



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1923328 B

(45) 授权公告日 2010.09.01

(21) 申请号 200610111599.1

CN 1058240 A, 1992.01.29, 全文.

(22) 申请日 2006.08.29

F. WANG, K. A. BERGLUND. Monitoring pH swing Crystallization of Nicotinic Acid by the Use of Attenuated Total Reflexion Fourier Transform Infrared Spectrometry.

(30) 优先权数据

05018750.9 2005.08.30 EP

IND. ENG. CHEM. RES 39 6. 2000, 39(6), 2101-2104.

(73) 专利权人 F·霍夫曼-拉·罗奇股份有限公司

地址 瑞士巴塞尔

审查员 雷军

(72) 发明人 雷·杜-库尼 曼弗雷德·坎西 约格·胡维勒

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227

代理人 顾晋伟 刘继富

(51) Int. Cl.

B01D 9/02 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 1651341 A, 2005.08.10, 全文.

CN 1462751 A, 2003.12.24, 全文.

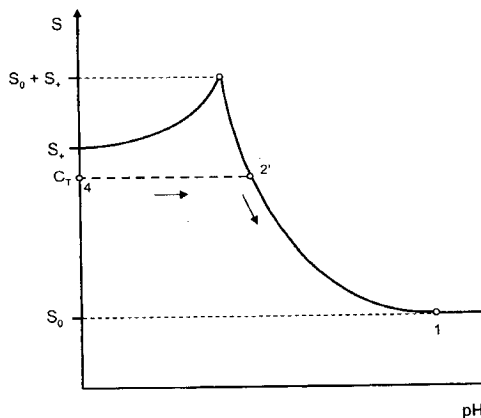
权利要求书 1 页 说明书 8 页 附图 5 页

(54) 发明名称

弱酸性和 / 或弱碱性化合物的结晶方法

(57) 摘要

具有不带电形态和至少一种带电形态的弱酸性和 / 或弱碱性化合物的结晶方法, 包括下列步骤 :a) 提供所述化合物在溶剂中的溶液, 所述溶液具有起始 pH 值和所述化合物的起始总浓度, 选择所述起始 pH 值使得该化合物在所述溶液中主要以所述带电形态存在, 选择所述起始总浓度使其大于所述不带电形态的固有溶解度 ;b) 逐步改变所述溶液的 pH 值, 其改变方向为使所述化合物溶解度降低, 直至达到预定的目标 pH 值, 在该 pH 值下所述溶液处于基本饱和状态, 所述不带电形态的浓度基本等于其所述固有溶解度 ;和 c) 保持所述溶液处于基本饱和状态, 同时允许形成所述化合物的晶体。



1. 一种弱酸性和 / 或弱碱性化合物的结晶方法, 所述化合物具有不带电形态和至少一种带电形态, 该方法包括下列步骤:

a) 提供所述化合物在溶剂中的溶液, 所述溶液具有起始 pH 值和所述化合物的起始总浓度, 选择所述起始 pH 值使得该化合物在所述溶液中主要以所述带电形态存在, 选择所述起始总浓度使其大于所述不带电形态的固有溶解度;

b) 逐步改变所述溶液的 pH 值, 其改变方向为使所述化合物溶解度降低, 直至达到预定的目标 pH 值, 在该 pH 值下所述溶液处于基本饱和状态, 所述不带电形态的浓度基本等于其所述固有溶解度; 和

c) 保持所述溶液处于基本饱和状态, 同时允许形成所述化合物的晶体。

2. 权利要求 1 的方法, 其中所述步骤 b) 进一步包括升高所述化合物的总浓度。

3. 权利要求 1 的方法, 其中所述步骤 c) 包括保持 pH 值基本恒定, 同时引发所述溶剂的缓慢蒸发。

4. 权利要求 1 的方法, 其中所述步骤 c) 包括监控所述不带电形态的浓度和调节 pH 值, 使得所述不带电形态的浓度保持在其所述固有溶解度以上的预定容许范围内。

5. 权利要求 1 的方法, 其中所述步骤 c) 包括监控所述化合物的总浓度和调节 pH 值, 使得所述化合物的总浓度保持在预先确定的总溶解度曲线以上的预定容许范围内。

弱酸性和 / 或弱碱性化合物的结晶方法

技术领域

[0001] 本发明涉及弱酸性和 / 或弱碱性化合物的结晶方法及实施该方法的装置。

背景技术

[0002] 结晶是重要的纯化和分离技术,应用于多种商业方法中,例如生物技术、矿物加工、废弃物处理、能量储存、新材料和电子化学。结晶可以在溶液中、从蒸气中或从熔体中产生。化学工业中的大多数方法采用从溶液结晶,结晶起始点为形成饱和溶液。然而,使用目前已知的方法,饱和溶液的形成常常是耗费时间的过程。通常达到化合物的可溶和不可溶形态之间的平衡需要几天时间。因此,在大多数情况下使用过饱和溶液而不是饱和溶液作为结晶的起始点。然而,由于适于结晶的过饱和现象随化合物不同并根据化合物的结晶能力而变化,因此在这种情况下重要的是知道过饱和水平。一般而言,随着过饱和水平降低,晶体生长变慢并且晶体质量改善。

[0003] Wang 曾尝试通过向烟酸钠水溶液中加入盐酸来得到非常高过饱和的烟酸 (Wang, F and Berglund, KA. Monitoring pH swing crystallization of nicotinic acid by the use of attenuated total reflection Fourier transform infrared spectrometry. Industrial & Engineering Chemistry Research 39(6), 2000, 2101-2104)。随后,利用最高过饱和点作为烟酸结晶的起始点。

[0004] 另一个实例是通过 pH 变化控制分批结晶,由 Zhu 开发 (Zhu, J and Garside, J. Controlled batch crystallization by pH variation. Jubilee Research Event, a Two-Day Symposium, Nottingham, UK, Apr. 8-9, 1997, 1, 449-452)。根据 Zhu, 过饱和的短脉冲引发结晶,并且在整个结晶过程中,利用 pH 变化来保持过饱和水平的恒定。此外, Zhu 尝试尽可能提高过饱和水平以便缩短操作时间。

[0005] 然而,过饱和被认为存在形成无定形物质和产生结晶缺陷的风险。因此,采用目前已知依靠过饱和溶液的结晶方法,必须在每种情况下建立适当的过饱和水平,设法找到结晶速率和所形成晶体的质量之间的妥协。

发明内容

[0006] 本发明的主要目的是克服目前已知的结晶方法的局限性和缺点。

[0007] 通过本发明的方法和装置实现前述和进一步的目的。

[0008] 根据本发明的一个方面,提供弱酸性和 / 或弱碱性化合物的结晶方法,所述化合物具有不带电形态和至少一种带电形态,所述方法包括下列步骤:

[0009] a) 提供所述化合物在溶剂中的溶液,所述溶液具有起始 pH 值和所述化合物的起始总浓度,选择所述起始 pH 值使得该化合物在所述溶液中主要以所述带电形态存在,选择所述起始总浓度使之大于所述不带电形态的固有溶解度;

[0010] b) 逐步改变所述溶液的 pH 值,其改变方向为使所述化合物溶解度降低直至达到预定的目标 pH 值,在该 pH 值下所述溶液处于基本饱和状态,并且所述不带电形态的浓度基

本等于其所述固有溶解度 ;和

[0011] c) 保持所述溶液处于基本饱和状态,同时允许形成所述化合物的晶体。

[0012] 在此过程中,以所关注的化合物的比较浓但不饱和的溶液开始,即,总浓度大于不带电形态的固有溶解度。通过朝着降低所述化合物溶解度的方向逐步改变该溶液的 pH 值,可以快速进入溶液处于基本饱和状态的状况。使溶液保持基本饱和状态,随后在最期望的条件下进行结晶。具体而言,可以避免与从过饱和状态结晶相关的缺点。

[0013] 本发明的方法适用于多种溶剂 ;具体而言,溶剂可以是水或水基溶剂的混合物。适用性的先决条件是所关注的化合物在所述溶剂中表现为弱酸和 / 或弱碱。在本文中,弱酸应该理解为 pK 值为 2-7 的化合物,而弱碱应该理解为 pK 值为 7-12 的化合物。本方法也适用于具有一个以上 pK 值的化合物。

[0014] 具有一种以上形态的化合物的总浓度定义为存在于溶液中的所有化合物形态的浓度总和。在平衡状态下,该总浓度等于化合物的有效溶解度。

[0015] 化合物在给定溶剂体系中的固有溶解度定义为存在不带电形态沉淀时,在平衡情况下可以达到的不带电形态的最大浓度。因此,弱酸和 / 或弱碱的固有溶解度等于在基本上所有化合物以其不带电形态存在时该化合物的平衡状态总浓度。对于很多弱酸性和 / 或弱碱性化合物可以通过适当调节 pH 值达到此条件。确定固有溶解度的方法在本领域是已知的 (例如参见 Avdeef, A. pH-metric solubility. 1. Solubility-pH profiles from Bjerrum plots. Gibbs buffer and pKA in the solid state. Pharmacy and Pharmacology Communications 4(3), 1998, 165-178)。

[0016] 本发明的有利实施方案限定在从属权利要求中。

[0017] 在一个实施方案中,上述步骤 b) 进一步包括升高所述化合物的总浓度。有利的是通过引发所述溶剂缓慢蒸发,尤其是在将 pH 值调节到所述目标 pH 值之后而实现。

[0018] 在又一实施方案中,保持所述溶液处于基本饱和状态的步骤包括,当引发所述溶剂的缓慢蒸发时保持 pH 值基本恒定。

[0019] 在另一实施方案中,保持所述溶液处于基本饱和状态的步骤包括,监控所述不带电形态的浓度和调节 pH 值,使得所述不带电形态的浓度保持在大于其所述固有溶解度的预定容许范围内。在实践中,将需要连续或时常监控不带电形态的浓度。如果所述浓度达到超出所述预定容许范围的值,则分别向溶液中加入少量强酸或强碱,例如盐酸或氢氧化钾,直到不带电形态的浓度回到容许范围内。

[0020] 在又一实施方案中,保持所述溶液处于基本饱和状态的步骤包括,监控所述化合物的总浓度和调节 pH 值,使得所述化合物的总浓度保持在预定的总溶解度曲线以上的预定容许范围内。在实践中,将需要连续或时常监控总浓度。此外,需要获取作为 pH 值的函数的所述化合物的总浓度的预定曲线,至少在所关注的 pH 范围。确定这种溶解度曲线的方法在本领域是已知的 (例如参见 Avdeef, A. Physicochemical profiling (solubility, permeability and charge state). Current Topics in Medicinal Chemistry (Hilversum, NL) 1(4), 2001, 277-351)。如果在瞬时 pH 值下化合物的总浓度超过所述预定容许范围而与所述总溶解度曲线不符,则分别向溶液中加入少量强酸或强碱,例如盐酸或氢氧化钾,直到在所得到的 pH 值下的总浓度回到容许范围内。

[0021] 根据本发明的另一方面,提供实施弱酸性和 / 或弱碱性化合物结晶的装置,所述

装置包含：

- [0022] a) 所述溶液的容器；
 - [0023] b) 测量所述溶液 pH 值的探测器；
 - [0024] c) 向所述溶液中加入受控量的酸和碱的定量装置；
 - [0025] d) 测量存在于溶液中的至少一种化合物形态的浓度的传感器装置；和
 - [0026] e) 作用于所述定量装置的控制装置，其响应接收自所述 pH 探测器和所述传感器装置
- 的信号，对所述定量装置编程以调节所述 pH 值来匹配预定曲线。

附图说明

[0027] 结合附图参考本发明的各种实施方案的以下描述，本发明的上述和其它特征和目的以及实现它们的方式将更显而易见并能更好的理解本发明，其中：

- [0028] 图 1：示出弱碱 B 的溶解度 -pH 曲线；
- [0029] 图 2：示出弱酸 HA 的溶解度 -pH 曲线；
- [0030] 图 3：示出根据图 1 的弱碱的溶解度 -pH 曲线，具有从饱和溶液和适量固体开始的从高 pH 值到低 pH 值的滴定路径；
- [0031] 图 4：示出以下化合物的饱和溶液的 Bjerrum 图：(a) 酮基布洛芬（酸）；(b) 普萘洛尔（碱）；和 (c) 依那普利（两性电解质）；
- [0032] 图 5：示出根据图 1 的弱碱的溶解度 -pH 曲线，具有用不饱和溶液从低 pH 值到高 pH 值的滴定路径；
- [0033] 图 6：示出法莫替丁的 Bjerrum 图，其中实线表示没有沉淀的对比情况，而圆圈显示从低 pH 到高 pH 滴定得到的数据；
- [0034] 图 7：示出不同物质浓度下弱酸 (A) 和弱碱 (B) 的一系列 Bjerrum 图，所述浓度为 (a) :0.02mg/ml, (b) :0.1mg/ml, (c) :1.0mg/ml, (d) 10mg/ml, (e) :100mg/ml；
- [0035] 图 8：示出具有不同起始浓度的可待因的溶解度 -pH 曲线。

具体实施方式

[0036] 实施例

[0037] 使用双氯酚酸钠、法莫替丁、氟比洛芬、呋塞米、双氢氯噻嗪、酮基布洛芬、普萘洛尔和奎宁作为实施例。这些化合物可购买到。所有这些化合物是 pK 值通常在 2-10 范围内的弱酸或弱碱或两性电解质。

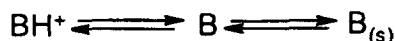
[0038] 弱碱和 / 或弱酸的溶解度

[0039] 图 1 示出弱碱 B 的溶解度曲线，其中有效溶解度 S 作为 pH 值的函数。有效溶解度 S 等于平衡状态下化合物的总浓度。该曲线也被称为“溶解度 -pH 曲线”。暂且假定，碱 B 的溶液和与该溶液接触的基本量的固体存在平衡状态。在 pH 值非常高时（区域 a），基本上所有化合物以不带电的碱形态 B 存在，也称为游离碱形态。在 pH 值非常低时（区域 d），基本上所有化合物以质子化形态 BH^+ 存在。在中间 pH 值时，不带电形态和质子化形态以依据 pH 值的比率共存。有效溶解度 S 等于平衡状态下 B 和 BH^+ 浓度的总和。如图 1 所示，不带电形态的溶解度，也被称为固有溶解度 S_0 ，其小于质子化形态的溶解度 S_+ ，也被称为盐溶解度。

[0040] 再考虑区域 a, 发现有效溶解度 S 基本上与 pH 无关。这是因为在 pH 值非常高时 pH 值的微小变化实际上对不带电形态和质子化形态之间的非常大的比率没有影响。因此, 有效溶解度 S 基本上等于固有溶解度 S_0 。

[0041] 现在考虑稍微低一些的 pH 值的情况 (见图 1 中区域 b), 一些化合物将是其质子化形态 BH^+ 。此时, 有效溶解度 S 包含两方面, 分别反映不带电形态和质子化形态的贡献。在区域 b 中, 降低 pH 值与有效溶解度的升高相关。基础平衡可以描述为:

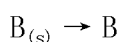
[0042]



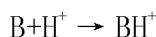
[0043] 换句话说, 溶液中不带电形态 B 与其溶液中带电的对应部分 BH^+ 以及不带电的固体形态 $B_{(s)}$ 处于平衡状态。

[0044] 在区域 b 中, 降低 pH 引起 B 质子化为 BH^+ , 也反过来引起固体 $B_{(s)}$ 的溶解以代替“损失的” B 。

[0045]

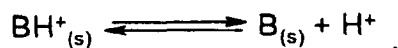


[0046]



[0047] 此过程将持续至达到所谓“完美的”缓冲体系 (例如参见 Avdeef, A., 2001, loc. Cit.)。在该点, 指定为图 1 中的点 2, 固体游离碱 $B_{(s)}$ 与其固体共轭酸 $BH^+_{(s)}$ 共存, 因此只要两种互变固体存在, 就迫使 pH 和有效溶解度恒定。该特殊 pH 点被指定为 Gibbs' pK_a (pK_a^{GIBBS})。与这种现象相关的平衡方程式为

[0048]



[0049] 相关的平衡常数为

$$[0050] \quad K_a^{GIBBS} = \frac{\{H^+\}\{B_{(s)}\}}{\{BH^+_{(s)}\}}$$

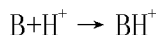
[0051] 点 2 处的有效溶解度由固有溶解度和盐溶解度的总和得到:

[0052]

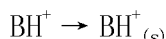
$$S = S_0 + S_1.$$

[0053] 从点 2 移动到较低 pH 值 (即, 区域 c), 此处固体相只由质子化形态 $BH^+_{(s)}$ 组成, BH^+ 的浓度恒定并等于盐溶解度。B 质子化为 BH^+ 导致形成进一步质子化的固体和溶液中组分 B 的损失。

[0054]

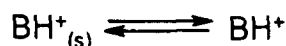


[0055]



[0056] 因此, 有效溶解度降低直至到达区域 d。在区域 d 中, 不再有可转化为 $BH^+_{(s)}$ 的 B, 主要的平衡现在描述为:

[0057]



[0058] 当涉及弱酸性化合物 HA 而不是弱碱 B 时, 相关溶解度曲线具有如图 2 中所示的一般外观。在此, 不带电形态 HA, 也称为游离酸形态在低 pH 值下占多数, 而在较高 pH 值下, 脱质子化作用增加而产生带负电的形态 A^- 。当涉及具有一个以上 pK 值的化合物时, 溶解度曲线将具有图 1 和 2 中所示曲线的组合外观, 同时物质在酸性条件下带正电, 在碱性条件下带负电。

[0059] 确定溶解度

[0060] 根据所谓“pSol 方法”，利用上述例如弱碱 B 从高 pH 值到低 pH 值的滴定来电位测定溶解度曲线（例如参见 Avdeef, a., 1998, loc. cit.）。然而，在 pSol 滴定中，“完美”缓冲体系的现象不是经常遇得到的，这是由于为了得到良好的滴定结果，适宜在研究中只使用少量化合物。由此导致在达到对应于图 1 中点 2 的最大有效浓度之前，全部量的化合物就被溶解了。这示于图 3 中，其中 pH 值沿着溶解度曲线下降，直至到达图 3 中标注为 2' 的点。在该点化合物完全溶解；当进一步降低 pH 值时，溶液中的量不改变，如图 3 中的水平虚线所示。因此，化合物的总浓度保持恒定在值 C_T 处。

[0061] 溶解度 -pH 曲线的测量在“pSol”装置上进行（例如参见 Avdeef, a., 1998, loc. cit.）。使用 pSol 装置的电位溶解度测量将下列数据作为输入参数：所述化合物的重量、溶液的体积、测量的 pK_a 和测量的（或计算的）辛醇 / 水分配系数、 $\log P$ 。后面的参数用于计算固有溶解度 S_0 ，使用 Hansch- 型表达式

$$[0062] \quad \log S_0 = 1.17 - 1.38 * \log P$$

[0063] 或中等亲油性的可电离分子的改进模型

$$[0064] \quad \log S_0 = -2.17 - 0.0082 \log P - 0.134 (\log P)^2$$

[0065] 使用所述化合物的重量、溶液的体积、 pK_a 和估算的 S_0 ，采用数值程序在测试之前模拟整个滴定曲线。模拟的曲线用作在滴定过程中收集各个 pH 测量值的仪器的模板。含有沉淀的 pH 范围由模拟显而易见。样品悬浮液的滴定朝着溶解的方向进行，最终良好地经过完全溶解的点。由典型的 Noyes-Whitney 表达式描述的固体溶解速率取决于仪器所考虑的许多因素。例如，当接近完全溶解点时仪器减缓了 pH 数据采集的速率；在此情况下溶解附加固体需要的时间大量增加。只有在沉淀完全溶解之后，仪器才快速收集剩余的数据。典型地，需要 3-10 个小时用于收集全部平衡状态溶解度数据。预计化合物越不溶（基于模板），测试时间就越长。

[0066] Bjerrum 图

[0067] 如在分析化学中所公知的，Bjerrum 图是 n_H 对 pH 的图，其中 n_H 是物质的分子中结合氢的平均数。Bjerrum 图显示了依据在 n_H 的半整数位置的 pH 值的任意 pK_a 值。如从上述涉及的各种平衡中所了解的，沉淀的存在引起 Bjerrum 图的移动，产生表观 pK_a 值，下文中表示为 pK_a^{App} ，对于酸而言其移向较高值，对于碱而言其移向较低值。在图 4 中示出下列物质饱和溶液的 Bjerrum 图：(a) 酮基布洛芬（表现为弱酸）；(b) 普萘洛尔（表现为弱碱）；和 (c) 依那普利（表现为两性电解质）。

[0068] 固有溶解度 S_0 可以通过观测曲线，应用下面的关系式推导出来。

$$[0069] \quad \log S_0 = \log(C/2) - |pK_a^{App} - pK_a|$$

[0070] 其中 C 为样品浓度。

[0071] 除了溶解度 -pH 曲线和 Bjerrum 图之外，从 pSol 方法得到的其它类型的图是 FluxFactor Profile（参见 Avdeef, A., 1998, loc. cit.）。Flux Factor Profile 是显示所有种类化合物的浓度分数作为 pH 的函数的图表。

[0072] 结晶方法

[0073] 为了得到晶体，将涉及图 3 的上述滴定方向反转。在弱碱性化合物 B 的情况下，由化合物的不饱和溶液在低起始 pH 值处开始，如图 5 中描述的由点 4 开始。换句话说，选择

起始 pH 值和起始总浓度 C_T 使得化合物在溶液中主要甚至完全以带电形态 BH^+ 存在。如图 5 所示, 该起始总浓度 C_T 大于不带电形态 B 的固有溶解度 S_0 。

[0074] 随后, 逐步增加 pH 值。由此引起 BH^+ 向 B 脱质子化作用的增加, 但起初没有固相沉淀。在到达点 2' 时, 停止滴定。在此目标点 2' 处, 不带电形态的浓度达到最大值 $[B]_{max}$, 其与固有溶解度 S_0 相等。因此, 已经得到所关注化合物的饱和溶液, 这可用于在基本饱和状态进行结晶。

[0075] 应该注意到, 目标点 2' 可以选在溶解度 -pH 曲线的任何地方, 只要在点 2' 处的总浓度位于 S_0 和 S_0+S_+ 之间即可, 如图 5 所示。例如, 可以由接近饱和的溶液开始, 即, 起始总浓度 C_T 只稍低于盐浓度 S_+ , 随后可以逐步增加 pH 值直至到达溶解度 -pH 曲线上相关的交叉点 2'。

[0076] 然而, 由于实际的限制, 可能很难精确到达目标点 2'。如果加入太多碱, 则 pH 值超过对应于点 2' 的 pH 值, 并可能形成过饱和溶液。因此, 通常在非常接近溶解度 -pH 曲线的某点停止滴定, 该点对应于略微不饱和的溶液。通过将溶液保存在无盖的瓶中并允许缓慢的溶剂蒸发, 溶液的浓度将缓慢地增加以至最终达到饱和状态。这是结晶的起始点。如下面将更详细讨论的, 在基本饱和条件下的结晶需要采取适当的措施来保持溶液体系一直尽可能接近溶解度 -pH 曲线。

[0077] 当涉及弱酸性化合物 HA 而不是弱碱时, 相关溶解度图具有如图 2 所示的一般外观。因此, 当上述结晶过程用于弱酸时, 通常有必要由高 pH 值下的不饱和溶液开始, 并逐步降低 pH 值直至到达溶解度 -pH 曲线上的目标点。

[0078] 当涉及两性电解质化合物时, 原则上可以从非常高或非常低的 pH 值开始, 并朝向溶解度 -pH 曲线的相应部分的目标 pH 值移动。

[0079] 将没有沉淀的条件下滴定的 Bjerrum 图作为参比曲线是有帮助的。借助于该参比曲线, 溶解度曲线中的点 1 和 2' 可以限定在 Bjerrum 图中。图 6 显示法莫替丁的 Bjerrum 图, 我们认为在较低 pH 值下该两性电解质的化合物表现为碱。图 6 中的实线代表没有沉淀的参比情况, 而圆圈显示 pH 从低到高滴定得到的数据。实验曲线和参比曲线在两个不同的点会合。第一个点与溶解度曲线中的点 2' 相同。这表示在溶液中达到未带电形态的最大浓度。在该点, 带电形态的浓度仍很高, 但不带电形态已经达到其最大浓度。继续滴定朝着得到更不溶形态的方向改变 pH 值, 观察到离子形态的浓度降低。越来越多的 BH^+ 失去 H^+ 转化为沉淀 $B_{(s)}$, 同时不带电形态的浓度保持恒定。此过程将持续, 直到到达实验曲线和参比曲线的另一个交叉点。该交叉点与溶解度曲线中的点 1 相同。在该点, 沉淀完全并且离子形态达到其浓度最小值, 在溶液中几乎只存在不带电形态。由于沉淀的存在, 在点 2' 和 1 之间化合物显示表观 pK_a 值 (即, pK_a^{App})。如上所述, 对于酸 pK_a^{App} 移向较高值, 对于碱移向较低值。

[0080] 实际考虑

[0081] 使用饱和溶液进行结晶即避免过饱和, 大大降低形成无定形固体的风险。因此, 研究化合物形成饱和溶液的趋势的方法是有用的。这可以通过比较由 pSol 方法利用反向滴定获得的溶解度 -pH 曲线或 Bjerrum 图来完成。这将通过使用法莫替丁作为实施例并参考图 6 中的 Bjerrum 图来解释。图 6 的实验曲线通过从约 11 的较高 pH 值开始而获得, 在该 pH 值下不溶形态占优势。如上所述, 在点 1 和 2' 之间的范围内实验曲线与参比曲线的偏

差是由于沉淀的存在所致。通过从较高到较低 pH 值的滴定,没有出现过饱和。

[0082] 如果滴定的方向相反,即,如果通过升高 pH 值从其可溶形态向不溶形态来滴定法莫替丁,则实验确定的 Bjerrum 曲线通常与从另一个方向滴定获得的 Bjerrum 曲线之间显示出偏差。具体而言,过饱和将导致沉淀不在目标点 2' 处开始,反而在 pH 值稍高的点 2'' 处开始。换句话说,由低到高 pH 值滴定的实验数据将沿着参比曲线直至到达点 2''。此外,在开始沉淀的点 2'' 处,结晶速率将很大,因而存在形成无定形固体的很大可能性。

[0083] 因此,为了得到良好的结晶产物,溶液中不带电化合物的浓度应该保持与其固有溶解度值相等。

[0084] 在最简单的方法中,足以接近目标点 2', 随后简单地保持 pH 值基本恒定,同时引起所述溶剂的缓慢蒸发。在溶解的化合物量实质上大于以晶体形态收集的固体量时,上述方法将起作用。换句话说,需要使用相对大量的溶液和收集比较少量的晶体。随后结晶将基本上只在目标点 2' 处进行。

[0085] 然而,在大多数情况下,期望收集尽可能多的结晶固体。这意味着,在到达目标点 2' 之后,系统将沿着图 5 中所示的溶解度曲线发展。因此,有必要使 pH 值适应变化的浓度,反之亦然。

[0086] 实际上,这可以通过监控不带电形态的浓度和调节 pH 值来实现,使得不带电形态的浓度保持在固有溶解度之上的预定容许范围内。作为替代方案,可以监控化合物的总浓度并调节 pH 值,使得总浓度保持在预定的总溶解度曲线之上的预定容许范围内。

[0087] 这可以通过适用装置例如那些用于电位溶解度测量的装置来实现。除用于溶液的容器和用于测量所述溶液 pH 值的适当探测器之外,该装置还包括用于向所述溶液中加入可控量的酸和碱的定量装置。此外,该装置还包括用于测量存在于溶液中的至少一种化合物形态的浓度的传感器装置和作用于定量设备的控制单元,该控制单元响应接收自 pH- 探测器和传感器装置的信号。将该定量设备编程以调节 pH 值来匹配预定曲线。

[0088] 优选容器由玻璃制造并可以配备搅拌装置,例如磁力搅拌器。测量 pH 值的探测器可以是传统的玻璃电极,尽管也可以使用本领域已知的其它探测器类型。用于加入可控量的酸和碱溶液例如 1N HCl- 和 NaOH- 或 KOH- 溶液的定量装置可以包括导入容器的分配器玻璃管和适当体积的定量单元。传感器装置通常取决于待检测的物质的特性;例如,可以使用 UV 或可见光光度探测系统。控制装置通常包括若干信号输入通道,即用于输入来自 pH 探头、传感器装置和其它监控装置例如温度测量装置的信号。此外,控制装置将包括可编程单元和输入设备,所述输入设备用于输入所需规范、尤其是溶解度曲线和用于输入某些操作者指令。

[0089] 浓度影响

[0090] 当允许在结晶期间蒸发时,产生的浓度变化将引起表观 pK_a 值根据下列方程式改变:

$$[0091] \quad \log S_0 = \log \frac{C}{2} - |pK_a^{APP} - pK_a|$$

[0092] 10 倍的浓度变化导致表观 pK_a 值的改变大约 1log 单位。这示于图 7 中,图 7 示出一系列具有不同量的加入的弱酸 (A) 和弱碱 (B) 样品的 Bjerrum 图,两者分子量为 300 和固有溶解度为 $5 \mu\text{g/mL}$ ($pS_0 = 4.8$), 盐溶解度为 75mg/mL ($pS_a, pS_{BH} = 0.6$)。样品浓度为 (a):

0.02mg/ml, (b) :0.1mg/ml, (c) :1.0mg/ml, (d) 10mg/ml, (e) :100mg/ml。如图 5 所示,随着样品浓度的增大,对于弱酸曲线从 pK_a 向上移动,对于弱碱从 pK_a 向下移动。

[0093] 换句话说,溶解度 -pH 曲线分别取决于表观 pK_a 值、化合物的总浓度。因此,溶解度 -pH 曲线应该通过测量 pH 值、化合物的总浓度和应用适当的修正来不断地更新,在弱酸的情况下通过下式给出:

$$[0094] \quad \log S_0 = \log \frac{C}{2} + pK_a^{APP} - pK_a$$

[0095] 和

$$[0096] \quad \log S = \log \left(1 + \frac{[H^+]}{K_a^{APP}} \right) + \log S_0$$

[0097] 然而,图 7 示出在某种条件下表观 pK_a 值、化合物的总浓度分别对溶解度 -pH 曲线的影响是有限的。实际上,浓度的变化应该小于 5 倍。如图 8 中所示,当使用具有总浓度约为 58mg/mL 的可待因来滴定时,在 pH 约为 7 时开始沉淀。当使用总浓度为 13mg/mL 的可待因来滴定时,在 pH 约为 8 时开始沉淀。尽管如此,在高 pH 值时两种溶解度 -pH 曲线重叠。因为在上述的结晶过程中 pH 滴定停止在非常接近溶解度 -pH 曲线中的目标点 2' 的点处,因此溶液的总浓度从开始直到发生结晶通常改变不超过 5 倍。在这些情况下,溶解度 -pH 曲线可以认为几乎与溶液浓度无关。

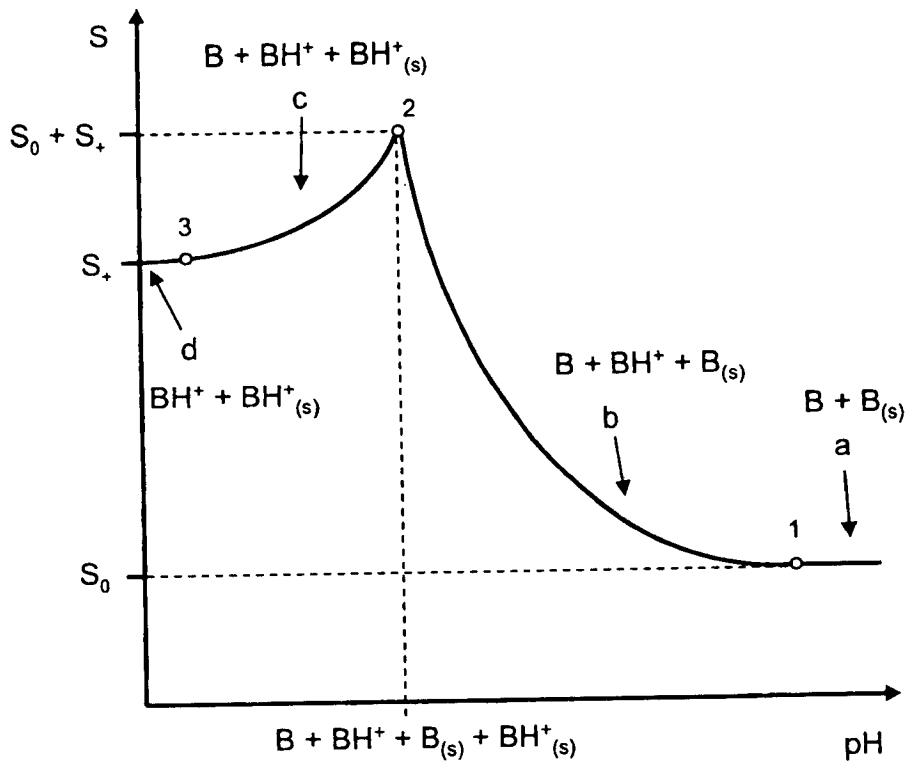


图 1

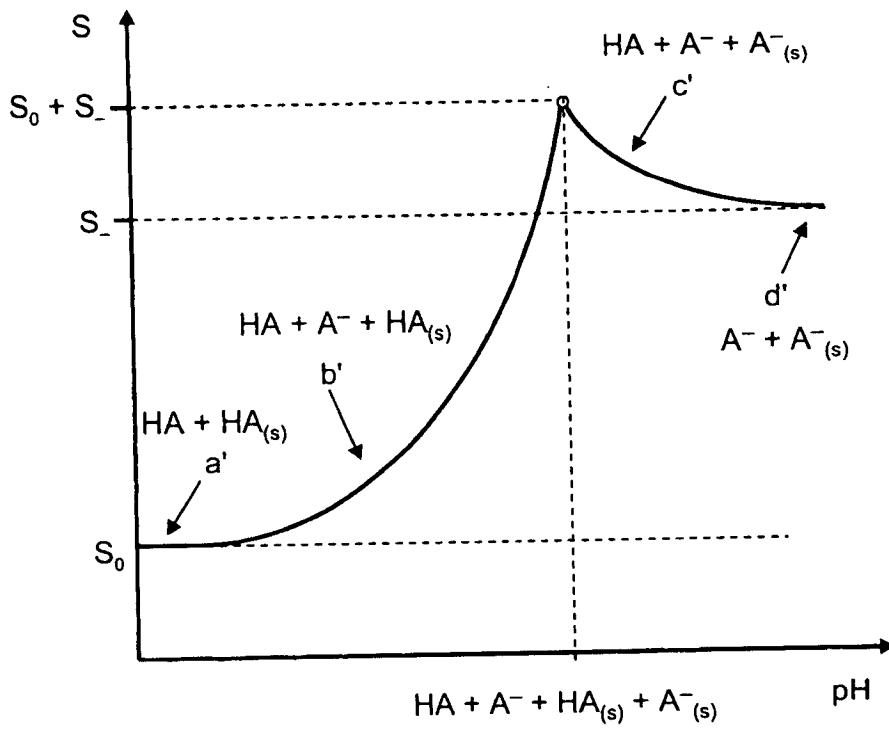


图 2

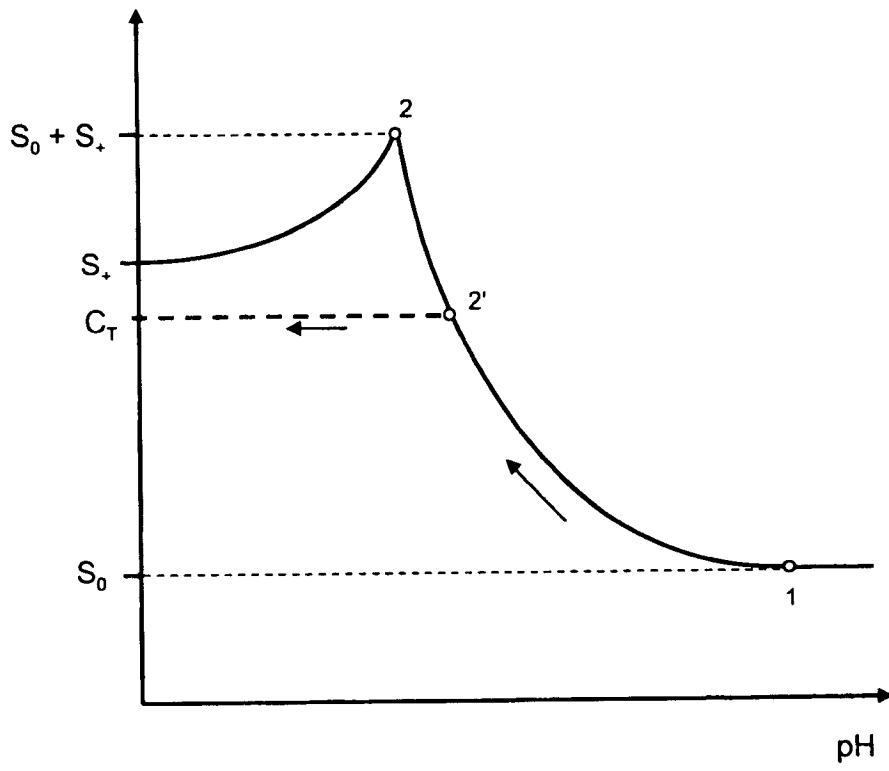


图 3

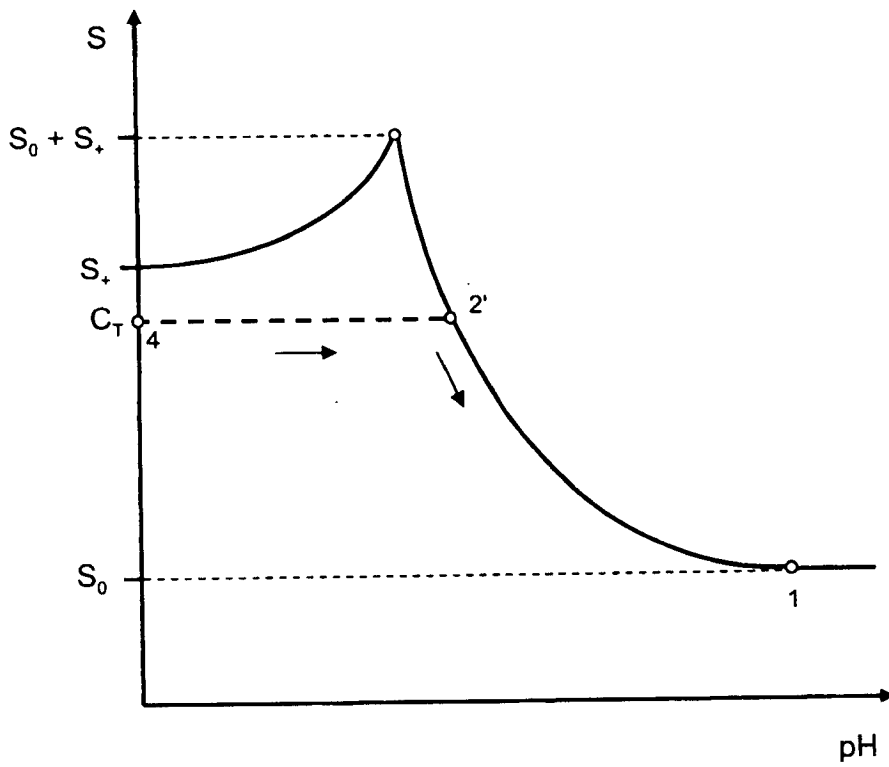


图 5

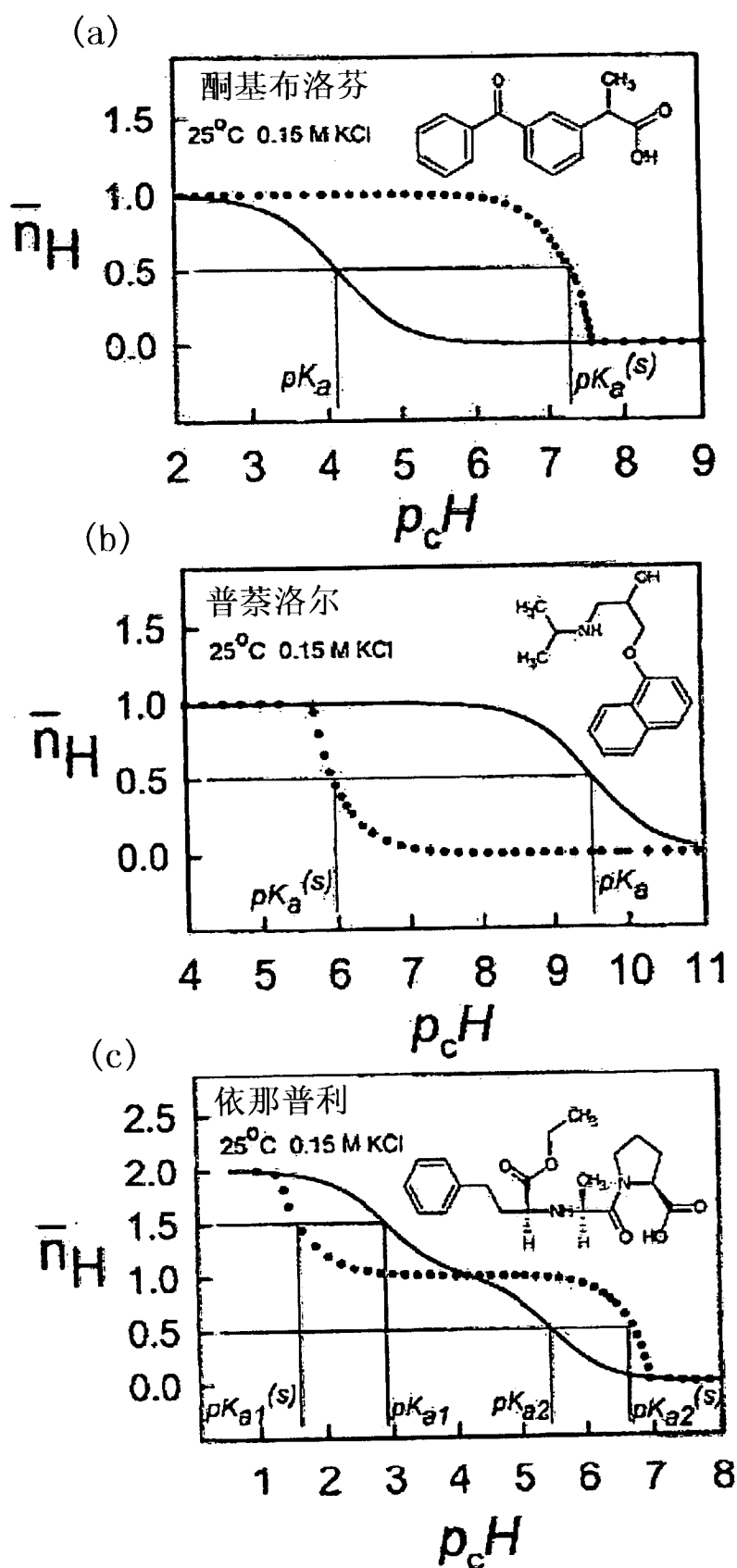


图 4

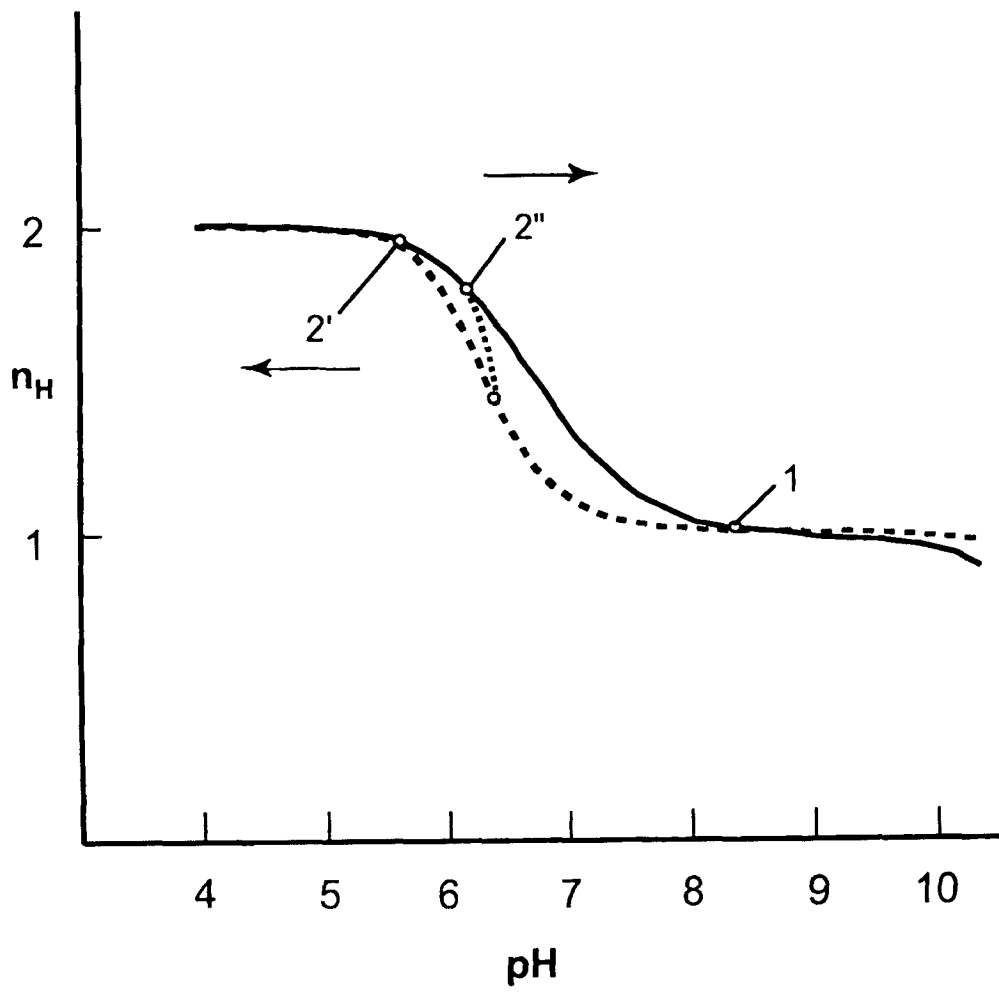


图 6

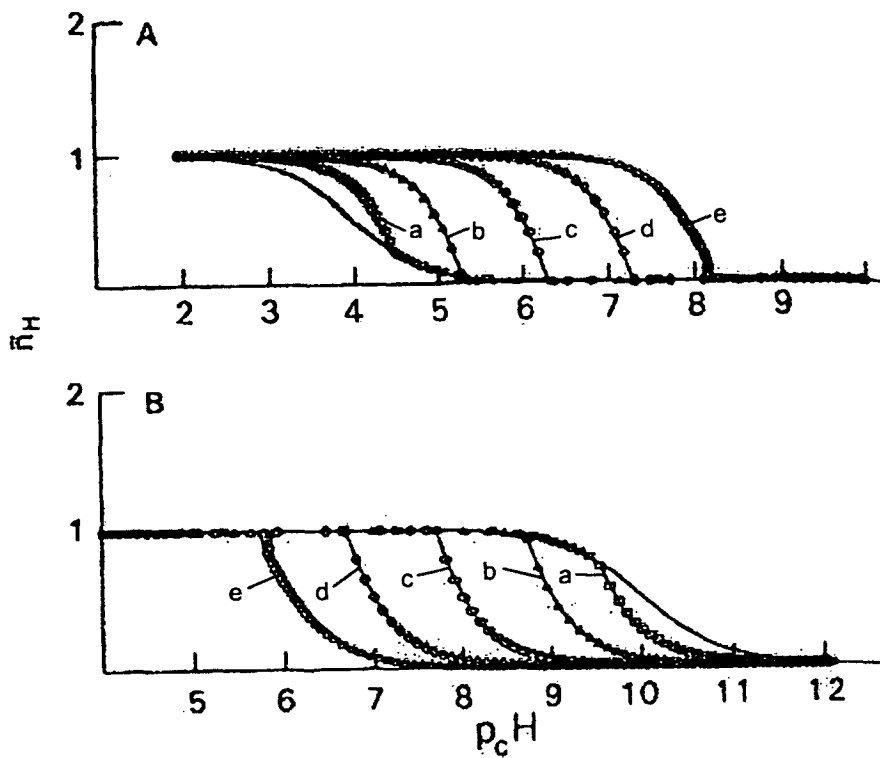


图 7

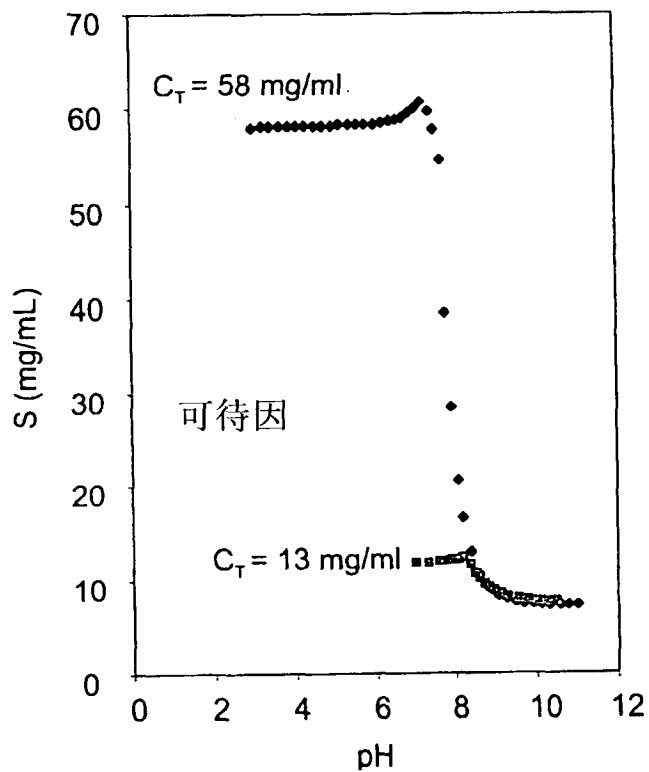


图 8