

分子蒸馏技术提纯帕罗西汀碱

应安国, 许松林, 王淑华

(天津大学 精馏技术国家工程研究中心, 天津 300072)

摘要:应用刮膜式分子蒸馏装置对帕罗西汀的提纯进行了研究。考察了多种分离工艺参数对帕罗西汀质量分数、纯度和馏出率的影响。得到了分子蒸馏技术提纯帕罗西汀的最适宜工艺条件: 进料速度 60 mL/h, 进料温度 80 °C, 蒸发温度 163 °C, 蒸发压力 0.1 Pa。通过对该生产过程技术经济的初步分析, 以年产 1000 kg 帕罗西汀计算, 可产生利润约 7000 万元。

关键词:分子蒸馏; 短程蒸馏; 帕罗西汀; 帕罗西汀碱

中图分类号: TQ 028.3

文献标识码: A

文章编号: 1005-9954(2005)06-0059-04

Purification of paroxetine base by molecular distillation technology

YING An-guo, XU Song-lin, WANG Shu-hua

(National Engineering Research Center for Distillation Technology, Tianjin University, Tianjin 300072, China)

Abstract: The technology of refining paroxetine base by molecular distillation was studied. This process has high separation capacity and is more efficient than other traditional separation methods. The effects of operating parameters on product purification and distillation rate were obtained, the optimum operation parameters include: feed flow rate 60 mL/h, feed temperature 80 °C, distillation temperature 163 °C, operation pressure 0.1 Pa and rotor rate 130 r/min. The economical analysis of the whole process showed that there is a huge profit for the purification of paroxetine base by molecular distillation.

Key words: molecular distillation; short path distillation; paroxetine; paroxetine base

帕罗西汀(Paroxetine)的有效成分是帕罗西汀碱(Paroxetine base),它在医药上应用十分广泛,主要用于抗抑郁症方面^[1]。但其生产过程存在分离提纯难度大的特点。分子蒸馏是一种特殊的蒸馏技术,它是在高真空度条件下进行的非平衡连续蒸馏过程。分离过程中,混合物可以在远低于常压沸点的温度下挥发,分离度比常规蒸馏有显著的提高,同时可以解决常规蒸馏技术不能解决的物料受热分解等问题^[2-8]。本文研究了采用刮膜式分子蒸馏装置对帕罗西汀分离提纯的工艺条件,并对工业生产过程的技术经济进行了分析。

可以达到 0.1 Pa, 操作温度 30—320 °C。

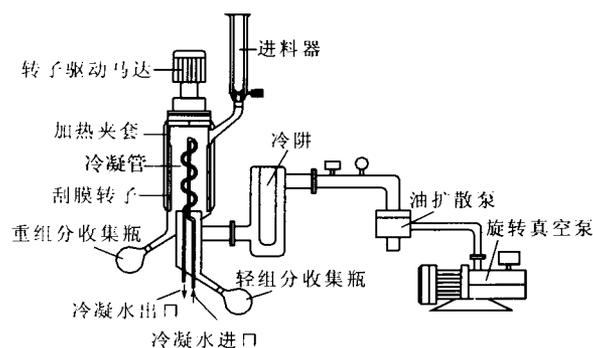


图1 分子蒸馏装置

Fig. 1 Schematic diagram of molecular distillation

1 实验

1.1 装置及流程

实验所用分离装置如图1所示。操作系统绝压

1.2 分离方法

将质量分数为 69.3% 的帕罗西汀碱原料从

基金项目:国家自然科学基金资助项目(20176037)

作者简介:应安国(1978—),男,硕士研究生,研究方向为药物分离与提纯,E-mail:yinganguo@163.com;许松林,联系人,电话:(022) 27404701,研究方向为传质与分离,E-mail:slxu@tju.edu.cn.

进料器经计量后进入分子蒸馏装置内,在刮膜器的作用下,均匀地分布于蒸发器表面,蒸发表面温度由导热油精确控制。在高真空条件下,轻组分以气体状态径直飞向中间冷凝器并凝结成液体,进入轻组分收集器;重组分沿筒体内壁进入重组分收集器。为了防止挥发性组分进入真空泵,须在蒸发器和真空泵之间设置冷阱,其中放置液氮作为深冷剂。

1.3 分析方法

由于原料生产过程含有无机盐催化剂等难挥发性杂质,所以质量分数和纯度分别采用化学滴定法和 HPLC 测定。质量分数为帕罗西汀碱在原料中的质量分数;纯度为帕罗西汀碱占帕罗西汀同系物中的质量分数。

1.3.1 质量分数测定

采用非水测定。称取样品约 0.25 g,精密称定,于 100 mL 锥形瓶中,加 30 mL 冰醋酸溶解,加 2 滴 α -萘酚苯甲醇指示液,用 0.1 mol/L 的 HClO_4 滴定至绿色。结果从空白试验校正,每 1 mL 0.1 mol/L 的 HClO_4 滴定液相当于 32.93 mg 的帕罗西汀碱。

1.3.2 纯度测定

采用高效液相色谱 (HPLC) 测定。柱子: Shimpack CLC-ODS 150×6.0 mm $5 \mu\text{m}$ 流速: 1.0 mL/min; 柱温: 25°C ; 波长: 240 nm; 流动相: $V(5 \text{ mL 三氟乙酸溶于 } 1000 \text{ mL 水中, 用三乙胺调 pH 至 } 2.5\text{—}3.0): V(\text{甲醇}) = 40: 60$; 进样量: $20 \mu\text{L}$ 。

2 结果与讨论

2.1 进料速度与进料温度的影响

进料速率主要影响物料在蒸发器壁面上的停留时间。图 2、图 3 和图 4 分别是操作压力为 0.1 Pa 下不同操作温度 150, 163, 170°C 时,不同进料速率对帕罗西汀碱质量分数、纯度和馏出率的影响,从图 2 和图 3 可以看出,它的最佳进料速率是 60 mL/h。由于进料速率减少,停留时间变长,原料中沸点比帕罗西汀碱高的组分被蒸出来,导致产品质量分数、纯度下降;相反,由于进料速率增加,停留时间过短,帕罗西汀碱来不及蒸发,导致产品的质量分数、纯度下降。从图 4 可以看出,随着进料速率的增加,产品的馏出率下降。

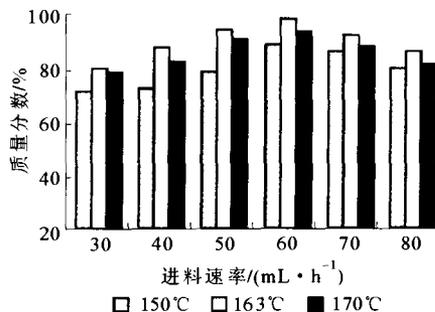


图 2 进料速率对质量分数的影响

Fig. 2 Effects of feed rate on the mass fraction of paroxetine base

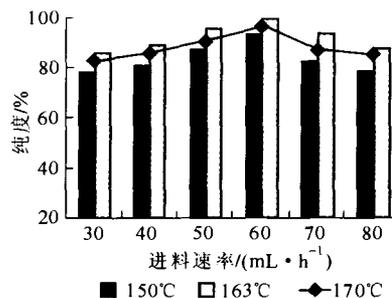


图 3 进料速率对纯度的影响

Fig. 3 Effects of feed rate on the purity of paroxetine base

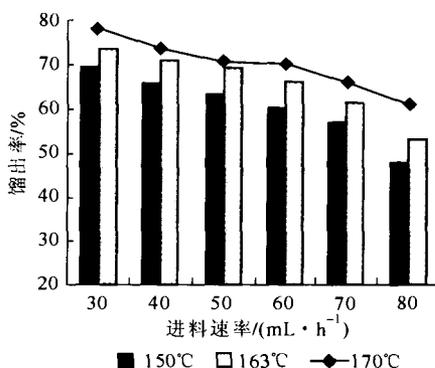


图 4 进料速率对馏出率的影响

Fig. 4 Effects of feed rate on the distillation rate of paroxetine base

进料温度也是影响分子蒸馏效果的一个重要因素。图 5 是在操作压力 0.1 Pa, 蒸发温度 163°C , 进料速率 60 mL/h 时不同进料温度对产品中帕罗西汀碱质量分数、纯度和馏出率的影响。当进料温度较低时 (小于 80°C), 原料的粘度较大, 在蒸馏器中用于预热原料的蒸发面积增加。随着进料温度的升高, 用于预热原料的蒸发面积减少, 有效蒸发面积增大, 轻组分被切除的比较充分, 产品中帕罗西汀碱的质量分数、纯度与馏出率都有增加。但进料温度大于 80°C 以后, 产品的质量分数、纯度和馏出率变化趋势减少; 因此, 适宜的进料温度为 $80\text{—}100^\circ\text{C}$ 。

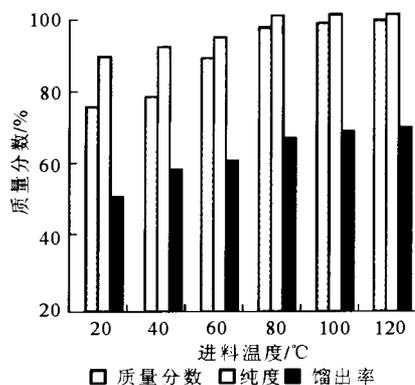


图5 进料温度对质量分数的影响

Fig. 5 Effects of feed temperature on the mass fraction of paroxetine base

2.2 刮膜转子速率的影响

刮膜器转子的搅拌速率对产品帕罗西汀碱的影响如图6所示。在刮膜器转速较低时,随着转速的增加,帕罗西汀碱的质量分数、纯度、馏出率都有所增加,这说明原料在蒸发表面随着刮膜转子搅拌速率的提高形成均匀的液膜,有利于传热和传质,蒸发效率明显提高。当转子转速达到130 r/min后,转速对质量分数的影响明显减小。当转子速率达到160 r/min时,有一部分液体直接被刮膜器甩到冷凝器上的,而不是从蒸发面蒸发出来后在冷凝面上冷凝的。所以,适宜转速为130 r/min。

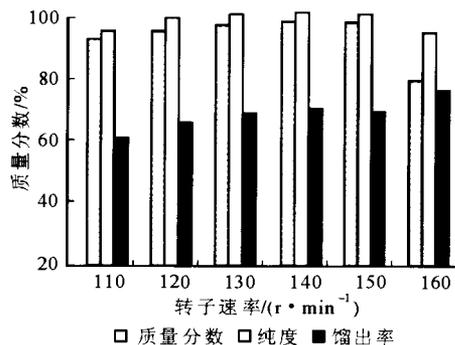


图6 刮膜转子速率的影响

Fig. 6 Effects of wiper speed on the mass fraction of paroxetine base

2.3 蒸发温度及操作压力的影响

图7、图8和图9是在进料速率60 mL/h,进料温度80 °C,搅拌速率130 r/min,蒸发压力分别为0.1 Pa,0.5 Pa,1.0 Pa,原料经过一级分子蒸馏的条件下,蒸发温度对帕罗西汀碱的质量分数、纯度和馏出率的影响。如图所示,随着蒸发温度的升高,产品的质量分数和纯度先是增加,达到163 °C后,纯度和质量分数最大。随着温度的进一步升高,产品的质量分数与纯度有所下降,这是因为产

品帕罗西汀碱是原料中的较轻组分,在较低温度时,随着蒸发温度的升高,被蒸出的帕罗西汀碱增多,所以产品的质量分数和纯度增加;当温度继续升高时,原料中比帕罗西汀碱重的组分被蒸出来,导致产品的质量分数和纯度下降;随着温度的升高,产品的馏出率增加,这是因为蒸发温度越高,原料中被蒸出来的组分量越多,馏出率越高。图10表明,对于高沸点物质来说,操作压力越低,分离效率越高。因此,最佳操作压力为系统的极限压力0.1 Pa。

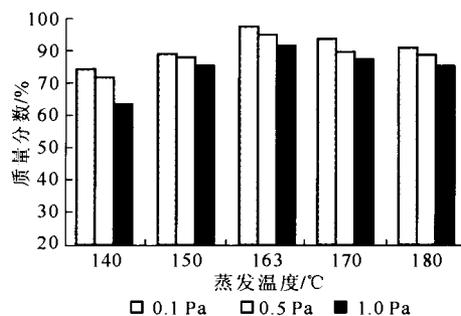


图7 蒸发温度对质量分数的影响

Fig. 7 Effects of distillation temperature on the mass fraction of paroxetine base

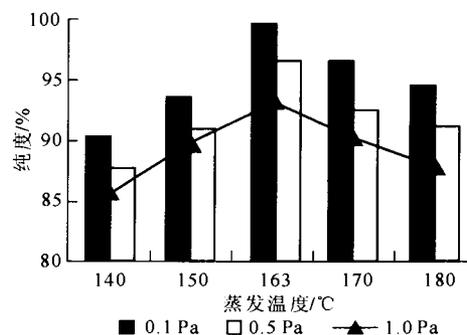


图8 蒸发温度对纯度的影响

Fig. 8 Effects of distillation temperature on the purity of paroxetine base

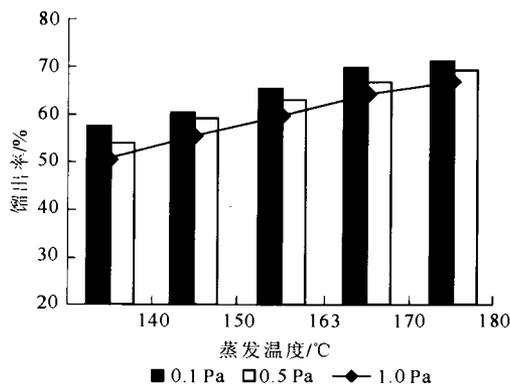


图9 蒸发温度对馏出率的影响

Fig. 9 Effects of distillation temperature on the distillation rate of paroxetine base

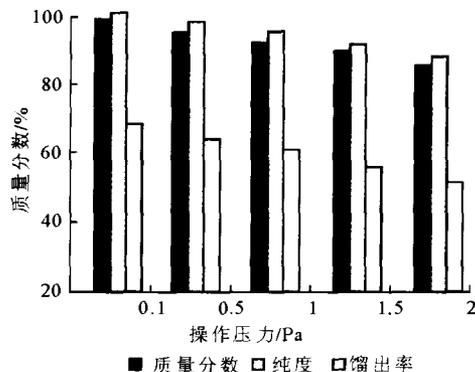


图 10 蒸发压力对质量分数的影响

Fig. 10 Effects of distillation pressure on the mass fraction of paroxetine base

2.4 分离级数的影响

由于实验所用分子蒸馏装置只有一个理论分离级,因此要达到一定产品质量分数要求时,需要采用多级分离操作。表 1 是不同分离级对产品帕罗西汀碱质量分数、纯度和馏出率的影响。从表中可以看出随着分离级数的增加,帕罗西汀碱的质量分数、纯度逐步提高,但是总馏出率随着分离级数的增加逐渐减少。

表 1 帕罗西汀碱质量分数、纯度和馏出率随蒸馏级数的变化
Table 1 Variation of the mass fraction, purity, distillation rate of paroxetine base with distillation stages

名称	温度/°C	压力/Pa	质量分数/%	纯度/%	总馏出率/%
原料组成	/	/	69.30	79.23	100.00
一级分子蒸馏	163	0.1	97.26	99.58	66.10
二级分子蒸馏	161	0.1	97.89	99.71	59.30
三级分子蒸馏	158	0.1	98.79	99.83	52.67
四级分子蒸馏	155	0.1	99.31	99.92	50.84

3 经济分析

下面以年产 1000 kg 符合制药要求的高质量分数和高纯度的帕罗西汀(质量分数 $\geq 99.0\%$; 纯度 $\geq 99.5\%$) 装置为基准,对其进行技术经济分析,如表 2 所示。由此可以看出,应用分子蒸馏技术生产药用帕罗西汀产品具有明显的经济效益。

表 2 生产成本和主要财务评价指标

Table 2 Operating costs and evaluation of the finance index of the process

项目	费用/万元	备注
主体设备投资	265	包括反应和分离设备
辅助设备投资	40	包括管路、阀门等
生产原料成本	5000	
动力消耗	180	
人员工资	120	以员工总数 30 人计
产品销售收入	12000	产品售价 12 万元/公斤计
年销售利润	7000	

4 结论

应用刮膜式分子蒸馏设备对帕罗西汀碱原料进行分离提纯试验,适宜的分离条件:进料速率 60 mL/h,进料温度 80 °C,搅拌速率 130 r/min,蒸发温度 163 °C,蒸发压力 0.1 Pa。经过 4 级分离操作就可以将原料中的帕罗西汀碱由质量分数 69.3%、纯度 79.23%,分别提高到 99.31% 和 99.92%,总馏出率为 50.84%。根据技术经济初步分析,应用刮膜式分子蒸馏技术提纯帕罗西汀碱具有巨大的利润空间。

参考文献:

- [1] 陈乾安,杨海斌,顾自卫,等. 帕罗西汀治疗功能性消化不良 42 例临床观察[J]. 中国实用内科杂志,2003, 23(5):307—308.
- [2] Greenberg D B. Theoretical and experimental study of the centrifugal molecular still[J]. AICHE J, 1972, 18(2): 269—276.
- [3] Micov M, Lutisan J, Cvengros J. Balance equations for molecular distillation[J]. Separation Science and Technology, 1997, 32(18):3051—3066.
- [4] 李国兵,许松林,许春建,等. 分子蒸馏过程模型化研究进展[J]. 化学工程, 2002, 30(3):65—70.
- [5] 王军武,许松林,徐世民,等. 分子蒸馏技术的应用现状[J]. 化工进展, 2002, 21(7): 499—501.
- [6] Xu Songlin, Wang Junwu, Xu Shimin, et al. Purification of octacosanol by agitated short-path distillation[J]. Chinese Journal of Chemical Engineering, 2003, 11(4): 480—482.
- [7] 许松林,王军武,徐世民. 短程蒸馏技术提纯药物的研究[J]. 化工学报, 2003, 54(9): 1343—1344.
- [8] Erdweg K J. Molecular and short-path distillation[J]. Chem Ind, 1983, 2(5):342—345.