



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101864019 B

(45) 授权公告日 2012. 04. 18

(21) 申请号 201010174765. 9

(22) 申请日 2010. 05. 13

(73) 专利权人 上海现代药物制剂工程研究中心  
有限公司

地址 201203 上海市浦东新区张江高科技园  
区哈雷路 1111 号

(72) 发明人 侯惠民 王健 傅民 邹凌燕  
陈芳 夏怡然

(74) 专利代理机构 上海金盛协力知识产权代理  
有限公司 31242

代理人 罗大忱

(51) Int. Cl.

C08F 212/08 (2006. 01)

C08F 2/20 (2006. 01)

C08F 8/44 (2006. 01)

C08F 8/36 (2006. 01)

B01J 39/20 (2006. 01)

A61K 47/32 (2006. 01)

(56) 对比文件

US 6514492 A, 2003. 02. 04, 全文.

CN 1772774 A, 2006. 05. 17, 全文.

CN 101036896 A, 2007. 09. 19, 全文.

B. O. 烈赫斯费尔特著, 天津大学化工系基本  
有机合成教研室译. 二氯乙烷的生产. 《高等学  
校教学用书 基本有机合成工艺学(上册)》. 化学  
工业出版社, 1959, 第 117 页.

刘宏飞等. 一种新型药用辅料 - 聚苯乙烯磺  
酸钠离子交换树脂的合成与表征. 《中国新药杂  
志》. 2006, 第 15 卷 (第 23 期), 第 2047-2049  
页.

审查员 张倩

权利要求书 2 页 说明书 4 页

(54) 发明名称

聚苯乙烯磺酸钠离子交换树脂的制备方法

(57) 摘要

本发明提供了一种聚苯乙烯磺酸钠离子交换  
树脂的制备方法, 包括如下步骤: (1) 以苯乙烯为  
单体、二乙烯苯为交联剂、过氧化苯甲酰为引发  
剂、聚乙烯醇为助悬剂、亚甲蓝为水相阻聚剂、水  
为反应介质, 在 78 ~ 97℃ 下悬浮聚合反应; (2)  
将步骤 (1) 的共聚物置于氯仿中溶胀, 然后加入  
硫酸在 60 ~ 95℃ 下进行磺化反应, 得到磺化氢型  
树脂, 然后将磺化后的氢型树脂与 NaOH 反应, 转  
变为钠型, 再经纯化、干燥, 得到球形聚苯乙烯磺  
酸钠离子交换树脂. 本发明采用氯仿作溶胀剂代  
替传统的二氯乙烷, 不仅对人类健康和环境危害  
减小, 而且磺化反应温度明显降低, 制得粒径小、  
颜色浅、纯度高、杂质少、符合美国和欧洲药典要  
求的药用级球形离子交换树脂。

CN 101864019 B

1. 聚苯乙烯磺酸钠离子交换树脂的制备方法,其特征在于,步骤如下:

取 100g 99.4wt% 的苯乙烯,和 18g 80.2wt% 的二乙烯基苯,置分液漏斗中,用重量浓度为 2% NaOH 溶液萃取 2~3 次,每次 100g,水洗至中性,得精制的苯乙烯和二乙烯基苯,加 1.2gBPO 搅拌溶解;

在 1L 三口反应瓶中加入 500g 水和 5g PVA,开动搅拌,待 PVA 溶胀后,加热至  $50\pm 2^{\circ}\text{C}$ ,使 PVA 完全溶解,再加入 5mg 亚甲蓝使完全溶解,然后加入上述精制并溶有 BPO 的苯乙烯和二乙烯基苯,调整搅拌速度使乳滴粒径为  $100\ \mu\text{m}$ ,加热升温至  $80\pm 2^{\circ}\text{C}$  并保持 3 小时,然后升温至  $90\pm 2^{\circ}\text{C}$  并保持 2 小时,再升温至  $95^{\circ}\text{C}$  并保持 2 小时,停止加热,继续搅拌至温度降低至  $40^{\circ}\text{C}$ ,所得树脂用布氏漏斗滤过, $85^{\circ}\text{C}$  热水淋洗除去 PVA 和 BPO 的分解产物,布氏漏斗抽滤,控制树脂的重量含水量在 8% 以内;

取上述制得的交联聚苯乙烯共聚物 100g 置三口瓶中,加 100g 氯仿,室温下溶胀 20 分钟,加 300g 硫酸,搅拌下加热升温至  $60\pm 2^{\circ}\text{C}$ ,并保温 3 小时,再升温至  $63\sim 65^{\circ}\text{C}$  回流,并保温 9 小时,蒸去氯仿后,停止加热,稍冷后,在搅拌下,将上述磺化反应产物缓缓加入到 1000ml 纯水中,静置,倾去水层,树脂用水洗至近中性,得氢型树脂;

向所得树脂中加入重量浓度为 10% NaOH 溶液,使体系水相的 pH 大于 12,搅拌反应 60 分钟,滤过,树脂纯水洗至中性,得聚苯乙烯磺酸钠离子交换树脂;

将上述树脂置三口反应瓶中,加 6 倍重量的去离子水,搅拌下加热至  $85\pm 5^{\circ}\text{C}$ ,并保持 2 小时,稍冷后,滤过,水洗后的树脂置三口反应瓶中,加 3 倍重量的 95% 的乙醇,搅拌下加热回流 2 小时,稍冷后滤过,乙醇洗涤后的树脂置反应锅中,加 5 倍重量的纯水,搅拌下加热至  $85\pm 5^{\circ}\text{C}$ ,并保持 2 小时,稍冷后,滤过,树脂置  $90\pm 5^{\circ}\text{C}$  的烘箱中干燥至含水 5%。

2. 聚苯乙烯磺酸钠离子交换树脂的制备方法,其特征在于,步骤如下:

取 100g 99.4wt% 的苯乙烯,和 5.5g 80.2wt% 的二乙烯基苯,置分液漏斗中,用重量浓度为 2% NaOH 溶液萃取 2~3 次,每次 100g,水洗至中性,得精制的苯乙烯和二乙烯基苯,加 0.5g BPO 搅拌溶解;

在 1L 三口反应瓶中加入 300g 纯水和 3gPVA,开动搅拌,待 PVA 溶胀后,加热至  $50\pm 2^{\circ}\text{C}$ ,使 PVA 完全溶解,再加入 5mg 亚甲蓝使完全溶解,然后加入上述精制的苯乙烯和二乙烯基苯,调整搅拌速度使乳滴平均粒径为  $50\ \mu\text{m}$ ,缓缓加热升温至  $80\pm 2^{\circ}\text{C}$  并保持 2 小时,然后升温至  $90\pm 2^{\circ}\text{C}$  并保持 3 小时,再升温至  $95^{\circ}\text{C}$  并保持 2 小时,停止加热,继续搅拌至温度下降至  $40^{\circ}\text{C}$ ,所得树脂用布氏漏斗滤过, $85^{\circ}\text{C}$  热水淋洗,布氏漏斗滤过,控制树脂的重量含水量在 8% 以内;

取上述制得的苯乙烯树脂 100g 置三口瓶中,加 70g 氯仿,室温下溶胀 40 分钟,搅拌下加 400g 硫酸,缓缓加热升温至  $60\pm 2^{\circ}\text{C}$ ,并保温 3 小时,再升温至  $63\sim 65^{\circ}\text{C}$  回流,并保温 3 小时,蒸去氯仿后,升温至  $85^{\circ}\text{C}$  保温反应 4 小时,稍冷后,在搅拌下,将上述磺化反应产物缓缓加入到 1000ml 纯水中,静置,倾去水层,树脂用水洗至近中性,得氢型树脂,向所得树脂中加入重量浓度为 10% NaOH 溶液,使体系水相的 pH 大于 12,搅拌反应 60 分钟,滤过,树脂纯水洗至中性,得聚苯乙烯磺酸钠离子交换树脂;

将上述树脂置三口反应瓶中,加 6 倍重量的去离子水,搅拌下加热至  $85\pm 5^{\circ}\text{C}$ ,并保持 2 小时,稍冷后,滤过,水洗后的树脂置三口反应瓶中,加 4 倍重量的 95% 乙醇,搅拌下加热回流 2 小时,滤过,乙醇洗涤后的树脂置反应锅中,加 5 倍重量的纯水,搅拌下加热至  $85\pm 5^{\circ}\text{C}$ ,

并保持 2 小时,稍冷后,滤过,树脂置  $90 \pm 5^\circ\text{C}$  的烘箱中干燥至含水 5%。

3. 聚苯乙烯磺酸钠离子交换树脂的制备方法,其特征在于,步骤如下:

取 100g 99.4wt% 的苯乙烯,和 25g 80.2wt% 的二乙烯基苯,置分液漏斗中,用重量浓度为 2% NaOH 溶液萃取 2 ~ 3 次,每次 100g,水洗至中性,得精制的苯乙烯和二乙烯基苯,加 2.5g BPO 搅拌溶解后,备用;

在 1L 三口反应瓶中加入 500g 纯水和 5g PVA,开动搅拌,待 PVA 溶胀后,加热至  $50 \pm 2^\circ\text{C}$ ,使 PVA 完全溶解,再加入 5mg 亚甲蓝使完全溶解,然后加入上述精制的苯乙烯和溶有 BPO 的二乙烯基苯,调整搅拌速度使乳滴平均粒径为  $120 \mu\text{m}$ ,加热升温至  $80 \pm 2^\circ\text{C}$  并保持 3 小时,然后升温至  $90 \pm 2^\circ\text{C}$  并保持 2 小时,再升温至  $95^\circ\text{C}$  并保持 2 小时,停止加热,继续搅拌至温度下降至  $40^\circ\text{C}$ ,所得树脂用布氏漏斗滤过, $85^\circ\text{C}$  热水淋洗,布氏漏斗滤过,控制树脂含水量在 8% 以内;

取上述制得的苯乙烯树脂 100g 置三口瓶中,加 200g 氯仿,室温下溶胀 60 分钟,搅拌下加 500g 硫酸,缓缓加热升温至  $60 \pm 2^\circ\text{C}$ ,并保温 3 小时,再升温至  $63\text{--}65^\circ\text{C}$  回流,并保温 3 小时,蒸去氯仿后,升温至  $90^\circ\text{C}$  保温反应 4 小时,稍冷后,在搅拌下,将上述磺化反应产物缓缓加入到 1000ml 纯水中,静置,倾去水层,树脂用水洗至近中性,滤过,向所得树脂中加入 10% NaOH 液,使体系水相的 pH 大于 12,搅拌反应 60 分钟,滤过,树脂纯水洗至中性;

将上述树脂置三口反应瓶中,加 6 倍重量的去离子水,搅拌下加热至  $85 \pm 5^\circ\text{C}$ ,并保持 2 小时,稍冷后,滤过,水洗后的树脂置三口反应瓶中,加 4 倍重量的 95% 乙醇,搅拌下加热回流 2 小时,滤过,乙醇洗涤后的树脂置反应锅中,加 5 倍重量的纯水,搅拌下加热至  $85 \pm 5^\circ\text{C}$ ,并保持 2 小时,稍冷后,滤过,树脂置  $90 \pm 5^\circ\text{C}$  的烘箱中干燥至含水 5%。

## 聚苯乙烯磺酸钠离子交换树脂的制备方法

[0001] 技术领域

[0002] 本发明涉及一种聚苯乙烯磺酸钠离子交换树脂的制备方法。

### 技术背景

[0003] 聚苯乙烯磺酸钠离子交换树脂已广泛用于水的净化、化合物的分离纯化及药物制剂等多种领域。其中,作为口服缓控释混悬剂的辅料,聚苯乙烯磺酸钠离子交换树脂在国外已有药用规格辅料提供,如罗门哈斯 (Rohm & Haas) 和陶氏化学 (Dow Chemical) 均生产药用级树脂。

[0004] 然而,目前国内外聚苯乙烯磺酸钠离子交换树脂的生产,均需使用二氯乙烷为溶胀剂对聚苯乙烯交联共聚物溶胀后,进行磺化反应,而二氯乙烷为药理学中的第一类溶剂,对环境和生产操作者的健康都构成较大的威胁。其次,目前生产的树脂粒径多在 400 ~ 2000  $\mu\text{m}$  范围,需经粉碎方能达到制剂载体所需要的粒径,而粉碎会部分地破坏树脂的结构,并产生新的表面,不利于制剂的稳定。再次,这种大粒径的树脂中常残留较多的苯乙烯单体和其它杂质。

[0005] 专利 CN1331607 公开了一种不存在有机溶胀剂的条件下,通过湿交联共聚物的磺化,制备强酸阳离子交换树脂的方法。但该磺化反应要求在 105 ~ 140 $^{\circ}\text{C}$  温度下进行,并且使用大量 96 ~ 100% 硫酸 (4 ~ 8 倍共聚重量)。这种高温和高浓度硫酸条件下的磺化不可避免地会使树脂发生部分老化和氧化。

### 发明内容

[0006] 本发明的目的是提供一种聚苯乙烯磺酸钠离子交换树脂的制备方法,以克服现有技术存在的上述缺陷,满足药物制剂辅料的需要。

[0007] 本发明的制备方法,包括如下步骤:

[0008] (1) 共聚物的制备

[0009] 以苯乙烯 (St) 为单体、二乙烯苯 (DVB) 为交联剂、过氧化苯甲酰 (BPO) 为引发剂、聚乙烯醇 (PVA) 为助悬剂、亚甲蓝为水相阻聚剂、水为反应介质,进行悬浮聚合反应,反应时间为 4 ~ 12h 小时,反应温度为 78 ~ 97 $^{\circ}\text{C}$ ,然后从反应产物中收集共聚物,该共聚物呈球形;

[0010] 各个组分的重量用量如下:

[0011] 交联剂二乙烯苯为单体重量的 4 ~ 18%; BPO 为单体重量的 0.3 ~ 3%;

[0012] 单体与水的重量比为: 单体: 水 = 1 : 2 ~ 1 : 5;

[0013] 聚乙烯醇在水中的重量浓度为 0.3 ~ 2%; 亚甲蓝在水相中的浓度为 5 ~ 50ppm;

[0014] 优选的,采用程序升温的方法,进行聚合,包括如下步骤:

[0015] 将各个组分在 400 ~ 700 转 / 分钟的搅拌速度下, 78 ~ 82 $^{\circ}\text{C}$  保持 2 ~ 4 小时,然后升温至 88 ~ 92 $^{\circ}\text{C}$  并保持 2 ~ 3 小时,再升温至 93 ~ 97 $^{\circ}\text{C}$  并保持 2 ~ 3 小时; 搅拌下,冷却至 40 ~ 50 $^{\circ}\text{C}$ ,然后从反应产物中收集共聚物;

[0016] (2) 共聚物的磺化

[0017] 将步骤(1)的共聚物置于氯仿中,室温下溶胀10~60分钟,然后加入硫酸进行磺化反应,反应温度为60~95℃,反应时间为4~12小时,然后从反应产物中收集磺化物,为氢型树脂,然后将氢型树脂与NaOH反应,转变为钠型,再经洗涤、干燥,得到所述聚苯乙烯磺酸钠离子交换树脂;

[0018] 共聚物与氯仿的重量比为1:0.5~1:2;

[0019] 共聚物与硫酸的重量比为1:3~1:5;

[0020] 本发明的方法,采用悬浮聚合法制备粒径为20~100 μm交联聚苯乙烯球形共聚物;共聚物无需干燥过程,直接以氯仿作溶胀剂,在60~95℃温度下进行磺化反应并转型为钠型磺化树脂;采用水和乙醇作溶剂进行树脂的纯化,制得聚苯乙烯磺酸钠离子交换树脂。采用氯仿代替二氯乙烷作溶胀剂的树脂制备过程,对环境 and 操作者的健康影响小,反应温度低,所得树脂的粒径小、颜色浅、纯度高、杂质少、符合美国和欧洲药典要求。

### 具体实施方式

[0021] 实施例1

[0022] 取100g苯乙烯(99.4wt%)和18g二乙烯基苯(80.2wt%)置分液漏斗中,用重量浓度为2%NaOH溶液萃取2~3次,每次约100g,水洗至中性,得精制的苯乙烯和二乙烯基苯,加1.2g BPO 搅拌溶解。

[0023] 在1L三口反应瓶中加入500g水和5g PVA,开动搅拌,待PVA溶胀后,加热至50±2℃,使PVA完全溶解,再加入5mg亚甲蓝使完全溶解。然后加入上述精制并溶有BPO的苯乙烯和二乙烯基苯,调整搅拌速度使乳滴粒径为100 μm。加热升温至80±2℃并保持3小时,然后升温至90±2℃并保持2小时,再升温至95℃并保持2小时。停止加热,继续搅拌至温度降低至40℃左右。所得树脂用布氏漏斗滤过,85℃热水淋洗除去PVA和BPO的分解产物,布氏漏斗抽滤,控制树脂的重量含水量在8%以内。

[0024] 取上述制得的交联聚苯乙烯共聚物100g置三口瓶中,加100g氯仿,室温下溶胀20分钟,加300g硫酸,搅拌下加热升温至60±2℃,并保温3小时,再升温至回流(63~65℃)并保温9小时。蒸去氯仿后,停止加热。稍冷后,在搅拌下,将上述磺化反应产物缓缓加入到约1000ml纯水中,静置,倾去水层,树脂用水洗至近中性,得氢型树脂。

[0025] 向所得树脂中加入重量浓度为10%NaOH溶液,使体系水相的pH大于12,搅拌反应60分钟。滤过,树脂纯水洗至中性,得聚苯乙烯磺酸钠离子交换树脂。

[0026] 将上述树脂置三口反应瓶中,加6倍重量的去离子水,搅拌下加热至85±5℃,并保持2小时。稍冷后,滤过。水洗后的树脂置三口反应瓶中,加3倍重量的乙醇(95%),搅拌下加热回流2小时,稍冷后滤过。乙醇洗涤后的树脂置反应锅中,加5倍重量的纯水,搅拌下加热至85±5℃,并保持2小时。稍冷后,滤过。树脂置90±5℃的烘箱中干燥至含水5%左右。

[0027] 采用欧洲药典标准进行检测,主要结果如表1:

[0028] 表1 聚苯乙烯磺酸钠离子交换树脂的性质

[0029]

项目	外观	平均粒径 ( $\mu\text{m}$ )	钠含量 (%)	钾交换容量 (mmol/g)	苯乙烯残留量 (ppm)
性质	淡黄色粉末	70	9.8	3.0	< 1

## [0030] 实施例 2

[0031] 取 100g 苯乙烯 (99.4wt%) 和 5.5g 二乙烯基苯 (80.2wt%) 置分液漏斗中,用实施例 1 中同样的方法进行精制,得精制的苯乙烯和二乙烯基苯,加 0.5g BPO 搅拌溶解。

[0032] 在 1L 三口反应瓶中加入 300g 纯水和 3g PVA,开动搅拌,待 PVA 溶胀后,加热至  $50\pm 2^{\circ}\text{C}$ ,使 PVA 完全溶解,再加入 5mg 亚甲蓝使完全溶解。然后加入上述精制的苯乙烯和二乙烯基苯,调整搅拌速度使乳滴平均粒径为  $50\mu\text{m}$ 。缓缓加热升温至  $80\pm 2^{\circ}\text{C}$  并保持 2 小时,然后升温至  $90\pm 2^{\circ}\text{C}$  并保持 3 小时,再升温至  $95^{\circ}\text{C}$  并保持 2 小时。停止加热,继续搅拌至温度下降至  $40^{\circ}\text{C}$  左右。所得树脂用布氏漏斗滤过, $85^{\circ}\text{C}$  热水淋洗,布氏漏斗滤过,控制树脂的重量含水量在 8% 以内。

[0033] 取上述制得的苯乙烯树脂 100g 置三口瓶中,加 70g 氯仿,室温下溶胀 40 分钟,搅拌下加 400g 硫酸,缓缓加热升温至  $60\pm 2^{\circ}\text{C}$ ,并保温 3 小时,再升温至回流 ( $63-65^{\circ}\text{C}$ ) 并保温 3 小时。蒸去氯仿后,升温至  $85^{\circ}\text{C}$  保温反应 4 小时。稍冷后,在搅拌下,将上述磺化反应产物缓缓加入到约 1000ml 纯水中,静置,倾去水层,树脂用水洗至近中性,得氢型树脂。向所得树脂中加入重量浓度为 10% NaOH 溶液,使体系水相的 pH 大于 12,搅拌反应 60 分钟。滤过,树脂纯水洗至中性,得聚苯乙烯磺酸钠离子交换树脂。

[0034] 将上述树脂置三口反应瓶中,加 6 倍重量的去离子水,搅拌下加热至  $85\pm 5^{\circ}\text{C}$ ,并保持 2 小时。稍冷后,滤过。水洗后的树脂置三口反应瓶中,加 4 倍重量的乙醇 (95%),搅拌下加热回流 2 小时,滤过。乙醇洗涤后的树脂置反应锅中,加 5 倍重量的纯水,搅拌下加热至  $85\pm 5^{\circ}\text{C}$ ,并保持 2 小时。稍冷后,滤过。树脂置  $90\pm 5^{\circ}\text{C}$  的烘箱中干燥至含水 5% 左右。

[0035] 采用欧洲药典标准进行检测,主要结果如表 2:

[0036] 表 2 聚苯乙烯磺酸钠离子交换树脂的性质

[0037]

项目	外观	平均粒径 ( $\mu\text{m}$ )	钠含量 (%)	钾交换容量 (mmol/g)	苯乙烯残留量 (ppm)
性质	淡黄色粉末	40	10.6	3.1	< 1

## [0038] 实施例 3

[0039] 取 100g 苯乙烯 (99.4wt%) 和 25g 二乙烯基苯 (80.2wt%) 置分液漏斗中,用实施例 1 中同样的方法进行精制,得精制的苯乙烯和二乙烯基苯,加 2.5g BPO 搅拌溶解后,备用。

[0040] 在 1L 三口反应瓶中加入 500g 纯水和 5g PVA,开动搅拌,待 PVA 溶胀后,加热至

50±2℃,使PVA完全溶解,再加入5mg亚甲基蓝使完全溶解。然后加入上述精制的苯乙烯和二乙烯苯(溶有BPO),调整搅拌速度使乳滴平均粒径为120 μm。加热升温至80±2℃并保持3小时,然后升温至90±2℃并保持2小时,再升温至95℃并保持2小时。停止加热,继续搅拌至温度下降至40℃左右。所得树脂用布氏漏斗滤过,85℃热水淋洗,布氏漏斗滤过,控制树脂含水量在8%以内。

[0041] 取上述制得的苯乙烯树脂100g置三口瓶中,加200g氯仿,室温下溶胀60分钟,搅拌下加500g硫酸,缓缓加热升温至60±2℃,并保温3小时,再升温至回流(63-65℃)并保温3小时。蒸去氯仿后,升温至90℃保温反应4小时。稍冷后,在搅拌下,将上述磺化反应产物缓缓加入到约1000ml纯水中,静置,倾去水层,树脂用水洗至近中性,滤过。向所得树脂中加入10% NaOH液,使体系水相的pH大于12,搅拌反应60分钟。滤过,树脂纯水洗至中性。

[0042] 将上述树脂置三口反应瓶中,加6倍重量的去离子水,搅拌下加热至85±5℃,并保持2小时。稍冷后,滤过。水洗后的树脂置三口反应瓶中,加4倍重量的乙醇(95%),搅拌下加热回流2小时,滤过。乙醇洗涤后的树脂置反应锅中,加5倍重量的纯水,搅拌下加热至85±5℃,并保持2小时,稍冷后,滤过。树脂置90±5℃的烘箱中干燥至含水5%左右。

[0043] 采用欧洲药典标准进行检测,主要结果如表3:

[0044] 表3 聚苯乙烯磺酸钠离子交换树脂的性质

[0045]

项目	外观	平均粒径 (μm)	钠含量(%)	钾交换容量 (mmol/g)	苯乙烯残留量 (ppm)
性质	淡黄色粉末	95	10.3	2.9	< 1