阿司匹林合成工艺及装置改进

师红亮

新天地药业股份有限公司

摘要：本文结合阿司匹林传统合成工艺及装置的不足，着重论述了在工艺改进中有关催化剂选择要点、微通道反应器的应用、工艺条件控制等工艺装置细节，并通过实施例对改进的工艺装置进行验证。

关键词：阿司匹林；催化剂；微通道反应器；工艺装置改进

阿司匹林（Aspirin）又名乙酰水杨酸，它的生产应用已逾百年之久，是医药发展史上 3 个最经典的药物之一。阿司匹林也是临床上应用比较广泛的解热、镇痛、抗血小板凝聚、消炎的医药品，而且它还是比较和评价其它药物的标准制剂药。阿司匹林在心脑血管疾病如急性心梗、脑卒中、心绞痛的治疗和预防方面也发挥着独特的作用[1]。近年来的研究表明，阿司匹林在治疗和预防直肠癌[2]、结肠癌、胃癌、乳腺癌[3]等方面具有显著效果，它还具有增强机体免疫力和抗衰老的作用。

1　传统合成工艺的不足

阿司匹林（乙酰水杨酸）传统合成工艺是以水杨酸和乙酸酐为原料，在浓硫酸催化条件下进行乙酰化反应而成。浓硫酸催化法虽然工艺成熟，但副反应多，产品收率偏低，一般为 65%～ 70%，而且对设备腐蚀严重，同时产生大量废酸液，对环境也不友好[4]。浓硫酸催化合成乙酰水杨酸的化学反应式如图 1 所示。

作为药品的阿司匹林对质量要求是非常高的，产品质量波动直接影响到药品的临床应用效果。传统工艺的不足，加之反应器传质、传热不均，导致反应温度较高，反应时间长；局部过热导致

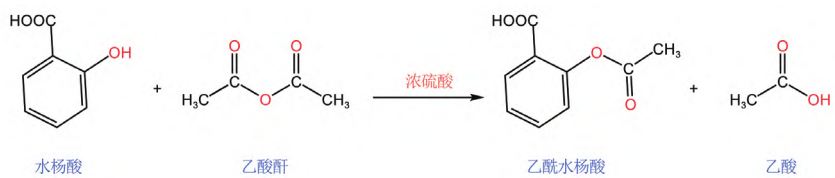

图 1　浓硫酸催化合成乙酰水杨酸的化学反应式

乙酰水杨酸酐、水杨酸聚合物、水杨酸与乙酰水杨酸的二聚体等杂质含量达 3% 以上。因此，对阿司匹林合成工艺及装置的改进对于提高提高产品质量、减少杂质生成、提高生产效率、降低生产成本、减少环境污染具有重要意义。

2　合成工艺改进的靶点

基于阿司匹林传统合成工艺中出现的过度乙酰化、水杨酸的自聚合、乙酸酐的水解及腐蚀设备和过多废水排放的缺陷，我们可以采取针对性强、靶点明确的改进措施：

（1）选择活性适中、对设备无腐蚀的或腐蚀性不强的催化剂；

（2）控制温度远离水杨酸聚合点；

（3）缩短乙酰化反应时间，有效避免过度酰化；

（4）优化水杨酸与乙酸酐的物料比例，确保水杨酸既能反应完全和乙酸酐又不过量太多；

（5）选择更加优异的反应器，确保反应快、准、彻底。通过进一步的建模推演，我们把催化剂的选择和反应器的更新作为技术改进的核心。

3　催化剂的对比选择

结合有机合成及药业领域专家同仁公开的文献，能作为阿司匹林合成工艺的催化剂比较多，实验研究所用的催化剂都各有其优势和不足。

由表 1 相关数据看出，对甲苯磺酸、氨基磺酸、三氟甲磺酸、草酸、柠檬酸等固体有机酸及尿素、磷酸等在阿司匹林合成研究中都表现出较好的催化效果。从物料量比、反应质量、催化剂用量、反应温度、反应时长、物料运输储存等考虑，经进一步对比和筛选，认为氨基磺酸、三氟甲磺酸、对甲苯磺酸这 3 种有机酸和磷酸更为优异。

4　微通道反应器引入阿司匹林合成工艺

传统的阿司匹林合成工艺采用的是间歇式反应，间歇式反应釜的明显缺点是不连续，效率低。另一方面，它在

表 1　不同催化剂合成阶段的催化效果

催化剂名称	水杨酸：乙酸酐	催化剂用量 %	反应温度 ℃	反应时间 min	合成收率 %	优选星级
浓硫酸 [2]	1:2	M*15%	80	30	80	
磷酸 [2]	1:2	M*1.45%	微波	3.5h	90.4	★★★
草酸	1:3	M*16%	80	50	91.5	
对甲苯磺酸 [5]	1:2	N*1.53%	81 ～ 85	20	94.4	★★
三乙胺 [2]	1:2	N*10%	80	20	73	
柠檬酸 [6]	1:3	M*33%	70	40	91	★
三氟甲磺酸 [7]	1:2	M*0.2%	50	50	90.4	★★
氨基磺酸 [8]	1:1.5	M*1.7%	81 ～ 85	25	92.2	★★★
氢氧化钠 [2]	1:2.5	M*10%	40+ 超声波	8h	93	
尿素 [9]	1:3	M*5%	85	60	94.1	★
无水碳酸钠 [2]	1:1.175	N*1.32%	回流	60	74.3	

酸碱腐蚀、搅拌振动、摩擦碰撞等情况下容易脱瓷露铁，这对产品质量稳定和提升是非常不利的。因此，在阿司匹林合成工艺及装置改进中我们首选了微通道反应器，把连续流合成工艺引入到阿司匹林生产。

微通道反应器是一种具有微细流道的装置，能够在极小的空间内进行化学反应。它明显的优势是：

（1）高效率与高选择性，微通道反应器中的反应物质能够迅速混合，反应速度快，有利于提高反应的选择性，减少副产品的生成；

（2）精确控制反应条件，微通道反应器可以精确控制反应温度、压力、反应时间等条件，有助于实现更加精细的化学反应过程控制；

（3）安全性高，微通道反应器的反应体积小，减少了有潜在危险的化学品的使用量，提高了反应的安全性；

（4）活性药物成分的保证，微通道反应器以其精确的温度和流速控制能力，为 API 的高效、高质量生产提供了理想的解决方案，确保了产品的质量和一致性；

（5）微通道反应器对于温度、反应时间参数、混合速率有着极高的控制精度，这对药企进行合规的连续生产起到了至关重要的作用，并且模块化的微通道反应器可根据特定反应开发合适的设备，从而在连续生产中灵活应用。

5　改进后的阿司匹林合成工艺及装置确定

（1）选择连续流工艺，采用微通道反应器进行乙酰化反应；

（2）催化剂选择氨基磺酸、对甲苯磺酸、三氟甲磺酸或磷酸中的一种，或者选择两种酸的混合物；

（3）水杨酸与乙酸酐物料的量比低于 1:2 ；

（4）反应温度控制在 60 ℃以内，经过微通道反应器的反应时长控制在 2 ～ 3 min 以内；

（5）设置中间控制在线检测仪，随时显示反应进度；

（6）改进后结晶釜内设置扭梭形桨叶，底部加装氮气导管。

改进后的工艺流程如图 2 所示。

6　改进的阿司匹林合成反应装置

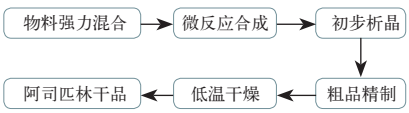

图 2　改进后的阿司匹林合成工艺流程

6.1　阿司匹林合成反应装置的设计

技术方案中，把 1 组微通道反应器作为阿司匹林合成工艺的主反应器，配置 2 ～ 4 台搪玻璃反应釜作为辅助，用来混合水杨酸、乙酸酐、催化剂之用和反应液中转使用。

改进的阿司匹林合成反应组合装置如图 3 所示。

结合图 3，技术方案中设计物料混合釜 01 的作用是在反应之前先把乙酸

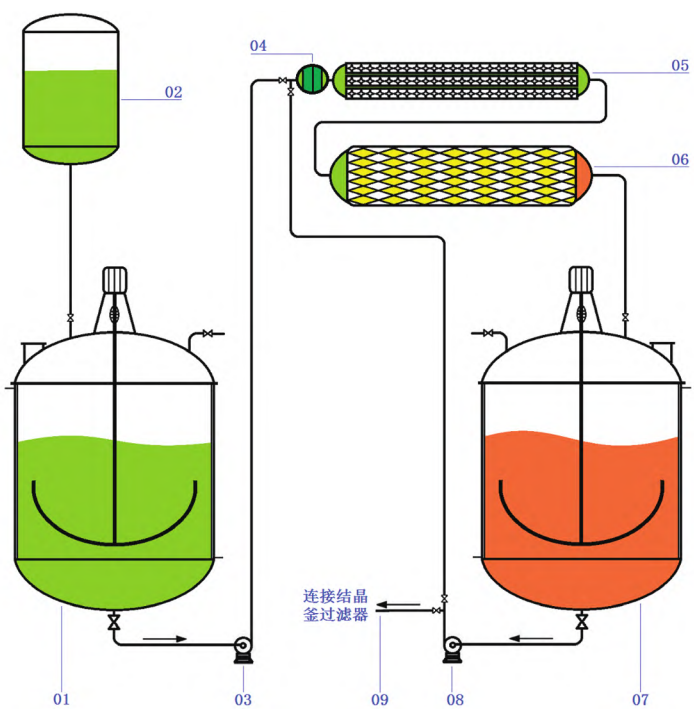

图 3　微反应合成阿司匹林装置示意

01：物料混合釜；02 乙酸酐高位计量槽；03：料液增压泵；04：料液过滤器；05：微通道反应器 A 区；06：微通道反应器 B 区；07：反应液中转釜；08：反应液中转增压泵；09：反应液转移出口

酐、水杨酸和催化剂在低温条件下快速混合或溶解，确保后续反应的均匀与高效；技术方案中设计料液过滤器 04 的目的是把可能未溶解的细小颗粒或机械杂质拦截在微通道反应器之外，以防微通道反应器堵塞，确保微通道反应器连续高效地运行；技术方案中设计微通道反应器 A 区 05 和微通道反应器 B 区 06 的目的是在微通道反应器的 A 区和 B 区设置不同的反应温度和流程压力，确保反应高效彻底和副反应控制到最低；技术方案中设计反应液中转釜 07 的目的是工艺保全，当中控检测到反应液中尚有微量水杨酸残留时，可通过反应液中转增压泵 08 将反应液再次经过料液过滤器 04、微通道反应器 A 区 05、微通道反应器 B 区 06 进行彻底反应。

7　阿司匹林合成工艺改进的实施案例

实施案例 1，催化剂选择对甲苯磺酸，预计水杨酸投料 1 400 kg；首先把足量的乙酸酐闭路转移至乙酸酐高位计量槽 02 中，将无水水杨酸 1 400 kg（10.136 kmol）和无水对甲苯磺酸 26.7 kg（0.1551 kmol）闭路投入物料混合釜 01 中，接下来从高位计量槽 02 向物料混合釜 01 中流加乙酸酐 1 006 L（折合 1 087 kg，10.643 kmol）；启动搅拌，控制温度 35℃ ±，使乙酸酐、水杨酸和对甲苯磺酸充分混合溶清或接近溶清；启动料液增压泵 03，让物料混合液匀速通过料液过滤器 04 进入微通道反应器 A 区 05，控制压力 0.3 ～ 0.4 MPa，控制连续流反应温度 50 ～ 55℃；微反应料液在 A 区停留时间 60 ～ 90 s 后端口背压阀按照程序设计自动打开，反应液进入微通道反应器 B 区 06，控制压力 0.2 ～ 3 MPa，控制连续流反应温度 55 ～ 60℃；微反应料液在 A 区停留时间 60 ～ 70 s，B 区端口背压阀按照程序设计自动打开，反应液进入反应液中转釜 07；当在线检测仪显示水杨酸反应完全时，程序自动开启反应液中转增压泵 08，将反应液转移至结晶工序降温，进行结晶和重结晶操作；当在线检测仪显示反应液中仍有少量水杨酸残留时，程序自动开启反应液中转增压泵 08，打开料液切换阀，控制反应液有序经料液增压泵 04、料液增压泵 03、料液过滤器 04、微通道反应器 A 区 05、微通道反应器 B 区 06 进行必要的保全反应，使水杨酸残留达到中控要求的最低限。

实施案例 2，催化剂选择磷酸与氨基磺酸混合物，水杨酸投料以 1 400 kg（10.136 kmol）计算；乙酸酐投入乙酸酐 1 006 L（折合 1 087 kg，10.643kmol），无水磷酸投入 10.5 kg（0.1069 kmol），干燥氨基磺酸 12 kg（0.1225 kmol）；接下来按照实施案例 1 的操作方法，启动搅拌，控制温度 35℃ ±，使乙酸酐、水杨酸、磷酸和氨基磺酸充分混合溶清或接近溶清；物料混合液匀速通过料液过滤器进入微通道反应器 A 区，控制压力 0.3 ～ 0.4 MPa，控制连续流反应温度 50 ～ 55℃；微反应料液在 A 区停留时间 60 ～ 90 s 后端口背压阀按照程序设计自动打开，反应液进入微通道反应器 B 区，控制压力 0.2 ～ 3 MPa，控制连续流反应温度 55 ～ 60℃；微反应料液在 A 区停留时间 60 ～ 70 s，B 区端口背压阀按照程序设计自动打开，反应液进入反应液中转釜；根据在线检测数据决定反应液转移至下工序降温，进行结晶和重结晶操作。

8　阿司匹林重结晶装置的改进

结晶和重结晶的目的是把可能产生的杂质和物料残余全部清除，以提高阿司匹林产品质量。现行比较成熟的重结晶工艺是先用乙醇 - 水将阿司匹林结晶体粗品溶清，然后脱色、除杂、过滤，再降温和梯度加冷却、析晶得到高纯阿司匹林产品。

对阿司匹林重结晶装置改进的细节包括两个方面，一是搅拌桨形状由之前的桨式或轴推式改进成扭梭形，这样设计的目的是既能保证匀速搅拌，又能不产生较大剪切力，对晶体形状能够很好地保护，所得到的晶体颗粒比较大且均匀[10]；二是重结晶釜底部出料口处加装氮气导管，这样设计的目的是在结

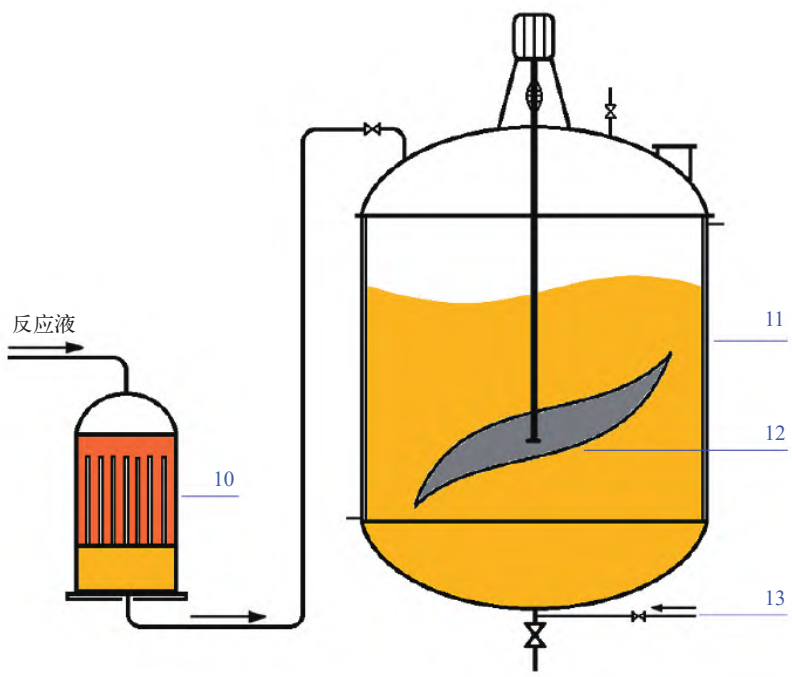

图 4　改进型阿司匹林重结晶装置示意

10- 微孔膜过滤器；11- 重结晶釜；12- 扭梭形桨叶；13- 氮气导管

晶过程中持续不间断地从结晶釜底部通入氮气，确保晶体不能沉积在出料口最低点，这对工艺安全和避免杂质引入非常有利。改进型阿司匹林重结晶装置如图 4 所示。

9　合成工艺及装置改进的有益效果

（1）选择对甲苯磺酸作为乙酰化催化剂，采用连续流工艺，水杨酸与乙酸酐的量比达到 1:1.05 ～ 1.10，收率达到 95.0% 以上；

（2）选择“氨基磺酸 + 磷酸”作为乙酰化催化剂，采用连续流工艺，水杨酸与乙酸酐的量比达到 1:1.05 ～ 1.10，收率 94.6% ；

（3）重结晶装置加装改进的扭梭形桨叶后，能够有效增大阿司匹林晶体粒径，对保证产品纯度非常有利；

（4）重结晶装置底部加装的氮气导管后，能够有效避免晶体沉积堵塞底部出料口，对工艺安全和避免杂质引入比较有利。

参考文献：

[1] 李远军，陈丽 . 乙酰水杨酸合成方法改进 [J]. 西昌学院学报 (自然科学版),2010,24(04):38-41.

[2] 崔文娟 . 合成阿司匹林的催化方法综述 [J]. 化学与粘合 , 2021 , 43 (5): 385-387.

[3] 宋祖益 . 近年来阿司匹林被发现的新作用及副作用 [J]. 中国实用医药 ,2013,8(30):161-162.

[4] 周秀龙 . 阿司匹林催化合成研究 [J]. 贵州化工 ,2008,33（4）:18-19.

[5] 李继忠 . 对甲苯磺酸催化合成乙酰水杨酸的研究 [J]. 化学世界 ,2005（06）:365-366.

[6] 季浩，郑仁贵，窦长清 . 一种乙酰水杨酸的制备方法 CN104829453A[P],2015.08.12.

[7] 李玉文，王骏 . 三氟甲磺酸催化合成阿司匹林 [J]. 应用化工 ,2013,42（4）:610-612.

[8] 师红亮，张芦苇 . 浅析原料药中间体精制提纯装置的改进 [J]. 流程工业 ,2023,(10):68-71.

[9] 郑广进，龙盛京 . 尿素催化合成乙酰水杨酸 [J]. 工业催化 , 2010,18（6）:48-50.

[10] 师红亮，张芦苇 . 浅析原料药中间体精制提纯装置的改进 [J]. 流程工业 ,2023,(10):68-71.

广告