

文章编号: 1003-9015(2008)04-0585-06

超声对穿心莲内酯溶析结晶的影响

杭方学^{1,2}, 丘泰球¹

(1. 华南理工大学 轻工与食品学院, 广东 广州 510640;

2. 广西大学 轻工与食品工程学院, 广西 南宁 530004)

摘要: 研究了超声波对穿心莲内酯溶析结晶过程的影响, 考察不同超声功率对均相成核诱导期、介稳区、晶体粒度和晶形的影响。实验结果表明, 超声波显著降低了结晶诱导期, 诱导期随着超声功率的增加而缩短。分析了超声对均相成核影响的机理, 在相同过饱和度条件下, 诱导期缩短的主要原因是超声波提高了成核过程中的扩散系数, 而表面张力受到声场的影响较小, 基本保持不变。超声波引入溶析结晶体系后, 晶体的粒度减小, 在高功率超声作用下, 溶液中产生了更多晶核降低了晶体生长的速度。经超声波作用的晶体外形发生变化, 并且减少了晶体间的聚集。同时超声波的作用使介稳区宽度明显变窄, 表明在超声场中过饱和溶液变得更不稳定。

关键词: 溶析结晶; 超声波; 声结晶; 穿心莲内酯

中图分类号: TQ028.6; TQ026.5; TQ021.9

文献标识码: A

Effect of Ultrasound on Andrographolide Solventing-Out Crystallization Process

HANG Fang-xue^{1,2}, QIU Tai-qiu¹

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

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

Abstract: The influences of ultrasound on the solventing-out crystallization of andrographolide were investigated. The effect of ultrasound on homogeneous nucleation was studied via measuring the induction time, metastable zone width, the mean crystal size, and the shape of the crystals obtained. Experiments were carried out under ultrasound with various energy inputs; results indicate that, with ultrasound, the induction time of crystallization decreases significantly. Under the same supersaturation level, the induction time decreases with the increase of the used ultrasonic energy strength. The mechanism of the ultrasonic effect on homogenous nucleation was analyzed, and it was found that, within the ultrasonic field, the surface tension of solvent changes slightly or keeps unchanged, and the diffusion coefficient (D_{AB}) of the solute is increased. These suggest that the ultrasound enhances the diffusion of the solute is the main cause for the reduction of induction time. The experiments show that, after introducing ultrasound into the solventing-out crystallization system, the mean size of the obtained crystal decreases, and under the action of high-power ultrasound, more crystal nuclei will occur and their growth rate decreases. Experiments also show that, introducing ultrasound into the system will change the crystal shape and reduce the agglomeration of the crystals. Furthermore, the introducing ultrasound will suppress the metastable zone between the solubility and supersolubility curves; it indicates that the supersaturated solution is more unstable under ultrasound field.

Key words: solventing-out crystallization; ultrasound; sonocrystallization; andrographolide;

1 引言

声结晶是应用超声波来影响控制结晶过程的技术, 是声化工这门交叉学科的一个分支, 是新的结晶

收稿日期: 2007-08-23; 修订日期: 2007-12-21。

作者简介: 杭方学(1978-), 男, 广西南宁人, 华南理工大学博士生。通讯联系人: 丘泰球, E-mail: tqiu@scut.edu.cn

分离技术。近十年来,研究发现超声波不仅可以促进晶核的生成,还对晶体的晶型、粒度及分布等方面产生较大影响,因此受到了化工、轻工、生物、医药等领域的关注^[1-4],成为强化结晶过程的关注焦点之一。

溶析结晶是利用被分离物质与溶剂分子间相互作用力的差异,通过向溶液中加入某些物质,降低溶质在原溶剂中的溶解度,导致溶液过饱和而使溶质析出的过程。因其可将结晶温度保持在较低水平,避免高温对药物的不利影响而被广泛应用。穿心莲内酯为爵床科二帖内酯类药物,是一种天然的抗菌、抗炎药物,易溶于乙醇、丙酮、甲醇等有机溶剂,不溶于水。本文以中药成份穿心莲内酯为研究对象,研究超声波作用对穿心莲内酯溶析结晶过程中对成核、介稳区、晶体粒度和晶形的影响,分析超声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理论依据。

2 理 论

2.1 成核

结晶成核过程大体可分为初级成核与二次成核两类。按照溶液中是否有自生和外来的粒子,初级成核又分为均相初级成核和非均相初级成核,均相成核是指在完全洁净的过饱和溶液中溶质分子、原子或离子构成的运动单元相互碰撞结合形成的晶胚线体;非均相成核则是在溶液中存在外来物质下发生的。

在经典成核理论中,均相成核速率为单位时间单位体积内溶质克服成核能垒形成的临界晶核数。因此可将初级成核速率表示为^[5,6]:

$$B_{\text{hom}} = k'n_0 \exp\left(-\frac{\Delta G}{kT}\right)Z \quad (1)$$

方程(1)中的 k' 为成核系数, n_0 为过饱和溶液中溶质分子数, ΔG 为形成临界晶核需消耗的吉布斯自由能, k 为玻尔兹曼常数, T 为温度, Z 为不平衡因子。

依据成核理论,均相成核速率也可表示为^[7]:

$$B_{\text{hom}} = 1.5D_{\text{AB}}(CN_A)^{\frac{7}{3}} \sqrt{\frac{\gamma_{\text{CL}}}{kT}} \frac{1}{C_C N_A} \exp\left(-\frac{16\pi(\gamma_{\text{CL}})^3}{3(kT)^3(C_C N_A v \ln S)^2}\right) \quad (2)$$

式中 v 为单元离子摩尔数(非电解质 $v=1$)

而结晶成核诱导期与成核速率是成反比关系,表示为:

$$t_{\text{ind}}^{-1} = KB_{\text{hom}} \quad (3)$$

式中, K 为比例常数。合并方程(2)和(3),得:

$$t_{\text{ind}}^{-1} = 1.5KD_{\text{AB}}(CN_A)^{\frac{7}{3}} \sqrt{\frac{\gamma_{\text{CL}}}{kT}} \frac{1}{C_C N_A} \exp\left(-\frac{16\pi(\gamma_{\text{CL}})^3}{3(kT)^3(C_C N_A v \ln S)^2}\right) \quad (4)$$

方程(4)两边取对数:

$$\ln t_{\text{ind}} = A_1 \ln^{-2} S + B_1 \quad (5)$$

其中

$$A_1 = \frac{16\pi\gamma_{\text{CL}}^3}{3(kT)^3(C_C N_A v)^2} \quad (6)$$

$$B_1 = -\ln 1.5KD_{\text{AB}}(CN_A)^{\frac{7}{3}} \sqrt{\frac{\gamma_{\text{CL}}}{kT}} \frac{1}{C_C N_A} \quad (7)$$

将 $(\ln S)^{-2}$ 对 $\ln(t_{\text{ind}})$ 作图可得到直线,在多数成核过程中过饱和度与诱导期的关系是由两条直线组成。在高的过饱和度时,直线斜率较大,成核过程主要发生的是均相成核;在低过饱和度时发生的主要是非均相成核^[8],直线斜率较小。根据直线的斜率和截距分析超声波对各个参数的影响。

2.2 超声波的作用

超声波是一种机械波,频率范围 $2 \times 10^4 \sim 10^{13}$ Hz。超声波在液体介质中传播时,会产出空化效应,可以强化传质过程。超声空化分为两种,稳态空化和瞬态空化,稳态空化泡存在时间较长影响小。瞬态空化是指在较大声强作用下发生的在声波的负压相作用下空化泡迅速增大,随之在声波正压相下迅速收缩

至崩溃, 伴随着高温高压, 在空化处形成局部热点, 并产生强烈的冲击波和微射流。

3 实 验

3.1 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(纯度>95%); 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(宁波新芝生物科技有限公司); 转速连续可调磁力搅拌器, 超级恒温水浴锅(上海仪器公司); 电子分析天平(上海精密科学仪器有限公司)。

3.2 实验方法

3.2.1 诱导期的测定

本文采用了目测法测定穿心莲内酯的诱导期, 考察了水浴温度 50℃ 下的诱导期。实验装置如图 1。

测定步骤, 在测定时使用的试管中配制一定浓度的穿心莲内酯乙醇溶液, 密封, 置于恒温水浴中。恒定搅拌速度(约 300 r·min⁻¹), 待完全溶解后将超声探头插入溶液中, 然后用移液管移取确定量的相同温度的水作溶剂加入到试管中, 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。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 3 s 间歇 5 s), 超声功率分别为 80 W, 120 W, 160 W, 400 W, 出现晶核时记录时间, 关闭超声装置。

3.2.2 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, 搅拌速度约 300 r·min⁻¹, 流速 0.5 mL·min⁻¹, 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, 可计算求得超溶解度。

3.3 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体形态。

4 结果与讨论

50℃ 下穿心莲内酯在乙醇水溶液中溶解度经称重法测定, 穿心莲内酯的饱和溶解度可用以下回归方程计算:

$$C_{W/A} = 0.0575e^{0.9643C_{R/A}}$$

4.1 超声波对穿心莲内酯结晶诱导期的影响

图 2 是穿心莲内酯诱导期随过饱和度的变化, 从图中可以看诱导期曲线分为两部分, 图中直线斜率较小的区域, 即过饱和度较低时, 发生的是非均相成核, 而过饱和度较高时发生的是均相成核, 其直线斜率较大。

50℃ 时保持搅拌速率和结晶器中乙醇浓度不变, 引入超声波, 测定不同功率作用下的诱导期, 得到穿心莲内酯结晶诱导期随超声功率变化的数据, 见图 3。

诱导期在超声作用前后均随着过饱和度的升高而降低, 超声波的作用显著降低了结晶诱导期, 而且在相同

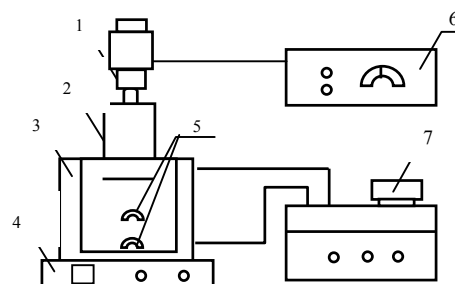


图 1 实验装置示意图

Fig.1 Scheme of the experimental apparatus

- 1. ultrasonic probe 2. tube 3. jacketed vessel
- 4. magnetic stirrer 5. magnetic bar
- 6. ultrasonic power supply 7. water bath

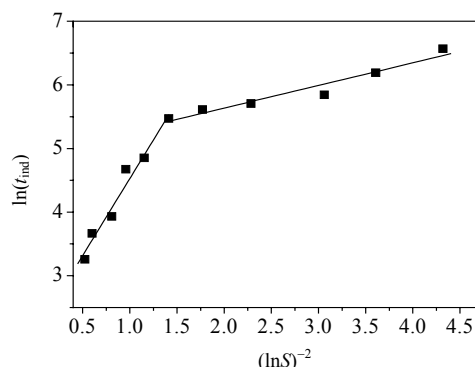


图 2 穿心莲内酯结晶诱导期与过饱和度的关系

Fig.2 The relationship of induction time and supersaturation of androhydroside

过饱和度的条件下,诱导期是随超声功率的增加而下降。

图4是超声作用前后 $(\ln S)^{-2}$ 与 $\ln t_{ind}$ 的线性关系图。无超声作用下的直线斜率与截距为 2.399 和 2.14, 引入超声后, 不同直线相应的斜率与截距分别为, 80 W: 2.115, 1.66; 120 W: 2.096, 1.42; 160 W: 2.117, 1.16; 400 W: 2.229, 0.79。不同超声功率作用的直线斜率相近, 略低于无超声作用的直线斜率, 但截距显著减小。

根据方程(5)可以分析超声波对均相成核的影响机理。因表面张力容易受到温度变化的影响, 各直线斜率间的差别可能是由于空化热点释放的热量使得溶液温度小幅升高引起表面张力的变化, 实验是在恒温水浴条件下进行, 空化热点释放的大部分热量可以迅速消除, 因此超声波对溶液温度、表面张力(γ_{CL})和溶解性的影响较小。根据方程(6)计算可知, 在均相成核过程中超声作用前后表面张力的变化较小。从方程(2)分析, 超声波主要是对扩散系数 D_{AB} 的影响, 各功率作用下直线截距是不同的, 截距随着超声功率的增大而减小, 从不同截距可比较超声功率对扩散系数的影响, 超声处理前后的扩散系数对比如下: 80 W 时扩散系数是超声处理前 1.65 倍; 120 W 时为 2.12 倍; 160 W 时为 2.73 倍; 400 W 时为 3.92 倍。根据方程(2), 扩散系数的提高表明结晶成核速率也随之提高。依据扩散学说^[9], 溶质分子首先扩散穿过晶体表面的静止液层, 从主体溶液迁移到晶体表面, 第二步是溶质分子进入晶格。因此超声波的作用是加速了溶质分子的扩散速度, 加快了溶质穿过静止液层的速率, 使得更多的晶簇跨越成核临界粒径生长为晶核, 从而缩短了成核出现的时间, 增加了晶核数量。

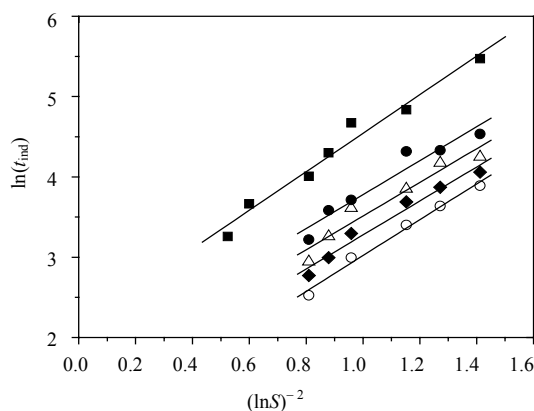


图4 $(\ln S)^{-2}$ 与 $\ln(t_{ind})$ 的关系
Fig.4 The plot of $(\ln S)^{-2}$ versus $\ln(t_{ind})$
■ uninsonated ● 80 W △ 120 W
◆ 160 W ○ 400 W

4.2 超声功率对晶体粒度及分布的影响

在相同的过饱和度条件下, 经过不同超声功率处理, 得到的晶体平均粒度有明显变化, 见图5。超声作用功率分别为 0 W, 80 W, 160 W, 400 W, 晶体平均粒径分别为 71.09 μm , 57.72 μm , 38.83 μm , 22.61 μm 。晶体的平均粒度随着超声功率的增加而下降。在超声波的射流作用下, 溶剂可以更迅速地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, 避免局部爆发成核。另外超声加快了晶核的出现, 并加快了溶质分子扩散堆积到晶核表面的速度, 而超声的功率越大, 溶液中出现晶核数量越多, 大量晶核同时吸收溶液中溶质生长, 直到过饱和度降低到很小的程度, 因此, 晶核数量的增加引起晶体生长速度的下降, 也就使得晶体的粒度降低。如想得到适合平均粒度和粒度分布的晶体, 应对所需的最佳超声功率进行优化比较。

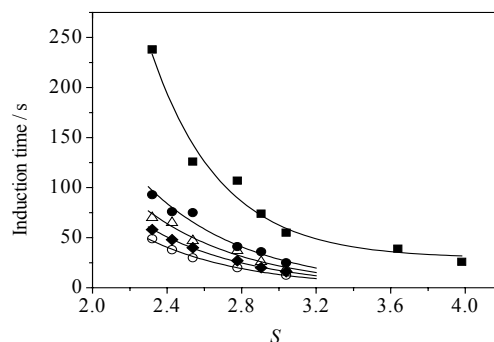


图3 穿心莲内酯结晶诱导期
Fig.3 The induction time of andrographolide
■ uninsonated ● 80 W △ 120 W
◆ 160 W ○ 400 W

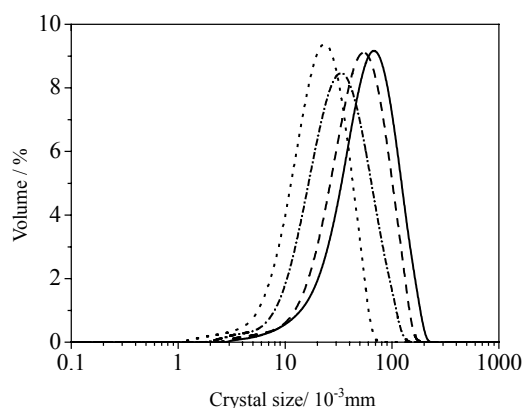


图5 穿心莲内酯晶体粒度分布
Fig.5 Crystal size distribution of andrographolide
(in 30 mL beaker)
— uninsonated - - 80 W - · 160 W 400 W

4.3 超声对晶型的影响

穿心莲内酯晶体的扫描电镜照片(放大 2000 倍)表明, 未经超声作用的晶体形体较大, 长宽比较小, 见图 6(d), 并伴有聚结现象, 经超声处理后, 所得晶体较未经超声处理的晶体更细长, 晶体长宽比发生变化, 聚结现象减少。超声作用下, 由于超声波在溶液中传播引起的振荡和空化效应, 使得溶质分子具有充足的能量和速度, 增加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地进入到晶格中, 有效地加快了溶液中的传质速率, 增加了除浓度差以外的传质推动力^[10]。超声处理后晶体的长宽比有了显著变化, 呈长方形, 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, 当晶体生长符合扩散理论时, 经超声处理后, 溶质分子获得足够的能量和速度, 可以迅速接近晶体各生长面, 晶型变化说明超声波对于不同晶面生长速度的影响不同, 呈各向异性, 另一方面超声的作用促进了溶液的混合, 局部成核数量得到控制, 降低了晶核数量过多而相互聚结的可能性。

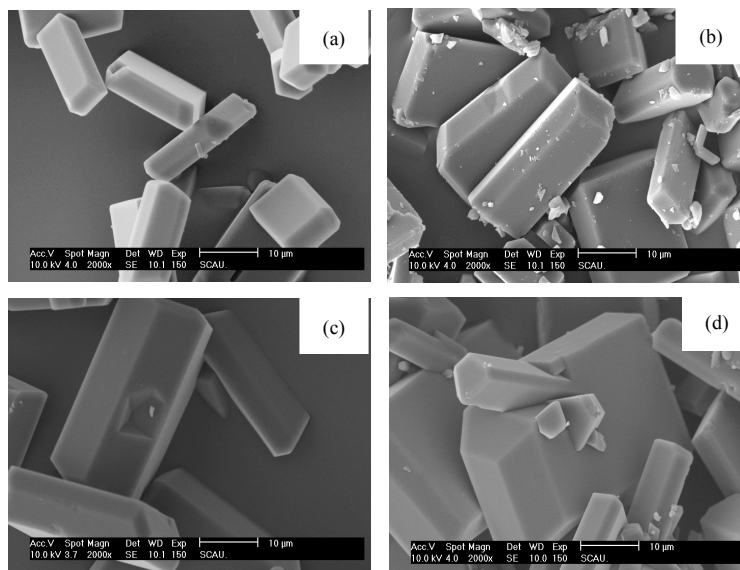


图 6 穿心莲内酯晶体扫描电镜图片

Fig.6 The SEM (scanning electron microscope) photo of andrographolide crystal
(a) 400 W (b) 200 W (c) 120 W (d) uninsonated

4.4 超声对穿心莲内酯介稳区的影响

介稳区是指物系的超溶解度曲线与溶解度曲线之间的区域, 特定的温度下, 一个特定物系只有一明确的溶解曲线, 而超溶解度曲线的位置受诸多因素的影响, 为一簇曲线, 介稳区宽度会随着结晶条件的改变而变化^[12]。

50℃时, 搅拌速率和溶析剂水的加入速率不变, 改变穿心莲内酯乙醇浓度, 得到相应 $V_{W/E}$ 变化的穿心莲内酯超溶解度数据。考查了相同的条件下 80 W、200 W 和 400 W 超声场对介稳区的影响。将溶解度和超溶解度数据作图, 得穿心莲内酯-乙醇-水体系的介稳区宽度, 见图 7。

随着 $V_{W/E}$ 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; 80 W 超声作用时, 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和溶液是不稳定的, 当施加超声波作用后, 溶析剂与主体溶液混合得更快更均匀, 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, 系统就会瞬间形成大量晶核以降低整个体系的过饱和度。所以介稳区的宽度明显变窄, 实验还发现, 在 200W、400W 超声作用时, 得到的超溶解度曲线与 80W 时的曲线几乎重合, 也就是超声功率增大, 介稳区宽度不再出现明显变化。

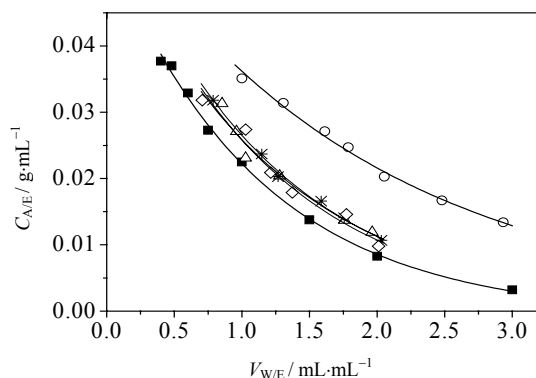


图 7 穿心莲内酯在乙醇水溶液中的介稳区
Fig.7 The metastable zone of andrographolide in water-ethanol solution

■ solubility ○ supersolubility without ultrasound
* 80 W △ 200 W ◇ 400 W

5 结 论

(1) 穿心莲内酯在乙醇水溶液中的结晶诱导期随着乙醇浓度的降低而降低, 在相同过饱和度下超声

波可以降低诱导期, 且诱导期随着超声功率的增加而降低。经分析, 在均相成核区域内, 超声波的作用是提高了结晶成核过程的扩散系数, 而对表面张力的影响较小, 80 W 时扩散系数提高了 1.65 倍; 120 W 时为 2.12 倍; 160 W 时为 2.73 倍; 400 W 时为 3.92 倍。表明超声波作用下缩短结晶诱导期的主要原因是提高了结晶成核过程的扩散系数。

(2) 50℃、相同的过饱和度和搅拌速率时, 穿心莲内酯晶体的平均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。

(4) 穿心莲内酯-乙醇-水体系的介稳区宽度在超声波作用下明显变窄, 但增大超声作用功率, 介稳区宽度不再发生明显变化。

符号说明:

B_{hom}	— 均相成核速率, $\text{个}\cdot\text{m}^{-3}\cdot\text{s}^{-1}$	N_{A}	— 阿伏加德罗常数, mol^{-1}
C	— 过饱和溶液摩尔浓度, $\text{kmol}\cdot\text{m}^{-3}$	n_{o}	— 过饱和溶液溶质分子数
C^*	— 饱和溶液摩尔浓度, $\text{kmol}\cdot\text{m}^{-3}$	S	— 过饱和度
C_{C}	— 晶体分子密度, $\text{kmol}\cdot\text{m}^{-3}$	T	— 绝对温度, K
$C_{\text{R/A}}$	— 为溶液中水与乙醇的体积比, $\text{mL}\cdot\text{mL}^{-1}$	t_{ind}	— 诱导期, s
$C_{\text{W/A}}$	— 穿心莲内酯质量与乙醇体积的比, $\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	$V_{\text{A/E}}$	— 穿心莲内酯质量与乙醇体积比
D_{AB}	— 扩散系数, $\text{m}^2\cdot\text{s}^{-1}$	$V_{\text{W/E}}$	— 水与乙醇的体积比
K	— 比例常数	Z	— 不平衡因子
k	— 玻尔兹曼常数, $\text{J}\cdot\text{K}^{-1}$	γ_{CL}	— 表面张力, $\text{J}\cdot\text{m}^{-2}$
k'	— 成核系数	ΔG	— 吉布斯能量变化, J

参考文献:

- [1] Amara N, Ratsimba B, Wilhelm A *et al.* 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 K, Hiroaki A, Hiroyoshi M *et al.* Effect of ultrasonic irradiation on protein crystallization [J]. **Journal of Crystal Growth**, 2006, 292(2): 437-440.
- [5] Guo Z, Jones A G, Li N. The effect of ultrasound on the homogeneous nucleation of BaSO_4 during reactive crystallization [J]. **Chemical Engineering Science** [J]. 2006, 61(5): 1617-1626.
- [6] Mersmann A, Braun B, Löffelmann M. Prediction of crystallization coefficients of the population balance [J]. **Chemical Engineering Science** [J]. 2002, 57(20): 4267-4275.
- [7] Guo Z, Zhang M, Li H *et al.* Effect of ultrasound on anti-solvent crystallization process [J]. **Journal of Crystal Growth**, 2005(3), 273: 555-563.
- [8] LI Yan-bin(李艳斌), WANG Yong-li(王永莉), GUO Zhi-chao(郭志超) *et al.* The study on induction period of cefoperazone sodium (头孢哌酮钠结晶诱导期的研究) [J]. **Chemical Industry and Engineering** (化学工业与工程), 2003, 20(6): 421-425, 475.
- [9] DING Xu-huai(丁绪淮), TAN Qiu(谈道). **Industrial Crystallization** (工业结晶) [M]. Beijing (北京): Chemical Industry Press(化学工业出版社), 1985.
- [10] Li Hong, Wang Jing-kang, Bao Ying *et al.* Rapid sonocrystallization in the salting-out process [J]. **Journal of Crystal Growth**, 2003, 247: 192-198.
- [11] CHEN Kui(陈葵), ZHU Jia-wen(朱家文), JI Li-jun(纪利俊) *et al.* The metastable characteristic of erythromycin solvating-out crystallization process (红霉素溶剂析结晶过程的介稳特性) [J]. **J Chem Eng of Chinese Univ**(高校化学工程学报), 2006, 20(5): 847-851.