



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108484792 B

(45) 授权公告日 2020.09.25

(21) 申请号 201810506727.5

审查员 袁烈梅

(22) 申请日 2018.05.24

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 108484792 A

(43) 申请公布日 2018.09.04

(73) 专利权人 山东谷雨春生物科技有限公司

地址 250000 山东省济南市高新区舜风路

322号生产厂1号楼7106—7108

(72) 发明人 苏红清 袁文博 褚吉阳 李建

秦昌

(74) 专利代理机构 济南克雷姆专利代理事务所

(普通合伙) 37279

代理人 杨婷

(51) Int. Cl.

C08B 37/02 (2006.01)

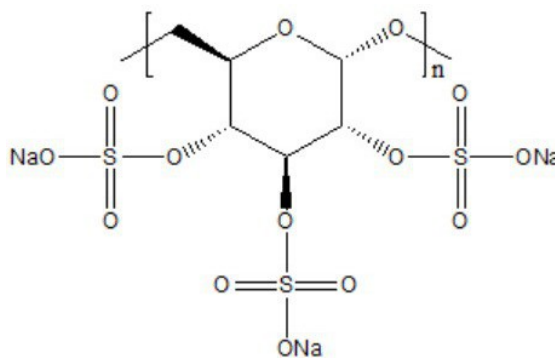
权利要求书1页 说明书4页 附图1页

(54) 发明名称

右旋糖酐硫酸酯及制备右旋糖酐硫酸酯的方法

(57) 摘要

本发明涉及右旋糖酐硫酸酯及制备右旋糖酐硫酸酯的方法,制备方法包括将右旋糖酐与有机溶剂混合均匀,得混悬液,低温下,向混悬液中滴加氯磺酸,反应完成后,加入醇进行析晶;析出的浆状物加水和醇反复洗涤,洗涤后的浆状物加水溶解后,中和,干燥,得到右旋糖酐硫酸酯粉末,本发明通过水和醇的反复溶解析晶来降低产品中的酸量,从而降低氢氧化钠的用量,并且大大降低了硫酸盐和氯化物的量,减少了废水排放,同时本发明的方法操作简便,工艺安全,设备成本低,易于工业化生产,反应时间短、收率高。



1. 一种右旋糖酐硫酸酯的制备方法,其特征在于,包括步骤如下:

称取100g右旋糖酐放入三颈瓶中,加入1200g甲酰胺,降温至10℃,滴加400g氯磺酸,滴毕,反应25小时,滴加乙醇800g,得到浆状物沉淀;沉淀加入100g水溶解,200g乙醇沉淀,反复5次;得到浆状物沉淀用100g水溶解,30%氢氧化钠中和后,溶液喷雾干燥得到120g白色粉末,总共的反应时间为40小时。

右旋糖酐硫酸酯及制备右旋糖酐硫酸酯的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及右旋糖酐硫酸酯及制备右旋糖酐硫酸酯的方法,属于药物制备技术领域。

背景技术

[0002] 右旋糖酐硫酸酯又称糖酐酯、糖酐酯钠、右旋糖酐硫酸酯钠、硫酸葡聚糖钠,英文名称为Dextran Sulfate Sodium、DSS、DS-Na。

[0003] 右旋糖酐硫酸酯是一种多聚糖的硫酸酯化产物,是由右旋糖酐分子中的羟基与氯磺酸成酯所得。它作为一种水溶性大分子,具有广泛的生物活性,具有抗病毒、抗肿瘤、免疫促进以及降血脂的功能,它可以在体内激活脂蛋白酶、增强纤维蛋白溶解作用、抑制透明质酸酶,轻微扩张末梢血管及具有微弱的抗凝作用。据国外报导,临床用于治疗动脉硬化、高血脂及心肌梗塞等;也曾适用于治疗癌症,作为抗癌增效剂。由于其毒性较低,副作用少,可以长期使用。

[0004] 右旋糖酐硫酸酯可由右旋糖酐经过酸水解将其降解到适当分子量,再通过酯化、成盐及精制来制备。多糖酯化的方法有吡啶-氯磺酸法、甲酰胺-氯磺酸法、二甲基甲酰胺-氯磺酸法、三氧化硫法等。

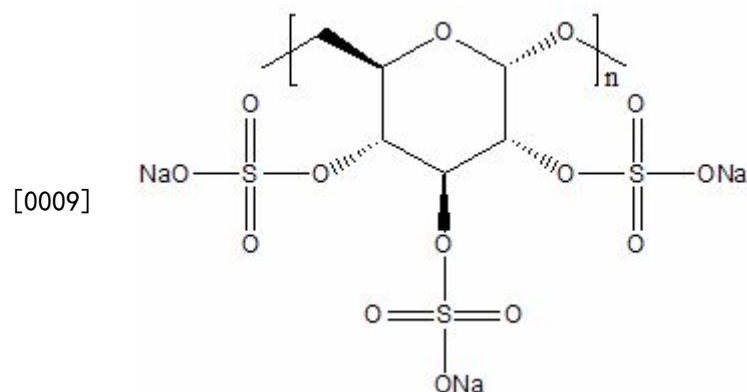
[0005] 吡啶-氯磺酸法、甲酰胺-氯磺酸法、二甲基甲酰胺-氯磺酸法、三氧化硫法从产品质量、工艺安全、设备条件及成本角度考虑,各有其优缺点。吡啶-氯磺酸法对温度控制要求严格,低温下生成的吡啶三氧化硫复合盐为固体,体系不均一无法完成反应,而高温下容易使产品炭化;二甲基甲酰胺-氯磺酸法反应时间长且收率低,含硫量不易达标;三氧化硫法中,操作三氧化硫气体难度大,危险性高,易污染环境。

发明内容

[0006] 针对现有技术的不足,本发明提供右旋糖酐硫酸酯及制备右旋糖酐硫酸酯的方法。

[0007] 本发明是通过如下技术方案实现的:

[0008] 右旋糖酐硫酸酯,结构式如下式(I)所示:



[0010] $n=100-450$ 。

[0011] 本发明提供右旋糖酐硫酸酯的制备方法,包括步骤如下:

[0012] (1)将右旋糖酐与有机溶剂混合均匀,得混悬液,低温下,向混悬液中滴加氯磺酸,反应完成后,加入醇进行析晶;

[0013] (2)析出的浆状物加水和醇反复洗涤,洗涤后的浆状物加水溶解后,中和,干燥,得到右旋糖酐硫酸酯粉末。

[0014] 优选的,步骤(1)中所述的有机溶剂为甲酰胺、二甲基甲酰胺或吡啶其中一种或任意两者以上混合

[0015] 优选的,步骤(1)中,右旋糖酐:有机溶剂:氯磺酸的质量比为1:5~15:2.5~6。

[0016] 优选的,步骤(1)中,滴加温度为:0~20℃。

[0017] 更优选的,步骤(1)中,滴加温度为:滴加温度为:15℃。

[0018] 优选的,步骤(1)中,反应温度为20~30℃,反应时间为20~30h。

[0019] 更优选的,步骤(1)中,反应温度为25℃。

[0020] 优选的,步骤(1)中,析晶所用的醇为甲醇或乙醇,析晶时右旋糖酐与醇的质量比为1:5~10。

[0021] 更优选的,步骤(1)中,析晶所用的醇为甲醇或乙醇,析晶时右旋糖酐与醇的质量比为1:8。

[0022] 更优选的,步骤(1)中,析晶所用的醇为乙醇。

[0023] 优选的,步骤(2)中,加水和醇反复洗涤具体为:先向浆状物中加水将浆状物溶解,然后加入醇得到沉淀物,分离沉淀物,剩余的体系加水和醇洗涤;反复洗涤次数为3~6次。

[0024] 优选的,步骤(2)中,洗涤时水和醇的质量比为1:0.6~2.5;所述的醇为甲醇或乙醇。

[0025] 更优选的,步骤(2)中,洗涤时水和醇的质量比为1:2,所述的醇为乙醇。

[0026] 优选的,步骤(2)中,所述的中和为向体系中加入氢氧化钠溶液调节pH至6~8,氢氧化钠溶液的质量浓度为20%~40%。

[0027] 更优选的,步骤(2)中,所述的中和为向体系中加入氢氧化钠溶液调节pH为7,氢氧化钠溶液的质量浓度为30%。

[0028] 优选的,步骤(2)中,所述的干燥方式为喷雾干燥或冷冻干燥。

[0029] 与现有技术相比,本发明的有益效果是:

[0030] 在反应完成后,淬灭的产品中含有大量的酸,中和时会消耗大量的氢氧化钠,并且产生了大量的硫酸盐和氯化物,后期除去这些盐成本高、消耗大量工时,并且会产生大量废水。本发明通过水和醇的反复溶解析晶来降低产品中的酸量,从而降低氢氧化钠的用量,并且大大降低了硫酸盐和氯化物的量,减少了废水排放,同时本发明的方法操作简便,工艺安全,设备成本低,易于工业化生产,反应时间短、收率高。

附图说明

[0031] 图1为右旋糖酐硫酸酯结构式。

具体实施方式

[0032] 下面通过具体实施例对本发明作进一步说明,但不限于此。

[0033] 实施例中所用原料均为常规市购产品。

[0034] 实施例1

[0035] 右旋糖酐硫酸酯(结构式见图1)的制备方法,包括步骤如下:

[0036] 称取100g右旋糖酐放入三颈瓶中,加入1200g甲酰胺,降温至10℃,滴加400g氯磺酸,滴毕,反应25小时,滴加乙醇800g,得到浆状物沉淀。沉淀加入100g水溶解,200g乙醇沉淀,反复5次。得到浆状物沉淀用100g水溶解,30%氢氧化钠中和后,溶液喷雾干燥得到120g白色粉末,总共的反应时间为40小时。

[0037] 实施例2

[0038] 右旋糖酐硫酸酯的制备方法,包括步骤如下:

[0039] 称取100g右旋糖酐放入三颈瓶中,加入600g二甲基甲酰胺,600g甲酰胺,降温至10℃,滴加400g氯磺酸,滴毕,反应30小时,滴加乙醇800g,得到浆状物沉淀。沉淀加入100g水溶解,200g乙醇沉淀,反复5次。得到浆状物沉淀用100g水溶解,30%氢氧化钠中和后,溶液喷雾干燥得到150g白色粉末。总共的反应时间45小时。

[0040] 实施例3

[0041] 右旋糖酐硫酸酯的制备方法,包括步骤如下:

[0042] 称取100g右旋糖酐放入三颈瓶中,加入500g吡啶,600g甲酰胺,降温至10℃,滴加400g氯磺酸,滴毕,反应20小时,滴加乙醇800g,得到浆状物沉淀。沉淀加入100g水溶解,200g乙醇沉淀,反复5次。得到浆状物沉淀用100g水溶解,30%氢氧化钠中和后,溶液喷雾干燥得到150g白色粉末。总共的反应时间35小时。

[0043] 对比例1

[0044] 一种右旋糖酐硫酸酯的制备方法,同实施例1,不同之处在于:

[0045] 称取100g右旋糖酐放入三颈瓶中,加入1200g甲酰胺,降温至10℃,滴加400g氯磺酸,滴毕,反应30小时,滴加乙醇800g,得到浆状物沉淀。得到浆状物沉淀直接用水溶解,然后直接用30%氢氧化钠调节pH为7,溶液喷雾干燥得到白色粉末。

[0046] 对比例2

[0047] 一种右旋糖酐硫酸酯的制备方法,同实施例1,不同之处在于:

[0048] 称取100g右旋糖酐放入三颈瓶中,加入1200g甲酰胺,降温至10℃,滴加400g氯磺酸,滴毕,反应30小时,滴加乙醇800g,得到浆状物沉淀。得到浆状物沉淀加入500g乙醇打浆至松脆,抽滤,滤饼用水溶解,然后直接用30%氢氧化钠调节pH为7,溶液喷雾干燥得到白色粉末。

[0049] 实验例:

[0050] 测试实施例1-3级对比例1-2得到的硫酸盐及氯化物含量,并测试上述方法中,中和时30%氢氧化钠用量,测试结果如下表1所示:

[0051] 表1产品中硫酸盐、氯化物含量

[0052]

项目	中和时, 30%氢氧化钠用量	硫酸盐	氯化物
实施例 1	120g	≤0.2%	≤0.05%
实施例 2	120g	≤0.2%	≤0.05%
实施例 3	120g	≤0.2%	≤0.05%
对比例 1	240g	≤1.0%	≤0.8%
对比例 2	200g	≤0.8%	≤0.2%

[0053] 通过上表1可以看出,本发明实施例1-3的方法中,中和时,30%氢氧化钠的用量明显小于对比例1和对比例2的,同时得到的产品中硫酸盐、氯化物含量也明显小于对比例1和对比例2的,通过上表可以看出,本发明通过水和醇的反复溶解析晶的方法,能降低降低氢氧化钠的用量,并且硫酸盐和氯化物能合格。

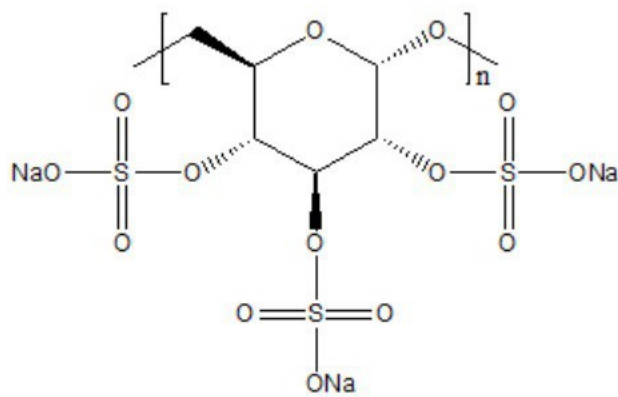


图1