm^{-1} 、1262 cm^{-1} 、1171 cm^{-1} 、1089 cm^{-1} 、1034 cm^{-1} 、923 cm^{-1} 、864 cm^{-1} 、670 cm^{-1} 、484 cm^{-1} ；优选地，具有图 4 所示的红外光谱。

8、如权利要求 5 所述的生育酚与脯氨酸的共结晶，其特征在于：所述共结晶通过采用激光拉曼光谱仪得到的拉曼光谱定性，采用下面所述的重要波数定性：2922 cm^{-1} 、2870 cm^{-1} 、1617 cm^{-1} 、1580 cm^{-1} 、1464 cm^{-1} 、1393 cm^{-1} 、1340 cm^{-1} 、596 cm^{-1} 、566 cm^{-1} 、491 cm^{-1} ；优选地，具有图 5 所示的拉曼光谱图。

9、制备权利要求 5~8 中任一项所述的共结晶的方法，其特征在于，包括如下步骤：将 D- α -生育酚和 L-脯氨酸按化学计量比 1:1 加入到甲醇和硝基甲烷的混合溶剂中，于 20~60°C 下搅拌 0.5~2 小时，重结晶得到白色沉淀物，过滤沉淀物，并将得到的固体常温干燥，获得 D- α -生育酚和 L-脯氨酸的共结晶。

10、一种生育酚与脯氨酸的共结晶，其特征在于：所述共结晶为 D- α -生育酚和 L-脯氨酸的共结晶，共结晶在常压、室温环境中是部分结晶形式；所述共结晶中 D- α -生育酚与 L-脯氨酸的化学计量比为 1:1；其以 2 θ 角度表示的 X-射线粉末衍射在衍射角为 7.6 $\pm$ 0.2，13.2 $\pm$ 0.2，15.3 $\pm$ 0.2，18.1 $\pm$ 0.2，19.5 $\pm$ 0.2，23.5 $\pm$ 0.2，24.8 $\pm$ 0.2 度处具有特征峰；优选地，其具有图 2 所示的 X-射线粉末衍射图。

11、如权利要求 10 所述的生育酚与脯氨酸的共结晶，其特征在于：所述共结晶通过差式扫描量热法测定，融化起始温度为 66 $\pm$ 3°C，最大峰值为 70°C；优选地，具有图 3 所示的差示扫描量热分析图。

12、如权利要求 10 所述的生育酚与脯氨酸的共结晶，其特征在于：所述共结晶通过采用傅里叶变换红外光谱仪得到的红外吸收光谱定性，采用下面所述的重要波数定性：3438 cm^{-1} 、3163 cm^{-1} 、2926 cm^{-1} 、1626 cm^{-1} 、1564 cm^{-1} 、1462 cm^{-1} 、1377 cm^{-1} 、1294 cm^{-1} 、1262 cm^{-1} 、1171 cm^{-1} 、1089 cm^{-1} 、1034 cm^{-1} 、923 cm^{-1} 、864 cm^{-1} 、670 cm^{-1} 、484 cm^{-1} ；优选地，具有图 4 所示的红外光谱。

13、如权利要求 10 所述的生育酚与脯氨酸的共结晶，其特征在于：所述共结晶通过采用激光拉曼光谱仪得到的拉曼光谱定性，采用下面所述的重要波数定性：2922 cm^{-1} 、2870 cm^{-1} 、1617 cm^{-1} 、1580 cm^{-1} 、1464 cm^{-1} 、1393 cm^{-1} 、1340 cm^{-1} 、596 cm^{-1} 、566 cm^{-1} 、491 cm^{-1} ；优选地，具有图 5 所示的拉曼光谱图。

14、制备权利要求 10~13 中任一项所述的共结晶的方法，其特征在于，包括如下步骤：将 D- α -生育酚和 L-脯氨酸按化学计量比 1:1 加入到甲醇溶剂中，于 20~60°C 下搅拌 0.5~2 小时，重结晶得到白色沉淀物，过滤沉淀物，并将得到的固体常温干燥，获得 D- α -生育酚和 L-脯氨酸的共结晶。

15、一种生育酚与脯氨酸的共结晶，其特征在于：所述共结晶为 D- α -生育酚和 L-脯氨酸的共结晶，共结晶在常压、室温环境中是部分结晶形式；所述共结晶中 D- α -生育酚与 L-脯氨酸的化学计量比为 2:1；其以 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射在衍射角为 7.5 ± 0.2 ， 13.2 ± 0.2 ， 15.2 ± 0.2 ， 23.4 ± 0.2 度处具有特征峰；优选地，还在 9.4 ± 0.2 ， 18.6 ± 0.2 ， 19.9 ± 0.2 度处具有特征峰；更为优选地，其具有图 6 所示的 X-射线粉末衍射图。

16、如权利要求 15 所述的生育酚与脯氨酸的共结晶，其特征在于：所述共结晶通过差式扫描量热法测定，熔化起始温度为 $73 \pm 5^\circ\text{C}$ ，最大峰值为 77°C ；优选地，具有图 7 所示的差示扫描量热分析图。

17、如权利要求 15 所述的生育酚与脯氨酸的共结晶，其特征在于：所述共结晶通过采用傅里叶变换红外光谱仪得到的红外吸收光谱定性，采用下面所述的重要波数定性：3436 cm^{-1} 、3164 cm^{-1} 、2926 cm^{-1} 、1625 cm^{-1} 、1462 cm^{-1} 、1377 cm^{-1} 、1316 cm^{-1} 、1292 cm^{-1} 、1261 cm^{-1} 、1225 cm^{-1} 、1171 cm^{-1} 、1089 cm^{-1} 、1033 cm^{-1} 、924 cm^{-1} 、865 cm^{-1} 、812 cm^{-1} 、787 cm^{-1} 、731 cm^{-1} 、484 cm^{-1} ；优选地，具有图 8 所示的红外光谱。

18、如权利要求 15 所述的生育酚与脯氨酸的共结晶，其特征在于：所述共结晶通过采用激光拉曼光谱仪得到的拉曼光谱定性，采用下面所述的重要波数定性：2921 cm^{-1} 、2896 cm^{-1} 、2870 cm^{-1} 、1615 cm^{-1} 、1582 cm^{-1} 、1462 cm^{-1} 、

1393 cm^{-1} 、1340 cm^{-1} 、595 cm^{-1} 、564 cm^{-1} 、489 cm^{-1} ；优选地，具有图 9 所示的拉曼光谱图。

19、制备权利要求 15~18 中任一项所述的共结晶的方法，其特征在于，包括如下步骤：将 D- α -生育酚和 L-脯氨酸按化学计量比 2:1 加入到甲醇溶剂中，于 20~60°C 下搅拌 0.5~2 小时，重结晶得到白色沉淀物，过滤沉淀物，并将得到的固体常温干燥，获得 D- α -生育酚和 L-脯氨酸的共结晶。

20、一种生育酚与脯氨酸的共结晶，其特征在于：所述共结晶为 D- α -生育酚和 L-脯氨酸的共结晶，共结晶在常压、室温环境中是部分结晶形式；此共结晶中 D- α -生育酚与 L-脯氨酸的化学计量比为 1:2；其以 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射在衍射角为 15.2 ± 0.2 ， 18.0 ± 0.2 ， 19.6 ± 0.2 ， 23.5 ± 0.2 ， 24.8 ± 0.2 度处具有特征峰；优选地，还在 7.5 ± 0.2 ， 13.2 ± 0.2 ， 18.4 ± 0.2 ， 22.7 ± 0.2 度处具有特征峰；更优选地，其具有图 10 所示的 X-射线粉末衍射图。

21、如权利要求 20 所述的生育酚与脯氨酸的共结晶，其特征在于：所述共结晶通过差式扫描量热法测定，融化起始温度为 $70 \pm 5^\circ\text{C}$ ，最大峰值为 74°C ；优选地，具有图 11 所示的差示扫描量热分析图。

22、如权利要求 20 所述的生育酚与脯氨酸的共结晶，其特征在于：所述共结晶通过采用傅里叶变换红外光谱仪得到的红外吸收光谱定性，采用下面所述的重要波数定性：3434 cm^{-1} 、2926 cm^{-1} 、1625 cm^{-1} 、1564 cm^{-1} 、1461 cm^{-1} 、1377 cm^{-1} 、1317 cm^{-1} 、1293 cm^{-1} 、1261 cm^{-1} 、1170 cm^{-1} 、1088 cm^{-1} 、1034 cm^{-1} 、944 cm^{-1} 、920 cm^{-1} 、850 cm^{-1} 、788 cm^{-1} 、670 cm^{-1} 、643 cm^{-1} 、484 cm^{-1} ；优选地，具有图 12 所示的红外光谱。

23、如权利要求 20 所述的生育酚与脯氨酸的共结晶，其特征在于：所述共结晶通过采用激光拉曼光谱仪得到的拉曼光谱定性，采用下面所述的重要波数定性：2971 cm^{-1} 、2872 cm^{-1} 、1619 cm^{-1} 、1582 cm^{-1} 、1449 cm^{-1} 、1377 cm^{-1} 、1341 cm^{-1} 、1243 cm^{-1} 、1180 cm^{-1} 、1061 cm^{-1} 、1038 cm^{-1} 、990 cm^{-1} 、956 cm^{-1} 、595 cm^{-1} 、924 cm^{-1} 、904 cm^{-1} 、867 cm^{-1} 、596 cm^{-1} 、489 cm^{-1} ；优选地，具有图 13 所示的拉曼光谱图。

24、制备权利要求 20~23 中任一项所述的共结晶的方法，其特征在于，包括如下步骤：将 D- α -生育酚和 L-脯氨酸按化学计量比 1:2 加入到甲醇溶剂中，于 20~60°C 下搅拌 0.5~2 小时，重结晶得到白色沉淀物，过滤沉淀物，并将得到的固体常温干燥，获得 D- α -生育酚和 L-脯氨酸的共结晶。

25、一种生育酚与脯氨酸的共结晶，其特征在于：所述共结晶为 D- δ -生育酚和 D-脯氨酸的共结晶，共结晶在常压、室温环境中是部分结晶形式；所述共结晶中 D- δ -生育酚与 D-脯氨酸的化学计量比为 3:2，其以 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射在衍射角为 9.0 ± 0.2 , 14.8 ± 0.2 , 16.7 ± 0.2 , 18.2 ± 0.2 , 23.5 ± 0.2 度处具有特征峰；优选地，其具有图 14 所示的 X-射线粉末衍射图。

26、如权利要求 25 所述的生育酚与脯氨酸的共结晶，其特征在于：所述共结晶通过差式扫描量热法测定，熔化起始温度为 $64\pm 3^\circ\text{C}$ ，最大峰值为 74°C ；优选地，具有图 15 所示的差示扫描量热分析图。

27、如权利要求 25 所述的生育酚与脯氨酸的共结晶，其特征在于：所述共结晶通过采用傅里叶变换红外光谱仪得到的红外吸收光谱定性，采用下面所述的重要波数定性： 3410 cm^{-1} 、 3151 cm^{-1} 、 2952 cm^{-1} 、 2926 cm^{-1} 、 1612 cm^{-1} 、 1558 cm^{-1} 、 1469 cm^{-1} 、 1376 cm^{-1} 、 1218 cm^{-1} 、 1202 cm^{-1} 、 1097 cm^{-1} 、 1039 cm^{-1} 、 993 cm^{-1} 、 946 cm^{-1} 、 874 cm^{-1} 、 843 cm^{-1} 、 674 cm^{-1} 、 642 cm^{-1} ；优选地，具有图 16 所示的红外光谱。

28、如权利要求 25 所述的生育酚与脯氨酸的共结晶，其特征在于：所述共结晶通过采用激光拉曼光谱仪得到的拉曼光谱定性，采用下面所述的重要波数定性： 2999 cm^{-1} 、 2930 cm^{-1} 、 2873 cm^{-1} 、 1443 cm^{-1} 、 1376 cm^{-1} 、 1152 cm^{-1} 、 1052 cm^{-1} 、 997 cm^{-1} 、 962 cm^{-1} 、 918 cm^{-1} 、 748 cm^{-1} 、 595 cm^{-1} ；优选地，具有图 17 所示的拉曼光谱图。

29、制备权利要求 25~28 中任一项所述共结晶的方法，其特征在于，包括如下步骤：将 D- δ -生育酚和 D-脯氨酸按化学计量比 3:2 加入到甲醇中，于 20~60°C 下搅拌 0.5~2 小时，重结晶得到白色沉淀物，过滤沉淀物，并将得到的固体常温干燥，获得 D- δ -生育酚和 D-脯氨酸的共结晶。

30、一种生育酚与脯氨酸的共结晶，其特征在于：所述共结晶为合成生育酚和 L-脯氨酸的共结晶，共结晶在常压、室温环境中是部分结晶形式；所述共结晶中合成生育酚与 L-脯氨酸的化学计量比为 1:1；其以 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射在衍射角为 7.5 ± 0.2 ， 13.1 ± 0.2 ， 15.4 ± 0.2 ， 16.7 ± 0.2 ， 18.6 ± 0.2 度处具有特征峰；优选地，还在 16.1 ± 0.2 ， 17.0 ± 0.2 度处具有特征峰；更优选地，其具有图 18 所示的 X-射线粉末衍射图。

31、如权利要求 30 所述的生育酚与脯氨酸的共结晶，其特征在于：所述共结晶通过差式扫描量热法测定，熔化起始温度为 $65\pm 3^{\circ}\text{C}$ ，最大峰值为 70°C ；优选地，具有图 19 所示的差示扫描量热分析图。

32、如权利要求 30 所述的生育酚与脯氨酸的共结晶，其特征在于：所述共结晶通过采用傅里叶变换红外光谱仪得到的红外吸收光谱定性，采用下面所述的重要波数定性： 3428 cm^{-1} 、 3171 cm^{-1} 、 2927 cm^{-1} 、 1625 cm^{-1} 、 1463 cm^{-1} 、 1376 cm^{-1} 、 1262 cm^{-1} 、 1170 cm^{-1} 、 1091 cm^{-1} 、 1032 cm^{-1} 、 927 cm^{-1} 、 867 cm^{-1} 、 670 cm^{-1} 、 480 cm^{-1} ；优选地，具有图 20 所示的红外光谱。

33、如权利要求 30 所述的生育酚与脯氨酸的共结晶，其特征在于：所述共结晶通过采用激光拉曼光谱仪得到的拉曼光谱定性，采用下面所述的重要波数定性： 1614 cm^{-1} 、 1580 cm^{-1} 、 1442 cm^{-1} 、 1394 cm^{-1} 、 1374 cm^{-1} 、 1340 cm^{-1} 、 623 cm^{-1} 、 596 cm^{-1} 、 565 cm^{-1} 、 489 cm^{-1} ；优选地，具有图 21 所示的拉曼光谱图。

34、制备权利要求 30~33 中任一项所述共结晶的方法，其特征在于，包括如下步骤：将合成生育酚和 L-脯氨酸按化学计量比 1:1 加入到甲醇中，于 $20\sim 40^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 0.5~2 小时，重结晶得到白色沉淀物，过滤沉淀物，并将得到的固体常温干燥，获得合成生育酚和 L-脯氨酸的共结晶。

35、一种保健品、食品、化妆品、药品、药用辅料或饲料，其包含权利要求 1~3、5~8、10~13、15~18、20~23、25~28、30~33 中任一项所述共结晶。

36、权利要求 1~3、5~8、10~13、15~18、20~23、25~28、30~33 中任一项所述共结晶在制备维生素营养品或抗氧化剂中的用途，以及所述共结晶在

制备保健品，食品，化妆品，药品，药用辅料或饲料中的用途。

5

10

15

20

25

附图

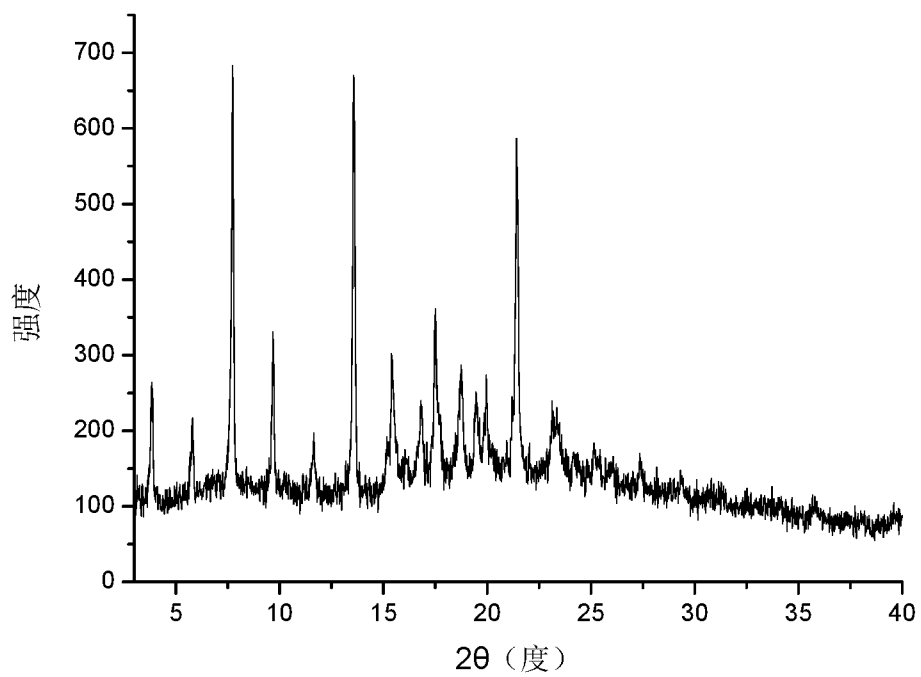


图 1

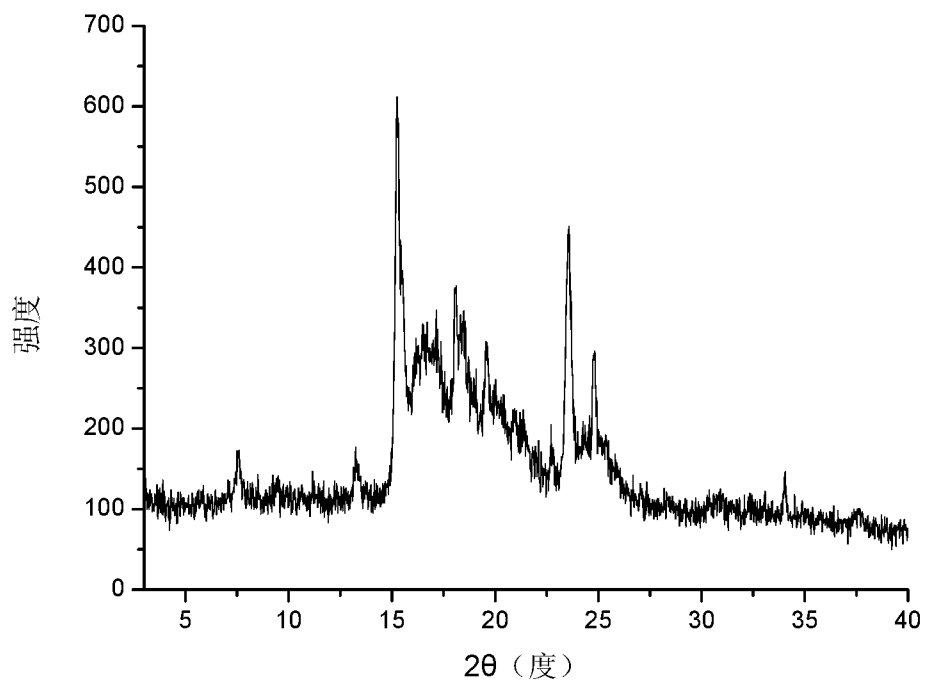


图 2

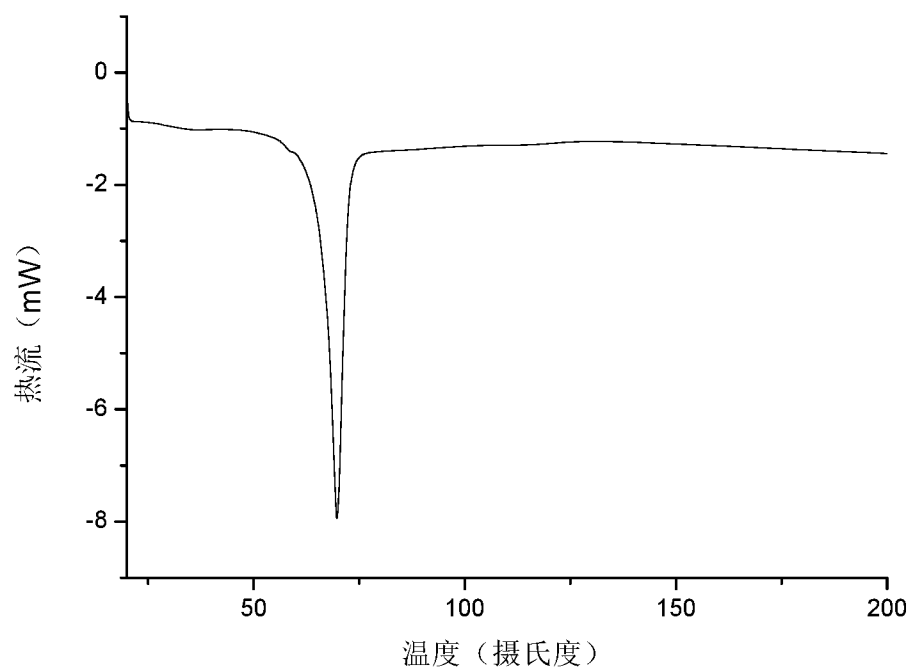


图 3

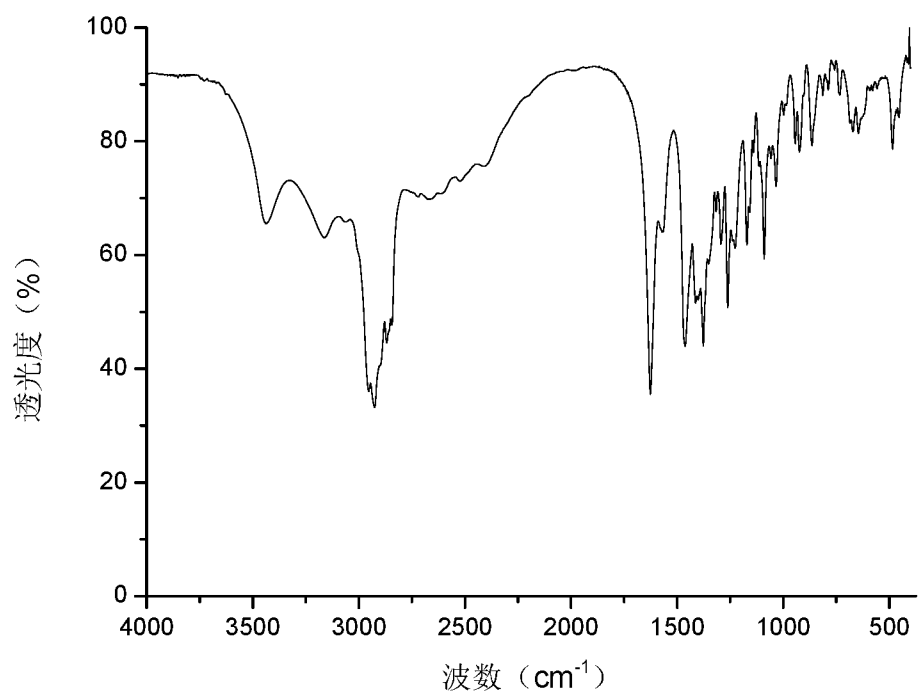


图 4

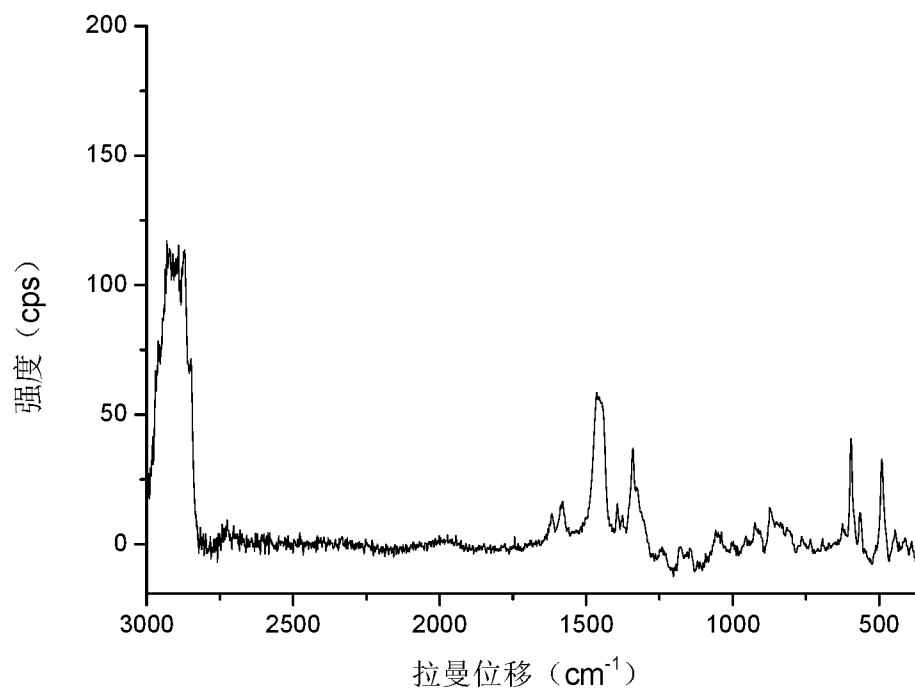


图 5

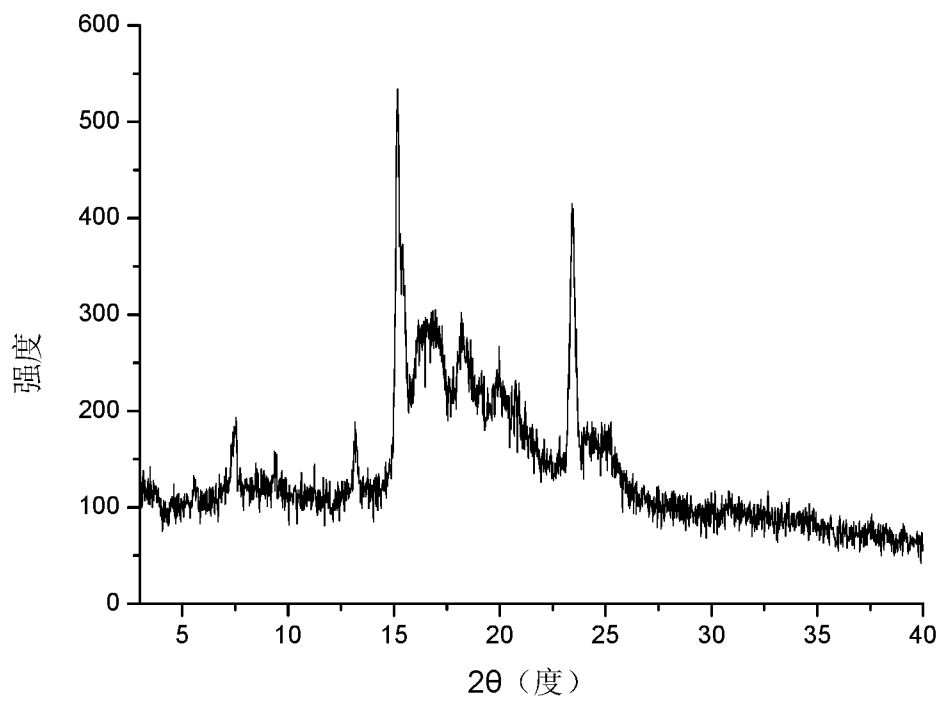


图 6

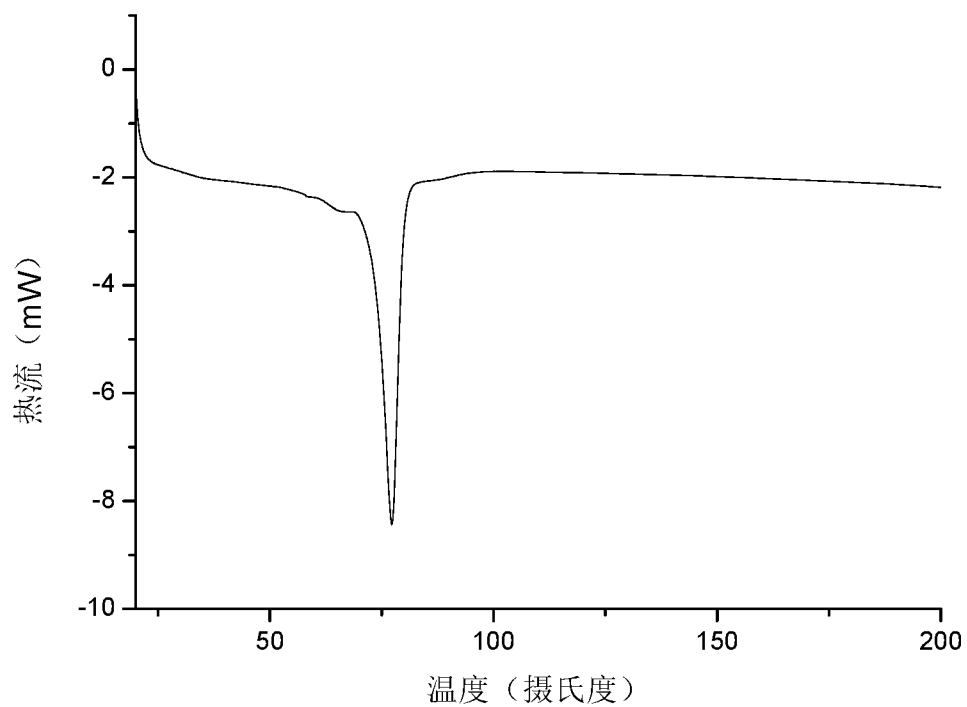


图 7

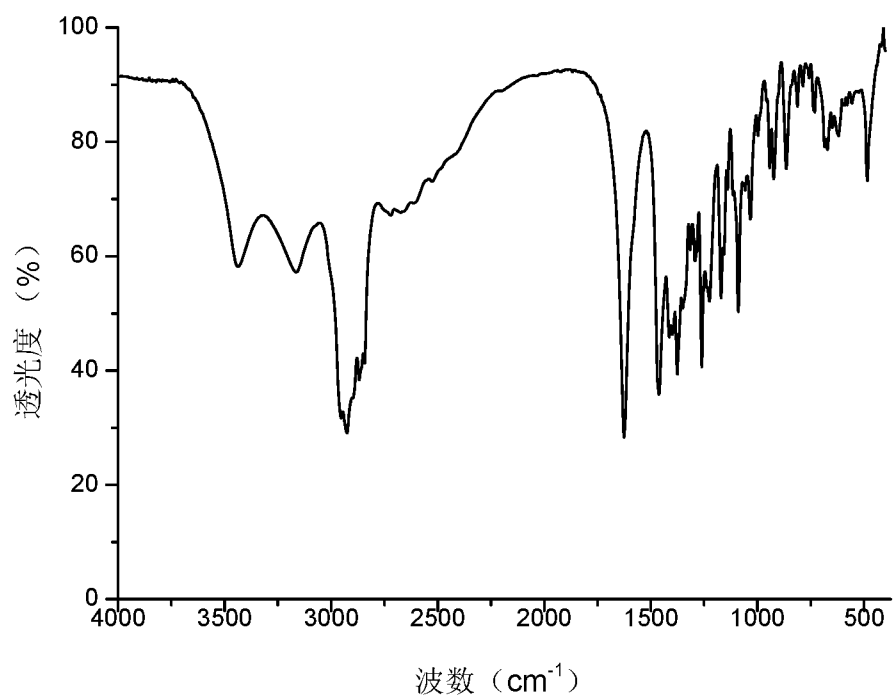


图 8

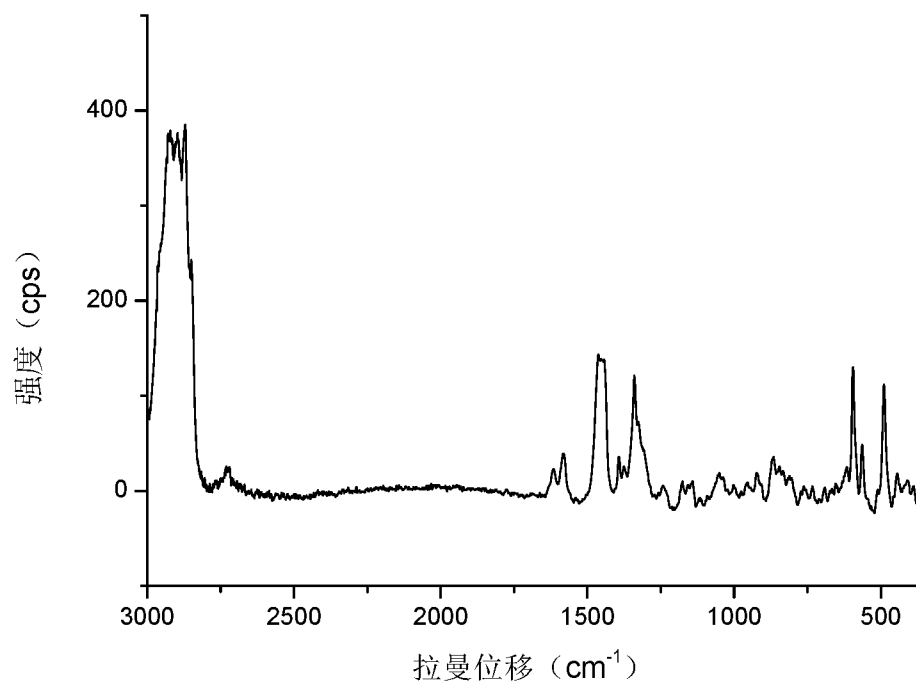


图 9

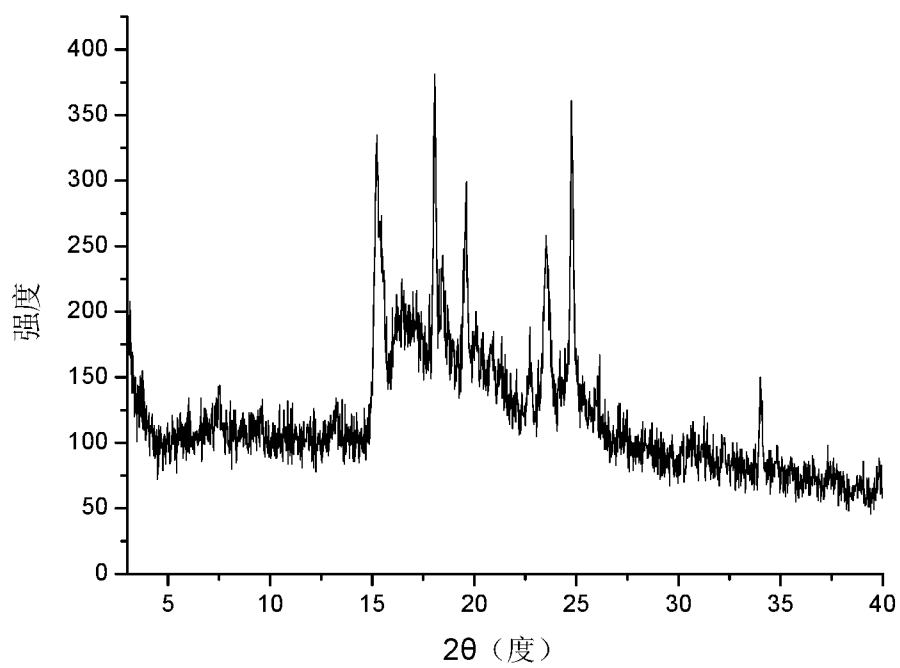


图 10

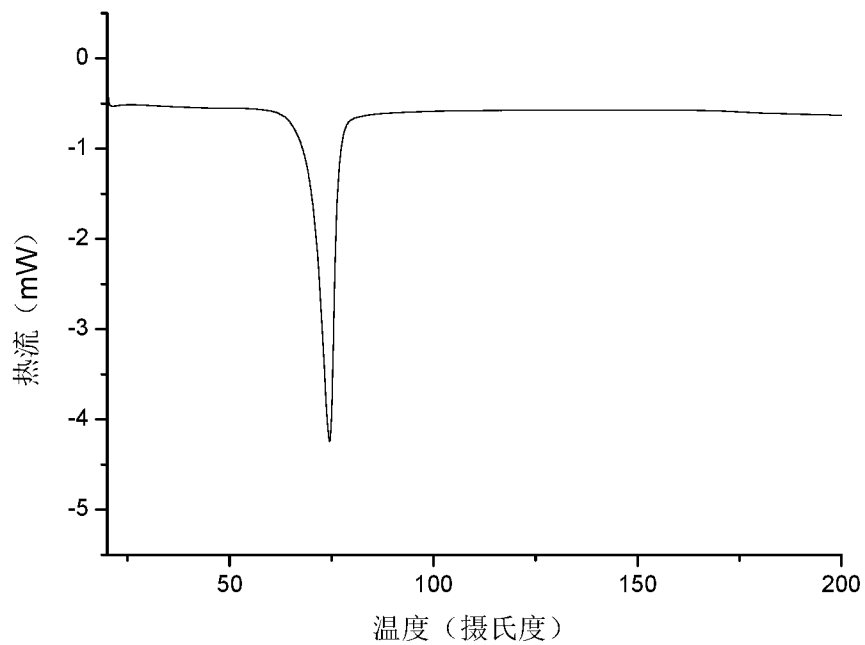


图 11

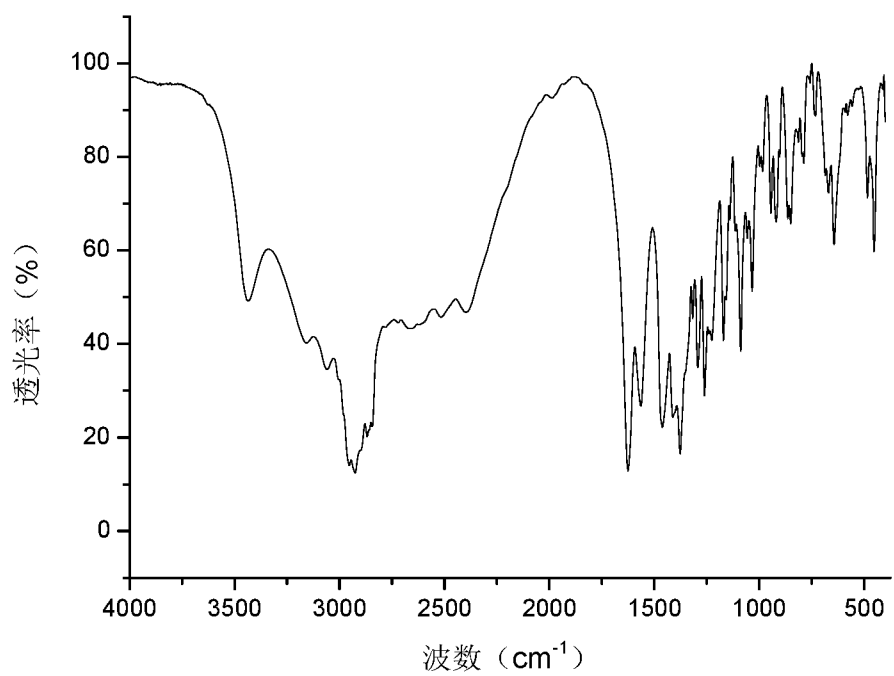


图 12

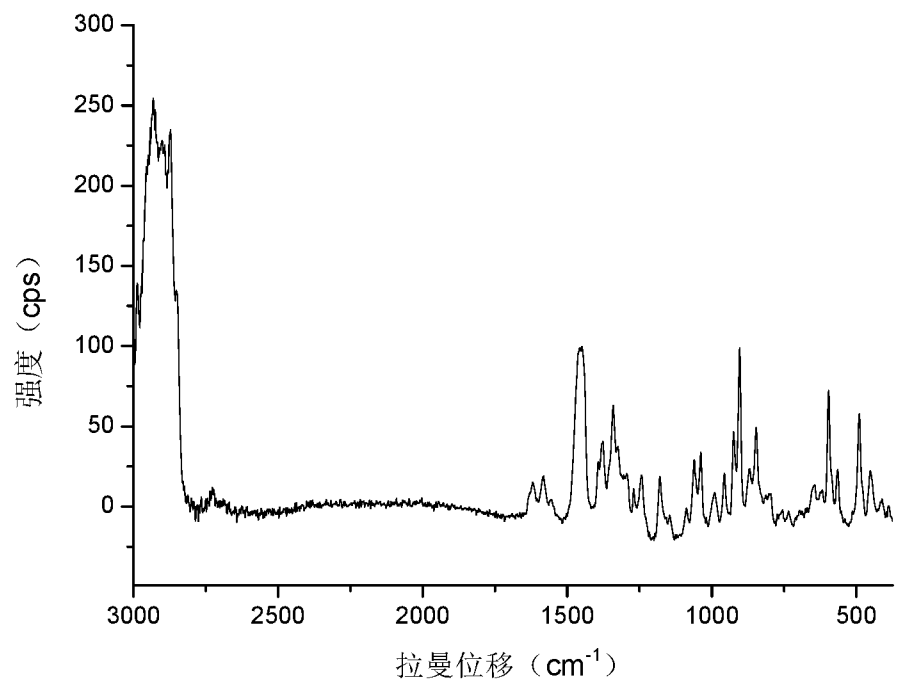


图 13

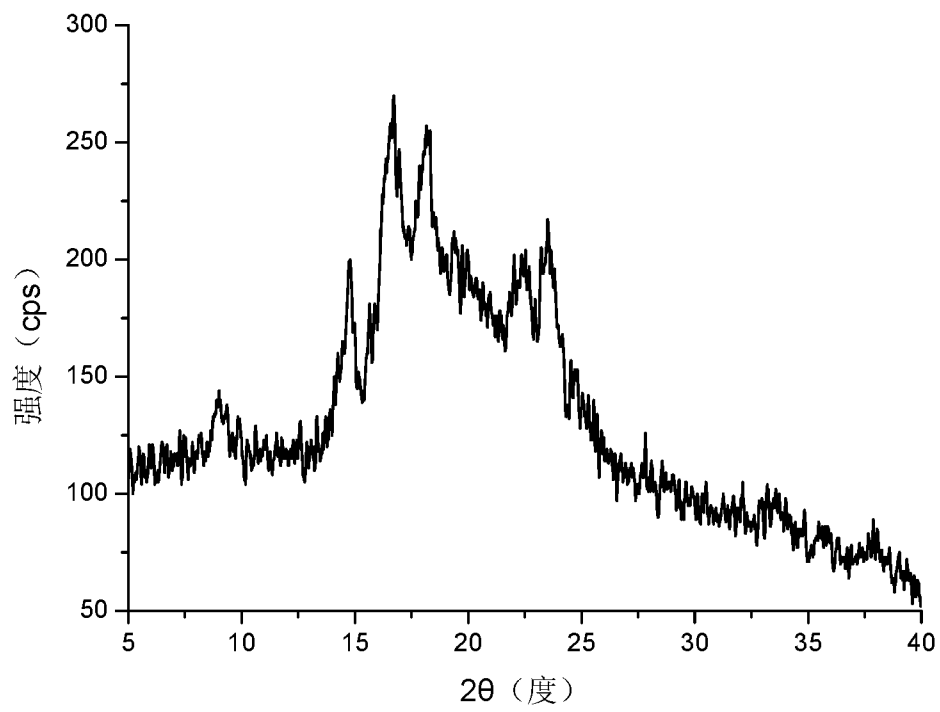


图 14

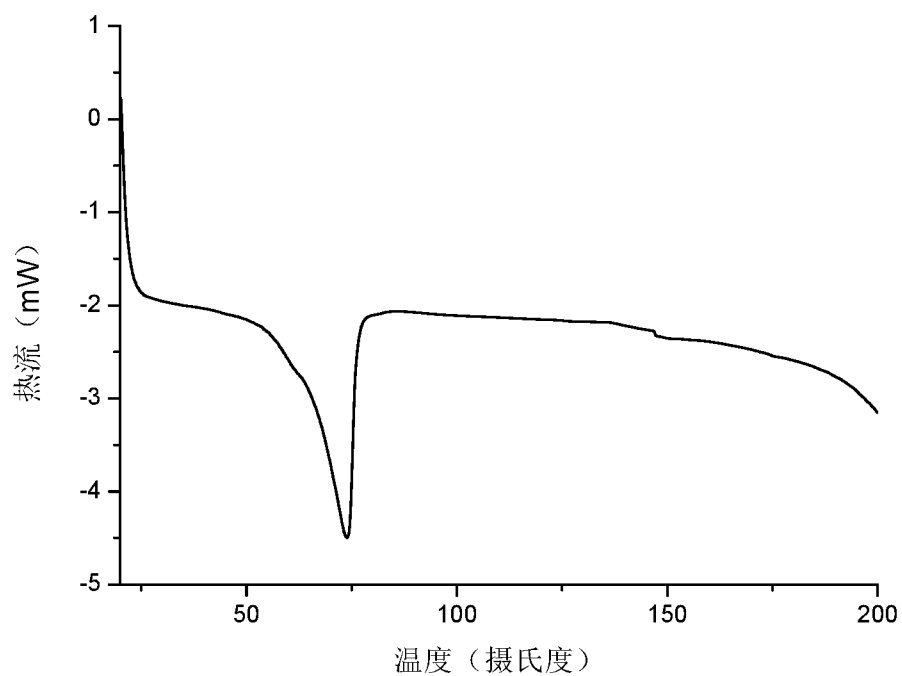


图 15

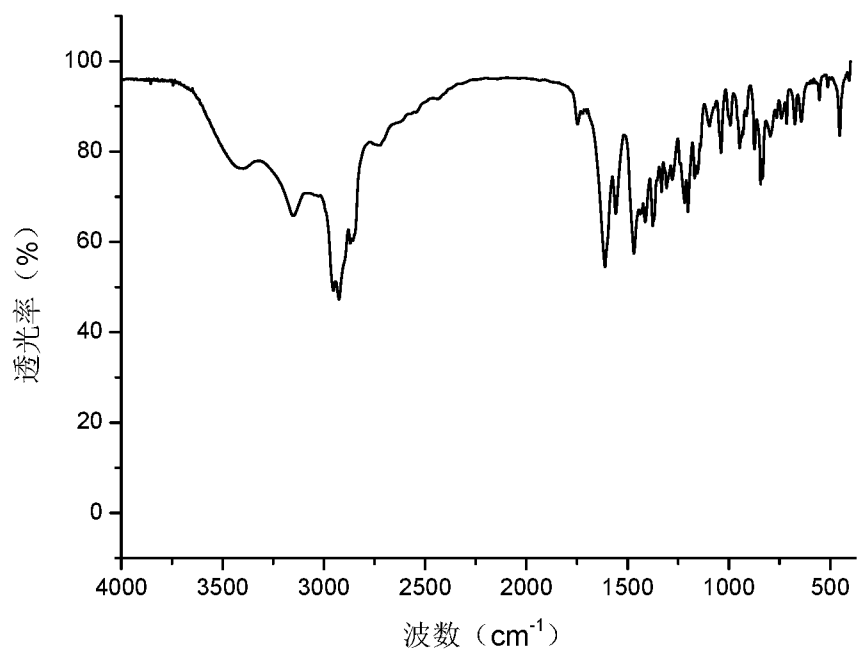


图 16

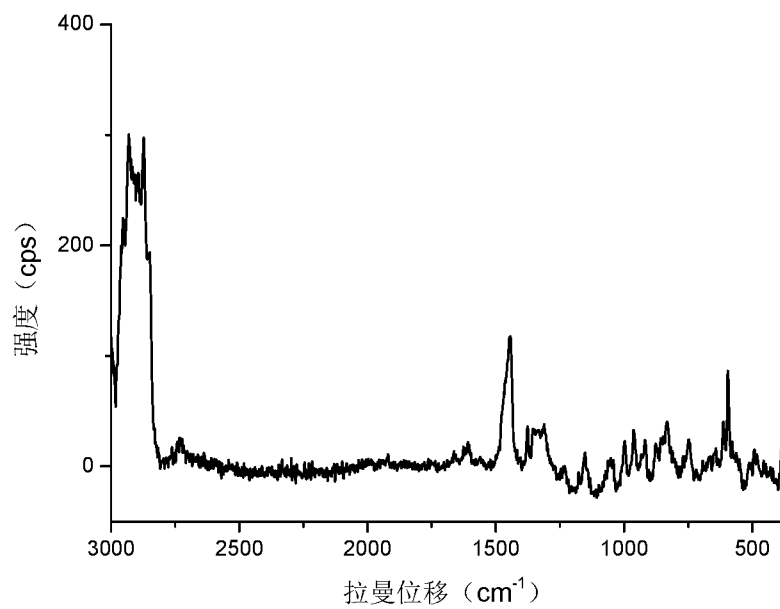


图 17

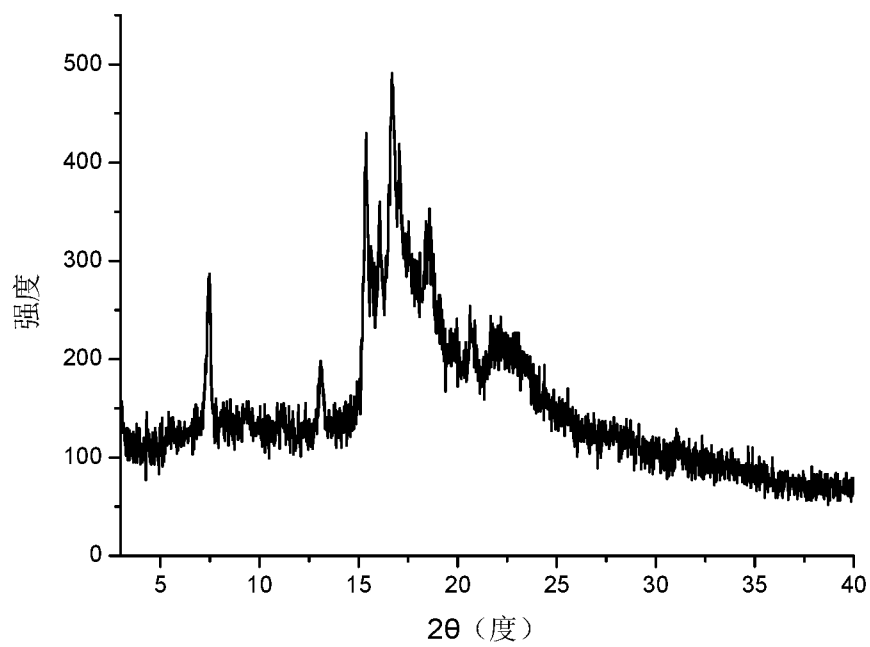


图 18

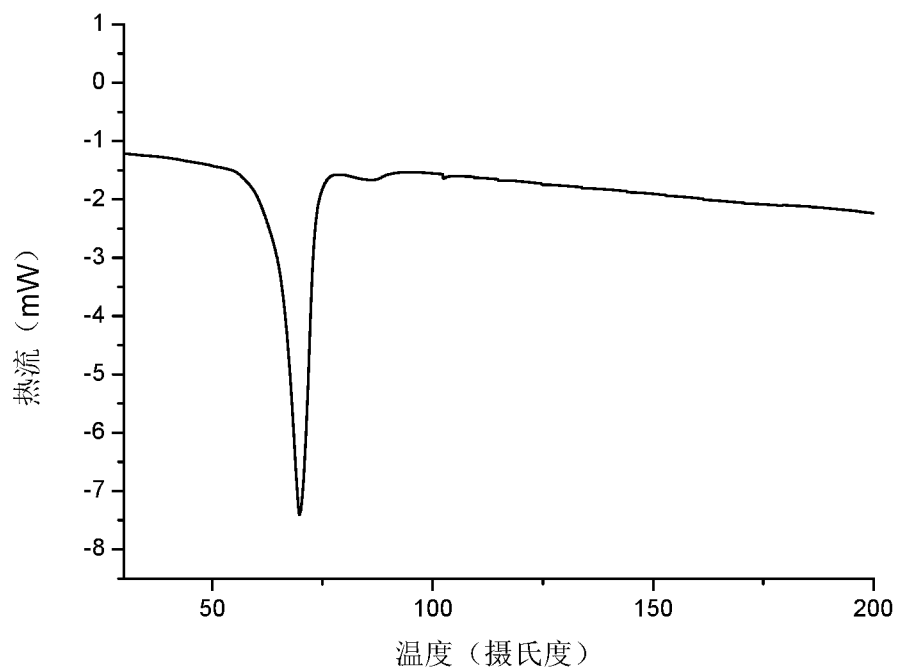


图 19

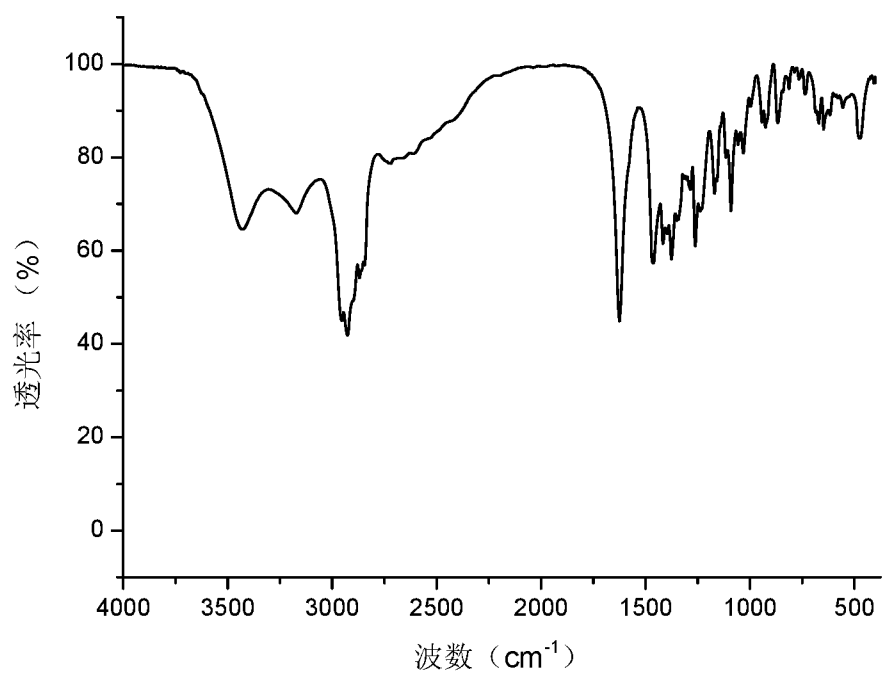


图 20

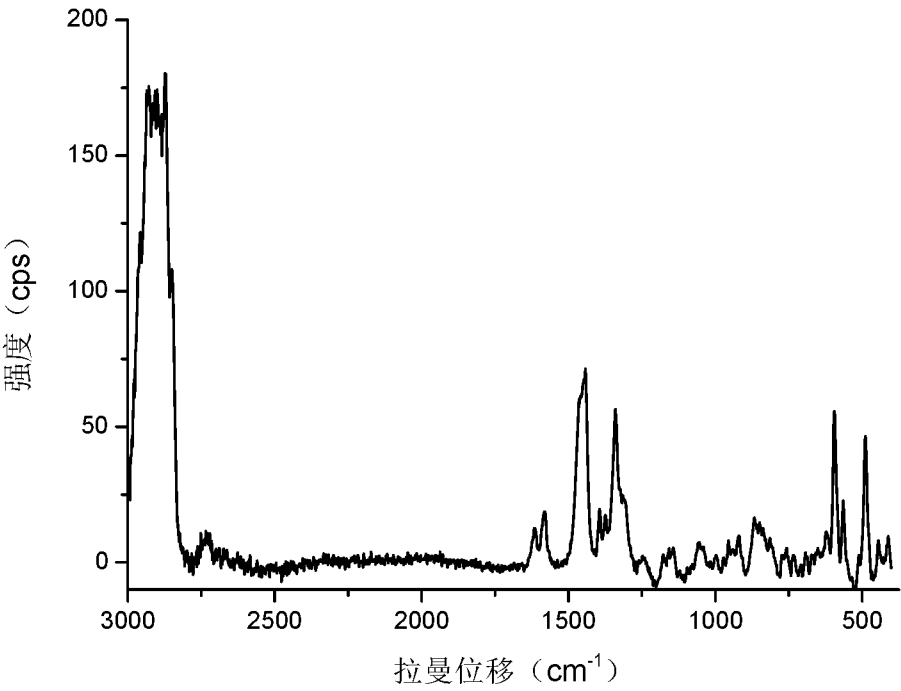


图 21

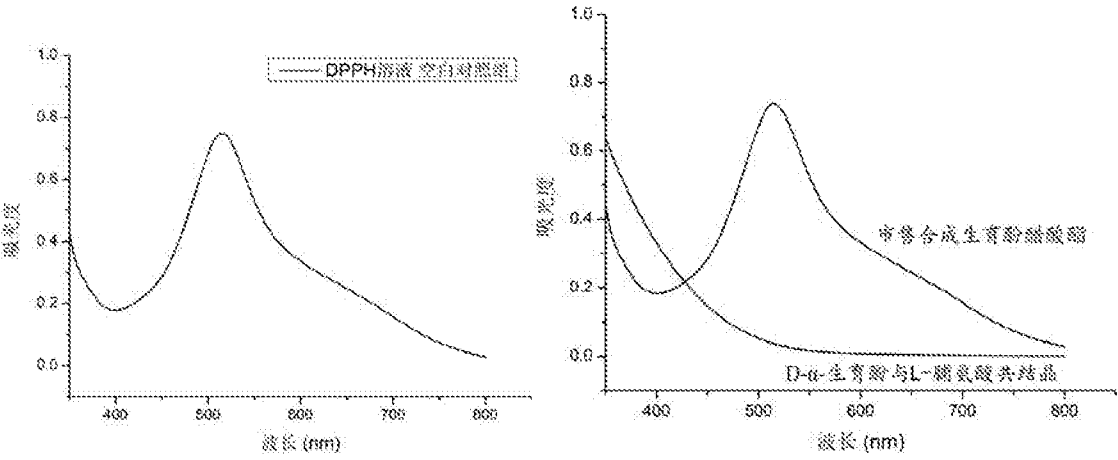
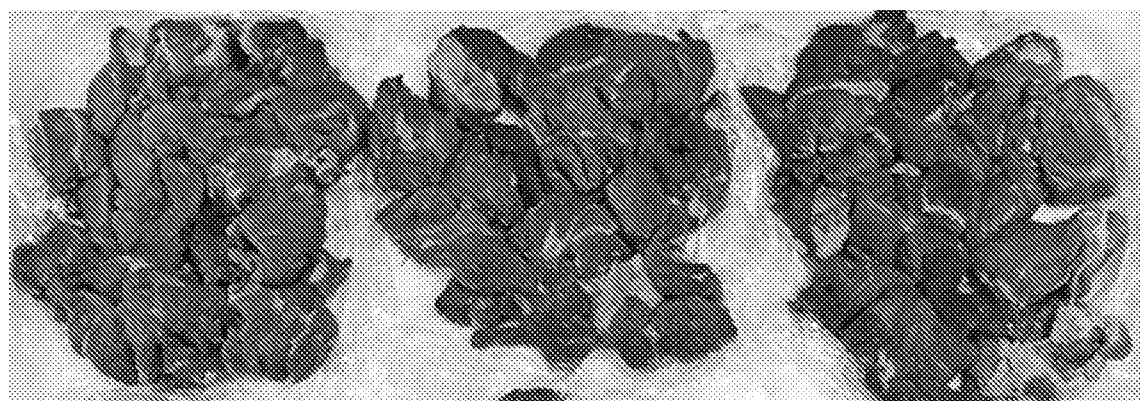


图 22



共结晶

市售合成生育酚醋酸酯

空白组

图 23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2018/093967

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 311/72(2006.01)i; C07D 207/16(2006.01)i; A61K 31/401(2006.01)i; A61P 39/06(2006.01)i; A23K 20/142(2016.01)i; A23K 20/121(2016.01)i; A23K 20/174(2016.01)i; A23L 33/175(2016.01)i; A23L 33/15(2016.01)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)

C07D311; C07D207; A61K31; A61P39; A23K20; A23L33; A23B4; A61K8

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)

CNABS; DWPI; CNKI; STN (CAPLUS): 生育酚, 维生素E, 脯氨酸, 共晶, 抗氧化, tocopherol, proline, vitamin E, antioxidant, cocrystal, prepri+

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2008010362 A1 (TAMA BIOCHEMICAL CO., LTD.) 24 January 2008 (2008-01-24) see description, page 9, penultimate paragraph, embodiments 3-4, and table 3	1-4 and 35-36
A	WO 2008010362 A1 (TAMA BIOCHEMICAL CO., LTD.) 24 January 2008 (2008-01-24) see entire document	5-34
A	CN 1477959 A (RATH, M.) 25 February 2004 (2004-02-25) see entire document	1-36

☐ 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

28 September 2018

Date of mailing of the international search report

18 October 2018

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

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2018/093967

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2008010362	A1	24 January 2008	JP	4029109	B1	09 January 2008
				JP	2008024603	A	07 February 2008
CN	1477959	A	25 February 2004	HR	P20030348	A2	30 June 2005
				ZA	200302772	A	18 October 2004
				RO	120567	B1	28 April 2006
				NZ	525390	A	28 April 2006
				ZA	200302772	B	18 October 2004
				PL	365986	A1	24 January 2005
				IL	185384	A	05 June 2008
				RU	2289406	C2	20 December 2006
				US	2002094996	A1	18 July 2002
				US	7244749	B2	17 July 2007
				EE	200300136	A	15 August 2003
				AU	1145202	A	15 April 2002
				PL	212479	B1	31 October 2012
				CN	100421659	C	01 October 2008
				TR	200300594	T2	21 October 2004
				AU	2002211452	B2	27 October 2005
				EP	1324753	A2	09 July 2003
				NO	20031510	A	02 June 2003
				BR	0114526	A	26 April 2005
				US	6693129	B2	17 February 2004
				WO	0228379	A3	27 February 2003
				HU	0303040	A3	30 May 2005
				JP	2004525080	A	19 August 2004
				NZ	545806	A	30 April 2008
				NO	20031510	D0	03 April 2003
				HU	0303040	A2	29 December 2003
				WO	0228379	A2	11 April 2002
				CA	2424880	A1	11 April 2002
				KR	20030070003	A	27 August 2003
				MX	PA03002964	A	06 December 2004
				CZ	20031167	A3	17 December 2003
				US	2004157895	A1	12 August 2004
				SK	5252003	A3	08 January 2004
				IL	155238	D0	23 November 2003
				UA	77660	C2	15 August 2003

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2018/093967

A. 主题的分类

C07D 311/72(2006.01)i; C07D 207/16(2006.01)i; A61K 31/401(2006.01)i; A61P 39/06(2006.01)i;
A23K 20/142(2016.01)i; A23K 20/121(2016.01)i; A23K 20/174(2016.01)i; A23L 33/175(2016.01)i; A23L
33/15(2016.01)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)

C07D311; C07D207; A61K31; A61P39; A23K20; A23L33; A23B4; A61K8

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))

CNABS; DWPI; CNKI; STN(CAPLUS):生育酚, 维生素E, 脯氨酸, 共晶, 抗氧化, tocopherol, proline, vitamin E,
antioxidant, cocrystal, prepn+

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
X	WO 2008010362 A1 (TAMA BIOCHEMICAL CO LTD) 2008年 1月 24日 (2008 - 01 - 24) 参见说明书第9页倒数第2段, 实施例3-4, 表3	1-4和35-36
A	WO 2008010362 A1 (TAMA BIOCHEMICAL CO LTD) 2008年 1月 24日 (2008 - 01 - 24) 参见全文	5-34
A	CN 1477959 A (马赛厄斯 拉思) 2004年 2月 25日 (2004 - 02 - 25) 参见全文	1-36

☐ 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

2018年 9月 28日

国际检索报告邮寄日期

2018年 10月 18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

受权官员

周子文

电话号码 62084368

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2018/093967

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)
WO	2008010362	A1	2008年 1月 24日	JP	4029109	B1	2008年 1月 9日
				JP	2008024603	A	2008年 2月 7日
CN	1477959	A	2004年 2月 25日	HR	P20030348	A2	2005年 6月 30日
				ZA	200302772	A	2004年 10月 18日
				RO	120567	B1	2006年 4月 28日
				NZ	525390	A	2006年 4月 28日
				ZA	200302772	B	2004年 10月 18日
				PL	365986	A1	2005年 1月 24日
				IL	185384	A	2008年 6月 5日
				RU	2289406	C2	2006年 12月 20日
				US	2002094996	A1	2002年 7月 18日
				US	7244749	B2	2007年 7月 17日
				EE	200300136	A	2003年 8月 15日
				AU	1145202	A	2002年 4月 15日
				PL	212479	B1	2012年 10月 31日
				CN	100421659	C	2008年 10月 1日
				TR	200300594	T2	2004年 10月 21日
				AU	2002211452	B2	2005年 10月 27日
				EP	1324753	A2	2003年 7月 9日
				NO	20031510	A	2003年 6月 2日
				BR	0114526	A	2005年 4月 26日
				US	6693129	B2	2004年 2月 17日
				WO	0228379	A3	2003年 2月 27日
				HU	0303040	A3	2005年 5月 30日
				JP	2004525080	A	2004年 8月 19日
				NZ	545806	A	2008年 4月 30日
				NO	20031510	D0	2003年 4月 3日
				HU	0303040	A2	2003年 12月 29日
				WO	0228379	A2	2002年 4月 11日
				CA	2424880	A1	2002年 4月 11日
				KR	20030070003	A	2003年 8月 27日
				MX	PA03002964	A	2004年 12月 6日
				CZ	20031167	A3	2003年 12月 17日
				US	2004157895	A1	2004年 8月 12日
				SK	5252003	A3	2004年 1月 8日
				IL	155238	D0	2003年 11月 23日
				UA	77660	C2	2003年 8月 15日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)