



Syrris超声波结晶系统





atlas
automated
synthesis system

结晶分析和控制

浊度监测, **FBRM**, 超声波结晶





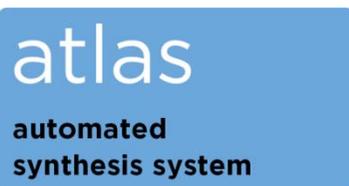
何为结晶？

- 化学物质从液体溶液中转变为晶体的过程

结晶包括2个主要过程:

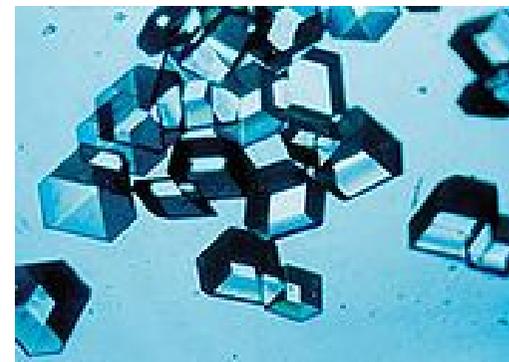


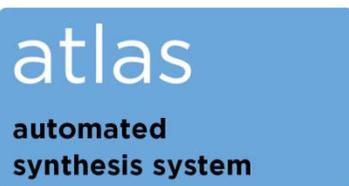
晶核成形和晶体生长，谁占据主导地位依据条件改变而改
- 得到的晶体形状和大小各异!!!!



控制结晶的重要性

- 结晶是形成药物颗粒最常见的方法，通常利用冷却结晶达到提纯和提高产率的目的
- 大部分化学工艺利用多步结晶法（要么结晶为关键的分离方法，要么是终产品，才会考虑用到结晶）
- 结晶过程很难完全掌握，且不易控制
- 晶核形成的控制难度大，但对结晶控制至关重要
- 药物的物理形态对药物品质和疗效会产生影响
- 健全的结晶工艺决定了生产能力和经济效益





Syrris 控制结晶的溶液

- 用精密的PID温控模块控制温度
- 决定亚稳定区域的宽度
- 晶体形成随浊度斜线变化
- 完全控制晶核的形成
- 促进多晶型，提高选择性
- 形成分布窄的粒度大小曲线
- 重现性强
- 工厂可准确放大
- drag和drop软件操作简单





atlas
automated
synthesis system

Atlas 结晶系统



atlas
automated
synthesis system

Atlas 结晶研究

- 监测

- 浊度 – Syrris 探针
- FBRM - Lasentec

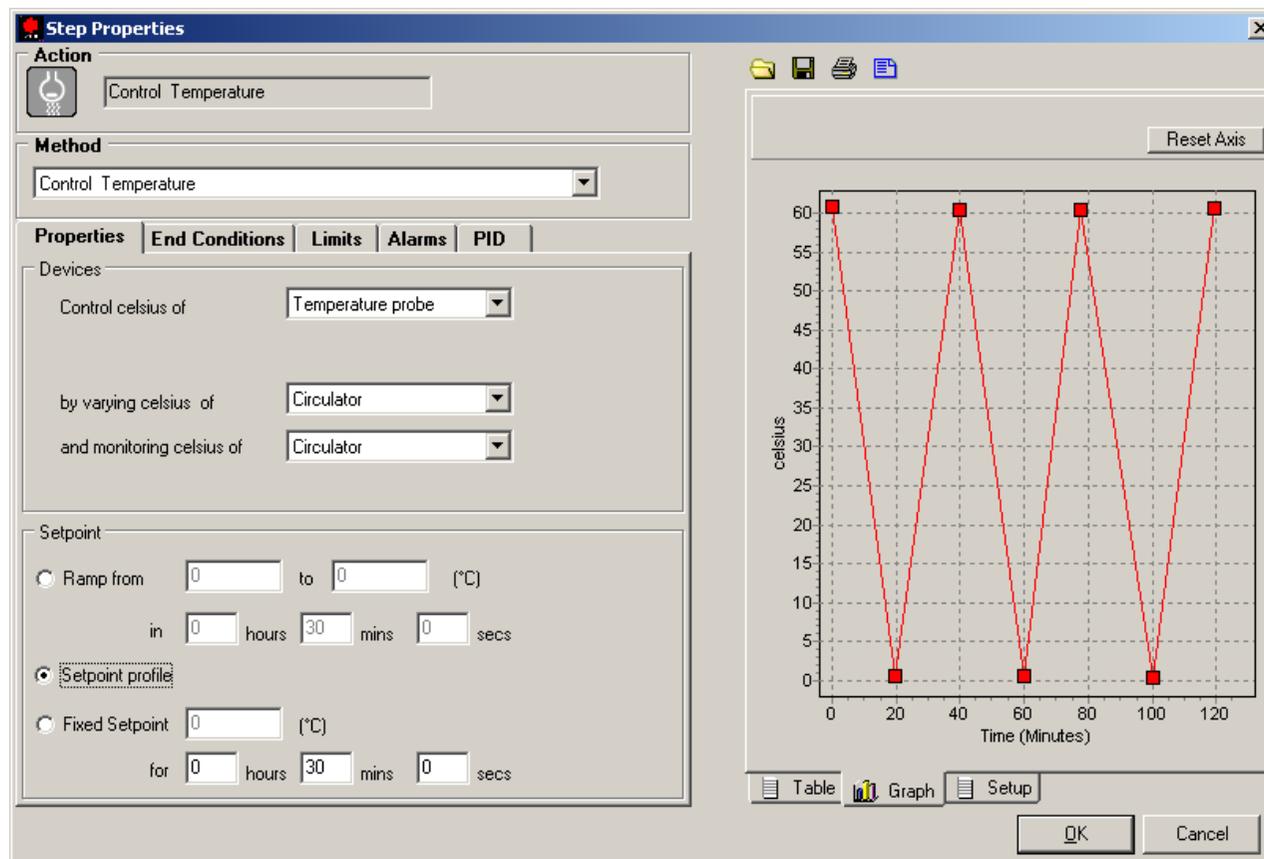


- 控制

- 利用浊度闭环加料或温度控制 – Atlas 软件
- 超声波结晶 – 合作伙伴 Prosonix
 - Atlas SonoLab

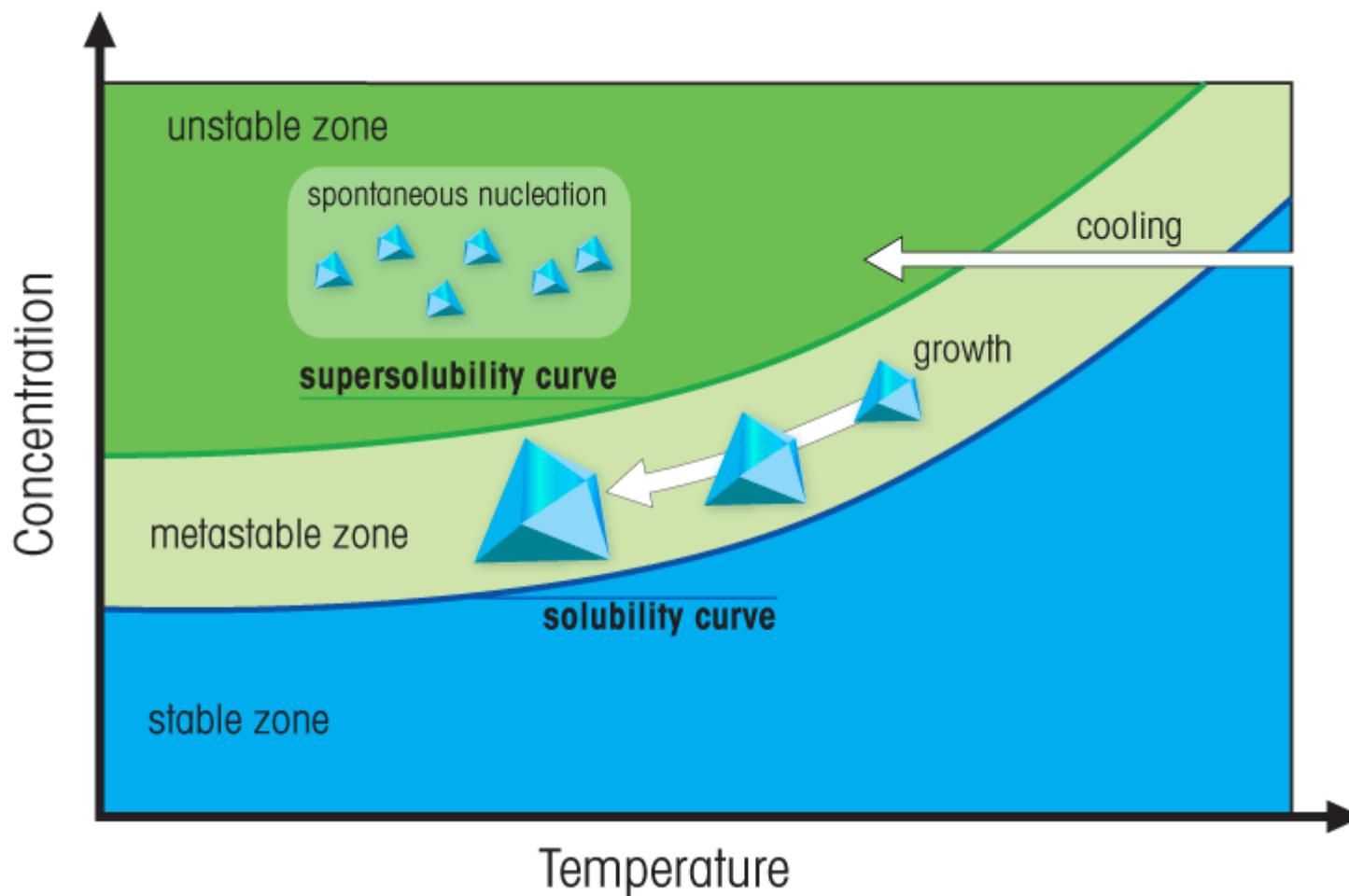


- 结晶对反应器的温控斜率要求十分精确
- 集中改变温度线斜率确定多个浑浊澄清临界点
- 建立浑浊澄清临界点即可确定亚稳定区域
- 该实验可用Atlas Potassium 型号演示，有无软件均可控制





亚稳定区域





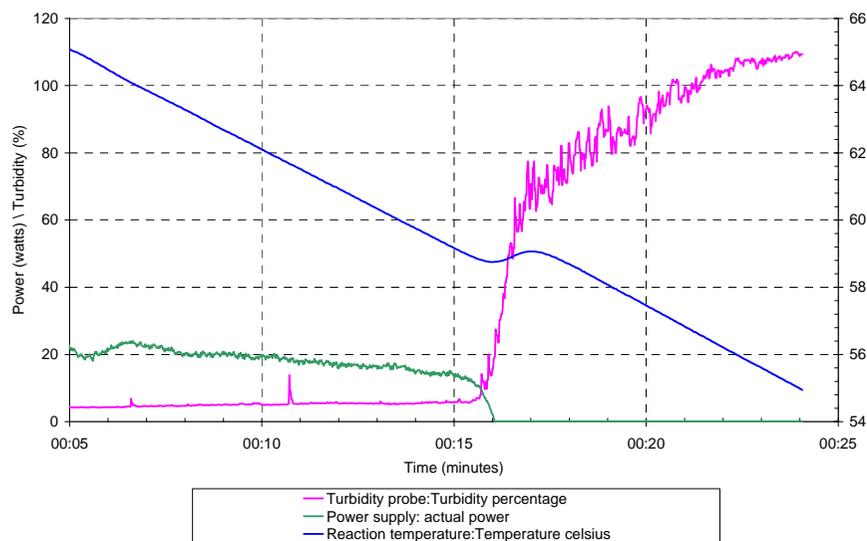
结晶监测

Atlas 浊度计

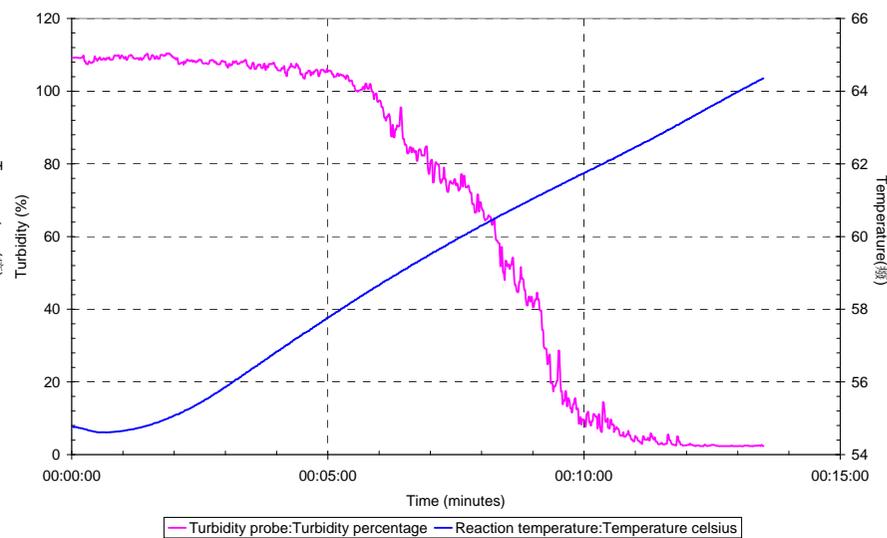
- 可直接融入Atlas
- 无需额外PC，即可监测结晶过程
- 如利用PC，可通过PC软件控制参数



Crystallisation of Adipic Acid



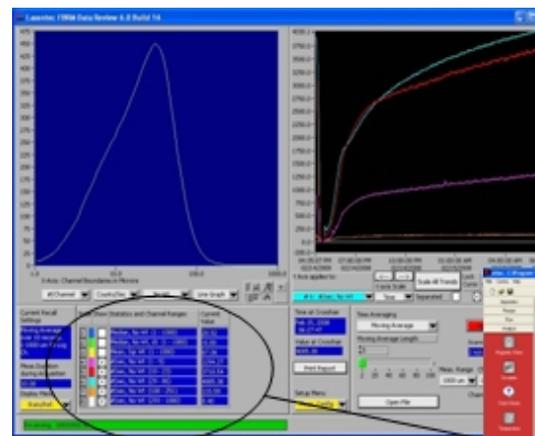
Dissolution of Adipic Acid



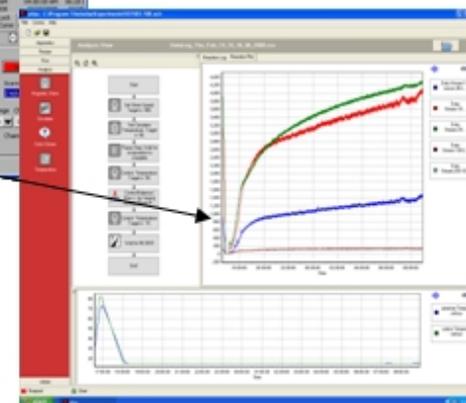


结晶监测 - FBRM

- Lasentec FBRM
 - (Focussed Beam Reflectance Measurement)
 - 与 Atlas 反应器合用
 - Atlas软件可读FBRM数据
 - 可与其它实验数据合用
 - 可将FBRM数据作为反馈参数



Lasentec Software

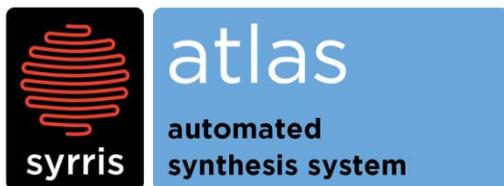


Atlas Software



atlas
automated
synthesis system

超声波结晶技术



超声波结晶

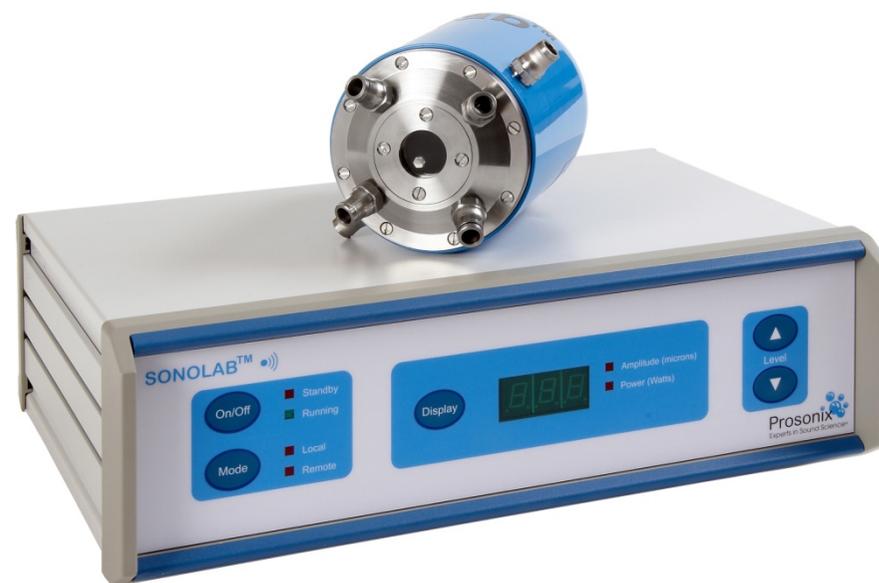


- Syrris公司和世界知名的超声波结晶厂商Prosonix公司独家合作
- Atlas是唯一涵盖整套超声波结晶装置的系统
- 整套系统运用在结晶的三个关键方面:
 - 通过控制晶核的形成，得到分布窄的粒度大小曲线
 - 通过超声波磨粉将较大或破碎的固体磨成等大的小颗粒
 - 超声得到球形颗粒



atlas
automated
synthesis system

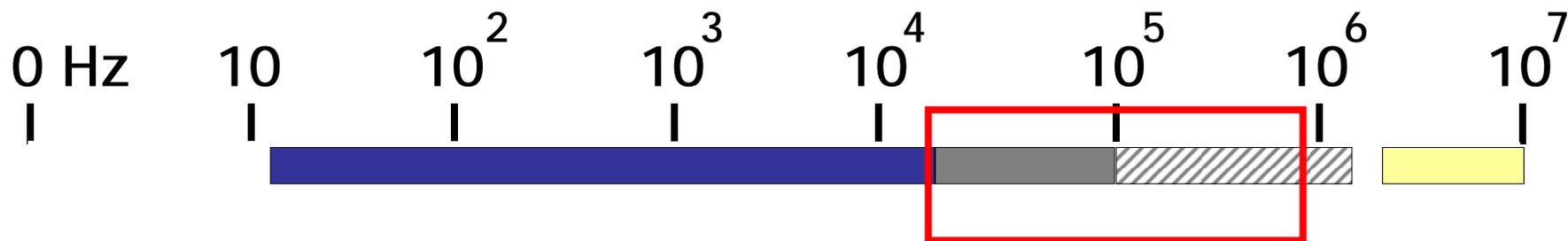
Atlas SonoLab™



Atlas SonoLab™



声音的频率范围



人类可听到的频率范围



16Hz - 20kHz

传统动力超声波



20kHz - 100kHz

超声化学的扩展范围



20kHz - 2MHz

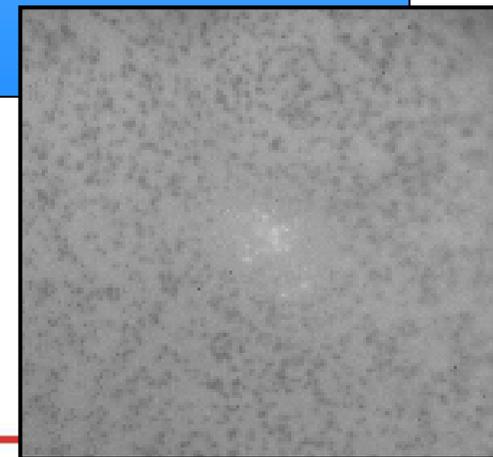
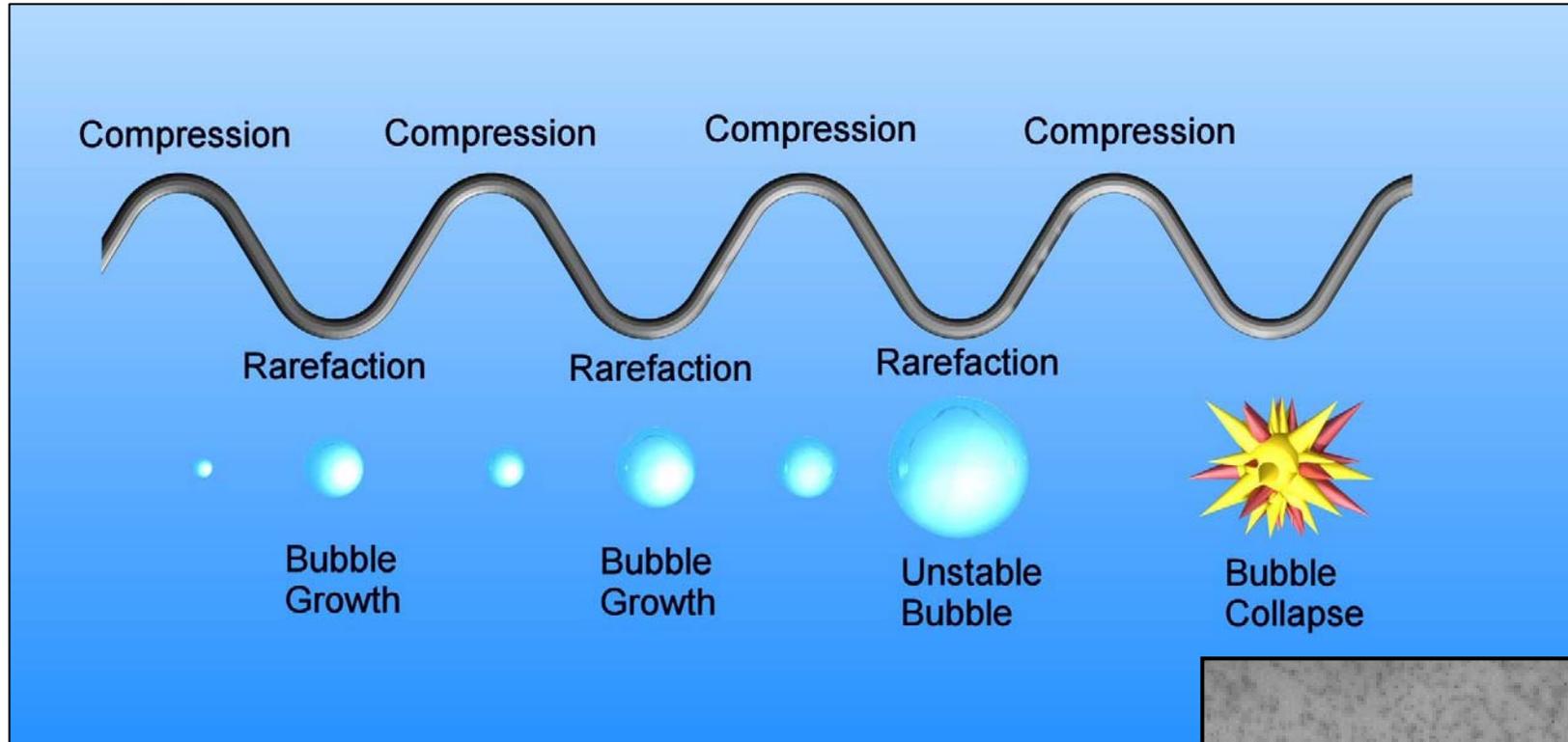
诊断超声波



3MHz - 10MHz



声音气穴现象: 气泡的产生



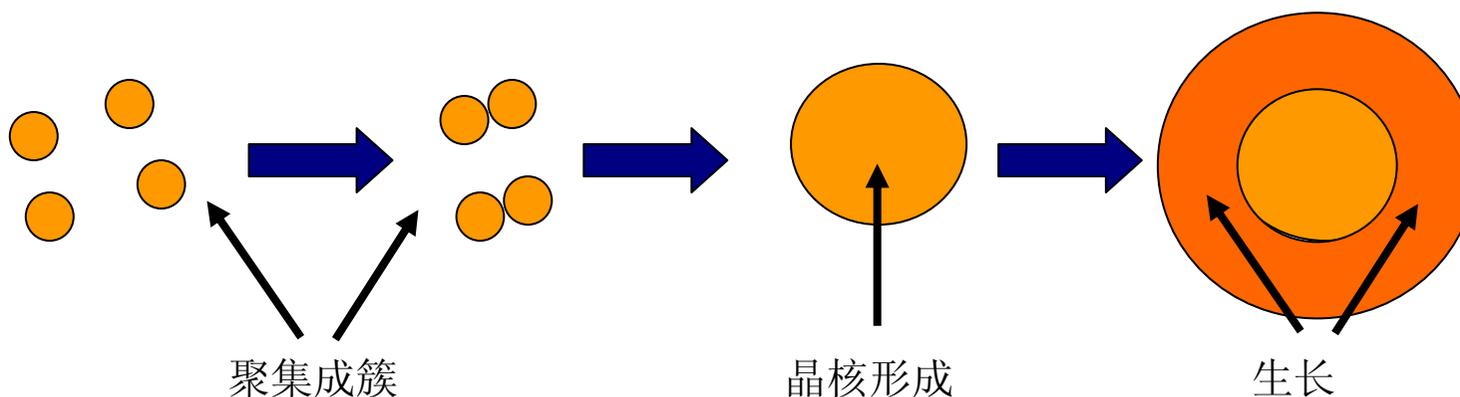
Acknowledgement Prof. T Mason, Uni. Of Coventry



超声波结晶

(超声波保护原料药和赋形剂，形成形态一致的结晶体)

- 通常，晶核的形成是随机的，因此结晶过程不易控制，最终导致原料药性能不理想，继而影响药物。
- 产品分子先聚集成簇，当一簇分子聚集到一定大小，就变成可见的晶体了。



晶核形成的控制是结晶控制的基础

- 动力超声波通过气泡来控制晶核的形成, *i.e. Sonocrystallization*



亚稳定区域宽度

致谢 K Roberts教授

MZW: 在结晶过程中晶核的形成是一道关卡
对应的温度区域介于以下二者:

- 溶解 (热力学)
- 结晶 (动力学)

MZW: - 规模, 系统, 反应器依操作条件而定

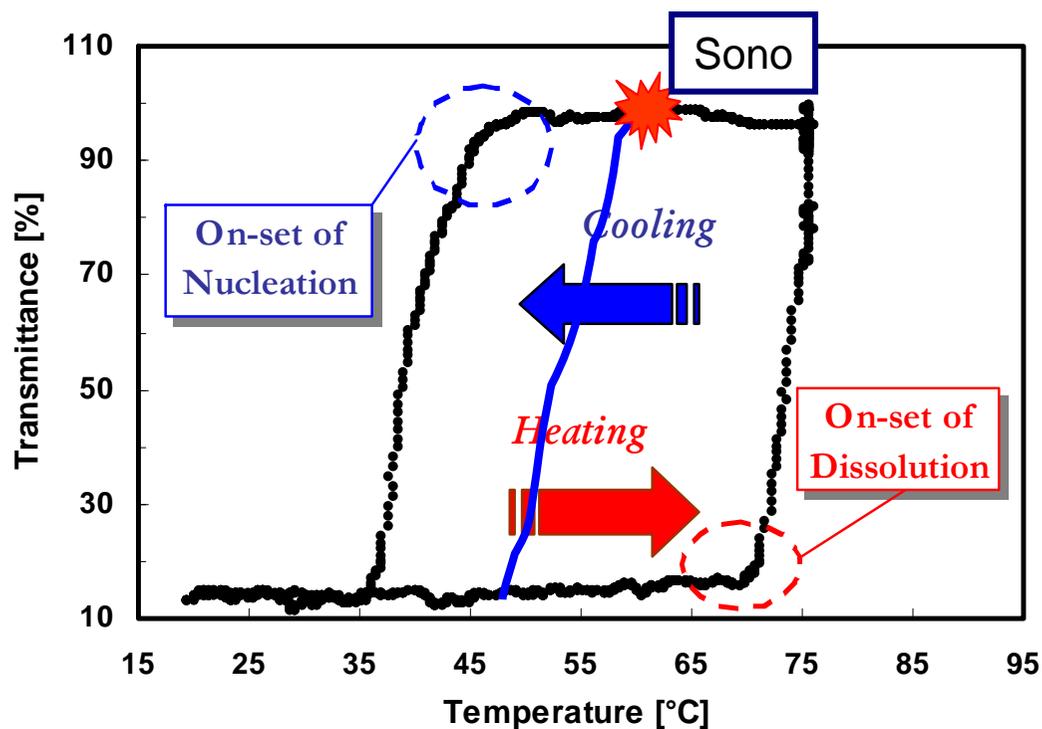


Table 2. Ultrasonic crystallization of mono- and disaccharides from aqueous solutions^a

| solute | quantity dissolved in 10 mL water (g) | temp (°C) at which solid appeared | |
|--------------|---------------------------------------|-----------------------------------|-----------------|
| | | without ultrasound | with ultrasound |
| D-xylose | 25.0 | 36 | 43 |
| D-sucrose | 18.0 | <40 | 47 |
| D-lactose | 5.5 | 41 | 43 |
| D-maltose | 13.0 | <20 ^b | 40 |
| D-glucose | 100.0 ^c | <30 | 75 |
| D-cellubiose | 2.0 | <20 ^b | 42 |

^a Saturated solutions are prepared at 50 °C and cooled at 0.2 °C/min; 20 kHz ultrasound applied for 30 s for every degree drop in temperature at power input density ~35 W·L⁻¹. ^b No crystals appeared at 20 °C. ^c Solution prepared at 85 °C.

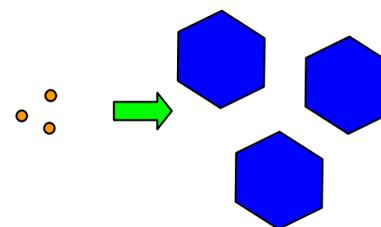
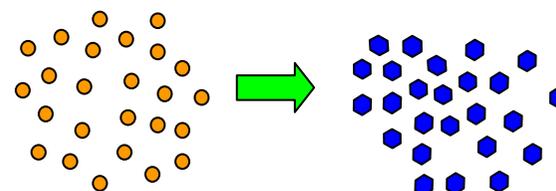
Organic Process Research & Development **2005**, 9, 923-932



晶形控制，饱和溶液中气穴效应的一般规则

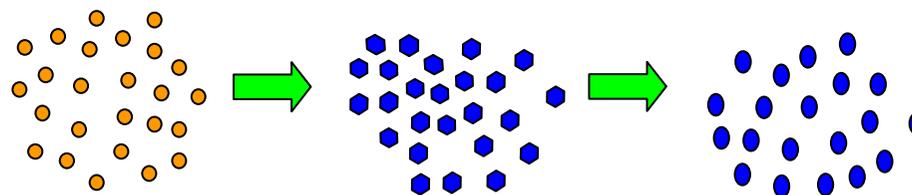
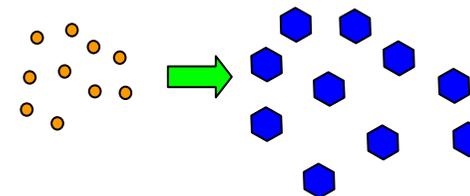
超声处理过饱和溶液

1. 持续超声处理产生许多晶核，继而形成小晶体
2. 只有最先被超声的有限的晶核会长成较大晶体
3. 脉冲超声处理能得到形状规则的晶体



结晶前后的超声处理

4. 持续超声波通过过饱和溶液可以产生晶核，得到小晶体。继而超声波处理会制约晶体的生长。





atlas
automated
synthesis system

Betmethasone – 控制惯性

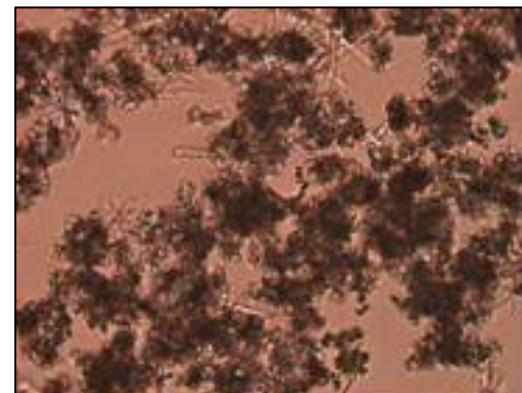
具有强效消炎及免疫抑制的糖皮质激素类固醇



未超声处理：
分布不均
& 趋于针状物



未超声处理：
分布不均 & 趋于针状
物

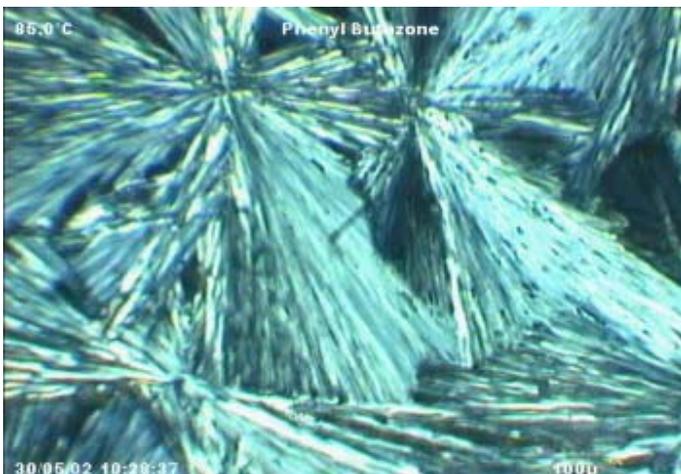


超声处理：
分布良好 & 避免成为
针状物的趋势



多晶型控制

Many compounds have the ability to crystallize with different [crystal structures](#), a phenomenon called [polymorphism](#). 许多化合物可结晶成各式各样的晶体结构，这称作多晶型现象。

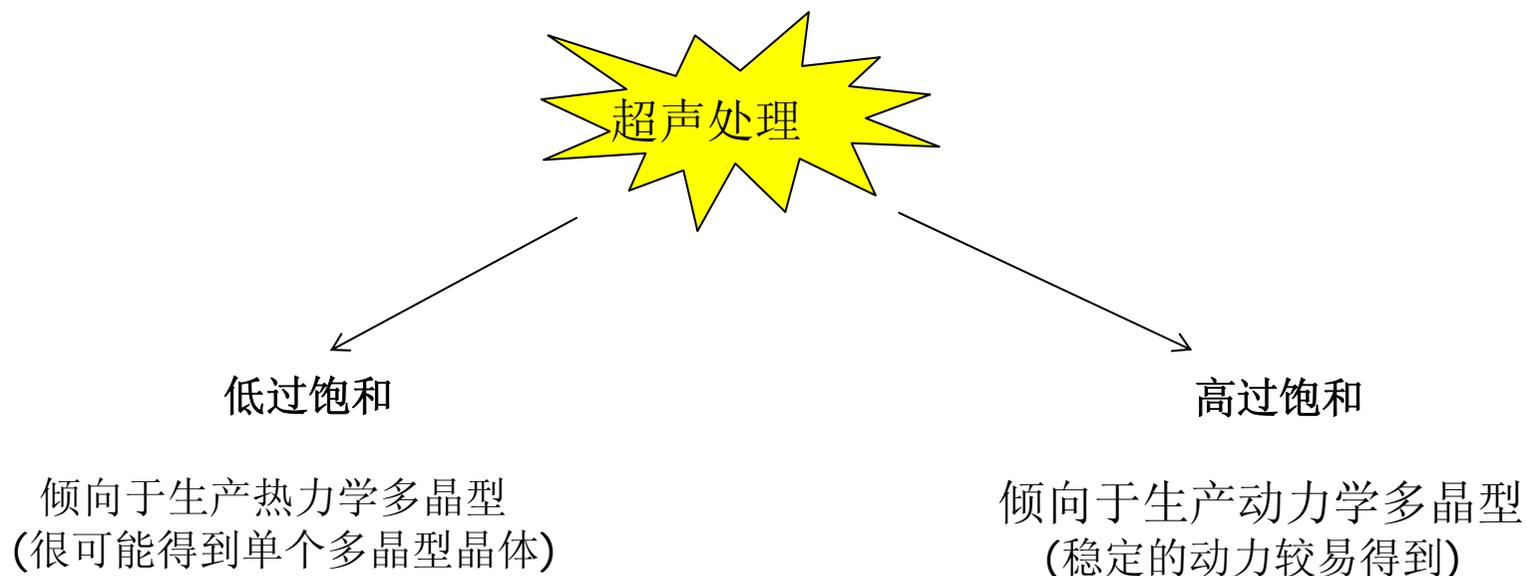


“A mineral that is identical to another mineral in chemical composition but differs from it in crystal structure.” 矿石的化学成分相同，但其晶体结构却不同。



多晶型控制

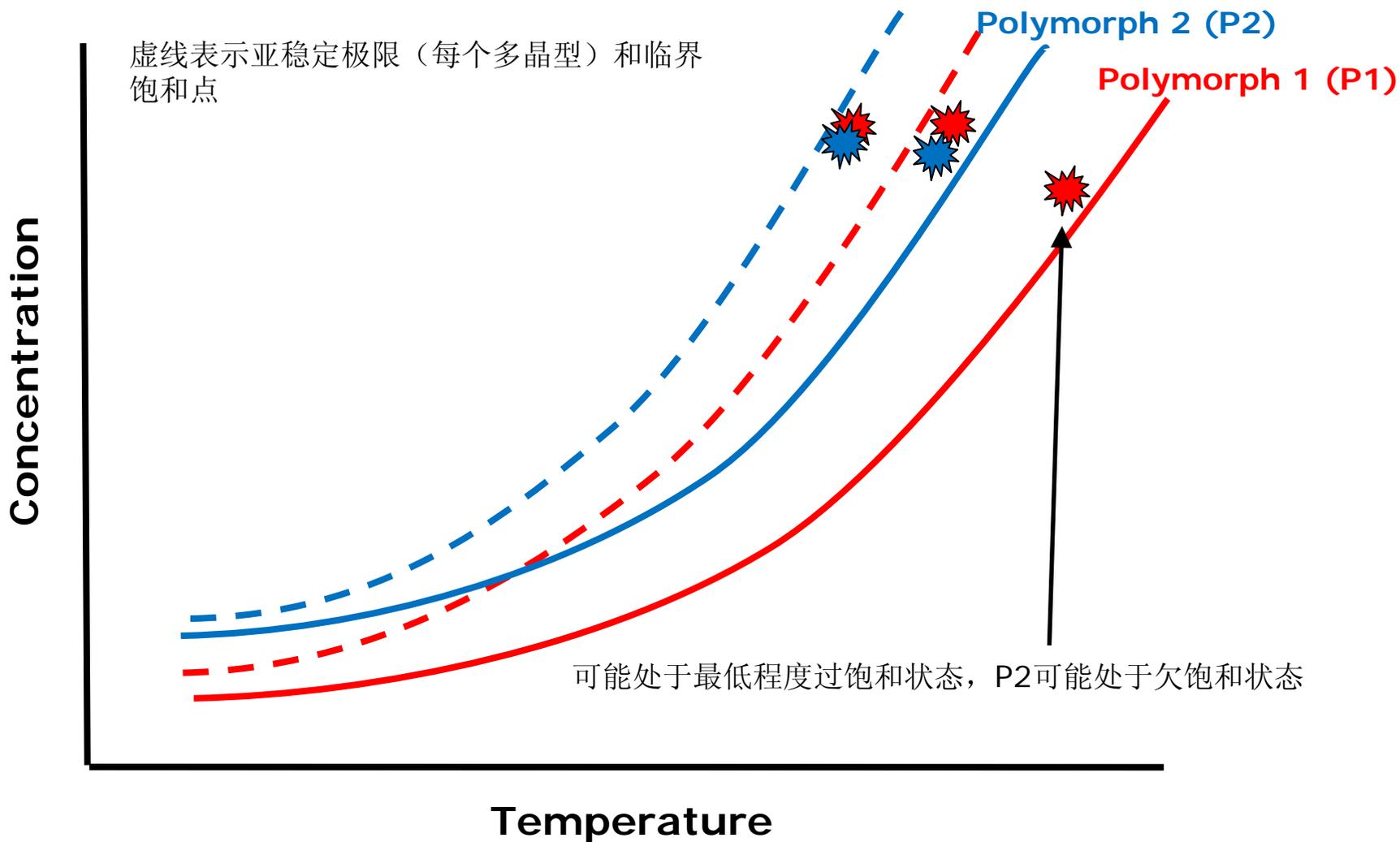
- 超声波可以在过饱和条件下诱导结晶，并且得到不同物理形态的晶体。



- 用超声波结晶来研究多晶型的优势就不再重复了！



多晶型控制





超声波进行多晶型控制 L-谷氨酸

L-谷氨酸有两种多晶型形态: α & β

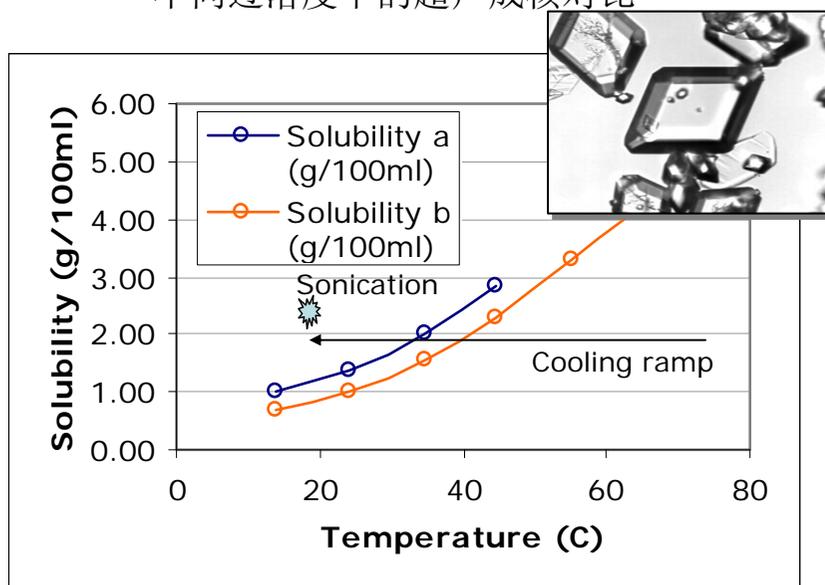
亚稳定 α -form: 通过动力控制产生

α 到 β 转变- 调节溶液

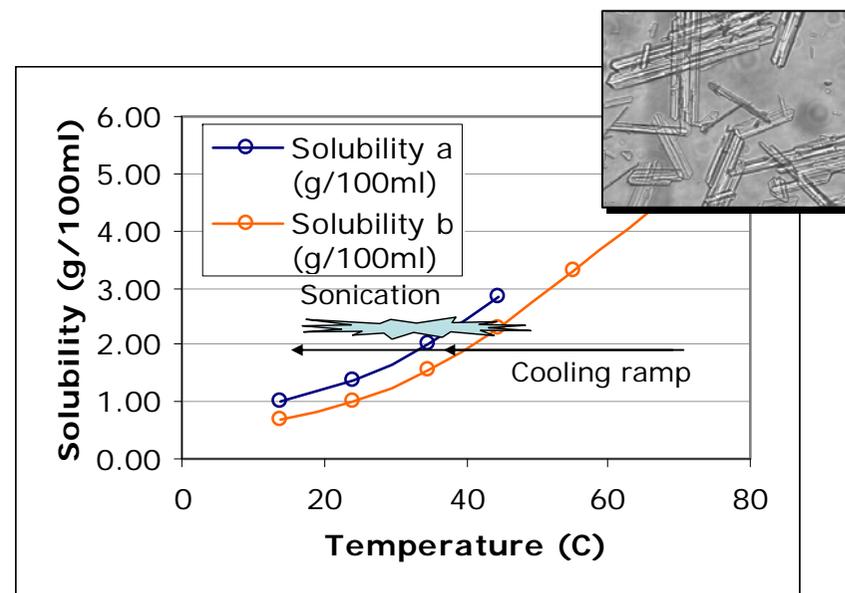
亚稳定 α -form难以获得

α 或 β form通过动力超声波可重现

不同过饱和度下的超声成核对比



在低于18°C下超声处理可得到 α form



逐渐降温并且超声处理可得到 β form



Thank you for your attention !