

利普斯他汀的微填充床连续流动加氢

郭远良¹, 张吉松², 彭 滢^{1*}

(1. 大邦(湖南)生物制药有限公司, 湖南长沙410221;
2. 化学工程联合国家重点实验室, 清华大学化学工程系, 北京100084)

摘要:采用微填充床反应器首次实现了利普斯他汀连续流动加氢合成奥利司他, 优化的反应条件为: 氢气压力为1 MPa, 温度为50℃, 溶剂是庚烷, 原料浓度是50 mg/mL, 氢气/利普斯他汀摩尔比为3:1, 质量空速为0.3 h⁻¹, 催化剂采用1% Pd/Al₂O₃。相较于传统高压加氢釜工艺, 连续流动加氢工艺节约钯催化剂80%, 产率提升5%, 同时具有本质安全的特点, 更适合现代工业生产。

关键词:微填充床反应器; 连续流动加氢; 利普斯他汀; 奥利司他

中图分类号: TQ463

文献标志码: A

文章编号: 0253-4320(2022)08-0225-04

DOI: 10.16606/j.cnki.issn0253-4320.2022.08.044

Continuous flow hydrogenation of Lipstatin through micro packed-bed reactor

GUO Yuan-liang¹, ZHANG Ji-song², PENG Ying^{1*}

(1. Argus Pharmaceuticals Ltd., Changsha 410221, China; 2. State Key Laboratory of Chemical Engineering, Department of Chemical Engineering, Tsinghua University, Beijing 100084, China)

Abstract: Orlistat is synthesized through continuous flow hydrogenation of Lipstatin in a micro packed-bed reactor for the first time. The optimized conditions are as follows: hydrogen pressure is 1 MPa, reaction temperature is 50℃, heptane is used as solvent, the concentration of Lipstatin in heptane is 50 mg·mL⁻¹, the molar ratio of H₂ to Lipstatin is 3:1, mass space velocity is 0.3 h⁻¹, and 1% Pd on Al₂O₃ is used as catalyst. Compared with traditional high-pressure autoclave hydrogenation process, this continuous flow hydrogenation process can save 80% of catalyst, and increase the yield by 5%. This inherently safe continuous flow hydrogenation process is more suitable for modern industrial production.

Key words: micro packed-bed reactor; continuous flow hydrogenation; Lipstatin; Orlistat

奥利司他(orlistat)是目前唯一非作用于中枢神经系统而上市的非处方减肥药物, 其不进入人体血液循环, 通过选择性抑制胃肠道中胰脂肪酶的活性, 减少脂肪的分解和吸收, 实现减肥目的, 从而拥有良好的安全性^[1-2]。

利普斯他汀(lipstatin)是毒三素链霉菌(*streptomyces toxytricini*)的代谢产物, 经催化加氢即为奥利司他^[3]。目前利普斯他汀加氢均使用传统高压加氢釜。传统高压加氢釜拌状态下气液固接触面积不足, 气液传质慢导致反应速率受限, 反应时间长, 反应釜体积大^[4], 且高压加氢釜加氢操作烦琐, 需要频繁置换气体、装卸易燃的催化剂, 存在较大安全风险^[5], 是国家安监局重点监管的危险反应, 因此发展本质安全且高效的加氢新技术势在必行。

微反应连续加氢技术通过强化气液传质, 增强气液固三相的互相作用, 可显著提高反应速率和催化剂利用率^[6-8], 因此持液体积显著减少, 氢化过程具有本质安全的特点^[9], 此外微反应器中反应液呈

平推流流动, 反应的温度、时间等条件可精确控制, 有利于提高反应的选择性, 减少副产物生成, 提高产物收率^[10-13], 反应液无需再固液分离, 有利于进一步降低分离纯化成本^[14-15]。本文中采用微反应连续加氢技术中的微填充床反应器, 首次完成了利普斯他汀的微反应连续流动加氢, 降低了奥利司他生产成本, 克服了氢化工艺的安全性问题。

1 材料与方法

1.1 材料与试剂

利普斯他汀原料液, 利普斯他汀标样, 奥利司他标样, 大邦(湖南)生物制药有限公司, 其中利普斯他汀庚烷原料液浓度50 mg/mL, HPLC纯度85%~88%; 催化剂、氢气均为工业级。

1.2 仪器与设备

H-Flow-S05全自动加氢反应仪, 欧世盛(北京)科技有限公司; E2695高效液相色谱仪, 美国沃特世科技有限公司。

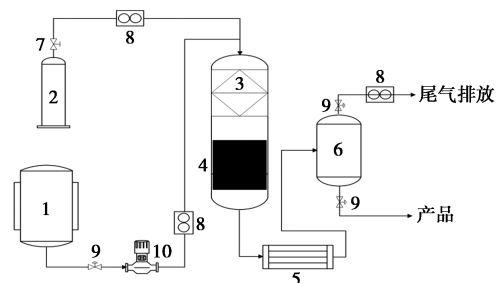
收稿日期: 2022-02-24; 修回日期: 2022-06-29

作者简介: 郭远良(1985-), 男, 硕士, 工程师, 从事分离纯化及合成研究, gylhuagong@163.com; 彭滢(1959-), 男, 博士, 从事生物制药研究, 通讯联系人, yingpeng59@qq.com。

1.3 方法

1.3.1 工艺流程

微填充床加氢工艺装置流程见图 1。



1—原料液;2—氢气瓶;3—气液混合器;4—微填充床;
5—换热器;6—气液分离器;8—流量计;9—阀门;10—泵

图 1 利普斯他汀加氢反应流程

将一定浓度的利普斯他汀庚烷溶液泵入气液混合器与氢气充分混合后进入装填催化剂的微填充床进行加氢反应。氢化完反应液经冷却、气液分离器后直接进入结晶。

为方便前后不同工艺的衔接,优先考查庚烷为溶剂的反应条件。

1.3.2 分析方法

采用高效液相色谱法,利普斯他汀色谱条件如文献[16]所示。奥利司他色谱条件:纳微色谱柱(C18,4.6×250 mm,5 μm);检测波长 195 nm;流速 1.5 mL/min;流动相:乙腈:水=85:15;柱温 30℃;进样体积 20 μL。

浓度测定:精确量取利普斯他汀原料液或氢化液 100 μL 加入至 10 mL 容量瓶,用氮气吹干庚烷后,加入流动相定容至 10 mL,过滤,外标法测定利普斯他汀或者奥利司他浓度(mg/mL)。

利普斯他汀及奥利司他浓度和转化率的计算公式如下:

$$\text{利普斯他汀或奥利司他浓度} = \frac{\text{相应滤液浓度} \times 100}{100} \quad (1)$$

式中,100 为换算系数。

$$\text{转化率} \% =$$

$$\frac{[1 - (\text{氢化液中利普斯他汀浓度} \times \text{氢化液体积}) / (\text{原料液中利普斯他汀浓度} \times \text{原料液体积})] \times 100\%}{100} \quad (2)$$

$$\text{产率} \% = \frac{[(\text{氢化液中奥利司他浓度} \times \text{氢化液体积}) / (\text{原料液中利普斯他汀浓度} \times \text{原料液体积})] \times 100\%}{100} \quad (3)$$

2 结果与分析

2.1 催化剂筛选

首先对该步反应使用的催化剂进行筛选,采用了 4 种不同负载量和载体的钯基催化剂,反应条件:

压力 3.0 MPa,温度 60℃,质量空速 0.2 h⁻¹,利普斯他汀庚烷溶液浓度 50 mg/mL,氢气/利普斯他汀摩尔比 4:1。对催化活性进行了筛选,结果见表 1。

表 1 不同类型加氢催化剂筛选结果

催化剂	转化率/%	奥利司他纯度/%
5% Pd/C	100.00	91.02
0.5% Pd/Al ₂ O ₃	87.21	83.23
1% Pd/Al ₂ O ₃	100.00	91.02
1% Pd/SiO ₂	93.22	86.35

由表 1 可以看出,5% Pd/C 及 1% Pd/Al₂O₃ 催化活性相当,但是钯碳易燃烧,危险系数高,负载量高成本高,1% Pd/Al₂O₃ 催化剂不易燃,载钯量小,成本低,综合考虑,优选催化剂为 1% Pd/Al₂O₃。

2.2 工艺参数优化

2.2.1 反应温度影响

反应器中装填 1% Pd/Al₂O₃ 催化剂,反应条件:压力 3.0 MPa,质量空速 0.2 h⁻¹,利普斯他汀庚烷溶液浓度 50 mg/mL,氢气/利普斯他汀摩尔比 4:1。研究反应温度对氢化反应的影响,结果见表 2。

表 2 反应温度对氢化的影响

温度/℃	转化率/%	奥利司他纯度/%
40	83.02	80.21
50	100.00	91.03
60	100.00	91.02
70	100.00	80.56

由表 2 可以看出,温度越高转化率越高,50℃ 以上都可以完全转换,但奥利司他分子中含有四元环,高温容易发生脱羧基反应,因此最佳反应温度为 50℃。

2.2.2 氢化压力影响

反应器中装填 1% Pd/Al₂O₃ 催化剂,反应条件:温度 50℃,质量空速 0.2 h⁻¹,利普斯他汀庚烷溶液浓度 50 mg/mL,氢气/利普斯他汀摩尔比 4:1。研究压力对氢化反应的影响,结果见表 3。

表 3 反应压力对氢化的影响

压力/MPa	转化率/%	奥利司他纯度/%
0.5	86.31	82.21
1.0	100.00	91.03
2.0	100.00	91.02
3.0	100.00	91.04

由表3可以看出,压力高于1 MPa,转化率都能达到100%,考虑到安全因素及设备建造成本,选择反应压力为1 MPa。

2.2.3 氢气利普斯他汀摩尔比研究

反应器中装填1% Pd/Al₂O₃ 催化剂,反应条件:压力1 MPa,温度50℃,质量空速0.2 h⁻¹,利普斯他汀庚烷溶液浓度50 mg/mL。考查氢气/利普斯他汀摩尔比对氢化反应的影响,结果见表4。

表4 氢气利普斯他汀摩尔比对氢化的影响

氢气/利普斯他汀摩尔比	转化率/%	奥利司他纯度/%
2:1	82.34	79.23
3:1	100.00	91.04
4:1	100.00	91.03
5:1	98.21	88.31

利普斯他汀加氢的理论氢气利普斯他汀摩尔比为2:1,由表4可知,随着氢气利普斯他汀摩尔比增加,转化率升高,但增加至5:1时,转化率反而降低,可能是由于气体流速增大,缩短了物料停留时间,从而导致转化率降低,最佳氢气利普斯他汀摩尔比为3:1。

2.2.4 质量空速研究

反应器装填1% Pd/Al₂O₃ 催化剂,反应条件:压力1 MPa,温度50℃,利普斯他汀庚烷溶液浓度50 mg/mL,氢气/利普斯他汀摩尔比3:1。考查质量空速对氢化反应的影响,结果见表5。

表5 质量空速对氢化影响

质量空速/h ⁻¹	转化率/%	奥利司他纯度/%
0.1	100.00	89.23
0.2	100.00	91.04
0.3	100.00	93.03
0.4	98.22	88.31
0.5	95.34	85.24

质量空速=原料质量流量(kg/h)/催化剂质量(kg),质量空速越大,物料在催化剂上停留时间越短,产能越大,空速0.1~0.3 h⁻¹,利普斯他汀均能够完全转化,高于0.3 h⁻¹时反应不完全,奥利司他由于在高温不稳定,质量空速越小,停留时间越长,导致奥利司他纯度降低,综合考虑,反应的最佳质量空速为0.3 h⁻¹。

2.3 中试放大实验

采用sS50中试设备放大30倍进行放大验证,

并和工业规模采用传统高压氢化釜的参数进行比较,见表6,高压氢化釜氢化条件:2.5%钯碳(质量分数5% Pd/C,干湿比50%),压力0.2 MPa,25~30℃搅拌反应4 h。

表6 和高压氢化釜工艺对比

反应工艺	转化率/%	产率/%	奥利司他纯度/%
高压氢化釜	100.00	91.41	87.78
微填充床	100.00	96.54	93.03

3 结论

针对利普斯他汀传统间歇加氢工艺中氢化液体积大、操作烦琐、安全性差、产率偏低的缺点,开发了采用微填充床反应器的连续流动加氢工艺。微填充床反应器通过气液混合器加强气液传质,精确控制反应参数,极大地提升了利普斯他汀氢化反应的效率和选择性,钯催化剂用量减少80%,显著降低了催化剂成本,产率增加5%,降低了奥利司他后续结晶纯化的负担,并且微填充床反应器的持液体积小,具有本质安全的特点,设备自动化程度高,操作简便,催化剂采用固定床方式也方便了催化剂的在线再生^[17-19],有利于进一步降低催化剂成本。

微填充床技术作为新反应器技术,目前也面临着反应器难放大,适配微反应器的催化剂难制备^[5],设备一次性投入较传统氢化反应釜大,设备运行过程中易堵塞^[20]等困难,导致目前工业生产应用报道仍然较少^[5],但随着技术的进步,及在高附加值医药领域的逐步应用,微填充床技术的工艺开发难度、设备制造成本必将大幅降低,进而实现医药和精细化工等领域的广泛运用。

采用微填充床反应器替代传统氢化反应釜,成功实现了利普斯他汀至奥利司他的连续流动氢化,展示了明显的经济和安全效益优势,同时也可为其他医药及精细化工产品的传统加氢工艺改进提供借鉴。

参考文献

- [1] Sahebkar Amirhossein, Luis E Simental-Mendia, Zeljko Reiner, et al. Effect of orlistat on plasma lipids and body weight: A systematic review and meta-analysis of 33 randomized controlled trials [J]. *Pharmacological Research*, 2017, 122: 53-65.
- [2] 张涵, 易敏, 陈容平. 奥利司他的疗效性及安全性研究进展 [J]. *海南医学*, 2016, 27(18): 3026-3028.
- [3] Doswald Stephan, Ernst Kupfer, Gerhard Steinbauer, et al. Purification of lipstatin: US6156911 [P]. 2000-12-05.

- [4] Vernuccio Sergio, Roman Goy, Adrian Meier, *et al.* Kinetics and mass transfer of the hydrogenation of 2-methyl-3-butyn-2-ol in a structured Pd/ZnO/Al₂O₃ reactor[J]. *Chemical Engineering Journal*, 2017, 316:121-130.
- [5] 屠佳成, 桑乐, 艾宁, 等. 连续微反应加氢技术在有机合成中的研究进展[J]. *化工学报*, 2019, 70(10):3859-3868.
- [6] Faridkhou Ali, Jean-Nöel Tourvieuille, Faïçal Larachi. Reactions, hydrodynamics and mass transfer in micro-packed beds—overview and new mass transfer data[J]. *Chemical Engineering and Processing: Process Intensification*, 2016, 110:80-96.
- [7] Irfan Muhammad, Toma N Glasnov, Oliver C Kappe. Heterogeneous catalytic hydrogenation reactions in continuous-flow reactors[J]. *Chemsuschem*, 2011, 4(3):300-316.
- [8] 司阳, 明卫星, 刘嵩, 等. 微反应器在非均相催化加氢中的应用[J]. *染料与染色*, 2021, 58(5):49-56, 61.
- [9] Baumann Marcus, Ian R Baxendale, Christian H Hornung, *et al.* Synthesis of riboflavines, quinoxalinones and benzodiazepines through chemoselective flow based hydrogenations[J]. *Molecules*, 2014, 19(7):9736-9759.
- [10] Fink Michael J, Michael Schön, Florian Rudroff, *et al.* Single operation stereoselective synthesis of aerangis lactones: Combining continuous flow hydrogenation and biocatalysts in a chemoenzymatic sequence[J]. *ChemCatChem*, 2013, 5(3):724-727.
- [11] Moreno-Marrodan Carmen, Francesca Liguori, Pierluigi Barbaro. Continuous-flow processes for the catalytic partial hydrogenation reaction of alkynes[J]. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 2017, 13:734-754.
- [12] Rahman M D Taifur, Scott Wharry, Megan Smyth, *et al.* Fast hydrogenations as a continuous platform for green aromatic nitroreductions[J]. *Synlett*, 2020, 31(6):581-586.
- [13] Tsubogo Tetsu, Hidekazu Oyama, Shū Kobayashi. Multistep continuous-flow synthesis of (r)- and (s)-rolipram using heterogeneous catalysts[J]. *Nature*, 2015, 520(7547):329-332.
- [14] Yue Jun. Multiphase flow processing in microreactors combined with heterogeneous catalysis for efficient and sustainable chemical synthesis[J]. *Catalysis Today*, 2018, 308:3-19.
- [15] Amara Zacharias, Martyn Poliakoff, Rubén Duque, *et al.* Enabling the scale-up of a key asymmetric hydrogenation step in the synthesis of an api using continuous flow solid-supported catalysis[J]. *Organic Process Research & Development*, 2016, 20(7):1321-1327.
- [16] 朱美容, 许勇煌, 王德刚. Rp-HPLC 测定利普司他汀的含量[J]. *今日药学*, 2013, 23(11):720-722.
- [17] Zhang Jisong, Andrew R Teixeira, Lars Thilo Kögl, *et al.* Hydrodynamics of gas-liquid flow in micropacked beds: Pressure drop, liquid holdup, and two-phase model[J]. *AIChE Journal*, 2017, 63(10):4694-4704.
- [18] Maksimowski Paweł, Tomasz Golofit, Waldemar Tomaszewski. Palladium catalyst in the hbiw hydrodebenzylation reaction. Deactivation and spent catalyst regeneration procedure[J]. *Central European Journal of Energetic Materials*, 2016, 13:333-348.
- [19] Yang Cuixian, Andrew R Teixeira, Yanxiang Shi, *et al.* Catalytic hydrogenation of n-4-nitrophenyl nicotinamide in a micro-packed bed reactor[J]. *Green Chemistry*, 2018, 20(4):886-893.
- [20] 娄锋炎, 尹佳滨, 段笑南, 等. 连续微反应加氢技术在脱保护反应中的应用[J]. *化工学报*, 2021, 72(2):761-771. ■
- Transfer, 2012, 55(13/14):3458-3469.
- [10] Kim T Y, Hyun B S, Lee J J, *et al.* Numerical study of the spacecraft thermal control hardware combining solid-liquid phase change material and a heat pipe[J]. *Aerospace Science & Technology*, 2013, 27(1):10-16.
- [11] Wang T, Zhao Y, Diao Y, *et al.* Experimental investigation of a novel thermal storage solar air heater (TSSAH) based on flat micro-heat pipe arrays[J]. *Renewable Energy*, 2021, 173(6):639-651.
- [12] Wu W, Yang X, Zhang G, *et al.* Experimental investigation on the thermal performance of heat pipe-assisted phase change material based battery thermal management system[J]. *Energy Conversion & Management*, 2017, 138:486-492.
- [13] Krishna J, Kishore P S, Solomon A B. Heat pipe with nano enhanced-PCM for electronic cooling application[J]. *Experimental Thermal & Fluid Science*, 2017, 81:84-92.
- [14] 庄骏, 张红. 热管技术及其工程应用[M]. 北京: 化学工业出版社, 2000.
- [15] 苏宏超. 动力电池热管理用 U 型板式热管实验研究[D]. 北京: 中国科学院大学(中国科学院工程热物理研究所), 2019.
- [16] Saedodin S, Zamzamin S, Nimvari M E, *et al.* Performance evaluation of a flat-plate solar collector filled with porous metal foam: Experimental and numerical analysis[J]. *Energy Conversion and Management*, 2017, 153:278-287. ■
- (上接第 224 页)
- [2] Regín A F, Solanki S C, Saini J S. Heat transfer characteristics of thermal energy storage system using PCM capsules: A review[J]. *Renewable and Sustainable Energy Reviews*, 2008, 12(9):2438-2458.
- [3] Naghavi M S, Ong K S, Mehrali M, *et al.* A state-of-the-art review on hybrid heat pipe latent heat storage systems[J]. *Energy Conversion & Management*, 2015, 105:1178-1204.
- [4] 彭犇, 岳昌盛, 邱桂博, 等. 相变储能材料的最新研究进展与应用[J]. *材料导报*, 2018, 32(S1):248-252.
- [5] 王杰, 王茜. 热管科学及吸液芯研究进展回顾与展望[J]. *化工进展*, 2015, 34(4):891-902.
- [6] 苏庆宗, 段建国, 许立鹏, 等. 有机相变储能材料及强化传热研究进展[J]. *化工新型材料*, 2021, 49(4):21-25, 30.
- [7] Horbaniuc B, Dumitrascu G, Popescu A. Mathematical models for the study of solidification within a longitudinally finned heat pipe latent heat thermal storage system[J]. *Energy Conversion & Management*, 1999, 40(15/16):1765-1774.
- [8] Nithyanandam K, Pitchumani R. Analysis and optimization of a latent thermal energy storage system with embedded heat pipes[J]. *International Journal of Heat & Mass Transfer*, 2011, 54(21/22):4596-4610.
- [9] Sharifi N, Wang S, Bergman T L, *et al.* Heat pipe-assisted melting of a phase change material[J]. *International Journal of Heat & Mass*