

功率超声在溶析结晶中的应用

杭方学^{1,2}, 丘泰球¹

(1. 华南理工大学 轻工与食品学院, 广州 510640; 2. 广西大学 轻工与食品工程学院, 广西 南宁 530004)

摘要: 将超声波引入穿心莲内酯溶析结晶过程中, 考察功率超声波对诱导期、介稳区、晶体粒度和晶型的影响, 研究表明在超声波的作用下穿心莲内酯在乙醇水溶液中结晶诱导期缩短, 介稳区宽度明显变窄, 经分析, 超声波在溶液中传播时引起的振动和能量变化加速了晶核的形成, 空化产生的射流作用又使得滞留层变薄, 降低了成核阻力。超声波引入溶析结晶体系后, 晶体的主体度减小; 同时改变了晶体的外型, 减少了晶体间的聚集。

关键词: 溶析结晶; 超声波; 穿心莲内酯; 声结晶

1 引言

超声波是一种频率范围 $2 \times 10^4 \sim 10^{13}$ Hz 的机械波, 超声波在液体介质中传播时会产生一系列化学的和物理的效应。超声波引起的这些效应已经成为强化过程的一种技术手段, 在乳化、颗粒大小控制、沉淀、结晶、萃取、废水处理以及化学反应等方面研究均已展开。声结晶是声化学这门交叉学科的一个分支, 是应用超声波的影响控制结晶过程的技术, 该技术对晶核的生成、晶体的生长及结晶溶液稳定性等方面有较大影响, 因此该技术已受到化工、轻工、生物、医药等领域研究人员的关注^[1-4], 成为强化结晶过程的关注焦点之一。本文研究超声波作用对溶析结晶过程以及晶体的影响, 分析超声波作用对结晶成核的机理, 为超声波在药物结晶过程中应用提供应用依据。

2 实验

2.1 材料与装置

穿心莲内酯购自桂林市三棱生物制品有限公司; 无水乙醇, 分析纯, 蒸馏水。

结晶器为带夹套的玻璃釜; 变幅杆式数显超声波发生器, 调节范围 0~1000W 功率; 转速连续可调磁力搅拌器, 超级恒温水浴锅; 电子分析天平。

2.2 实验方法

2.2.1 诱导期的测定

诱导期常用的测定方法主要有目测法、激光法、电导率法。本文就采用了目测法测定穿心莲内酯的诱导期, 激光法有时对晶核的出现反应不是很灵敏, 易受干扰。本文考察了水浴温度 50℃ 下的诱导期。

测定步骤, 配制一定浓度的穿心莲内酯乙醇溶液, 装入测定时使用的试管中, 密封, 置于恒温水浴中。恒定搅拌速度 (300r/min), 待完全溶解后将超声探头插入溶液中, 然后移取确定量的相同温度的水加入到试管中, 同时开启秒表, 记录时间。当观察到有晶核出现时, 停止记录。此段时间即为诱导期。当超声波引入时诱导期的测定步骤与无超声波时的测定步骤相似, 只是在加入水的同时, 开启超声装置 (工作方式作用 5s 间歇 3s), 记录时间。

2.2.2 超溶解度的测定

将一定量的穿心莲内酯和溶剂加入结晶器中, 在 50℃ 恒温水浴搅拌条件下完全溶解, 然后用蠕动泵将溶剂水加入到装有穿心莲内酯溶液中, 搅拌速度 300r/min, 流速 0.5ml/min, 记录从开始加水到晶核出现的时间, 由时间可计算出水的导入量, 据此可计算求得超溶解度。

2.3 实验分析

晶体粒度采用 Malvern 公司的 Mastersizer2000 型激光粒度分析仪分析, XL30ESEM 型电子扫描电镜分析晶体的晶型。

3 结果与讨论

3.1 超声波对结晶诱导期和介稳区的影响

结晶诱导期 (t_{ind}) 是指过饱和溶液确立到临界晶核出现的这段时间, 可表示为: $t_{ind}=t_r+t_d+t_n$, t_r 为弛豫时间, t_d 为检测到长大晶体的时间, t_n 为形成稳定晶核的时间。实验中溶液与容析剂混合时间短, 因此在较高过饱和的情况下, 诱导期表示为 $t_{ind}=t_n$ 。图 1 是 50℃ 引入超声波作用前后测定的结晶诱导期。在相同的过饱和度的情况下, 经超声作用后, 诱导期有显著的降低, 特别是在低过饱和度的时, 较没有超声作用有大幅下降。实验结果表明超声的作用缩短了结晶成核所需的时间, 对比图中不同过饱和度下的结果发现, 较低过饱和度的溶液经超声作用后, 其诱导期比没有超声作用的更高过饱和度溶液的诱导期还要短, 这表明与常规的搅拌混合的方法相比, 超声作用可诱导溶液在较低的过饱和度下结晶成核。

图 2 是穿心莲内酯-乙醇-水体系的介稳区。随着溶液中水比例的增大, 穿心莲内酯超溶解度随着乙醇浓度的降低而减小。介稳区宽度随乙醇浓度的减少变化较小; 经过超声作用, 穿心莲内酯-乙醇-水体系的介稳区宽度显著变窄。因为处于介稳区中过饱和溶液是不稳定的, 当施加超声波作用后, 溶剂与主体溶液混合的更快更均匀, 溶液吸收了超声波的能量, 变得更不稳定, 在超声场的干扰下, 系统在较低过饱和的情形下就会瞬间形成大量晶核以使整个体系恢复平衡。所以介稳区的宽度明显变窄。

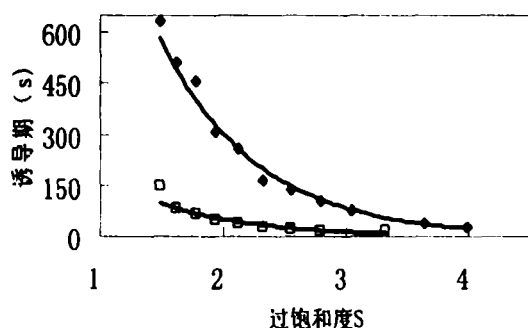


图 1 穿心莲内酯结晶诱导期

Fig.1 The induction times of androhydrolyde

◆ Unsorted □ Isolated with 160W

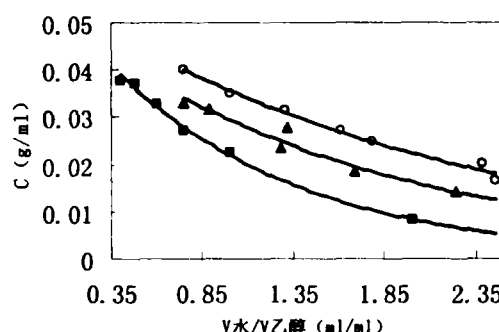


图 2 穿心莲内酯在乙醇水溶液中的介稳区

Fig.6 The metastable zone of andrographolide in water-ethanol solution

■ solubility curve ○ supersolubility without ultrasound
▲ Isolated with 160W

3.2 超声对结晶成核的影响分析

在结晶过程中向溶液快速加入溶剂后, 超声的作用主要在于迅速的分散溶剂, 使得溶液各处的过饱和度相同。因此超声的作用使诱导期缩短, 介稳区变窄, 让溶液可以在相对低的过饱和情况下迅速成核。在溶液中临界晶核需要生长为一定大小的晶体才可以稳定存在, 具有完整的形貌, 或者像主体溶液中的溶质一样成为一种具有分子状态的扩散体。热力学分析表明在溶液中形成晶核, 必须克服成核所需的能垒。

超声波是以纵波方式在介质中传播能量的, 液体介质在超声波正压相和负压相的交替振动下导致空化泡的形成。空化泡崩溃时会产生局部的高温高压以及微射流, 加热和冷却的温度变化速率超过 10^5K/s , 因此带来的能量迅速变化引起介质非线性的和交替的振动, 也引起局部溶液浓度和温度的剧烈变化。使得溶液中的微小粒子移动速度加快和相互碰撞结合的几率增加, 在这些能量剧变的区域, 溶质分子结合生长成为临界晶核所需的能量降低, 晶核可以在较短的时间内形成。另一方面, 空化泡崩溃时所产生的射流效应也使得晶核表面的滞留层厚与吸收层的厚度变薄, 溶质分子从主体溶液扩散沉积到晶体表面的阻力下降, 微小晶核更容易跨越临界粒径生长成稳定的晶核。

3.3 超声功率对晶体粒度及分布的影响

在相同的条件下, 经不同超声功率处理, 得到的晶体主体粒度有显著下降, 见图 3。晶体的主体粒度随着超声功率的增加而下降。在超声波的作用下, 溶剂可以更迅速的均匀混合到溶液当中去, 使溶液中各处的过饱和度均匀分布, 加快了晶核的出现, 并加快了溶质分子扩散堆积到晶核表面的速度。超声的功率越大, 溶液中出现晶核数量越多, 溶质分散到各个晶核上, 引起晶体生长速度的下降, 也就使得晶体的粒度降低。需要的最佳超声功率进行优化比较才可以得到所期望的晶体粒度。

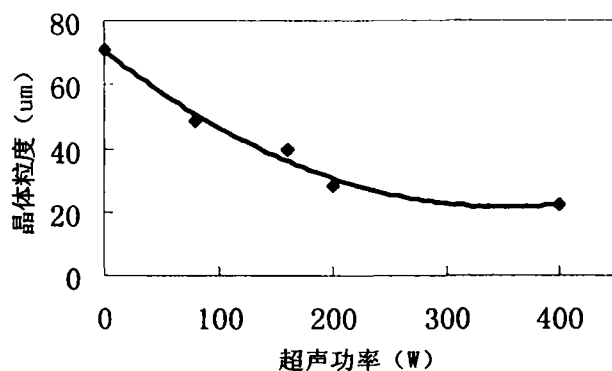


图 3 超声功率与晶体粒度的关系

Fig. 3 Crystal size distribution of andrographolide

3.4 超声对晶型的影响

晶体的扫描电镜照片(放大 2000 倍)表明, 未经超声作用的晶体以四方型为主, 见图 4 (c), 并伴有聚结现象, 随着超声作用功率增加, 晶体的长宽比增大, 晶体显得更细更短, 且以长方形为主, 见图 4 (a)、(b)。分析认为超声作用下有效的加快了溶液中的传质速度, 增加了除浓度差以外的传质推动力。由于超声波在溶液中传播引起的振荡和空化效应, 使得溶质分子获得充足的能量和速度, 提高了分子间相互碰撞结合以及穿过晶体表面静止液层的机率, 并让溶质分子更容易更整齐的进入到晶格中。超声处理后晶体以长方形为主, 显得更细长, 是因为晶体各个晶面的生长速度决定着晶体的外型变化, 经超声处理后, 溶质分子可以迅速接近晶体各生长面, 改变了各晶面生长速度, 使晶体的外型发生变化。

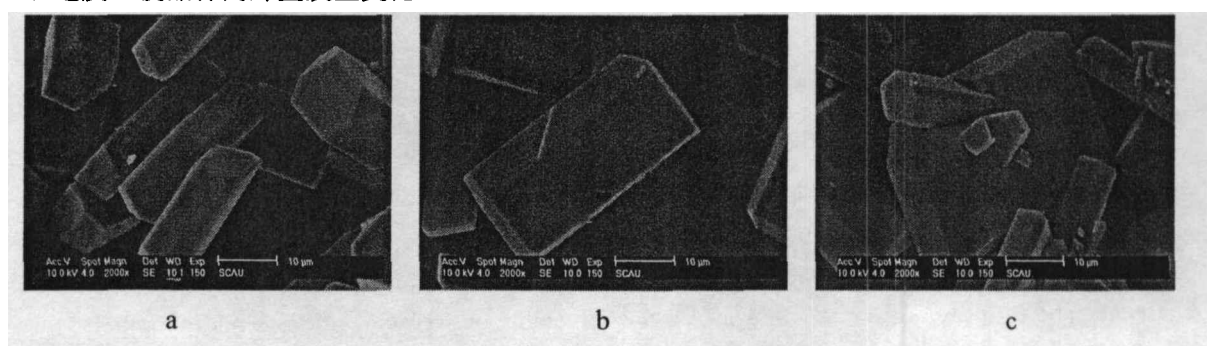


图 4 穿心莲内酯晶体扫描电镜图片

Fig.4 The SEM(scanning electron microscope) photo of andrographolide crystal

(a) Insonated with 160W (b) Insonated with 80W (c) Uninsonated

4 结论

(1) 在超声波的作用下, 穿心莲内酯在乙醇水溶液中的诱导期显著降低, 介稳区宽度变窄, 经分析, 超声波在溶液中传播时引起的振动和能量变化加速了晶核的形成, 空化产生的射流作用又使

得滞留层变薄,降低了成核阻力。

(2) 在相同的实验条件下,晶体的主体粒度随着超声功率的增大而减小。超声波可以促进系统的结晶成核,提高结晶速率,但对晶体粒度的影响较大,因此,要控制超声功率才可获得期望粒度的晶体。

(3) 超声波的作用影响了晶体不同晶面上的生长速度,使晶体的长宽比增大。随着超声功率的增加,晶体变得更细长,并减少了晶体间的聚集,超声波使晶体外形发生明显的变化。

参考文献

- [1] Amara N., Ratsimba B., Wilhelm A., Delmas H.. Growth rate of potash alum crystals: comparison of silent and ultrasonic conditions[J]. *Ultrasonics Sonochemistry*, 2004, 11(1): 17-21.
- [2] Bund R.K, Pandit A.B. Sonocrystallization: Effect on lactose recovery and crystal habit[J]. *Ultrasonics Sonochemistry*, 2007, 14(2): 143-152.
- [3] Li Hong, Li Hai-rong, Guo Zhi-chao, *et al.* The application of power ultrasound to reaction crystallization[J]. *Ultrasonics Sonochemistry*, 2006, 13(4): 359-363.
- [4] Kakinouchi Keisuke, Adachi Hiroaki, Matsumura Hiroyoshi, *et al.* Effect of ultrasonic irradiation on protein crystallization[J]. *Journal of Crystal Growth*, 2006, 292(2): 437-440.
- [5] 李艳斌,王永莉,郭志超等.头孢哌酮钠结晶诱导期的研究[J].*化学工业与工程*, 2003, 20(6): 421-425, 475.
- [6] Etsuko Miyasaka, Masakazu Takai, Hideto Hidaka, *et al.* Effect of ultrasonic irradiation on nucleation phenomena in a $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ melt being used as a heat storage material[J]. *Ultrasonics Sonochemistry*, 2006, 13, 308-312.
- [7] Midler, Michael JR. Production of crystals in a fluidized bed by using ultrasonic vibrations [P].US:3510266, 1970-05-05.
- [8] Maheshwari M, Jahagirdar H, Paradkar A. Melt sonocrystallization of ibuprofen: Effect on crystal properties[J]. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2005,25:41-48.
- [9] 丁绪淮,谈道.工业结晶[M].北京:化学工业出版社,1985. 74-94.
- [10] 陈葵,朱家文,纪利俊等.红霉素溶析结晶过程的介稳特性[J].*高校化学工程学报*, 2006, 20(5): 847-851.

The application of power ultrasound to andrographolide solventing-out crystallization process

Hang fangxue^{1,2}, Qiu taiqiu¹

(1. School of Light Industry and Food Engineering, South China University of Technology,
Guangzhou 510640, China;

2. School of Light Industry and Food Engineering, Guangxi university, Nanning 530004, Guangxi, China)

Abstract: The influence of power ultrasound on the solventing-out crystallization of andrographolide was investigated. The effect of ultrasound on homogeneous nucleation was studied by measuring the induction time and metastable zone width, the main size and shape of results crystal. The experiments results showed that the induction time significantly reduced with increasing ultrasonic energy at a given supersaturation level. The ultrasound suppressed the metastable zone width significantly too. The mechanism of ultrasonic effect on homogenous nucleation was analyzed.. Introducing ultrasound into the system decreased the main size of crystal, changed the crystal shape and reduced agglomeration.

Keywords: Ultrasound; Solventing-out crystallization; Sonocrystallization