



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103130829 B

(45) 授权公告日 2015.06.10

(21) 申请号 201310057599.8

(22) 申请日 2013.02.25

(73) 专利权人 上海艾韦特医药科技有限公司  
地址 200122 上海市浦东新区向城路 15 号  
5B

(72) 发明人 曹亮

(51) Int. Cl.

C07F 9/10(2006.01)

A61K 9/08(2006.01)

A61K 47/24(2006.01)

(56) 对比文件

US 2907777, 1959.10.06, 全文.

US 3026341, 1962.03.20, 全文.

姚静 主编. 氢化大豆卵磷脂. 《药用辅料应用指南》. 中国医药科技出版社, 2011, 第 264 页左栏.

宋兰. 氢化大豆卵磷脂 Pd/C 催化剂制备工艺优化. 《农业机械学报》. 2010, 第 41 卷 (第 7 期), 第 132-136.

宋兰 等. 大豆卵磷脂氢化催化剂的筛选. 《食品科学》. 2008, 第 29 卷 (第 12 期), 第 350-352 页.

鲁奇林 等. 氢化大豆卵磷脂的研制. 《锦州师范学院学报(自然科学版)》. 1997, (第 3 期),

第 25-30 页.

张智 等. 氢化大豆卵磷脂的研究. 《食品科学》. 2008, 第 29 卷 (第 10 期), 第 239-242 页.

章飞. 氢化大豆卵磷脂的制备及精制工艺研究. 《中国优秀硕士学位论文全文数据库 工程科技 I 辑》. 2007, (第 02 期), 第 B018-12 页.

龚磊. 非晶态合金催化剂用于油脂加氢反应的研究. 《万方学位论文》. 2008, (第 4 期), 正文第 1-35 页.

徐在魁 等. 超细 SiO<sub>2</sub> 负载非晶态 Ni-B 合金植物油加氢催化剂的研究. 《河南工业大学学报(自然科学版)》. 2009, 第 30 卷 (第 3 期), 第 44-47 页.

于殿宇 等. 超临界 CO<sub>2</sub> 状态下氢化大豆卵磷脂的研究. 《中国粮油学报》. 2008, 第 23 卷 (第 5 期), 第 50-53 页.

审查员 夏家栋

权利要求书1页 说明书4页

(54) 发明名称

可注射用氢化大豆卵磷脂的生产方法

(57) 摘要

本发明提供一种大豆卵磷脂氢化催化制备方法,其具体工艺如下:将大豆卵磷脂和一定量催化剂加入到反应釜中,加入溶剂,使其溶解。密封反应釜,通入氢气至一定的压力。在集热式恒温加热磁力搅拌器中恒温反应一定时间。反应结束后,将产物与催化剂分离,加入活性炭脱色,过滤,脱除溶剂,柱层析纯化得到氢化卵磷脂产品。本发明所述方法适合工艺化规模生产,制备得到的氢化卵磷脂产品可用于医用注射液。

1. 一种大豆卵磷脂氢化催化制备方法,其特征在于包括以下工艺:

将大豆卵磷脂和 0.1-10 重量%的非晶态 NiB/ 硅藻土 -Pd/ 硅藻土催化剂加入到不锈钢反应釜中,加入无水乙醇,使其溶解,密封反应釜,通入氢气至 1MPa,在集热式恒温加热磁力搅拌器中恒温反应 1-5 小时,反应温度为 70℃,反应结束后,将产物与催化剂分离,加入活性炭脱色,过滤,脱除溶剂,柱层析纯化得到氢化卵磷脂产品。

2. 根据权利要求 1 所述的制备方法,其中所述步骤中催化剂为非晶态 NiB/ 硅藻土 -Pd/ 硅藻土,用量为 0.5-5 重量%。

3. 根据权利要求 2 所述的制备方法,其中所述步骤中催化剂为非晶态 NiB/ 硅藻土 -Pd/ 硅藻土,用量为 1.5 重量%。

4. 根据权利要求 1 所述的制备方法,其中所述步骤中反应时间为 1.5 小时。

5. 根据权利要求 1 所述的制备方法,其中所述步骤中纯化用硅胶柱层析。

## 可注射用氢化大豆卵磷脂的生产方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种可注射用氢化大豆卵磷脂的生产方法,属于医药化工领域。

### 背景技术

[0002] 氢化卵磷脂是以大豆卵磷脂为原料,提取高纯度卵磷脂,再经过催化加氢工艺研制而成。该产品呈淡黄色或乳白色粉状。由于使用催化和加氢工艺,使大豆磷脂分子结构中不饱和脂肪酸的不饱和链消失,从而大大地提高卵磷脂的化学稳定性、分散性、乳化性。具有脱色、脱臭作用,更有利于贮存保管,提高在医药、高级化妆品、轻工业中的作用。特别是适用做静脉注射脂肪乳化剂和营养剂。它做血脂乳化剂,防止动脉硬化,且具有易消化、易吸收、几乎不在内脏中残存的优点。

[0003] 1959年,美国专利US2907777指出氯化溶剂(比如二氯甲烷、氯苯和氯仿)的存在可以抑制或者阻止加氢催化剂的失活,允许卵磷脂的加氢在常温常压下进行。要求磷脂组成占整个溶液的50%(wt),氯化溶剂至少要占总溶剂的10%(v)。20g碘值为88的玉米油卵磷脂溶解在200ml二氯甲烷中,反应氢气压力22-2p. s. i,用0.6g10%的Pd/C反应20分钟,过滤除去催化剂,除去溶剂,得到碘值31.7的固体。1962年,有美国专利US302634先将Pd/c催化剂氢化预处理形成氢化物(2PdH)后,进行大豆或玉米卵磷脂加氢,用0.1%上述催化剂,温度25-70℃,压力5-100lb/sqin,溶剂H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>和C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>,得到的氢化卵磷脂没有了原本的特征绿色,变得无色无味。

[0004] Sokol'skii, D. v等人(Hydrogenation of soybean oil lecithin on Palladium catalyst. Izvestiya Akademii NaukKa Zakhskoi SSR, Seriya Khimicheskaya, 1966, 16(3):64-69.)用Pd-BaSO<sub>4</sub>催化剂,混合溶剂MeOH-EtOH,温度30℃,发现氢化过程有很高的初始速率,接着由于反应产品使催化剂中毒,导致速率下降。高初始速率期间,卵磷脂中的亚油酸减少,减速时,油酸产生。

[0005] Melamud, N. L等人在US3026341中用固相催化剂(Ni/硅藻土、Ni/氧化铬或2%Pb/C)进行卵磷脂的催化加氢,结果发现它比悬浮式催化剂更稳定,适用于连续过程,催化剂能持续使用10-15天。

[0006] Reszka, Regina等人(Method for Preparing hydrogenated soybean lecithin [J]. Pharmazie, 1989, 44(7):503.)将粗制卵磷脂用丙酮精制后,用PtO<sub>2</sub>作催化剂,EtOH为溶剂,得到的产品用柱色谱(Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)纯化。

[0007] 日本专利JP0403629报道使用混合溶剂正庚烷和C1-4的低级醇,Pt作为催化剂进行卵磷脂催化加氢。温度80℃,压力20kg/cm<sup>3</sup>,得到90%氢化卵磷脂,碘值4.3。

[0008] 黄国文等人(大豆粉末磷脂的氢化[J],中国油脂,2003,28(2):51-54。)采用Pd/C催化剂,以二氯甲烷与无水乙醇为溶剂,进行了大豆粉末磷脂的催化加氢并讨论了影响氢化的主要因素,并得出较优氢化工艺条件: Pd/C催化剂5%,反应温度5℃,氢化压力为0.6MPa,溶剂为二氯甲烷与无水乙醇(V/V, 3:1),其用量为磷脂的6倍,搅拌速度为300r/min,反应时间3h,磷脂碘值为45。

[0009] 章飞在“氢化大豆卵磷脂的制备及精制工艺研究”(中国优秀硕士学位论文全文数据库,2007-07-10)中公开了一种大豆卵磷脂加氢催化工艺,其催化实验方案确定以纯度为70.5%的大豆卵磷脂(SPC)为原料(碘值85)进行催化加氢反应,通过考察溶剂、温度、压力、催化剂和反应时间等参数对卵磷脂氢化的影响,确定氢化反应条件为:原料10g,催化剂5%的Pd/c(含水量为63.25%),用量为原料质量的5%,溶剂采用二氯甲烷:乙醇混合溶剂件(v:v=3:1)用量为160ml,反应温度50±2℃,反应压力为0.5MPa,反应时间3.5h,得到碘值在10以下,PC纯度约65%的氢化大豆卵磷脂(HSPC)。

[0010] 目前制备的大豆卵磷脂的氢化催化剂一般为Pd/C催化剂,采用气相还原法制备的Pd/C催化剂需要经过高温还原,这样容易造成金属颗粒烧结现象;采用液相还原法制备的Pd/C催化剂粒径为10nm左右,粒径较大导致得到的催化剂的催化性能较差。上述现有技术具有催化剂活性不高,反应条件高温、高压,氢化程度不够,铬污染,纯度低等缺点。

### 发明内容

[0011] 为解决这些问题,本发明首次公开了高纯大豆卵磷脂在非晶态NiB/硅藻土-Pd/硅藻土催化条件下,催化加氢,较高的吸氢速度和较短的时间反应,能实现高转化率、高选择性本发明公开的新方法条件温和,节约环保,氢化彻底,易于操控,适合工业化大生产。

[0012] 本发明的目的是为了解决现有制备大豆卵磷脂的氢化催化剂的方法催化剂活性不高,反应条件高温、高压,氢化程度不够的问题,提供了一种大豆卵磷脂氢化催化剂的制备方法。

[0013] 本发明提供一种大豆卵磷脂氢化催化制备方法,其具体工艺如下:将大豆卵磷脂和一定量催化剂加入到反应釜中,加入溶剂,使其溶解。密封反应釜,通入氢气至一定的压力。在集热式恒温加热磁力搅拌器中恒温反应一定时间。反应结束后,将产物与催化剂分离,加入活性炭脱色,过滤,脱除溶剂,柱层析纯化得到氢化卵磷脂产品。

[0014] 具体地,本发明大豆卵磷脂氢化催化剂的制备方法如下:将大豆卵磷脂和0.1-10重量%的非晶态NiB/硅藻土-Pd/硅藻土催化剂加入到不锈钢反应釜中,加入溶剂,使其溶解。密封反应釜,通入氢气至0.05-20MPa。在集热式恒温加热磁力搅拌器中恒温反应1-10小时,反应温度为25-200℃。反应结束后,将产物与催化剂分离,加入活性炭脱色,过滤,脱除溶剂,柱层析纯化得到氢化卵磷脂产品。

[0015] 进一步,本发明所述步骤中催化剂为非晶态NiB/硅藻土-Pd/硅藻土,用量为0.5-5重量%。

[0016] 进一步,本发明所述步骤中溶剂选自乙醇、甲醇、丙醇、二氯甲烷、或它们的混合溶剂。

[0017] 进一步,本发明所述步骤中氢气压力为0.1-10MPa。

[0018] 进一步,本发明所述步骤中反应时间为1-5小时。

[0019] 进一步,本发明所述步骤中反应温度为25-100℃。

[0020] 进一步,本发明所述步骤中纯化用硅胶柱层析。

[0021] 更进一步,本发明所述步骤中化剂非晶态NiB/硅藻土-Pd/硅藻土,用量为1.5%。

[0022] 更进一步,本发明所述步骤中溶剂为乙醇。

[0023] 更进一步,本发明所述步骤中氢气压力为1MPa。

[0024] 更进一步,本发明所述步骤中反应时间为 1.5 小时。

[0025] 更进一步,本发明所述步骤中反应温度为 70℃。

[0026] 更进一步,本发明所述步骤中纯化所用洗脱剂为异丙醇-二氯甲烷-正己烷,比例为 1 : 1 : 1(体积比)。

[0027] 本发明中大豆卵磷脂氢化催化制备方法所得到的氢化卵磷脂用于制备医用注射液上的用途。

[0028] 与现有技术相比,本发明具有如下优点:

[0029] 1、现有技术中大豆卵磷脂的氢化催化剂一般为 Pd/C 催化剂,本发明采用非晶态 NiB/ 硅藻土 -Pd/ 硅藻土催化条件下催化加氢, NiB/ 硅藻土和 Pd/ 硅藻土载体各组分之间产生协同作用,表现出较好的催化活性、较好的选择性和较好的稳定性,较高的吸氢速度和较短的时间反应。本发明用于大豆卵磷脂催化加氢制得氢化大豆卵磷脂的催化剂非常适合应用于大豆卵磷脂催化加氢制备氢化大豆卵磷脂的反应中,具有广阔的应用前景。

[0030] 2、本发明降低现有技术中 Pd/C 催化剂价格贵,反应条件苛刻的缺点,本发明催化加氢反应条件温和可控,易于工业化推广利用。

[0031] 3、本发明用于脂肪酸甲酯催化加氢制脂肪醇的催化剂的制备方法,制备工艺简单、可控性好、可操作性强,易于工业化生产,具有较好的经济效益。

[0032] 4、本发明中大豆卵磷脂氢化催化制备方法所得到的产品质量稳定,经过除菌及真空干燥,可以满足符合注射用的标准。

[0033] 5、本发明中大豆卵磷脂氢化催化制备方法克服了现有技术中普遍存在的催化剂活性不高,反应条件高温、高压,氢化程度不够,铬污染,纯度低等缺点。

### 具体实施方式

[0034] 下面结合具体实例对本发明进行进一步描述,但本发明的保护范围并不限于此:

[0035] 实施例 1:

[0036] 大豆卵磷脂氢化

[0037] 称取 200g 大豆卵磷脂加入不锈钢反应釜中,加 2 升无水乙醇溶解,加入催化剂非晶态 NiB/ 硅藻土 -Pd/ 硅藻土 3g,密封反应釜,通入氢气至 1MPa。在集热式恒温加热磁力搅拌器中 70℃ 反应 1.5 小时。

[0038] 氢化大豆卵磷脂纯化

[0039] 上述反应结束后,将产物与催化剂分离,加入活性炭脱色,过滤,脱除溶剂。硅胶柱层析,洗脱剂为异丙醇-二氯甲烷-正己烷,比例为 1 : 1 : 1(体积比)。脱出溶剂,干燥可得可注射用氢化大豆卵磷脂 190g, HPLC 纯度 :96.9% ;碘值 :16。

[0040] 实施例 2:

[0041] 大豆卵磷脂氢化

[0042] 称取 200g 大豆卵磷脂加入不锈钢反应釜中,加 2 升无水乙醇溶解,加入催化剂非晶态 NiB/ 硅藻土 -Pd/ 硅藻土 5g,密封反应釜,通入氢气至 2MPa。在集热式恒温加热磁力搅拌器中 70℃ 反应 5 小时。

[0043] 氢化大豆卵磷脂纯化

[0044] 上述反应结束后,将产物与催化剂分离,加入活性炭脱色,过滤,脱除溶剂。硅胶柱层析,洗脱剂为异丙醇-二氯甲烷-正己烷,比例为1:1:1(体积比)。脱出溶剂,干燥可得可注射用氢化大豆卵磷脂188g, HPLC纯度:96.2%;碘值:15.5。

[0045] 实施例3:

[0046] 大豆卵磷脂氢化

[0047] 称取200g大豆卵磷脂加入不锈钢反应釜中,加2升无水乙醇溶解,加入催化剂非晶态NiB/硅藻土-Pd/硅藻土1g,密封反应釜,通入氢气至0.5MPa。在集热式恒温加热磁力搅拌器中70℃反应2小时。

[0048] 氢化大豆卵磷脂纯化

[0049] 上述反应结束后,将产物与催化剂分离,加入活性炭脱色,过滤,脱除溶剂。硅胶柱层析,洗脱剂为异丙醇-二氯甲烷-正己烷,比例为1:1:1(体积比)。脱出溶剂,干燥可得可注射用氢化大豆卵磷脂185g, HPLC纯度:95.8%;碘值:15。

[0050] 实施例4:

[0051] 非晶态NiB/硅藻土-Pd/硅藻土催化剂制备

[0052] 向烧杯中加入150g的硅藻土(40~60目)和15g的NiCl<sub>2</sub>水溶液,浸渍过夜,在473K下烘干后将烧杯置于冷水浴中,在搅拌下逐滴加入KBH<sub>4</sub>水溶液(1mol/L),使负载于硅藻土上的Ni<sup>2+</sup>还原。加入12g Pd,充分附在于硅藻土上,得到的NiB/硅藻土-Pd/硅藻土样品依次用蒸馏水和无水乙醇(EtOH)反复洗涤,最后保存在EtOH中备用。

[0053] 实施例5:

[0054] 纯度分析, HPLC:

[0055] 色谱柱:Spherisorb s5w(5 μm Silica)F4.6mmx250mm,美国Waters公司;流动相:正己烷:异丙醇:水=1:4:1(V/V/V);柱温:35℃;检测器RI检测器,检测器温度:35℃;流速:0.8ml/min。

[0056] 实施例6:

[0057] 碘值测定:

[0058] 采用碘汞溶液-氯化碘乙醇溶液法测定产品的碘值。

[0059] 实施例7:

[0060] 氢化大豆磷脂注射液的制备实例:

[0061] 以制备50000ml氢化大豆磷脂注射液为例,将246g氢化大豆磷脂、426g去氢胆酸钠及3/5注射用水(30000ml),在氮气流下搅拌直至成均匀的半透明胶体状分散体系。加入2.5g活性炭吸附20分钟,在氮气流下用3号垂熔滤器粗滤。然后加入42g苯甲醇和余下的注射用水,循环匀化数次,补加水至足量,循环匀化均匀。用0.45微米的微孔滤膜滤过合格后(取样检测),灌装于5ml安剖瓶中,充氮气,熔封,121℃,15分钟灭菌。