



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109678778 A

(43)申请公布日 2019.04.26

(21)申请号 201811618531.1

(22)申请日 2018.12.28

(71)申请人 苏州昊帆生物股份有限公司
地址 215219 江苏省苏州市高新区鸿禧路
32号12栋

(72)发明人 吕敏杰 王桂春 柳敏

(74)专利代理机构 苏州国卓知识产权代理有限
公司 32331

代理人 明志会

(51)Int.Cl.

C07D 207/448(2006.01)

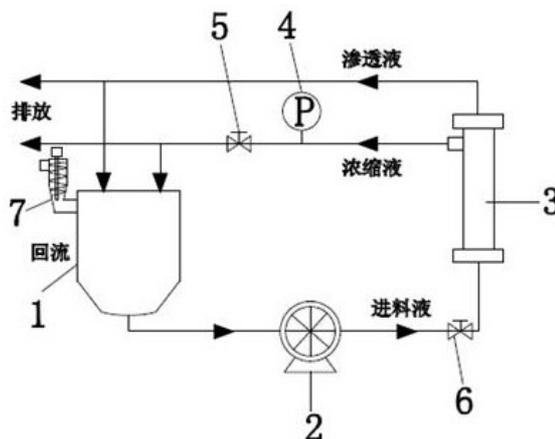
权利要求书1页 说明书3页 附图1页

(54)发明名称

一种异双功能蛋白质交联剂的提纯膜分离工艺

(57)摘要

本发明涉及提纯分离技术领域,尤其是一种异双功能蛋白质交联剂的提纯膜分离工艺,包括以下步骤:步骤一、配料:按照重量百分比包括主料:马来酰亚胺基氨基酸40-50%、二氯甲烷27-43%,氯化亚砷5-10%,对硝基苯酚5-10%,碳酸钠4-12%,步骤二、制备:按照上述比例将马来酰亚胺基氨基酸与二氯甲烷和氯化亚砷加入反应釜内搅拌混合2-3h,步骤三、合成反应;步骤四、提纯,本发明制备的异双功能蛋白质交联剂合成路线收率较高,不涉及昂贵试剂的使用,成本低,易于工业化生产,采用了纳米膜分离技术,滤除了小分子和无机盐等杂质,提高了异双功能蛋白质交联剂的品质,产品纯度从95%提高到99%以上。



1. 一种异双功能蛋白质交联剂的提纯膜分离工艺,其特征在于,包括以下步骤:

步骤一、配料:按照重量百分比包括主料:马来酰亚胺基烷基酸40-50%、二氯甲烷27-43%,氯化亚砷5-10%,对硝基苯酚5-10%,碳酸钠4-12%;

步骤二、制备:按照上述比例将马来酰亚胺基烷基酸与二氯甲烷和氯化亚砷加入反应釜内搅拌混合2-3h,然后将反应釜升温至25℃-30℃进行反应3-8h;

步骤三、合成反应:按照上述比例将对硝基苯酚加入反应釜内与步骤一得到的溶剂均匀的混合,之后向反应釜内加入碳酸钠进行缩合反应3-8h得到异双功能蛋白质交联剂;

步骤四、提纯:

S1、将步骤三得到的溶剂加入平衡缸(1)内储存;

S2、将平衡缸(1)内的溶剂通过供料泵(2)的加压以一定的流速通过管道输送到膜组件(3)内进行膜分离;

S3、小于膜截留分子量的物质透过膜组件(3)形成渗透液被排出,大于膜截留分子量的物质则被膜组件(3)截留后的浓缩液经压力表(4)和调节阀(5)流回平衡缸(1)。

2. 根据权利要求1所述的一种异双功能蛋白质交联剂的提纯膜分离工艺,其特征在于:步骤三中,所述合成反应完成后还包括:浓缩除去过量的氯化亚砷。

3. 根据权利要求1所述的一种异双功能蛋白质交联剂的提纯膜分离工艺,其特征在于:步骤四中,所述供料泵(2)与膜组件(3)之间的管道螺接流量计(6)。

4. 根据权利要求1所述的一种异双功能蛋白质交联剂的提纯膜分离工艺,其特征在于:所述平衡缸(1)的左侧顶端焊接有螺旋输料斗(7)。

一种异双功能蛋白质交联剂的提纯膜分离工艺

技术领域

[0001] 本发明涉及提纯分离技术领域,尤其涉及一种异双功能蛋白质交联剂的提纯膜分离工艺。

背景技术

[0002] 蛋白质交联剂是一类小分子化合物,具有2个或者更多的针对特殊基团(-NH₂、-COOH、-HS等)的反应性末端,可以和2个或者更多的分子分别偶联,从而使这些分子结合在一起,70年代时人们普遍使用戊二醛作为蛋白质交联剂连接抗体和指示剂(如酶类),但其缺点是由于交联基团是随机的,容易形成杂乱的多聚体,80年代,更具选择特异性的交联剂,例如NHS(针对-COOH)和马来酰亚胺(针对-HS)在生命科学研究中得到了更为广泛的应用,巧妙地运用交联剂可以在蛋白质相互作用研究,免疫学,癌症治疗等领域取得意想之外的收获,目前在生命科学研究中,特别是抗体偶联药物的合成中应用广泛;

传统的异双功能蛋白质交联剂有机反应后处理主要是依赖蒸馏、重结晶等方法,在少量反应时效果较好,但产业化时就存在操作复杂、提纯度不高、损失较大等缺点,所以用于合成抗体偶联药物后的药效大打折扣。

发明内容

[0003] 本发明的目的在于提供一种异双功能蛋白质交联剂的提纯膜分离工艺,以解决上述背景技术中提出的技术问题,本发明采用了纳米膜分离技术,滤除了小分子和无机盐等杂质,提高了异双功能蛋白质交联剂的品质。

[0004] 为了实现上述目的,本发明采用了如下技术方案:

设计一种异双功能蛋白质交联剂的提纯膜分离工艺,包括以下步骤;

步骤一、配料:按照重量百分比包括主料:马来酰亚胺基烷基酸40-50%、二氯甲烷27-43%,氯化亚砷5-10%,对硝基苯酚5-10%,碳酸钠4-12%。

[0005] 步骤二、制备:按照上述比例将马来酰亚胺基烷基酸与二氯甲烷和氯化亚砷加入反应釜内搅拌混合2-3h,然后将反应釜升温至25℃-30℃进行反应3-8h;

步骤三、合成反应:按照上述比例将对硝基苯酚加入反应釜内与步骤一得到的溶剂均匀的混合,之后向反应釜内加入碳酸钠进行缩合反应3-8h得到异双功能蛋白质交联剂;

步骤四、提纯:

S1、将步骤三得到的溶剂加入平衡缸内储存;

S2、将平衡缸内的溶剂通过供料泵的加压以一定的流速通过管道输送到膜组件内进行膜分离;

S3、小于膜截留分子量的物质透过膜组件形成渗透液被排出,大于膜截留分子量的物质则被膜组件截留后的浓缩液经压力表和调节阀流回平衡缸。

[0006] 优选的,步骤三中,所述合成反应完成后还包括:浓缩除去过量的氯化亚砷。

[0007] 优选的,步骤四中,所述供料泵与膜组件之间的管道螺接流量计。

[0008] 优选的,所述平衡缸的左侧顶端焊接有螺旋输料斗。

[0009] 本发明提出的一种异双功能蛋白质交联剂的提纯膜分离工艺,有益效果在于:

1、本发明制备的异双功能蛋白质交联剂合成路线收率较高,不涉及昂贵试剂的使用,成本低,易于工业化生产;

2、本发明采用了纳米膜分离技术,滤除了小分子和无机盐等杂质,提高了异双功能蛋白质交联剂的品质,产品纯度从95%提高到99%以上;

3、本发明提纯的产品质量的提升推动了其在生物医药方面的应用,可以提高适用范围,满足了生物医药方面的需求。

附图说明

[0010] 图1为本发明提纯的流程结构图。

具体实施方式

[0011] 下面将结合本发明实施例中的附图,对本发明实施例中的技术方案进行清楚、完整地描述,显然,所描述的实施例仅仅是本发明一部分实施例,而不是全部的实施例。基于本发明中的实施例,本领域普通技术人员在没有做出创造性劳动前提下所获得的所有其他实施例,都属于本发明保护的范围。

[0012] 实施例1,参照图1,一种异双功能蛋白质交联剂的提纯膜分离工艺,包括以下步骤:

步骤一、配料:按照重量百分比包括主料:马来酰亚胺基烷基酸45%、二氯甲烷35%,氯化亚砷8%,对硝基苯酚5%,碳酸钠7%。

[0013] 步骤二、制备:按照上述比例将马来酰亚胺基烷基酸与二氯甲烷和氯化亚砷加入反应釜内搅拌混合2h,然后将反应釜升温至25℃-30℃进行反应5h;

步骤三、合成反应:按照上述比例将对硝基苯酚加入反应釜内与步骤一得到的溶剂均匀的混合,之后向反应釜内加入碳酸钠进行缩合反应6h得到异双功能蛋白质交联剂,合成反应完成后还包括:浓缩除去过量的氯化亚砷;

步骤四、提纯:

S1、将步骤三得到的溶剂加入平衡缸1内储存,平衡缸1的左侧顶端焊接有螺旋输料斗7;

S2、将平衡缸1内的溶剂通过供料泵2的加压以一定的流速通过管道输送到膜组件3内进行膜分离,供料泵2与膜组件3之间的管道螺接流量计6;

S3、小于膜截留分子量的物质透过膜组件3形成渗透液被排出,大于膜截留分子量的物质则被膜组件3截留后的浓缩液经压力表4和调节阀5流回平衡缸1。

[0014] 实施例2,参照图1,一种异双功能蛋白质交联剂的提纯膜分离工艺,包括以下步骤:

步骤一、配料:按照重量百分比包括主料:马来酰亚胺基烷基酸50%、二氯甲烷35%,氯化亚砷5%,对硝基苯酚5%,碳酸钠5%。

[0015] 步骤二、制备:按照上述比例将马来酰亚胺基烷基酸与二氯甲烷和氯化亚砷加入反应釜内搅拌混合3h,然后将反应釜升温至25℃-30℃进行反应7h;

步骤三、合成反应：按照上述比例将对硝基苯酚加入反应釜内与步骤一得到的溶剂均匀的混合，之后向反应釜内加入碳酸钠进行缩合反应5h得到异双功能蛋白质交联剂，合成反应完成后还包括：浓缩除去过量的氯化亚砷；

步骤四、提纯：

S1、将步骤三得到的溶剂加入平衡缸1内储存，平衡缸1的左侧顶端焊接有螺旋输料斗7；

S2、将平衡缸1内的溶剂通过供料泵2的加压以一定的流速通过管道输送到膜组件3内进行膜分离，供料泵2与膜组件3之间的管道螺接流量计6；

S3、小于膜截留分子量的物质透过膜组件3形成渗透液被排出，大于膜截留分子量的物质则被膜组件3截留后的浓缩液经压力表4和调节阀5流回平衡缸1。

[0016] 以上所述，仅为本发明较佳的具体实施方式，但本发明的保护范围并不局限于此，任何熟悉本技术领域的技术人员在本发明揭露的技术范围内，根据本发明的技术方案及其发明构思加以等同替换或改变，都应涵盖在本发明的保护范围之内。

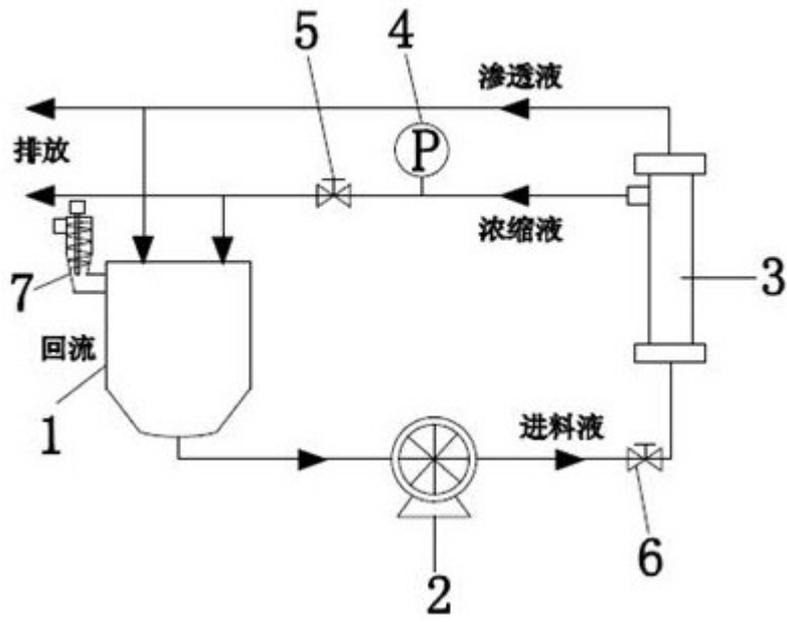


图1