



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102382072 A

(43) 申请公布日 2012. 03. 21

(21) 申请号 201110375936. 9

(22) 申请日 2011. 11. 23

(71) 申请人 济南诚汇双达化工有限公司

地址 250101 山东省济南市高新区开拓路
2350 号

(72) 发明人 于东海 王素兰 杨彦军

(74) 专利代理机构 山东济南齐鲁科技专利事务
所有限公司 37108

代理人 宋永丽

(51) Int. Cl.

C07D 261/04 (2006. 01)

权利要求书 1 页 说明书 3 页

(54) 发明名称

一种 D- 环丝氨酸的精制方法

(57) 摘要

本发明公开了一种 D- 环丝氨酸的精制方法, 包括下述步骤: ①配制氨水溶液备用; ②将氨水溶液用冰盐水降温; ③取 D- 环丝氨酸加入到氨水溶液中, 搅拌均匀至完全溶解得到溶解液; ④在步骤③的溶液中缓慢加入醇, 搅拌 30 分钟; ⑤按每 100 公斤 D- 环丝氨酸加入 0. 005-0. 02 公斤 8- 羟基喹啉的重量比; 取 8- 羟基喹啉加入到步骤④的含醇溶液中, 保温并搅拌 10 分钟, 用 0. 45 μ m 的膜过滤, 滤液降至 -5℃; ⑥在步骤⑤的滤液中加入酸, 调 pH 值, 搅拌, 离心, 将固体减压干燥 5 小时, 得到 D- 环丝氨酸精品。本发明可以将临床上超过保存期的 D- 环丝氨酸回收、进行精制, 使其达到较高纯度, 成为合格品, 可重新使用。

1. 一种 D- 环丝氨酸的精制方法,其特征在於:包括下述步骤:

①配制 13%-17% 氨水溶液备用;

②将 13%-17% 氨水溶液用冰盐水降温至 -5°C ;

③取 D- 环丝氨酸加入到 -5°C 的 13%-17% 氨水溶液中,在温度为 0°C — -5°C 下搅拌均匀至完全溶解得到溶解液, D- 环丝氨酸与氨水溶液的摩尔比为 1 :1.3;

④在步骤③的溶液中缓慢加入醇,在 0°C — -5°C 下搅拌 30 分钟,醇与 13%-17% 氨水溶液的重量比为 1.6 :1;

⑤按每 100 公斤 D- 环丝氨酸加入 0.005-0.02 公斤 8- 羟基喹啉的重量比;取 8- 羟基喹啉加入到步骤④的含醇溶液中,在 0°C — -5°C 下保温并搅拌 10 分钟,用 $0.45\ \mu\text{m}$ 的膜过滤,滤液降至 -5°C ;

⑥在步骤⑤的滤液中加入酸,调 PH 值 5.5-6.5,在 -5°C 下搅拌 30 分钟,离心,将固体在 30°C - 35°C 减压干燥 5 小时,得到 D- 环丝氨酸精品。

2. 根据权利要求 1 所述的一种 D- 环丝氨酸的精制方法,其特征在於:步骤④中所述的醇为甲醇或乙醇。

3. 根据权利要求 1 所述的一种 D- 环丝氨酸的精制方法,其特征在於:步骤⑥中所述的酸为甲酸、乙酸或氢溴酸。

4. 根据权利要求 1 所述的一种 D- 环丝氨酸的精制方法,其特征在於:步骤为:

①配制 15% 的氨水 297.4 公斤备用;

②将 15% 氨水溶液用冰盐水降温至 -5°C ;

③取 D- 环丝氨酸回收品或粗品 100 公斤缓慢加入到 -5°C 的 15% 氨水溶液中,在温度为 0°C — -5°C 下的搅拌均匀至完全溶解,得到溶解液;

④在步骤③的溶解液中缓慢加入 476 公斤乙醇,在 0°C — -5°C 下搅拌 30 分钟;

⑤取 0.01 公斤 8- 羟基喹啉加入步骤④的含乙醇溶液中,在 0°C — -5°C 下搅拌 10 分钟,用 $0.45\ \mu\text{m}$ 的膜过滤,滤液降温至 -5°C ;

⑥在步骤⑤的滤液中加入乙酸,调 pH 值至 5.5-6.5,在 -5°C 下搅拌 30 分钟,离心,将固体在 30°C - 35°C 下减压干燥 5 小时,得到 D- 环丝氨酸精品 93.3 公斤,收率为 93.3%,纯度为 99.9%。

一种 D- 环丝氨酸的精制方法

技术领域

[0001] 本发明涉及药品,是一种 D- 环丝氨酸的精制方法。

背景技术

[0002] D- 环丝氨酸属于抗生素类药物,在临床上应用于治疗耐药结核杆菌的感染。目前制备 D- 环丝氨酸主要采用发酵法及合成法两种,用这些方法制备的 D- 环丝氨酸其纯度极难达到较高的标准要求 98%–100.0%,大部分都在 96% 左右,同时,由于 D- 环丝氨酸属于低温在 -20°C 下储存的药物,并且保存期只有一年,在保存期内易被氧化或聚合使含量降低;当含量降低后易降低药效,并进而影响治疗效果。因此,临床上由于 D- 环丝氨酸的药物的含量容易降低而无法大量储存,并且,在保存期的最后 1–2 个月其含量已有较大降低,导致临床上经常大量废掉 D- 环丝氨酸,造成较大的浪费。

发明内容

[0003] 本发明的目的是,提供一种 D- 环丝氨酸的精制方法,它可以将临床上超过保存期的 D- 环丝氨酸回收、进行精制,使其达到较高纯度,成为合格品,可重新使用。

[0004] 本发明为实现上述目的,通过以下技术方案实现:一种 D- 环丝氨酸的精制方法,包括下述步骤:

- ①配制 13%–17% 氨水溶液备用;
- ②将 13%–17% 氨水溶液用冰盐水降温至 -5°C ;
- ③取 D- 环丝氨酸加入到 -5°C 的 13%–17% 氨水溶液中,在温度为 0°C — -5°C 下搅拌均匀至完全溶解得到溶解液,D- 环丝氨酸与氨水溶液的摩尔比为 1:1.3;
- ④在步骤③的溶液中缓慢加入醇,在 0°C — -5°C 下搅拌 30 分钟,醇与 13%–17% 氨水溶液的重量比为 1.6:1;
- ⑤按每 100 公斤 D- 环丝氨酸加入 0.005–0.02 公斤 8- 羟基喹啉的重量比;取 8- 羟基喹啉加入到步骤④的含醇溶液中,在 0°C — -5°C 下保温并搅拌 10 分钟,用 $0.45\mu\text{m}$ 的膜过滤,滤液降至 -5°C ;
- ⑥在步骤⑤的滤液中加入酸,调 PH 值 5.5–6.5,在 -5°C 下搅拌 30 分钟,离心,将固体在 30°C – 35°C 减压干燥 5 小时,得到 D- 环丝氨酸精品。

[0005] 步骤④中所述的醇为甲醇或乙醇。步骤⑥中所述的酸为甲酸、乙酸或氢溴酸。

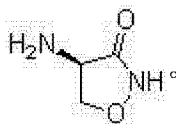
[0006] 所述的一种 D- 环丝氨酸的精制方法步骤为:

- ①配制 15% 的氨水 297.4 公斤备用;
- ②将 15% 氨水溶液用冰盐水降温至 -5°C ;
- ③取 D- 环丝氨酸回收品或粗品 100 公斤缓慢加入到 -5°C 的 15% 氨水溶液中,在温度为 0°C — -5°C 下的搅拌均匀至完全溶解,得到溶解液;
- ④在步骤③的溶解液中缓慢加入 476 公斤乙醇,在 0°C — -5°C 下搅拌 30 分钟;
- ⑤取 0.01 公斤 8- 羟基喹啉加入步骤④的含乙醇溶液中,在 0°C — -5°C 下搅拌 10 分

钟,用 0.45 μm 的膜过滤,滤液降温至 -5℃;

⑥在步骤⑤的滤液中加入乙酸,调 pH 值至 5.5-6.5,在 -5℃下搅拌 30 分钟,离心,将固体在 30℃-35℃下减压干燥 5 小时,得到 D-环丝氨酸精品 93.3 公斤,收率为 93.3%,纯度为 99.9%。

[0007] 本发明所述的 D-环丝氨酸,化学名为:D-4-氨基-3-四氢异噁唑酮,分子式为: $C_3H_6N_2O_2$,结构式为:

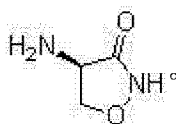


[0008] 本发明所述的方法是对 D-环丝氨酸进行纯化,由于 D-环丝氨酸在溶液状态下稳定性欠佳,而其盐的稳定性好,并易在醇中溶解,因此,采用将 D-环丝氨酸溶解在碱液中,加入醇,再酸化的方法进行纯化,同时,聚合物在醇中几乎不溶解,采用 8-羟基喹啉络合铁离子,并过滤去除不纯物,所以,本发明的方法能有效去除 D-环丝氨酸中的聚合物等影响产品纯度的物质,并除去 D-环丝氨酸中无机盐铁离子等,使产品的残渣含量极低、产品透光率好,收率可达 92.7%-93.3%,纯度可达 99.8% 左右。

[0009] 本发明的方法也可用于在制备 D-环丝氨酸时提高其产品纯度。采用本发明的方法精制 D-环丝氨酸,能够彻底解决临床上大量浪费的 D-环丝氨酸,并节约能源,同时,还可降低患者的使用成本,并且由于其产品纯度高,还能在保存期内不降低 D-环丝氨酸的含量,从而不影响治疗效果。

具体实施方式

[0010] 本发明所述的 D-环丝氨酸,化学名为:D-4-氨基-3-四氢异噁唑酮,分子式为: $C_3H_6N_2O_2$,结构式为:



[0011] 一种 D-环丝氨酸的精制方法,包括下述步骤

①配制 13%-17% 氨水溶液备用;

②将 13%-17% 氨水溶液用冰盐水降温至 -5℃;

③取 D-环丝氨酸加入到 -5℃的 13%-17% 氨水溶液中,在温度为 0℃— -5℃下搅拌均匀至完全溶解得到溶解液,D-环丝氨酸与氨水溶液的摩尔比为 1:1.3;

④在步骤③的溶液中缓慢加入醇,在 0℃— -5℃下搅拌 30 分钟,醇与 13%-17% 氨水溶液的重量比为 1.6:1;

⑤按每 100 公斤 D-环丝氨酸加入 0.005-0.02 公斤 8-羟基喹啉的重量比;取 8-羟基喹啉加入到步骤④的含醇溶液中,在 0℃— -5℃下保温并搅拌 10 分钟,用 0.45 μm 的膜过滤,滤液降至 -5℃;

⑥在步骤⑤的滤液中加入酸,调 pH 值 5.5-6.5,在 -5℃下搅拌 30 分钟,离心,将固体在 30℃-35℃减压干燥 5 小时,得到 D-环丝氨酸精品。

[0012] 本发明步骤④中所述的醇为甲醇或乙醇。步骤⑥中所述的酸为甲酸、乙酸或氢溴

酸。

[0013] 本发明所述的一种 D- 环丝氨酸的精制方法, 可以有下述多种具体实施方法。

[0014] 实施例 1

本发明所述的一种 D- 环丝氨酸的精制方法步骤为:

- ①配制 15% 的氨水 297.4 公斤备用;
- ②将 15% 氨水溶液用冰盐水降温至 -5°C ;
- ③取 D- 环丝氨酸回收品或粗品 100 公斤缓慢加入到 -5°C 15% 氨水溶液中, 在温度为 0°C — -5°C 下的搅拌均匀至完全溶解, 得到溶解液;
- ④在步骤③的溶解液中缓慢加入 476 公斤乙醇, 在 0°C — -5°C 下搅拌 30 分钟;
- ⑤取 0.01 公斤 8- 羟基喹啉加入步骤④的含乙醇溶液中, 在 0°C — -5°C 下搅拌 10 分钟, 用 $0.45\ \mu\text{m}$ 的膜过滤, 滤液降温至 -5°C ;
- ⑥在步骤⑤的滤液中加入乙酸, 调 pH 值至 5.5-6.5, 在 -5°C 下搅拌 30 分钟, 离心, 将固体在 30°C — 35°C 下减压干燥 5 小时, 得到 D- 环丝氨酸精品 93.3 公斤, 收率为 93.3%, 纯度为 99.9%

实施例 2

本发明所述的一种 D- 环丝氨酸的精制方法步骤为:

- ①配制 13% 的氨水 171.6 公斤备用;
- ②将 13% 氨水溶液用冰盐水降温至 -5°C ;
- ③取 D- 环丝氨酸回收品或粗品 50 公斤缓慢加入到 0°C 13% 氨水溶液中, 在温度为 0°C — -5°C 下的搅拌均匀至完全溶解, 得到溶解液;
- ④在步骤③的溶解液中缓慢加入 275 公斤乙醇, 在 0°C — -5°C 下搅拌 30 分钟;
- ⑤取 0.005 公斤 8- 羟基喹啉加入步骤④的含乙醇溶液中, 在 0°C — -5°C 下搅拌 10 分钟, 用 $0.45\ \mu\text{m}$ 的膜过滤, 滤液降温至 -5°C ;
- ⑥在步骤⑤的滤液中加入甲酸, 调 pH 值至 5.5-6.5, 在 -5°C 下搅拌 30 分钟, 离心, 将固体在 30°C — 35°C 下减压干燥 5 小时, 得到 D- 环丝氨酸精品 46.6 公斤, 收率为 93.2%, 纯度为 99.8%。

[0015] 实施例 3

本发明所述的一种 D- 环丝氨酸的精制方法步骤为:

- ①配制 17% 的氨水 524.8 公斤备用;
- ②将 17% 氨水溶液用冰盐水降温至 -5°C ;
- ③取 D- 环丝氨酸回收品或粗品 200 公斤缓慢加入到 -5°C 的 17% 氨水溶液中, 在温度为 0°C — -5°C 下的搅拌均匀至完全溶解, 得到溶解液;
- ④在步骤③的溶解液中缓慢加入 840 公斤甲醇, 在 0°C — -5°C 下搅拌 30 分钟;
- ⑤取 0.02 公斤 8- 羟基喹啉加入步骤④的含甲醇溶液中, 在 0°C — -5°C 下搅拌 10 分钟, 用 $0.45\ \mu\text{m}$ 的膜过滤, 滤液降温至 -5°C ;
- ⑥在步骤⑤的滤液中加入氢溴酸, 调 pH 值至 5.5-6.5, 在 -5°C 下搅拌 30 分钟, 离心, 将固体在 30°C — 35°C 下减压干燥 5 小时, 得到 D- 环丝氨酸精品 185.4 公斤, 收率为 92.7% 纯度为 99.9%。