

过程分析 PAT 技术在药物阿司匹林结晶过程的应用：

超声颗粒粒度分布测量仪 NanoSonic, 工艺过程成像探头系统 2D VISION PROBE, 非接触式过程成像, 和探头式浊度仪 TURBIDITY^{PROBE} 用于结晶过程的研究

背景

过程分析技术就是及时测量，用以分析和控制生产流程，在加工过程中，保障原始材料和工艺过程关键质量参数和性能属性，以确保可接受的最终产品质量的体系。阿司匹林（Aspirin），作为医药史上三大经典药物之一，是全球应用最广泛的解热、镇痛和抗炎药。本案例集成浊度仪 TURBIDITY^{PROBE}、超声颗粒粒度分布测量仪 NanoSonic、工艺过程成像探头系统 2D VISION PROBE，非接触式成像以温度测量及衰减全反射红外光谱仪(ATR-FTIR)等仪器用于阿司匹林冷却结晶过程的研究。

实验装置及过程

图 1 为 1L 反应釜中阿司匹林冷却结晶实验装置的照片。

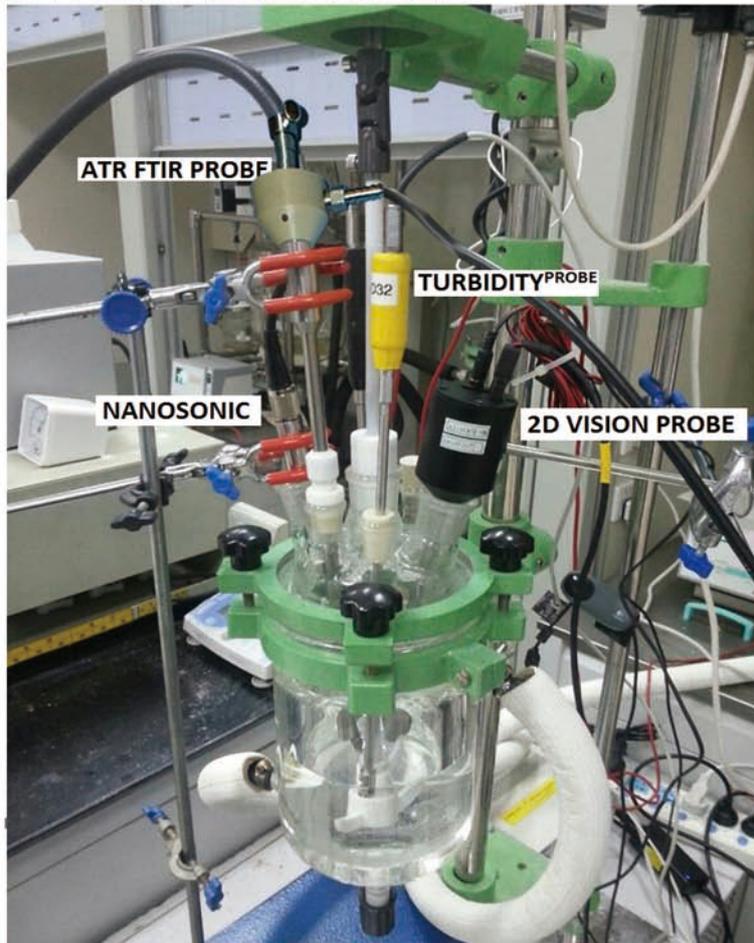


图 1 1L 阿司匹林冷却结晶实验装置

实验结果

(a) 不加晶种实验

图 2 是不加晶种阿司匹林冷却结晶实验的温度、浓度和浊度曲线(搅拌 160r.p.m)，从中可看出 出晶点为 26.07°C，且对于出晶点温度、浓度和浊度曲线均有所反映。在另一个不加晶种实验中，搅拌速率为 100r.p.m（其他条件相同），出晶点为 20.61°C。由此可知，增强搅拌速率有助于晶体析出。图 3 为超声粒度仪测得的不同时刻晶体的粒度分布，图 4 为二维探头和非接触式成像系统拍摄

的相应时刻的晶体图像，从中可看出晶体明显的生长趋势。

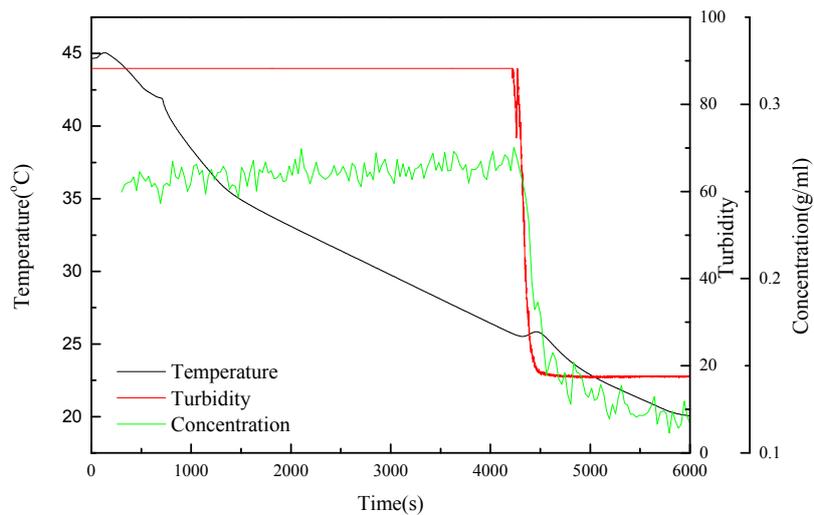


图 2 不加晶种阿司匹林冷却结晶实验的温度、浓度和浊度曲线(搅拌 160r.p.m)

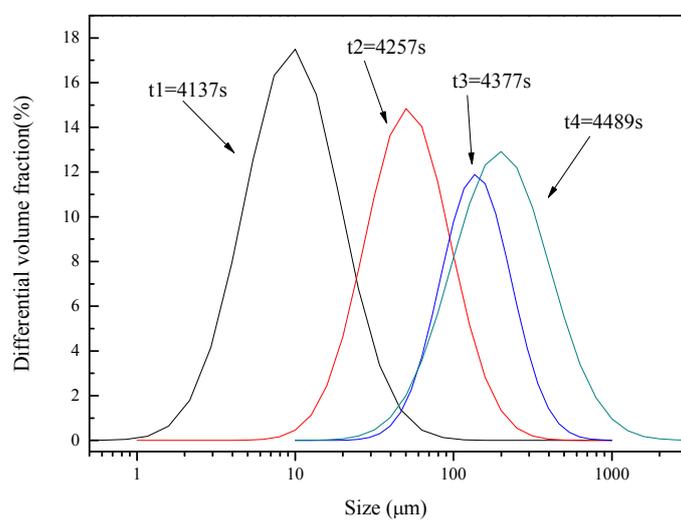


图 3 不加晶种阿司匹林冷却结晶实验，超声粒度仪 NanoSonic 测得不同时刻晶体的粒度分布

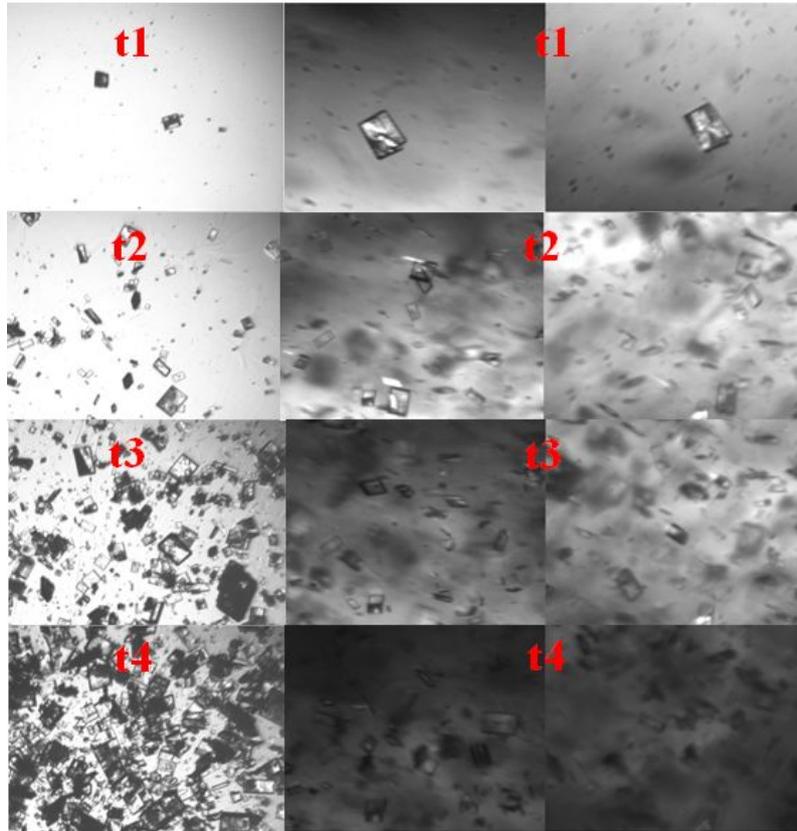


图 3 不加晶种实验中不同时间点探头(左)和非接触式(右)成像系统拍摄的阿司匹林晶体图像

(b) 加晶种实验

图 4 是加晶种阿司匹林冷却结晶实验的温度、浓度和浊度曲线(搅拌 100r.p.m), 加晶种温度为 25.05°C, 且对于该时刻温度、浓度和浊度曲线均有所反映(加入晶种不久后爆发成核)。在相同搅拌速率的不加晶种实验中(其他条件相同), 结晶点为 20.61°C。由此可知, 相同搅拌速率下, 添加晶种可促进晶体成核。图 5 为超声粒度仪测得的不同时刻晶体的粒度分布, 图 6 为探头式和非接触式成像系统拍摄的相应时刻的晶体图像, 从中可看出晶体明显的生长趋势。

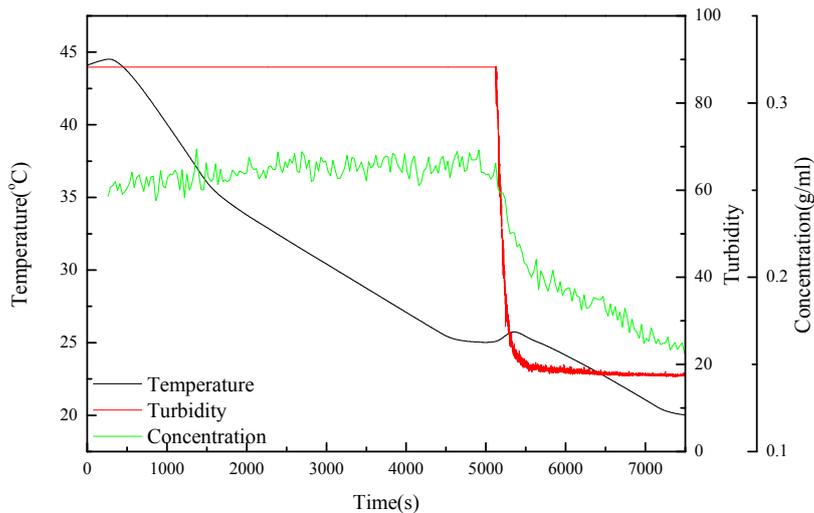


图 4 加晶种阿司匹林冷却结晶实验的温度、浓度和浊度曲线(搅拌 100r.p.m)

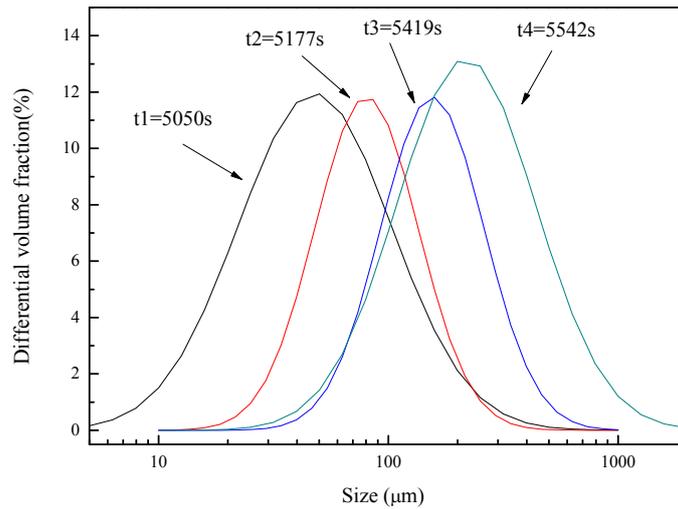


图 5 加晶种阿司匹林冷却结晶实验，超声粒度仪 NanoSonic 测得不同时刻晶体的粒度分布

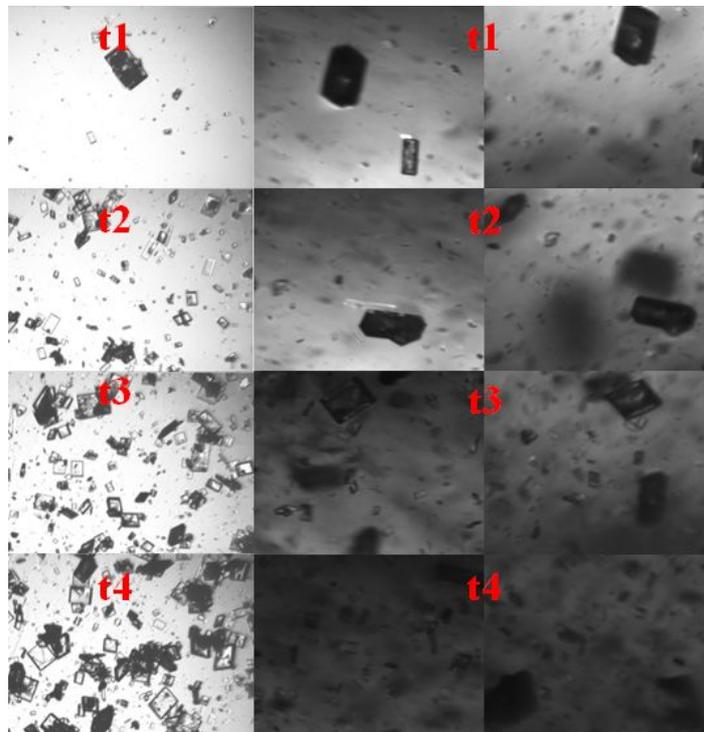


图 6 加晶种实验中不同时间点探头式(左)和非接触式(右)成像系统拍摄阿司匹林晶体图像

结论

本案例集成了多种 PAT 技术用于监测 1L 反应釜中药物阿司匹林的冷却结晶过程。从加晶种和不加晶种的实验结果中都可看出，所采用的检测手段都可有效的反应结晶过程的各种变化。可以为结晶过程的进一步优化提供宝贵的信息支持。

吴魁，博士研究生，华南理工大学
姜波，硕士研究生，华南理工大学
李秀喜，华南理工大学副教授
王学重，华南理工大学教授

2015.06