



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106986902 A

(43)申请公布日 2017. 07. 28

(21)申请号 201710167250.8

(22)申请日 2017.03.20

(71)申请人 泸州瑞兴生物工程有限公司

地址 646116 四川省泸州市泸县百和镇

(72)发明人 张宪 胡伟 杨琴飞

(51)Int.Cl.

C07H 15/10(2006.01)

C07H 1/06(2006.01)

权利要求书1页 说明书3页

(54)发明名称

提高单唾液酸四己糖神经节苷脂钠成品纯度的精制方法

(57)摘要

本发明公开了一种提高单唾液酸四己糖神经节苷脂钠成品纯度的精制方法,包括阳树脂的处理;溶解样品(单唾液酸四己糖神经节苷脂钠成品);丙酮沉淀、过滤;干燥包装。本发明通过纯化处理的阳离子交换树脂,使得制得的阳离子树脂柱的层析效果更好,进一步使层析后的浆料纯度更高;通过丙酮和浆料的多次抽虑,使得抽滤后得到的固体纯度更高,杂质更少;通过筛网对粉碎后的固体的过筛,使得得到的粉末成品精细度更高,大小规格更加统一,成色更好。

1. 提高单唾液酸四己糖神经节苷脂钠成品纯度的精制方法, 其特征在于, 包括以下步骤:

(1) 阳树脂的处理: 将阳离子交换树脂用纯化水清洗, 并用纱布滤干, 然后与分析纯 NaOH、HCl 清洗, 再用纯化水清洗、滤干, 得到纯化用阳离子交换树脂;

(2) 溶解样品(单唾液酸四己糖神经节苷脂钠成品): 将样品溶于纯水得到样品溶液, 将上述纯化用阳离子交换树脂与样品溶液装入层析柱, 得到阳离子树脂柱, 进行树脂层析, 得到浆料;

(3) 丙酮沉淀、过滤: 按照浆料重量: 丙酮(W:V)=1:10 准确量取丙酮, 将丙酮与浆料搅拌均匀, 低温静置沉淀不少于5小时; 然后抽取上清液, 剩余沉淀液用抽滤器抽滤至固体, 滤液与上清液合并, 待回收;

(4) 干燥包装: 真空干燥(温度设定60℃), 将抽滤后的固体干燥至水分合格得到干燥品, 并将干燥品粉碎, 用筛网过筛, 过筛后的成品混均, 称重, 包装。

2. 根据权利要求1所述的提高单唾液酸四己糖神经节苷脂钠成品纯度的精制方法, 其特征在于, 所述分析纯为固体NaCl、固体NaOH、浓HCl。

3. 根据权利要求1或2所述的提高单唾液酸四己糖神经节苷脂钠成品纯度的精制方法, 其特征在于, 所述样品: 纯水=1:20(W:V), 样品溶液重量: 树脂重量=1:3(W:W)。

4. 根据权利要求3所述的提高单唾液酸四己糖神经节苷脂钠成品纯度的精制方法, 其特征在于, 所述步骤(2)中树脂层析的步骤为:

(2.1) 溶解好的样品用100L/h流速通过阳离子树脂柱, 样品上样结束用纯化水冲洗; 上样开始后0.5个柱体积收集样品, 50L/桶, 纯化水冲洗0.5个柱体积后结束样品收集;

(2.2) 收集样品调节pH值至6.0—6.5之间(用饱和NaOH溶液和5mol/L的HCl溶液调节);

(2.3) 调pH后样品先用0.45μm混合纤维膜过滤一次, 再用0.22μm混合纤维膜过滤一次。

5. 根据权利要求1或2所述的提高单唾液酸四己糖神经节苷脂钠成品纯度的精制方法, 其特征在于, 所述步骤(3)中, 还包括对抽滤后固体的再处理: 按固体重量: 丙酮(M:V)=1:3 准确量取丙酮, 并倒入固体中, 搅拌混匀, 静置10分钟, 然后用抽滤器抽滤至干, 滤液转移至丙酮待回收储罐。

6. 根据权利要求1或2所述的提高单唾液酸四己糖神经节苷脂钠成品纯度的精制方法, 其特征在于, 所述步骤(4)中粉碎的步骤为: 将干燥品装入料斗, 每次装量不超过料斗容量的2/3, 启动粉碎机, 每次粉碎3~5秒, 粉碎机停止运行5~10min后打开盖子, 取出粉碎后的成品。

7. 根据权利要求1或2所述的提高单唾液酸四己糖神经节苷脂钠成品纯度的精制方法, 其特征在于, 所述步骤(4)中筛网的规格为80目筛网。

8. 根据权利要求1或2所述的提高单唾液酸四己糖神经节苷脂钠成品纯度的精制方法, 其特征在于, 所述步骤(4)中干燥采用真空干燥, 真空度不低于0.08Mpa。

提高单唾液酸四己糖神经节苷脂钠成品纯度的精制方法

[0001]

技术领域

[0002] 本发明涉及药物制备领域,具体是指提高单唾液酸四己糖神经节苷脂钠成品纯度的精制方法。

背景技术

[0003] 单唾液酸四己糖神经节苷脂钠,系自猪脑中提取制得的对神经细胞功能损伤具有作用的物质。现有技术对于单唾液酸四己糖神经节苷脂钠的提取都立足于提高产品纯度、收率,降低产品成本,减少毒害有机溶剂的使用量等方面进行了大量的研究,并且市场已有单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液、注射用单唾液酸四己糖神经节苷脂钠等多种产品在销售使用。然而,由于来源于生物原料猪脑,目前的提取技术不够精细,提取的单唾液酸四己糖神经节苷脂钠中还会含有微量的有害物质和杂质,需要进一步地对成品进行精制才能达到使用要求。

发明内容

[0004] 本发明的目的在于提供一种能更好地提高纯度、减少杂质的单唾液酸四己糖神经节苷脂钠成品的精制方法。

[0005] 本发明通过下述技术方案实现:提高单唾液酸四己糖神经节苷脂钠成品纯度的精制方法,包括以下步骤:

(1) 阳树脂的处理:将阳离子交换树脂用纯化水清洗,并用纱布滤干,然后与分析纯NaOH、HCl清洗,再用纯化水清洗、滤干,得到纯化用阳离子交换树脂;

(2) 溶解样品(单唾液酸四己糖神经节苷脂钠成品):将样品溶于纯水得到样品溶液,将上述纯化用阳离子交换树脂与样品溶液装入层析柱,得到阳离子树脂柱,进行树脂层析,得到浆料;

(3) 丙酮沉淀、过滤:按照浆料重量:丙酮(W:V)=1:10准确量取丙酮,将丙酮与浆料搅拌均匀,低温静置沉淀不少于5小时;然后抽取上清液,剩余沉淀液用抽滤器抽滤至固体,滤液与上清液合并,待回收;

(4) 干燥包装:真空干燥(温度设定60℃),将抽滤后的固体干燥至水分合格得到干燥品,并将干燥品粉碎,用筛网过筛,过筛后的成品混均,称重,包装。

[0006] 为更好的实现本发明,进一步地,所述分析纯为固体NaCl、固体NaOH、浓HCl。阳树脂的处理的具体步骤为:从库房领取阳离子交换树脂、固体NaCl(分析纯)、固体NaOH(分析纯)、浓HCl(分析纯);将一袋阳离子交换树脂(25kg)倒入150L桶中,加入纯化水60L,反复搅拌清洗,然后用200目纱布滤干,如此操作两次,最后滤干备用;用150L桶配制30L饱和NaCl溶液(30L纯化水中加入10800g固体NaCl),搅拌至完全溶解,完全溶解之后将滤干的阳离子交换树脂倒入桶中,搅拌均匀,盖上盖子,浸泡,浸泡时间不少于24小时,然后滤干,用纯化

水反复清洗至PH值在6—7之间,然后滤干备用;用150L桶配制30L浓度为1mol/L的NaOH溶液(30L水中加入1200gNaOH),搅拌溶解,完全溶解并降到常温之后,将滤干的阳离子交换树脂倒入桶中,搅拌均匀,盖上盖子,浸泡,浸泡时间不少于12小时,然后滤干,用纯化水反复清洗至,PH值在6—7之间,然后滤干备用;用150L桶配制30L浓度为1mol/L的HCl溶液(27.5L水中加入2.5L浓HCl),搅拌均匀,降到常温之后将滤干的阳离子交换树脂倒入桶中,搅拌均匀,浸泡,浸泡时间不少于2小时,然后滤干,用超纯化水反复清洗至,pH值>5备用。

[0007] 进一步地,样品:纯水=1:20(M:V),样品溶液重量:树脂重量=1:3(M:M)。

[0008] 进一步地,所述步骤(2)中树脂层析的步骤为:

(2.1)溶解好的样品用100L/h流速通过阳离子树脂柱,样品上样结束用纯化水冲洗;上样开始后0.5个柱体积收集样品,50L/桶,纯化水冲洗0.5个柱体积后结束样品收集;

(2.2)收集样品调节pH值至6.0—6.5之间(用饱和NaOH溶液和5mol/L的HCl溶液调节);

(2.3)调pH后样品先用0.45 μ m混合纤维膜过滤一次,再用0.22 μ m混合纤维膜过滤一次;

进一步地,所述步骤(3)中,还包括对抽滤后固体的再处理:按固体重量:丙酮(M:V)=1:10准确量取丙酮,并倒入固体中,搅拌混匀,低温静置5小时,然后用抽滤器抽滤至干,滤液转移至丙酮待回收储罐。

[0009] 进一步地,步骤(4)中粉碎的步骤为:将干燥品装入料斗,每次装量不超过料斗容量的2/3,启动粉碎机,每次粉碎3~5秒,粉碎机停止运行5~10min后打开盖子,取出粉碎后的成品。

[0010] 进一步地,步骤(4)中筛网的规格为80目筛网。

[0011] 进一步地,步骤(4)中干燥采用真空干燥,真空度不低于0.08Mpa。

[0012] 本发明与现有技术相比,具有以下优点及有益效果:

(1)本发明通过纯化处理的阳离子交换树脂,使得制得的阳离子树脂柱的层析效果更好,进一步使层析后的浆料纯度更高;

(2)本发明通过丙酮和浆料的多次抽虑,使得抽滤后得到的固体纯度更高,杂质更少;

(3)本发明通过筛网对粉碎后的固体的过筛,使得得到的粉末成品精细度更高,大小规格更加统一,成色更好。

具体实施方式

[0013] 为使本发明的目的、工艺条件及优点作用更加清楚明白,结合以下实施实例,对本发明作进一步详细说明。此处所描述的具体实施实例仅用以解释本发明,并不用于限定本发明。

[0014] 实施例1:

一种提高单唾液酸四己糖神经节苷脂钠成品纯度的精制方法,包括以下步骤:

(1)阳树脂的处理:将阳离子交换树脂用纯化水清洗,并用纱布滤干,然后与分析纯NaOH、HCl清洗,再用纯化水清洗、滤干,得到纯化用阳离子交换树脂;

(2)溶解样品(单唾液酸四己糖神经节苷脂钠成品):将样品溶于纯水得到样品溶液,将上述纯化用阳离子交换树脂与样品溶液装入层析柱,得到阳离子树脂柱,进行树脂层析,得到浆料;

(3)丙酮沉淀、过滤:按照浆料重量:丙酮(W:V)=1:10准确量取丙酮,将丙酮与浆料搅拌

均匀,低温静置沉淀不少于5小时;然后抽取上清液,剩余沉淀液用抽滤器抽滤至固体,滤液与上清液合并,待回收;

(4)干燥包装:真空干燥(温度设定60℃),将抽滤后的固体干燥至水分合格得到干燥品,并将干燥品粉碎,用筛网过筛,过筛后的成品混均,称重,包装。

[0015] 所述分析纯为固体NaCl、固体NaOH、浓HCl。阳树脂的处理的具体步骤为:从库房领取阳离子交换树脂(包装袋完好无液体渗出)、固体NaCl(分析纯)、固体NaOH(分析纯)、浓HCl(分析纯);将一袋阳离子交换树脂(25kg)倒入150L桶中,加入纯化水60L,反复搅拌清洗,然后用200目纱布滤干,如此操作两次,最后滤干备用;用150L桶配制30L饱和NaCl溶液(30L纯化水中加入10800g固体NaCl),搅拌至完全溶解,完全溶解之后将滤干的阳离子交换树脂倒入桶中,搅拌均匀,盖上盖子,浸泡,浸泡时间不少于24小时,然后滤干,用纯化水反复清洗至滤液电导为0,PH值在6—7之间,然后滤干备用;用150L桶配制30L浓度为1mol/L的NaOH溶液(30L水中加入1200gNaOH),搅拌溶解,完全溶解并降到常温之后,将滤干的阳离子交换树脂倒入桶中,搅拌均匀,盖上盖子,浸泡,浸泡时间不少于12小时,然后滤干,用纯化水反复清洗至PH值在6—7之间,然后滤干备用;用150L桶配制30L浓度为1mol/L的HCl溶液(27.5L水中加入2.5L浓HCl),搅拌均匀,降到常温之后将滤干的阳离子交换树脂倒入桶中,搅拌均匀,浸泡,浸泡时间不少于2小时,然后滤干,用超纯化水反复清洗至pH值>5备用;其中,样品:纯水=1:20(W:V),样品溶液重量:树脂重量=1:3(W:W)。

[0016] 实施例2:

本实施例在实施例1的基础上,所述步骤(2)中树脂层析的步骤为:

(2.1)溶解好的样品用100L/h流速通过阳离子树脂柱,样品上样结束用纯化水冲洗;上样开始后0.5个柱体积收集样品,50L/桶,纯化水冲洗0.5个柱体积后结束样品收集;

(2.2)收集样品调节pH值至6.0—6.5之间(用饱和NaOH溶液和5mol/L的HCl溶液调节);

(2.3)调pH后样品先用0.45μm混合纤维膜过滤一次,再用0.22μm混合纤维膜过滤一次;

本实施例的其他部分与实施例1相同,不再赘述。

[0017] 实施例3:

本实施例在上述实施例的基础上,所述步骤(3)中,还包括对抽滤后固体的再处理:按固体重量:丙酮(W:V)=1:3准确量取丙酮,并倒入固体中,搅拌混匀,静置10分钟,然后用抽滤器抽滤至干,滤液转移至丙酮待回收储罐。

[0018] 本实施例的其他部分与上述实施例相同,不再赘述

实施例4:

本实施例在上述实施例的基础上,步骤(4)中粉碎的步骤为:将干燥品装入料斗,每次装量不超过料斗容量的2/3,启动粉碎机,每次粉碎3~5秒,粉碎机停止运行5~10min后打开盖子,取出粉碎后的成品,步骤(4)中筛网的规格为80目筛网,步骤(4)中干燥采用真空干燥,真空度不低于0.08Mpa。

[0019] 本实施例的其他部分与上述实施例相同,不再赘述

尽管已经示出和描述了本发明的实施例,本领域的普通技术人员可以理解:在不脱离本发明的原理和宗旨下可以对这些实施例进行多种变化、修改、替换和变型,本发明的范围由权利要求及其等同物限定。