



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115894271 A

(43) 申请公布日 2023.04.04

(21) 申请号 202211497629.2

(22) 申请日 2022.11.25

(71) 申请人 河北冀衡药业股份有限公司

地址 053402 河北省衡水市高新区威武大街1号

(72) 发明人 杨藏军 董永广 马宁宁 刘晓莲
王晓凤 卢朝湖 徐亚威 王莉莉
段广播 韩啸 蔡世恒

(74) 专利代理机构 北京五洲洋和知识产权代理
事务所(普通合伙) 11387

专利代理师 荣红颖 刘春成

(51) Int. Cl.

C07C 231/02 (2006.01)

C07C 231/24 (2006.01)

C07C 233/25 (2006.01)

权利要求书2页 说明书6页

(54) 发明名称

一种控制对乙酰氨基酚杂质H含量的对乙酰氨基酚的制备方法

(57) 摘要

本发明属于对乙酰氨基酚杂质去除技术领域,具体涉及一种控制对乙酰氨基酚杂质H含量的对乙酰氨基酚的制备方法。本发明的制备方法,包括以下步骤:将对氨基苯酚、冰醋酸、抗氧化剂及稀酸混合后进行酰化反应,反应后进行采酸、降温结晶、离心,得到固体物质和酰化母液,固体物质经洗涤后得到对乙酰氨基酚粗品;将对乙酰氨基酚粗品依次进行脱色处理、过滤处理、重结晶处理、离心处理、干燥处理,得到对乙酰氨基酚精品;稀酸中醋酸的质量分数为40-45%。本发明通过降低酰化母液中醋酸浓度来减少对乙酰氨基酚与冰醋酸的酯化反应,从而降低对乙酰氨基酚中杂质H含量。另外,此工艺调整并未对其他杂质的去除和最终产品收率产生明显不利影响。

1. 一种控制对乙酰氨基酚杂质H含量的对乙酰氨基酚的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:

制备对乙酰氨基酚粗品:将对氨基苯酚、冰醋酸、抗氧化剂及稀酸混合后进行酰化反应,反应后进行采酸、降温结晶、离心,得到固体物质和酰化母液,所述固体物质经洗涤后得到对乙酰氨基酚粗品;

制备对乙酰氨基酚精品:将所述对乙酰氨基酚粗品依次进行脱色处理、过滤处理、重结晶处理、离心处理、干燥处理,得到对乙酰氨基酚精品;

其中,所述稀酸为冰醋酸水溶液或者之前回收的酰化母液,所述稀酸中醋酸的质量分数为40-45%。

2. 根据权利要求1所述的控制对乙酰氨基酚杂质H含量的对乙酰氨基酚的制备方法,其特征在于,所述对氨基苯酚和冰醋酸的摩尔比为1:(1-1.2);

和/或,所述对氨基苯酚和抗氧化剂的质量比为1:(0.005-0.03),优选为1:(0.015-0.03);

和/或,所述对氨基苯酚和稀酸的质量比为1:(1-3),优选为1:(1.4-1.6)。

3. 根据权利要求1所述的控制对乙酰氨基酚杂质H含量的对乙酰氨基酚的制备方法,其特征在于,所述对氨基苯酚含量 $\geq 99.7\%$,对氨基苯酚中的4,4'-二氨基二苯醚含量 $\leq 0.1\%$ 。

4. 根据权利要求1所述的控制对乙酰氨基酚杂质H含量的对乙酰氨基酚的制备方法,其特征在于,所述酰化反应的时间为3-6h;

所述酰化反应的温度为95-120 $^{\circ}\text{C}$,优选为95 $^{\circ}\text{C}$ -98 $^{\circ}\text{C}$ 。

5. 根据权利要求1所述的控制对乙酰氨基酚杂质H含量的对乙酰氨基酚的制备方法,其特征在于,所述采酸的温度为100-150 $^{\circ}\text{C}$;

所述采酸的时间为2-3h;

待对氨基苯酚和采出醋酸的质量比为1:(0.16-0.30)时,停止采酸。

6. 根据权利要求1所述的控制对乙酰氨基酚杂质H含量的对乙酰氨基酚的制备方法,其特征在于,所述降温结晶是指降温至25-30 $^{\circ}\text{C}$ 结晶。

7. 根据权利要求1所述的控制对乙酰氨基酚杂质H含量的对乙酰氨基酚的制备方法,其特征在于,在所述脱色处理中,向所述对乙酰氨基酚粗品中加入纯水、脱色剂和抗氧化剂进行脱色处理;

进一步优选地,所述对乙酰氨基酚粗品、纯水、脱色剂和抗氧化剂的质量比为1:(1.5-2.0):(0.02-0.07):(0.01-0.05);

和/或,所述脱色剂为活性炭;

和/或,所述抗氧化剂为焦亚硫酸钠;

和/或,所述脱色处理的温度为95-110 $^{\circ}\text{C}$,即煮沸即可;

和/或,所述脱色处理的时间为20-40min,优选为30min。

8. 根据权利要求1所述的控制对乙酰氨基酚杂质H含量的对乙酰氨基酚的制备方法,其特征在于,所述重结晶处理是将过滤处理后的滤液降温结晶,优选地,降温至25-30 $^{\circ}\text{C}$ 。

9. 一种权利要求1-8任一项所述的制备方法得到的对乙酰氨基酚。

10. 根据权利要求9所述的乙酰氨基酚,其特征在于,所述对乙酰氨基酚中对乙酰氨基

基酚杂质H含量低于0.005%。

一种控制对乙酰氨基酚杂质H含量的对乙酰氨基酚的制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于对乙酰氨基酚杂质去除技术领域,具体涉及一种控制对乙酰氨基酚杂质H含量的对乙酰氨基酚的制备方法,即提供一种降低对乙酰氨基酚中对乙酰氨基酚杂质H的方法。

背景技术

[0002] 对乙酰氨基酚是对氨基苯酚和冰醋酸通过酰化反应生产而成,又名扑热息痛。为白色结晶或结晶性粉末;无臭、味微苦。是一种常用的解热镇痛药,其解热作用缓慢而持久,具有刺激性小、极少有过敏反应等优点。目前对乙酰氨基酚已成为全世界应用最广泛的药物之一,是国际医药市场上头号解热镇痛药,同时也是我国原料药中产量最大的品种之一。

[0003] 对乙酰氨基酚是对氨基苯酚和冰醋酸通过酰化反应生产而成的,在生产过程中经常会有成品在进入欧盟市场的时候,应符合欧洲药典EP的质量要求,4-乙酰氧基乙酰苯胺这种杂质已经被欧洲药典收录,定义为对乙酰氨基酚杂质H,规定其在对乙酰氨基酚中的含量 $\leq 0.05\%$ 。

[0004] 因此,为了获得合格或更优质的对乙酰氨基酚产品,提高大规模生产过程中不同批次产品的合格率,需要不断研究在制备或纯化对乙酰氨基酚的过程中如何降低对乙酰氨基酚杂质H的含量,提供一种杂质H含量超低的对乙酰氨基酚的制备方法显得尤为重要。

发明内容

[0005] 本发明提供一种控制对乙酰氨基酚杂质H含量的对乙酰氨基酚的制备方法,其目的是为了解决现有技术中,合成对乙酰氨基酚过程中产生对乙酰氨基酚杂质H的情况,从而提高对乙酰氨基酚成品的质量,提高不同批次的产品合格率。

[0006] 针对上述技术缺陷,本发明的目的之一是提供控制对乙酰氨基酚杂质H含量的对乙酰氨基酚的制备方法。

[0007] 第一方面,本发明提供一种控制对乙酰氨基酚杂质H含量的对乙酰氨基酚的制备方法,包括以下步骤:

[0008] 制备对乙酰氨基酚粗品:将对氨基苯酚、冰醋酸、抗氧化剂及稀酸混合后进行酰化反应,反应后进行采酸、降温结晶、离心,得到固体物质和酰化母液,所述固体物质经洗涤后得到对乙酰氨基酚粗品;

[0009] 制备对乙酰氨基酚精品:将所述对乙酰氨基酚粗品依次进行脱色处理、过滤处理、重结晶处理、离心处理、干燥处理,得到对乙酰氨基酚精品;

[0010] 其中,所述稀酸为冰醋酸水溶液或者之前回收的酰化母液,所述稀酸中醋酸的质量分数为40-45%(例如:41%、43%、44%)。

[0011] 在上述制备方法中,作为一种优选实施方式,所述对氨基苯酚和冰醋酸的摩尔比为1:(1-1.2);

- [0012] 和/或,所述对氨基苯酚和抗氧化剂的质量比为1:(0.005-0.03),优选为1:(0.015-0.03);
- [0013] 和/或,所述对氨基苯酚和稀酸的质量比为1:(1-3),优选为1:(1.4-1.6)。
- [0014] 在上述制备方法,作为一种优选的实施方式,所述对氨基苯酚含量 $\geq 99.7\%$ (HPLC),对氨基苯酚中的4,4'-二氨基二苯醚含量 $\leq 0.1\%$ (HPLC)。
- [0015] 在上述制备方法,作为一种优选实施方式,所述酰化反应的时间为3-6h(例如:4h、5h);
- [0016] 所述酰化反应的温度为95-120 $^{\circ}\text{C}$ (例如:100 $^{\circ}\text{C}$ 、105 $^{\circ}\text{C}$ 、110 $^{\circ}\text{C}$ 、115 $^{\circ}\text{C}$);优选为95 $^{\circ}\text{C}$ -98 $^{\circ}\text{C}$ 。
- [0017] 在上述制备方法,作为一种优选实施方式,所述采酸的温度为100-150 $^{\circ}\text{C}$ (例如:120 $^{\circ}\text{C}$ 、130 $^{\circ}\text{C}$ 、140 $^{\circ}\text{C}$);
- [0018] 所述采酸的时间为2-3h(例如2.5h);
- [0019] 待对氨基苯酚和采出醋酸的质量比为1:(0.16-0.30)时,停止采酸。
- [0020] 在上述制备方法,作为一种优选实施方式,所述降温结晶是指降温至25-30 $^{\circ}\text{C}$ 结晶。
- [0021] 在上述制备方法,作为一种优选实施方式,在所述脱色处理中,向所述对乙酰氨基酚粗品中加入纯水、脱色剂和抗氧化剂进行脱色处理;
- [0022] 进一步优选地,所述对乙酰氨基酚粗品、纯水、脱色剂和抗氧化剂的质量比为1:(1.5-2.0):(0.02-0.07):(0.01-0.05);
- [0023] 和/或,所述脱色剂为活性炭;
- [0024] 和/或,所述抗氧化剂为焦亚硫酸钠;
- [0025] 和/或,所述脱色处理的温度为95-110 $^{\circ}\text{C}$,即煮沸即可;
- [0026] 和/或,所述脱色处理的时间为20-40min,优选为30min。
- [0027] 在上述制备方法,作为一种优选实施方式,所述重结晶处理是将过滤处理后的滤液降温结晶,优选地,降温至25-30 $^{\circ}\text{C}$ 。
- [0028] 第二方面,本发明还提供了一种上述制备方法得到的对乙酰氨基酚;
- [0029] 在上述对乙酰氨基酚中,作为一种优选实施方式,所述对乙酰氨基酚中对乙酰氨基酚杂质H含量低于0.005%。
- [0030] 发明人意外发现,调低粗品制备过程中加入的稀酸的浓度可以降低对乙酰氨基酚中对乙酰氨基酚杂质H的含量,同时对其他杂质的去除没有明显不利影响,且最终产品收率未降低。
- [0031] 本发明与现有技术相比,具有如下有益效果:
- [0032] 1、本发明方法可以将对乙酰氨基酚中的杂质H含量控制在0.005%以下,多批次生产的对乙酰氨基酚中杂质H含量控制稳定,产品合格率高。
- [0033] 2、本发明通过降低酰化母液(稀酸)中醋酸浓度来减少对乙酰氨基酚与冰醋酸的酯化反应,从而降低对乙酰氨基酚中杂质H含量,并且由于酰化母液醋酸浓度的降低,减少了醋酸单耗,节省了生产成本。另外,此工艺调整并未对其他杂质的去除和最终产品收率产生明显不利影响。
- [0034] 3、对于本发明的优选技术方案,还可以进一步降低精品中对乙酰氨基酚杂质N的

含量至0.005%以下。

具体实施方式

[0035] 下面将对本发明实施例中的技术方案进行清楚、完整地描述,以使本领域的技术人员能够实践和再现。基于本发明中的实施例,本领域普通技术人员所获得的所有其他实施例,都属于本发明保护的范围。

[0036] 下面通过实施例对本发明一种控制对乙酰氨基酚杂质H含量的对乙酰氨基酚的制备方法进行进一步的详细描述,给出的实施例仅为了阐明本发明,而不是为了限制本发明的范围。以下提供的实施例可作为本技术领域普通技术人员进行进一步改进或应用的基础,并不以任何方式构成对本发明的具体限制。

[0037] 以下实施例中未特别说明的百分比为质量百分比。

[0038] 实施例1

[0039] 对乙酰氨基酚粗品制备:将100g的对氨基苯酚(对氨基苯酚的含量为99.76%(HPLC),其中4,4'-二氨基二苯醚 \leq 0.1%)、65g冰醋酸、0.8g焦亚硫酸钠及150g酰化母液(醋酸质量分数为40%)加入1000ml四口瓶中进行酰化反应,110℃反应3小时后,进行采酸处理,110℃采酸1h,后缓慢升温至135℃,采酸2h,采酸量为30g时,停止采酸,降温至25℃,离心得对乙酰氨基酚粗品139g。

[0040] 对乙酰氨基酚重结晶制备:将139g的对乙酰氨基酚粗品、210g纯化水、6.95g焦亚硫酸钠及2.78g活性炭加入1000ml四口瓶中进行重结晶反应,100℃脱色30min后,过滤炭,滤液缓慢降温至25℃,离心,干燥得精制对乙酰氨基酚成品128g,收率为92.4%。

[0041] 按照EP10标准检测精制对乙酰氨基酚产品中的各项杂质含量,各项杂质的具体含量参见表1。EP10标准中记载的杂质H和N的检测方法的最低报告限均为0.03%。

[0042] 表1

名称	EP10标准	对乙酰氨基酚
杂质J	\leq 10ppm	未检测到
杂质K	\leq 50ppm	1ppm
其它单个未知杂质	\leq 0.05%	0.050%
所有杂质总和	\leq 0.2	0.060%
杂质H	\leq 0.05%	未检测到
杂质N	\leq 0.05%	0.050%

[0044] 其中,“其它单个未知杂质”是指除杂质J、K以外杂质中含量最大的单杂。

[0045] 采用该实施例的方法生产多批次对乙酰氨基酚,均未检测到杂质H。

[0046] 实施例2

[0047] 对乙酰氨基酚粗品制备:将100g的对氨基苯酚(对氨基苯酚的含量为99.76%(HPLC),其中4,4'-二氨基二苯醚 \leq 0.1%)、66g冰醋酸、0.6g焦亚硫酸钠及150g酰化母液(醋酸质量分数为42%)加入1000ml四口瓶中进行酰化反应,113℃反应3小时后,进行采酸处理,110℃采酸1h,后缓慢升温至135℃,采酸2h,采酸量为30g时,停止采酸,降温至25℃,离心得对乙酰氨基酚粗品135g。

[0048] 对乙酰氨基酚重结晶制备:将135g的对乙酰氨基酚粗品、210g纯化水、7.0g焦亚硫

酸钠及2.9g活性炭加入1000ml四口瓶中进行重结晶反应,100℃脱色30min后,过滤炭,滤液缓慢降温至25℃,离心,干燥得精制对乙酰氨基酚成品129g,收率为93.1%。

[0049] 按照EP10标准检测精制对乙酰氨基酚产品中的各项杂质含量,各项杂质的具体含量参见表2。

[0050] 表2

名称	EP10标准	对乙酰氨基酚
杂质J	≤10ppm	未检测到
杂质K	≤50ppm	1ppm
其它单个未知杂质	≤0.05%	0.057%
所有杂质总和	≤0.2	0.069%
杂质H	≤0.05%	未检测到
杂质N	≤0.05%	0.057%

[0052] 其中,“其它单个未知杂质”是指除杂质J、K以外杂质中含量最大的单杂。

[0053] 实施例3

[0054] 对乙酰氨基酚粗品制备:将100g的对氨基苯酚(对氨基苯酚的含量为99.79%(HPLC),其中4,4'-二氨基二苯醚≤0.1%)、66g冰醋酸、1.0g焦亚硫酸钠及150g酰化母液(醋酸质量分数为45%)加入1000ml四口瓶中进行酰化反应,105℃反应3小时后,进行采酸处理,110℃采酸1h,后缓慢升温至135℃,采酸2h,采酸量为30g时,停止采酸,降温至25℃,离心得对乙酰氨基酚粗品142g。

[0055] 对乙酰氨基酚重结晶制备:将142g的对乙酰氨基酚粗品、210g纯化水、7.0g焦亚硫酸钠及3.0g活性炭加入1000ml四口瓶中进行重结晶反应,100℃脱色30min后,过滤炭,滤液缓慢降温至25℃,离心,干燥得精制对乙酰氨基酚成品128g,收率为92.4%。

[0056] 按照EP10标准检测精制对乙酰氨基酚产品中的各项杂质含量,各项杂质的具体含量参见表3。

[0057] 表3

名称	EP10标准	对乙酰氨基酚
杂质J	≤10ppm	未检测到
杂质K	≤50ppm	1ppm
其它单个未知杂质	≤0.05%	0.033%
所有杂质总和	≤0.2	0.045%
杂质H	≤0.05%	未检测到
杂质N	≤0.05%	0.033%

[0059] 其中,“其它单个未知杂质”是指除杂质J、K以外杂质中含量最大的单杂。

[0060] 对比例1

[0061] 对乙酰氨基酚粗品制备:将100g的对氨基苯酚(对氨基苯酚的含量为99.76%(HPLC),其中4,4'-二氨基二苯醚≤0.1%)、65g冰醋酸、0.8g焦亚硫酸钠及150g酰化母液(醋酸质量分数为54%)加入1000ml四口瓶中进行酰化反应,110℃反应3小时后,进行采酸处理,110℃采酸1h,后缓慢升温至135℃,采酸2h,采酸量为30g时,停止采酸,降温至25℃,离心得对乙酰氨基酚粗品139g。

[0062] 对乙酰氨基酚重结晶制备:将139g的对乙酰氨基酚、210g纯化水、6.95g焦亚硫酸钠及2.78g活性炭加入1000ml四口瓶中进行重结晶反应,100℃脱色30min后,过滤炭,滤液缓慢降温至25℃,离心,干燥得精制对乙酰氨基酚成品128g,收率为92.4%。

[0063] 按照EP10标准检测精制对乙酰氨基酚产品中的各项杂质含量,各项杂质的具体含量参见表4。

[0064] 表4

名称	EP10标准	对乙酰氨基酚
杂质J	≤10ppm	未检测到
杂质K	≤50ppm	1ppm
其它单个未知杂质	≤0.05%	0.05%
所有杂质总和	≤0.2	0.11%
杂质H	≤0.05%	0.05%
杂质N	≤0.05%	0.05%

[0066] 其中,“其它单个未知杂质”是指除杂质J、K以外杂质中含量最大的单杂。

[0067] 实施例4

[0068] 本实施例与实施例1工艺的区别仅在于:对乙酰氨基酚粗品制备中酰化反应温度为95℃,其它工艺条件与实施例1相同。该实施例4的精制对乙酰氨基酚成品的收率92.5%。

[0069] 按照EP10标准检测精制对乙酰氨基酚产品中的各项杂质含量,各项杂质的具体含量参见下表5。

[0070] 表5

名称	EP10标准	对乙酰氨基酚
杂质J	≤10ppm	未检测到
杂质K	≤50ppm	1ppm
其它单个未知杂质	≤0.05%	0.041%
所有杂质总和	≤0.2	0.054%
杂质H	≤0.05%	未检测到
杂质N	≤0.05%	0.041%

[0072] 其中,“其它单个未知杂质”是指除杂质J、K以外杂质中含量最大的单杂。

[0073] 实施例5

[0074] 本实施例与实施例1工艺的区别仅在于:对乙酰氨基酚粗品制备中焦亚硫酸钠的用量为1.5g,其它工艺条件与实施例1相同。该实施例5的精制对乙酰氨基酚成品的收率92.4%。

[0075] 按照EP10标准检测精制对乙酰氨基酚产品中的各项杂质含量,各项杂质的具体含量参见下表6。

[0076] 表6

名称	EP10标准	对乙酰氨基酚
杂质J	≤10ppm	未检测到
杂质K	≤50ppm	1ppm

其它单个未知杂质	≤0.05%	0.010%
所有杂质总和	≤0.2	0.018%
杂质H	≤0.05%	未检测到
杂质N	≤0.05%	0.010%

[0078] 其中，“其它单个未知杂质”是指除杂质J、K以外杂质中含量最大的单杂。

[0079] 实施例6

[0080] 本实施例与实施例1工艺的区别仅在于：对乙酰氨基酚粗品制备中焦亚硫酸钠的用量为1.5g，对乙酰氨基酚粗品制备中酰化反应温度为95℃，其它工艺条件与实施例1相同。该实施例6的精制对乙酰氨基酚成品的收率92.7%。

[0081] 按照EP10标准检测精制对乙酰氨基酚产品中的各项杂质含量，各项杂质的具体含量参见下表7。

[0082] 表7

名称	EP10标准	对乙酰氨基酚
杂质J	≤10ppm	未检测到
杂质K	≤50ppm	1ppm
其它单个未知杂质	≤0.05%	0.012%
所有杂质总和	≤0.2	0.012%
杂质H	≤0.05%	未检测到
杂质N	≤0.05%	未检测到

[0084] 其中，“其它单个未知杂质”是指除杂质J、K以外杂质中含量最大的单杂。

[0085] 以上所述仅为本发明的较佳实施例而已，并不用以限制本发明，凡在本发明的精神和原则之内，所作的任何修改、等同替换、改进等，均在本发明待批权利要求保护范围之内。