

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

C07C 59/10

A61K 31/19

[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 97116835.0

[45]授权公告日 2000 年 6 月 21 日

[11]授权公告号 CN 1053653C

[22]申请日 1997.8.29 [24]颁证日 2000.5.18
[21]申请号 97116835.0
[73]专利权人 北京巨能亚太生命科学研究中心
地址 100101 北京市亚运村国际会议中心 6023
[72]发明人 于 凯 王志文 寇福平
[56]参考文献
US4582914 1986. 4.15
US4611067 1986. 9. 9
审查员 唐铁军

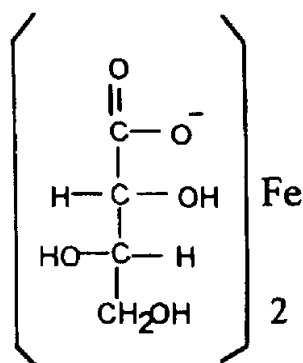
[74]专利代理机构 北京市医药医疗器械专利代理事务所
代理人 王 为

权利要求书 1 页 说明书 10 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 新 L- 苏糖酸衍生物

[57]摘要

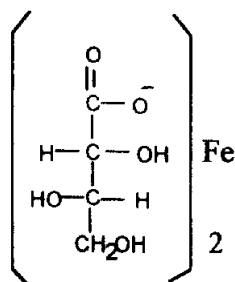
本发明涉及结构如下式的 L- 苏糖酸亚铁, 制备及含有它的药物组合物。



I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

权 利 要 求 书

1. 如下结构的化合物 L-蔗糖酸亚铁



2. 对于缺铁引起的疾病具有保健、预防和治疗作用的药物组合物，其特征在于：含有权利要求 1 的化合物。

3. 权利要求 2 的药物组合物是片剂、胶囊剂、口服液、颗粒剂、混悬剂。

4. 权利要求 1 的化合物的制备方法，其特征在于：维生素 C 和硫酸亚铁在过氧化氢存在下反应。

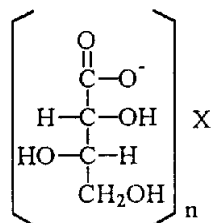
说明书

新 L-苏糖酸衍生物

本发明涉及新的可作为药物应用的 L-苏糖酸衍生物及其制备方法。

L-苏糖酸是维生素 C 的主要降解产物之一,维生素 C 的某些功能作用事实上是由其降解产物如 L-苏糖酸等来具体实现的,反过来,这些降解产物的存在又对维生素 C 的生物功能或代谢机理发挥影响。L-苏糖酸钙为目前上市的一种保健药品,除了能够促进动物淋巴细胞对维生素 C 的吸收,还可以作为一种高效的分子型钙营养强化剂用于预防和治疗各种因缺钙引起的疾病,同时还发现在消炎止痛和降血压等方面有着明显的疗效,实验证明 L-苏糖酸钙具有良好的药用价值,但 L-苏糖酸的其他金属盐衍生物作为药物应用尚未见报导。

本发明提供了结构如下的 L-苏糖酸衍生物:



其中: $n=1$ 时, $\text{X}=\text{K}、\text{Na}、\text{NH}_4$

$n=2$ 时, $\text{X}=\text{Zn}、\text{Fe}、\text{Mg}$

本发明的 L-苏糖酸衍生物的制备方法是: 1、通过 L-苏糖酸和钾、钠、铵、镁、锌、二价铁的某些无机盐、氧化物或氢氧化物进行

中和反应得到；2、由L-苏糖酸钙和钾、钠、铵、镁、锌、二价铁的某些无机盐、氧化物或氢氧化物进行复分解反应得到。其中L-苏糖酸可以以维生素C为原料获得，也可以L-苏糖酸钙为原料直接由弱酸置换出其中的钙得到。

本发明中的L-苏糖酸亚铁具有左旋光学活性结构，易溶于水，在溶液中主要以络合结构形式存在，其中二价铁的稳定性较高。作为铁制剂具有高效吸收特点和缓释功能，是新型一代铁营养强化剂，可以预防和治疗由于缺铁而引起的缺铁性贫血、低血色素等疾病。L-苏糖酸铁既可以作为食品添加剂起到预防和保健的作用，也可以作为药剂起到治疗的效果。

具有一定生物活性和功能的L-苏糖酸做为小分子配体与锌离子的络合形成常数较大，所生成的L-苏糖酸锌在碱性条件下($\text{pH} \sim 11$)可以稳定存在，因此提高了吸收率和利用率，同时有缓释效果而使血清锌浓度不产生大的波动，并且使其在体内的代谢时间延长，减小其毒性和副作用，可以在食品中作为添加剂或用作补锌药和收敛药，来预防和治疗由于缺锌所引起的各种疾病。

L-苏糖酸镁的物化性质与L-苏糖酸钙相类似，但L-苏糖酸镁的用途主要是作为泻药和利胆药，也可以是针剂作为抗惊厥药用。

L-苏糖酸钠、L-苏糖酸钾用于补充体内电解质，维持电解质平衡。

L-苏糖酸铵可以用作祛痰药和辅助利尿药。

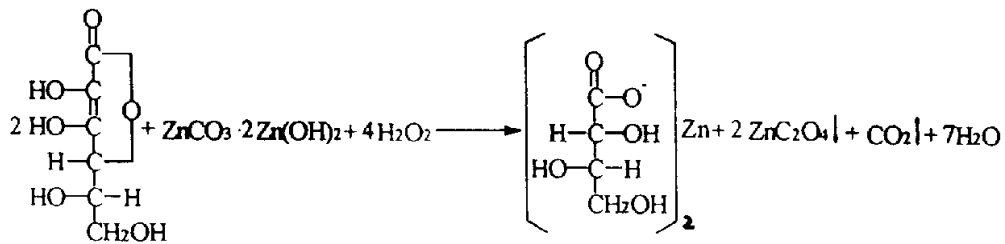
本发明的 L-苏糖酸衍生物可以制成任何一种药物剂型,如:片剂,胶囊剂,溶液剂,悬浮剂,乳剂,凝胶剂,软膏剂,冻干粉剂,滴丸剂,膜剂,脂质体、口服液、颗粒剂。

本发明的 L-苏糖酸衍生物组合物中可以包括任何一种药物可接受的载体、药用辅料。组合物中 L-苏糖酸衍生物的含量可依据给药、使用方法以及病症的不同而异,口服剂量在 1mg ~ 100g 之间的范围内,优选的是 10mg ~ 10g,成人每天 1 到 6 次。

以下为本发明的实施例,用于说明本发明,但不作为对本发明的限制:

实施例一、

L-苏糖酸锌的制备



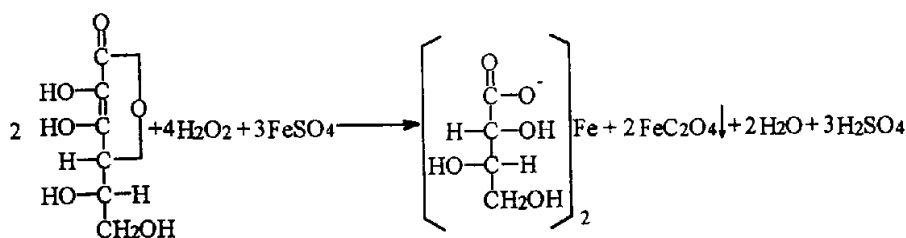
将 0.1mol 维生素 C 溶解于 500ml 水中,维持搅拌下慢慢向其中加入 0.13mol 碱式碳酸锌($\text{ZnCO}_3 \cdot 2\text{Zn}(\text{OH})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}_2$)粉末,控制溶液温度 $<10^\circ\text{C}$ 。待反应完全后,开始向反应混合液中滴加 30% 的过氧化氢水溶液 40ml(0.35mol),充分搅拌并维持反应温度在 $30 \sim 40^\circ\text{C}$ 至滴加完毕。当反应进行 2h 后,向体系中加入活性炭并将体系温度升高至 80°C 以上除去过量的过氧化氢。趁热过滤后将滤液减压浓缩至 100ml

，静置析出晶体，在蒸馏水中重结晶后于室温下干燥，得到产物含两个结晶水的 L-苏糖酸锌， $C_8H_{14}O_{10}Zn \cdot 2H_2O$ ，元素分析结果(%)：计算值，C 25.83，H 4.88，Zn 17.59；实验值 C 25.35，H 4.75，Zn 17.21。当在 50 °C 时进行真空干燥(10mmHg)后得到含一个结晶水的 L-苏糖酸锌 $C_8H_{14}O_{10}Zn \cdot H_2O$ ，元素分析结果(%)：计算值，C 27.15，H 4.56，Zn 18.48；实验值 C 26.98，H 4.77，Zn 17.96。当在 100 °C 时进行真空干燥(5mmHg)后得到不含结晶水的 L-苏糖酸锌 $C_8H_{14}O_{10}Zn$ ，元素分析结果(%)：计算值，C 28.61，H 4.21，Zn 19.48；实验值 C 28.24，H 3.95，Zn 19.89。

实施例二、

L-苏糖酸亚铁的制备

其合成路线和方法如下：



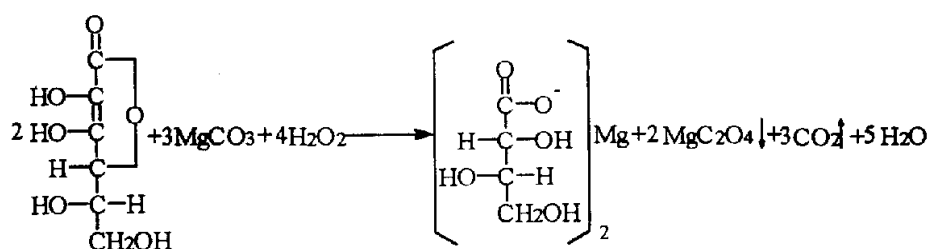
将 0.1mol 维生素 C 溶解于 500ml 二次蒸馏水中，以 0.1mol/L 的 NaOH 调节溶液酸度为弱碱性(pH=7 ~ 9)，向溶液中滴加 30% 的过氧化氢水溶液 40ml(0.35mol)，充分搅拌并在 10 °C 的温度下维持反应 20h。向体系中加入活性碳并将体系温度升高至 80 °C 以彻底除去过量的过氧化氢，将溶液过滤，当滤液冷却至室温后，在氮气气氛下缓慢加入 0.15mol 硫酸亚铁($\text{FeSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)。待全部硫酸亚铁加完并溶解后，

将反应溶液进行减压浓缩，浓缩液在静置中便析出淡绿色晶体。将它
在二次蒸馏水中进行两次重结晶，于室温下真空干燥器中干燥，得到
产物含两个结晶水的 L-苏糖酸亚铁, $C_8H_{14}O_{10}Fe \cdot 2H_2O$ ，元素分析结果
(%)：计算值，C 26.52，H 5.01，Fe 15.42；实验值 C 26.66，H 4.91
，Fe 15.23。当在 60 °C 温度下真空干燥后(10mmHg)得到含一个结晶
水的 L-苏糖酸亚铁 $C_8H_{14}O_{10}Fe \cdot H_2O$ ，元素分析结果(%)：计算值，C
27.91，H 4.69，Fe 16.23；实验值 C 27.66，H 4.94，Fe 16.53。
当在 120 °C 温度下真空干燥后(5mmHg)得到无结晶水的 L-苏糖酸亚铁
 $C_8H_{14}O_{10}Fe$ ，元素分析结果(%)：计算值，C 29.45，H 4.33，Fe 17.13
；实验值 C 29.11，H 4.39，Fe 17.60。

实施例三、

L-苏糖酸镁的制备

其合成路线如下：

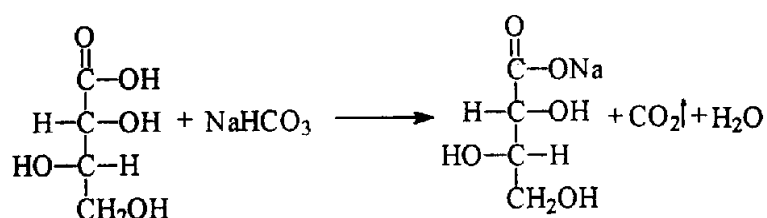


L-苏糖酸镁的合成方法同合成 L-苏糖酸锌的方法相同，得到的产
物在室温下干燥得到 $C_8H_{14}O_{10}Mg \cdot 2H_2O$ ，元素分析结果(%)：计算值
，C 29.05，H 5.49，Mg 7.35；实验值 C 28.44，H 5.98，Mg 7.55
。该产物进一步在室温 25 °C 进行真空脱水得到了 $C_8H_{14}O_{10}Mg \cdot H_2O$ ，
元素分析结果(%)：计算值，C 30.72，H 5.16，Mg 7.78；实验值

C 30.14 , H 5.33 , Mg 8.09 。将含有一个结晶水的 L-苏糖酸镁继续在约 60 °C 下脱水得到了 $C_8H_{14}O_{10}Mg$, 元素分析结果(%): 计算值, C 32.60 , H 4.79 , Mg 8.25; 实验值 C 32.14 , H 4.98 , Mg 8.57 。

实施例四、

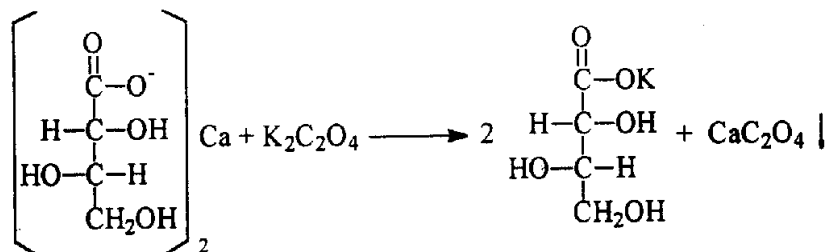
L-苏糖酸钠的制备



取 13.4g L-苏糖酸(0.1mol)溶解于 100ml 的水中, 在搅拌下加入等摩尔的碳酸氢钠(NaHCO_3)的水溶液, 加热除去体系中的二氧化碳, 待反应结束后将反应混合液进行浓缩近干, 析出无色晶体即为粗产物, 再经蒸馏水中重结晶得到无色细小晶体, 过滤收集并置于干燥器中干燥。进行元素分析的结果为(%): $C_4H_7O_5Na$ (计算值, C 30.37 , H 4.46; 实验值, C 30.14 , H 4.78)。

实施例五、

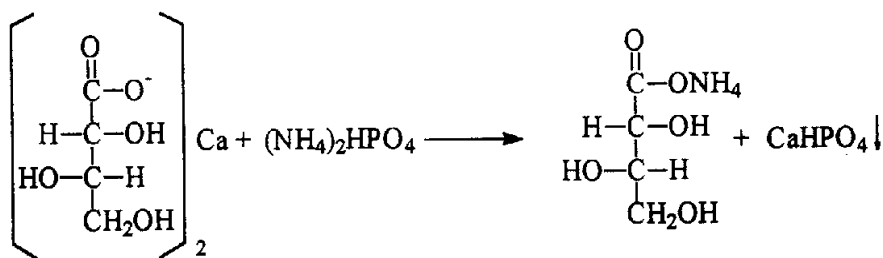
L-苏糖酸钾的制备



将新制备的 L-苏糖酸钙(0.1mol)溶解于水中，向其中加入等摩尔的草酸钾 $\text{K}_2\text{C}_2\text{O}_4$ 水溶液，搅拌使反应维持 0.5h 后过滤，浓缩滤液至原来体积的五分之一，静置后析出产物，在蒸馏水中二次重结晶得到产物 L-苏糖酸钾，元素分析结果为(%)： $\text{C}_4\text{H}_7\text{O}_5\text{K}$ (计算值， C 27.56， H 4.05， K 22.44； 实验值， C 27.79， H 4.48， K 22.52)。

实施例六、

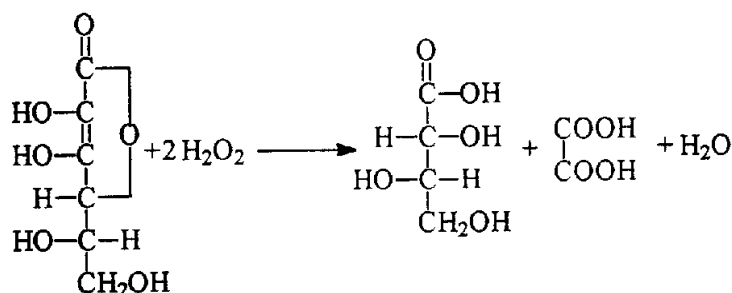
L-苏糖酸铵的制备



于 0.1mol 的 L-苏糖酸钙水溶液中加入 0.2mol 的磷酸氢铵 ($(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$) 和 0.2mol 的氨水溶液 ($\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$)，搅拌使反应维持 0.5h 后过滤，浓缩滤液至原来体积的五分之一，静置后析出产物并在蒸馏水中进行二次重结晶提纯，于空气中自然干燥即可，元素分析的结果为(%)； $\text{C}_4\text{H}_7\text{O}_5\text{NH}_4$ (计算值， C 31.35， H 4.61； 实验值， C 31.14， H 4.22)。

实施例七、

L-苏糖酸的制备



在 0.2mol/L 维生素 C 的溶液(100ml)中(以冰水浴控制温度为 4℃)加入 4g 碳酸钙, 当其全部溶解后再向其中滴加 30%的 H_2O_2 水溶液 10ml, 搅拌条件下在温度为 30 ~ 40℃范围内维持反应 1h。然后向体系中加入 1.5g 活性碳并升高体系温度至 80℃以破坏过量的 H_2O_2 , 溶液趁热过滤, 滤液在 40℃下减压浓缩至原来体积的三分之一, 加入适量的甲醇, 静置数小时后析出 L-苏糖酸钙的微晶, 过滤, 晶体用 80%的甲醇水溶液洗涤两次后转移至一烧瓶中, 向其中慢慢滴加稀的草酸(硫酸或磷酸)溶液, 当溶液 pH 值等于 5 ~ 7 时停止滴加。将溶液过滤, 放置后析出 L-苏糖酸晶体。

实施例八、

L-苏糖酸锌胶囊剂的制备

处方:

L-苏糖酸锌	45g
维生素 C	100 g

淀粉	10 g
羧甲基淀粉钠	20 g
低取代羟丙基纤维素	10 g
十二烷基磺酸钠	8 g
0 号胃溶胶囊	1000 g

将上述原辅料混合均匀，添充胶囊制成 1000 粒 L-苏糖酸锌胶囊

实施例九、

L-苏糖酸亚铁片剂的制备

处方：

L-苏糖酸亚铁	48.5g
维生素 C	30 g
甘露醇	180g
淀粉	80 g
香精	适量
硬脂酸镁	适量

经制粒、干燥、压片制成 1000 片 L-苏糖酸亚铁片剂

实施例十、

L-苏糖酸钠注射剂的制备

处方：

L-苏糖酸钠 4g

氯化钠 6.00g

氯化钾 0.30g

氯化钙（ $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ） 0.20g

注射用水 适量

溶解后，调 pH 值，加注射用水至 1000mL，制成 1000mL L-苏糖酸钠注射液。