

反应结晶技术在工业制备克拉维酸钾上的应用

张守城 韩 猛 徐选亮 (联邦制药(内蒙古)有限公司, 内蒙古 巴彦淖尔 015000)

摘 要: 随着细菌耐药性的提升, 克拉维酸钾等针对细菌耐药性的药物有了极大的开发利用价值, 本文介绍了利用反应结晶原理, 在实际工业制备克拉维酸钾上的应用。从控制结晶过程的物流加速率、搅拌速率、降温速率等方面控制晶体的形成与生长, 从科学原理上论述反应结晶技术在克拉维酸钾制备上的合理性。

关键词: 结晶; 克拉维酸钾; 影响结晶的因素

1 前言

20 世纪费莱明爵士发现青霉素至今, 人类对于抗生素类药物的使用已经有了将近百年的历史。随着抗生素类药物长期应用于临床治疗, 导致了微生物的抗药性增强, 常规的抗生素的效果日渐下降, 主要原因是细菌产生了抗药性。细菌的耐药途径有许多种, 其中以产生 β -内酰胺酶为主^[1]。

克拉维酸是目前应用最为广泛 β -内酰胺酶抑制剂, 能够有效抑制 TEN-1、SHV-1、PSE-4、KI 和 K-CAZ 这 5 种酶对于阿莫西林的破坏。有实验表明克拉维酸在 10mg/mL 浓度以下, 对阿莫西林的抑制率高达 83~98%^[2]。

钾盐能够被人体充分吸收, 能够使克拉维酸成分能够很好的进入人类内环境, 因此工业上主要通过反应结晶的方式制备克拉维酸制钾。

2 结晶工艺原理

结晶是从气相或液相中生成分子(原子、离子)、具有固定形态的晶体的现象。在工业上, 对于液相条件的控制较为成熟, 一般采用液相结晶的方式来制备晶体。结晶过程是新相生成的过程与沉淀过程相似, 但是沉淀是无规律、无定形的粒子, 而结晶是内部形成有规律的结构框架在框架中逐渐成长的过程, 结晶的形成需要较为苛刻的环境, 得到的纯度也会远高于沉淀。

2.1 溶解度的概念

一定温度下, 在某一溶剂中一直加入特定溶质直到整个系统实现溶质在固液之间达到平衡的状态。此时溶液中的溶质浓度称为该溶质的溶解度或饱和浓度。溶解度的单位有多种, 在结晶操作中常用单位质量(或体积)溶剂中溶质的质量表示(如 g/100mL)。溶解度是关于温度的函数, 因此溶质在特定溶剂中溶解度常用温度-溶解曲线表示, 该曲线又称为饱和曲线。

2.2 过饱和溶液

对于一个不饱和溶液体系, 可以通过减低温度与蒸发溶剂使其达到饱和溶液的程度, 由于微小晶体的溶解度高于普通大颗粒晶体, 使得刚形成的微小晶体又重新溶解, 出现实际浓度大于饱和溶液浓度的情况, 这种现象称为过饱和现象。

根据结晶热力学与动力学的理论^[3-5], 过饱和度的增大可提高成核速率和生长速率, 单纯从结晶生产速度的角度考虑是有利的。但过饱和度过大又会出现如下问题:

- ①成核速率过快, 产生大量微小晶体, 结晶难以长大;
- ②结晶生长速率过快, 容易在晶体表面产生液泡, 影响结晶质量;
- ③结晶壁容易产生晶垢, 给结晶操作带来困难。

因此, 过饱和度与结晶速率、成核速率和生长速率的同时, 不影响结晶密度。所以结晶操作应以此最大允许过饱和度为限度, 在不容易产生晶垢的过饱和度下进行。由图 1 的关系。

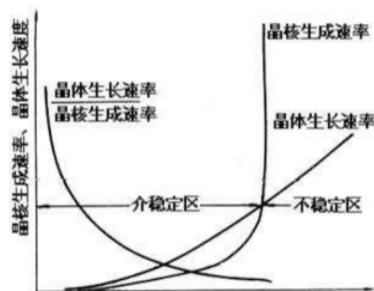


图 1 过饱和度晶核生成速率、晶体生长速率与过饱和的关系图

2.3 成核

成核的过程主要受制于平衡热力学, 晶核形成的过程主要是相变的过程。从热力学角度分析, 结晶的晶核不会消失, 但是实际的过饱和溶液中, 由于晶核之间相互会合, 使得晶核数不断减少, 所以晶核在不同的情况下具有不同的定义, 使用时需要注意加以区分。此外根据晶核产生的机理能够将其分为初级成核与二次成核, 其中初级成核又分为均相成核与非均相成核。

二次成核是在饱和度较小的介稳区内不能发生初级成核, 但如果向介稳态过饱和溶液中加入晶种, 就会有新的晶核生成。二次成核的机理尚不十分清楚, 但一般认为: 在存在晶体悬浮的溶液中, 附着在晶核上的微小晶体会由于流体流动的剪切作用, 以及晶体间的相互碰撞和晶体与器壁之间的相互碰撞而脱离晶核形成新的晶核。

2.4 晶体的生长

晶体成长过程主要受动力学影响, 晶核的基础上晶体生长主要经过两个过程首先结晶物质向生长界面的扩散过程; 其次, 聚集在生长界面的结晶物质进入晶格位的反应过程。结晶物质之所以会向生长界面扩散, 是因为在晶相与非晶相之间的相界处有溶质的浓度差, 而浓度差的出现是为了使溶质在相邻两相中的化学势相等, 也可以说化学势差是溶质扩散的本质原因。晶体的生长速率由扩散过程和反应过程共同控制。

扩散过程是限制生长速率的主要因素, 而生长界面反应过程起到限制生长速率的作用。同时, 过饱和度的大小、pH 值、极性晶体的极性、杂质以及热量的输运等, 对晶体的生长也会产生影响。而晶体生长速率的变化常会导致晶体的缺陷, 所以在晶体生长过, 要保持生长速率平稳, 就要尽可能地减小各种因素的干扰^[6]。

3 结晶器的介绍

工业结晶设备主要分冷却式与蒸发式两种,后者又根据蒸发操作压力分为常压蒸发式和真空蒸发式。特定目标产物的结晶具体选用何种类型的结晶器主要根据目标产物溶解度曲线而定。如果目标产物的溶解度随温度升高而显著增大,则可采用冷却结晶器或蒸发结晶器,否则只能选用蒸发式结晶器。

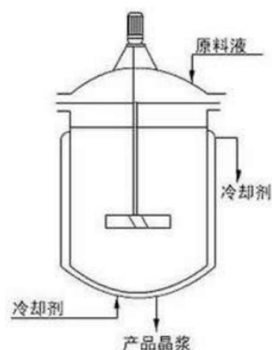


图2 冷却式搅拌结晶器

图2为冷却式搅拌结晶器的基本结构,采用夹套冷却,冷却剂下进上出,下口进入的冷却剂将夹套内的空气完全挤出,保证装置的换热效率。冷却液由下进上出,使冷却液与原料液也充分接触。搅拌槽结晶器结构简单,设备制造低。因为结晶壁的温度最低,溶液过饱和度较大,所以器壁上容易形成晶垢,影响传热效率。

4 反应结晶技术的实际运用

克拉维酸钾极易溶解于水中,因此在工业生成中选用合适的有机溶剂溶解其反应前置的物料,再将其两种反应物料按工艺控制比例溶解于溶剂中,而后在结晶器中按照工艺控制的相关控制参数进行混合,形成相应的过饱和体系^[7]。

实际生产过程中分为两个过程,流加过程与养晶过程。两过程中相关工艺控制参数也存在的差异。

流加过程中通过控制其物料流加的速度、体积、搅拌转速、温度等将整体流加过程控制在过饱和程度高的不稳定区。许多物质根据操作温度的不同,生成的晶形和结晶会发生改变,因此在流加过程中温度一般控制在较小的温度范围内以达到形成相应晶形的晶核。再通过较快的搅拌速率与较大的搅拌叶提高成核速率,使其在流加过程中产生足够数量的晶核数并保证晶核分布足够均匀为后续养晶过程提供基础。

养晶过程中为了保证晶核生成环境的稳定通过调节降

温速率与搅拌转速将整个体系控制在介稳定区。在这个区域晶核形成的速率整体控制在一个较低的水平,晶体生长的速率较快,使在流加过程中形成的晶核有足够的生长时间与合适的环境保证整体晶形稳定。

经整个反应结晶过程,得到的成品克拉维酸钾杂质含量低于2.0%,摩尔收率能够达到88%以上,有效的克拉维酸含量稳定在80%以上。

反应结晶的过程中能够影响晶形的还有体系中的pH值共存杂质以及溶剂本身特性等因素,为了得到足够纯度与良好晶形。在工艺控制中也有先关的控制内容。整体的结晶体系是一个多组分物系,含有杂质的情况无法避免,杂质的主要影响体现在这几个方面:

①改变目标溶解度,使在相同目标浓度下其过饱和度发生,从而影响其的成核速率与成长速度;②杂质吸附在目标晶体表面,导致晶体各面生长速率不同;③如果杂质进入结晶的晶格内部,会引起目标结晶产物的理化性质以及生物活性的改变,因此结晶过程中需要将杂质的含量控制在一个较低的水平。溶剂本身与体系pH值的控制需要协同控制,现行的工业生产工艺过程中选取的物料性质与溶剂特性能够生成符合要求的克拉维酸钾成品。

5 结语

虽然反应结晶技术整体工艺流程较为简单,但是影响反应结晶整个过程的因素多种多样,在现行的工业生产克拉维酸钾的方面,得到的克拉维酸钾成品质量与收率都能够有很好的保证。后续工作方向是进一步的优化工艺控制,尽可能的提升克拉维酸钾的质量与品质。

参考文献:

- [1] 王筱艳.阿莫西林与克拉维酸钾复方制剂的临床应用[J].中国处方药,2004(12):41-42.
- [2] 杜学志,张康美,申秀美.治疗耐-内酰胺细菌感染的几种新型复方抗生素制剂[J].中国药业,1995(12):36-37.
- [3] 沈梅英,潘家来.液体结晶过程的热力学基础[J].化学世界,1955(10):463-467+471.
- [4] 宋天佑,程鹏,徐家宁,张丽荣.无机化学[M].北京:高等教育出版社,2019.
- [5] 伍川.溶液结晶动力学实验与模型研究[D].南京:南京工业大学,2002.
- [6] 孙彦.生物分离工程[M].北京:化学工业出版社,2012.
- [7] 杨芳,沈志刚,陈建峰.反应结晶法制备微粉化茶普生的研究[J].北京化工大学学报(自然科学版),2006(03):15-18.
- [3] 周健波.对煤矿机电一体化技术的探讨[J].城市建设理论论研究:电子版,2020,000(011):1-2.
- [4] 易正伟.机电一体化技术在机械工程领域的应用研究[J].建筑工程技术与设计,2017,000(019):736-736.
- [5] 傅凤娇.以先进的自动化技术带动中国工业发展——访罗克韦尔自动化(中国)有限公司自动化控制及产品事业部总经理段永康先生[J].国内外机电一体化技术,2020,000(001):12.
- [6] 王端焕.机电一体化技术在煤矿生产中的应用研究[J].引文版:工程技术,2016,000(005):272-272.

(上接第105页)生产安全性,同时在煤化工生产中技术人员还需要深入了解和学习机电一体化系统知识,严格地遵循机电一体化系统的操作规范进行作业。此外,企业内部的研发部门还需要加大电气工程机械机电一体化技术的研发探索,为我国实现现代煤化工的发展打下坚实基础。

参考文献:

- [1] 曹栋栋.机电一体化技术在煤矿生产中的应用研究[J].工程技术:文摘版,2016:00266-00266.
- [2] 陈志.机电一体化技术在煤矿生产中的应用研究[J].中国科技博览,2019,000(031):456-456.