



1. 一种微尺度流动体系结晶介稳区宽度测定的装置,其特征包括:

控温系统,用于控制被测溶液流经微通道观测段时的温度;所述控温系统由恒温循环水浴器(10)、第一保温夹套(7-1)、第二保温夹套(7-2)及温度传感器(1)组成,第一保温夹套、第二保温夹套相隔一间距套装在微通道(6)上,该间距形成微通道观测段,恒温循环水浴器(10)的出水口通过管件分别与第一保温夹套(7-1)、第二保温夹套(7-2)的进水口(8)连接,恒温循环水浴器(10)的进水口通过管件分别与第一保温夹套(7-1)、第二保温夹套(7-2)的出水口(9)连接,温度传感器(1)安装在靠近微通道观测段的管件上,以便监测被测溶液流经微通道观测段时的温度;

显微镜(4),用于放置和固定微通道,以及观察被测溶液流经微通道观测段的状态;

相机(5),与显微镜的目镜组合,用于拍摄被测溶液流经微通道观测段时的状态;

计算机(3),与相机的信号输出端连接,用于将来自相机的图像信号转换成图像,并予以保存;

注射泵(2),用于将被测溶液输送入微通道;

所述微通道(6)为石英玻璃管;

第一保温夹套(7-1)的长度至少为微通道长度的3/4,套装在微通道进液端的部段,第二保温夹套(7-2)套装在微通道出液端的部段,第一保温夹套与第二保温夹套之间的间距以便于显微镜物镜调整焦距确定。

2. 一种微尺度流动体系结晶介稳区宽度测定的方法,其特征包括使用权利要求1所述装置,步骤如下:

(1) 将套装了第一保温夹套和第二保温夹套的微通道固定于显微镜的载物台上,并使显微镜物镜对准微通道观测段,开启与显微镜目镜组合的相机,对微通道内部进行观测,并对微通道内的焦平面区域进行拍摄,开启计算机接收图像信号;

(2) 开启恒温循环水浴器,设置循环水温度为初始测试温度,使循环水充满第一保温夹套和第二保温夹套,并通过温度传感器实时测量靠近微通道观测段的温度,控制微通道观测段恒处于初始测试温度;

(3) 开启注射泵,通过注射泵将温度为初始测试温度且在初始测试温度下达到饱和状态的可测溶液以恒定流量注入微通道中,当被测溶液流动稳定后拍摄图像作为背景图像,然后将循环水温度降低 $1^{\circ}\text{C}$ ,并保持被测溶液流量不变,实时观测微通道内流体状态至少2 min并拍摄图像与背景图像进行对比,当此条件下无晶体析出时,再将循环水温度降低 $1^{\circ}\text{C}$ 并保持被测溶液流量不变,实时观测微通道内流体状态至少2 min及拍摄图像,按上述方式操作,直至观测视野中出现晶体,将观测视野中出现晶体的温度记为 $T_n$ ,被测溶液出晶点温度应介于 $T_n \sim T_{n+1}^{\circ}\text{C}$ 之间,然后将循环水温度升至 $T_{n+1}^{\circ}\text{C}$ ,再以控温系统最高精度为降温梯度将循环水从 $T_{n+1}^{\circ}\text{C}$ 进行降温,每次降温均保持被测溶液流量不变并实时观测微通道内流体状态至少2 min及拍摄图像,当视野内再次出现晶体时对应的温度即为出晶点温度;

(4) 计算初始测试温度与出晶点温度的差值,该差值即为被测溶液的微尺度流动体系结晶介稳区宽度。

## 微尺度流动体系结晶介稳区宽度测定的装置与方法

### 技术领域

[0001] 本发明属于结晶数据测定领域,特别涉及微尺度流动体系结晶介稳区宽度的测定装置与方法。

### 背景技术

[0002] 在化工和制药行业中,结晶作为一种有效的分离精制技术,广泛应用于精细化学品和生物制品的制备与提纯。为了获得要求质量指标的晶体产品,工业结晶一般在结晶介稳区操作。所谓介稳区是指溶液体系的溶解度曲线与超溶解度曲线之间的区域(范围),所谓溶解度是在一定温度下,某固态物质在100g溶剂中达到饱和状态时所溶解的溶质的质量,所谓超溶解度是在某一温度下,溶液处于过饱和状态而又欲自发地产生晶核时的溶质的极限溶解度。介稳区宽度是指溶液体系达到饱和状态的温度与出晶点温度之间的差值。结晶操作首先要确定结晶体系的介稳区宽度。

[0003] 微通道因其特征尺度的微细化,具有传递速率快、操作性能好、可控、高效等特点。随着微化工技术的迅速发展和对微通道流动传质过程认识的深入,微通道和结晶过程耦合操作应运而生。该操作利用微通道的特点,精准调控微通道内的溶液处于微观混合,使溶液的浓度均匀并严格处于介稳区,以获得高品质的晶体产品。要实现微通道-结晶耦合过程的精准调控,必须确定微尺度流动体系下的结晶介稳区宽度。介稳区的精确测定对微通道-结晶耦合技术的研究有着重要意义。然而到目前为止,还没有关于微通道内不同流动状况下结晶介稳区宽度测定方面的报道。

[0004] 常用于判断晶体成核和介稳区测定的方法主要有目测法、激光法等。但由于微通道特征尺寸微小,出现的首批晶核数量极少以及界面的微小波动等干扰因素,导致首批晶核出现时,检测精度一般为10 $\mu\text{m}$ 以上的目测法不易及时响应晶核出现,而激光法对应的光强突变信号也难以检测确定。中国专利CN 201210132413.6提供了一种在线监测溶液浓度的测定方法,利用温度、电导率和溶液浓度对应的关系曲线,根据溶液体系降温过程中电导率突变点确定体系的出晶温度,确定溶质在溶剂中的超溶解度曲线,从而确定体系的介稳区。但是,此方法中电导率测量装置的探头相较于微通道尺寸过大,不能伸入微通道内部进行接触测量,无法进行微尺度流动体系介稳区的测定。

[0005] 可见,现有技术中的介稳区测定方法都无法解决微尺度下流动体系结晶介稳区宽度测定的问题。因此,需要开发适用于微尺度流动体系的结晶介稳区宽度测定的装置与方法。

### 发明内容

[0006] 本发明的目的在于克服现有技术的不足,提供一种微尺度流动体系结晶介稳区宽度测定的装置与方法,以实现微尺度流动体系结晶介稳区宽度的准确测定。

[0007] 本发明所述微尺度流动体系结晶介稳区宽度测定的装置,包括:

[0008] 控温系统,用于控制被测溶液流经微通道观测段时的温度;所述控温系统由恒温

循环水浴器、第一保温夹套、第二保温夹套及温度传感器组成,第一保温夹套、第二保温夹套相隔一间距套装在微通道上,该间距形成微通道观测段,恒温循环水浴器的出水口通过管件分别与第一保温夹套、第二保温夹套的进水口连接,恒温循环水浴器的进水口通过管件分别与第一保温夹套、第二保温夹套的出水口连接,温度传感器安装在靠近微通道观测段的管件上,以便监测被测溶液流经微通道观测段时的温度;

[0009] 显微镜,用于放置和固定微通道,以及观察被测溶液流经微通道观测段的状态;

[0010] 相机,与显微镜的目镜组合,用于拍摄被测溶液流经微通道观测段时的状态;

[0011] 计算机,与相机的信号输出端连接,用于将来自相机的图像信号转换成图像,并予以保存;

[0012] 注射泵,用于将被测溶液输送入微通道。

[0013] 为了保证被测溶液在微通道观测段流动稳定,上述微尺度流动体系结晶介稳区宽度测定的装置中,所述第一保温夹套的长度至少为微通道长度的 $3/4$ ,第一保温夹套套装在微通道进液端的部段,第二保温夹套套装在微通道出液端的部段,第一保温夹套与第二保温夹套之间的间距以便于显微镜物镜调整焦距确定。

[0014] 本发明所述微尺度流动体系结晶介稳区宽度测定的方法,使用上述测定装置,步骤如下:

[0015] (1) 将套装了第一保温夹套和第二保温夹套的微通道固定于显微镜的载物台上,并使显微镜物镜对准微通道观测段,开启与显微镜目镜组合的相机,对微通道内部进行观测,并对微通道内的焦平面区域进行拍摄,开启计算机接收图像信号;

[0016] (2) 开启恒温循环水浴器,设置循环水温度为初始测试温度,使循环水充满第一保温夹套和第二保温夹套,并通过温度传感器实时测量靠近微通道观测段的温度,控制微通道观测段处于初始测试温度;

[0017] (3) 开启注射泵,通过注射泵将温度为初始测试温度且在初始测试温度下达到饱和状态的被测溶液以恒定流量注入微通道中,当被测溶液流动稳定后拍摄图像作为背景图像,然后将循环水温度降低 $1^{\circ}\text{C}$ ,并保持被测溶液流量不变,实时观测微通道内流体状态至少 $2\text{min}$ 并拍摄图像与背景图像进行对比,当此条件下无晶体析出时,再将循环水温度降低 $1^{\circ}\text{C}$ 并保持被测溶液流量不变,实时观测微通道内流体状态至少 $2\text{min}$ 及拍摄图像,按上述方式操作,直至观测视野中出现晶体,将观测视野中出现晶体的温度记为 $T_n$ ,被测溶液出晶点温度应介于 $T_n \sim T_n + 1^{\circ}\text{C}$ 之间,然后将循环水温度升至 $T_n + 1^{\circ}\text{C}$ ,再以控温系统最高精度为降温梯度将循环水从 $T_n + 1^{\circ}\text{C}$ 进行降温,每次降温均保持被测溶液流量不变并实时观测微通道内流体状态至少 $2\text{min}$ 及拍摄图像,当视野内再次出现晶体时对应的温度即为出晶点温度;

[0018] (4) 计算初始测试温度与出晶点温度的差值,该差值即为被测溶液微尺度流动时的结晶介稳区宽度。

[0019] 上述步骤结束后,用注射泵将温度高于初始测定温度的结晶体系良溶剂注入微通道中,清洗微通道内表面不少于 $10\text{min}$ ,再通入热空气,吹扫微通道内表面 $10\text{min}$ ,使微通道内表面保持洁净、干燥。

[0020] 本发明所述方法,当被测溶液体系的溶解度曲线为现有技术时,可直接根据溶解度曲线配制被测溶液和确定初始测试温度。当被测溶液体系为新的溶液体系时,应构建溶液体系的溶解度曲线,再根据溶解度曲线配制被测溶液和确定初始测试温度。

[0021] 本发明与现有技术相比,具有以下有益效果:

[0022] (1) 本发明首次提供了微尺度流动体系结晶介稳区宽度测定的装置与方法,为探索和发展微通道-结晶耦合技术提供了定量数据分析支持。

[0023] (2) 本发明所述方法对晶核形成的响应是通过前后图像的对比实现的,结合显微镜对微通道的放大效应,采用相机对微通道内的被测液体进行实时放大、放慢、连续拍摄,能成功捕捉流体的出晶状态,从而准确地判断晶核形成,保证介稳区宽度测定的精度。

[0024] (3) 由于微通道体积微小,原料用量少,因而本发明所述方法适用于价格昂贵的溶液体系结晶介稳区宽度的测定,有效降低高价溶液体系介稳区测定的成本。

[0025] (4) 本发明所述方法操作条件易于改变,过程控制简单,因而可用于各种溶液体系结晶介稳区宽度的测定。

[0026] (5) 本发明所述装置易于构建,操作简单,清洗方便,因而有利于本发明所述方法的推广使用。

## 附图说明

[0027] 图1是本发明所述微尺度流动体系结晶介稳区宽度测定的装置的结构示意图及测试时微通道的安装示意图;图中,1—温度传感器,2—注射泵,3—计算机,4—显微镜,5—相机,6—微通道,7-1—第一保温夹套,7-2—第二保温夹套,8—恒温水进口,9—恒温水出口,10—恒温循环水浴器,11—接液容器。

[0028] 图2是实施例2所得到的测试图片,其中,(a)为背景图片,(b)为析出的晶体的图片。

## 具体实施方式

[0029] 下面通过实施例并结合附图对本发明所述微尺度流动体系结晶介稳区宽度测定的装置与方法作进一步说明。

### [0030] 实施例1

[0031] 本实施例中,微通道6为内径0.9mm、外径1.5mm、长度23cm的石英玻璃管。微尺度流动体系结晶介稳区宽度测定的装置如图1所示,包括控温系统、显微镜4、相机5、计算机3、和注射泵2。所述控温系统由恒温循环水浴器10、第一保温夹套7-1、第二保温夹套7-2及温度传感器1组成,第一保温夹套7-1的长度为17.5cm,套装在微通道进液端的部段,第二保温夹套7-2套装在微通道出液端的部段,第一保温夹套与第二保温夹套之间的间距为1cm,该间距形成微通道观测段,恒温循环水浴器10的出水口通过管件分别与第一保温夹套7-1、第二保温夹套7-2的进水口8连接,恒温循环水浴器10的进水口通过管件分别与第一保温夹套7-1、第二保温夹套7-2的出水口9连接,温度传感器1安装在靠近微通道观测段的管件上,以便监测被测溶液流经微通道观测段时的温度;所述显微镜4用于放置和固定微通道6,以及观察被测溶液流经微通道观测段的状态;所述相机5与显微镜的目镜组合,用于拍摄被测溶液流经微通道观测段时的状态;所述计算机3与相机的信号输出端连接,用于将来自相机的图像信号转换成图像,并予以保存;所述注射泵2用于将被测溶液输送入微通道。

[0032] 本实施例中,显微镜4为普通光学显微镜,相机5具有连续拍摄功能,型号为Canon EOS1300D,计算机3为PC机,注射泵2为微型注射泵,型号为LEAD FLUID TYD01,温度传感器1

为铂电阻温度传感器,铂电阻型号为UHR-102,数显温度表型号为RTD Thermometer CENTER 375,恒温循环水浴器10的型号为Julabo vivo RT4,第一保温夹套7-1和第二保温夹套7-2均由石英玻璃制作。

[0033] 实施例2

[0034] 本实施例使用实施例1所述装置,测定在40℃下达到饱和状态的磷酸二氢钾水溶液微尺度流动时的介稳区宽度。

[0035] 根据现有的磷酸二氢钾溶解度曲线,将33.5g磷酸二氢钾晶体(分析纯)溶解于100g去离子水中,形成在40℃下达到饱和状态的磷酸二氢钾水溶液,在40℃下恒温备用。

[0036] 本实施例的测定步骤如下:

[0037] (1)将套装了第一保温夹套7-1和第二保温夹套7-2的微通道6固定于显微镜4的载物台上,并使显微镜物镜对准微通道观测段,开启与显微镜4目镜组合的相机5,对微通道内部进行观测,并对微通道内的焦平面区域进行拍摄,开启计算机3接收图像信号;

[0038] (2)开启恒温循环水浴器10,设置循环水温度为40℃,使循环水充满第一保温夹套7-1和第二保温夹套7-2,并通过温度传感器1实时测量靠近微通道观测段的温度,控制微通道观测段恒处于40℃;

[0039] (3)开启注射泵2,通过注射泵将温度为40℃且在40℃下达到饱和状态的磷酸二氢钾水溶液以0.3ml/min的流量注入微通道6中,当磷酸二氢钾水溶液流动稳定后拍摄图像作为背景图像(见图2中的(a)图),然后将循环水温度降至39℃,并保持磷酸二氢钾水溶液流量不变,实时观测微通道内流体状态2min并拍摄图像与背景图像进行对比,在此条件下视野内无晶体出现;再将循环水温度降至38℃并保持磷酸二氢钾水溶液流量不变,实时观测微通道内流体状态2min及拍摄图像,视野内出现了晶体,说明结晶点温度应在38~39℃之间;然后将循环水温度升至39℃,再以控温系统最高精度0.1℃为降温梯度将循环水从39℃进行降温,每次降温均保持磷酸二氢钾水溶液流量在0.3ml/min并实时观测微通道内液体状态2min及拍摄图像,当循环水温度降至38.1℃视野内出现晶体,38.1℃即为结晶点温度,图2中的(b)图是38.1℃下、0.3ml/min进料流量的磷酸二氢钾水溶液在内径为0.9mm的微通道内拍摄的晶体图像;

[0040] (4)计算初始测试温度40℃与结晶点温度38.1℃的差值,该差值1.9℃即为被测磷酸二氢钾水溶液的微尺度流动体系结晶介稳区宽度。

[0041] 实施例3

[0042] 本实施例使用实施例1所述装置,测定在40℃下达到饱和状态的磷酸二氢钾水溶液的微尺度下流动体系的介稳区宽度。

[0043] 根据现有的磷酸二氢钾溶解度曲线,将33.5g磷酸二氢钾晶体(分析纯)溶解于100g去离子水中,形成在40℃下达到饱和状态的磷酸二氢钾水溶液,在40℃下恒温备用。

[0044] 本实施例的测定步骤如下:

[0045] (1)将套装了第一保温夹套7-1和第二保温夹套7-2的微通道6固定于显微镜4的载物台上,并使显微镜物镜对准微通道观测段,开启与显微镜4目镜组合的相机5,对微通道内部进行观测,并对微通道内的焦平面区域进行拍摄,开启计算机3接收图像信号;

[0046] (2)开启恒温循环水浴器10,设置循环水温度为40℃,使循环水充满第一保温夹套7-1和第二保温夹套7-2,并通过温度传感器1实时测量靠近微通道观测段的温度,控制微通

道观测段恒处于40℃；

[0047] (3) 开启注射泵2,通过注射泵将温度为40℃且在40℃下达到饱和状态的磷酸二氢钾水溶液以0.05ml/min的流量注入微通道6中,当磷酸二氢钾水溶液流动稳定后拍摄图像作为背景图像,然后将循环水温度降至39℃,并保持磷酸二氢钾水溶液流量不变,实时观测微通道内流体状态2min并拍摄图像与背景图像进行对比,在此条件下视野内无晶体出现;再将循环水温度降至38℃并保持磷酸二氢钾水溶液流量不变,实时观测微通道内流体状态2min及拍摄图像,视野内仍未出现晶体;再将循环水温度降至37℃并保持磷酸二氢钾水溶液流量不变,实时观测微通道内流体状态2min及拍摄图像,视野内出现晶体,说明出晶点温度应在37~38℃之间;然后将循环水温度升至38℃,再以控温系统最高精度0.1℃为降温梯度将循环水从38℃进行降温,每次降温均保持磷酸二氢钾水溶液流量在0.05ml/min并实时观测微通道内液体状态2min及拍摄图像,当循环水温度降至37.7℃视野内出现晶体,37.7℃即为出晶点温度;

[0048] (4) 计算初始测试温度40℃与出晶点温度37.7℃的差值,该差值2.3℃即为被测磷酸二氢钾水溶液的微尺度流动体系结晶介稳区宽度。

[0049] 实施例2和实施例3表明:对于相同的被测溶液,随着流量降低,微尺度流动体系结晶介稳区宽度增大。

[0050] 实施例4

[0051] 本实施例使用实施例1所述装置,测定在50℃下达到饱和状态的磷酸二氢钾水溶液的微尺度下流动体系的介稳区宽度。

[0052] 根据现有的磷酸二氢钾溶解度曲线,将40.7g磷酸二氢钾晶体(分析纯)溶解于100g去离子水中,形成在50℃下达到饱和状态的磷酸二氢钾水溶液,在50℃下恒温备用。

[0053] 本实施例的测定步骤如下:

[0054] (1) 将套装了第一保温夹套7-1和第二保温夹套7-2的微通道6固定于显微镜4的载物台上,并使显微镜物镜对准微通道观测段,开启与显微镜4目镜组合的相机5,对微通道内部进行观测,并对微通道内的焦平面区域进行拍摄,开启计算机3接收图像信号;

[0055] (2) 开启恒温循环水浴器10,设置循环水温度为50℃,使循环水充满第一保温夹套7-1和第二保温夹套7-2,并通过温度传感器1实时测量靠近微通道观测段的温度,控制微通道观测段恒处于50℃;

[0056] (3) 开启注射泵2,通过注射泵将温度为50℃且在50℃下达到饱和状态的磷酸二氢钾水溶液以0.1ml/min的流量注入微通道6中,当磷酸二氢钾水溶液流动稳定后拍摄图像作为背景图像,然后将循环水温度降至49℃,并保持磷酸二氢钾水溶液流量不变,实时观测微通道内流体状态2min并拍摄图像与背景图像进行对比,在此条件下视野内出现晶体,说明出晶点温度应在49~50℃之间;然后将循环水温度升至50℃,再以控温系统最高精度0.1℃为降温梯度将循环水从50℃进行降温,每次降温均保持磷酸二氢钾水溶液流量在0.1ml/min并实时观测微通道内液体状态2min及拍摄图像,当循环水温度降至49.2℃视野内出现晶体,49.2℃即为出晶点温度;

[0057] (4) 计算初始测试温度50℃与出晶点温度49.2℃的差值,该差值0.8℃即为被测磷酸二氢钾水溶液的微尺度流动体系结晶介稳区宽度。

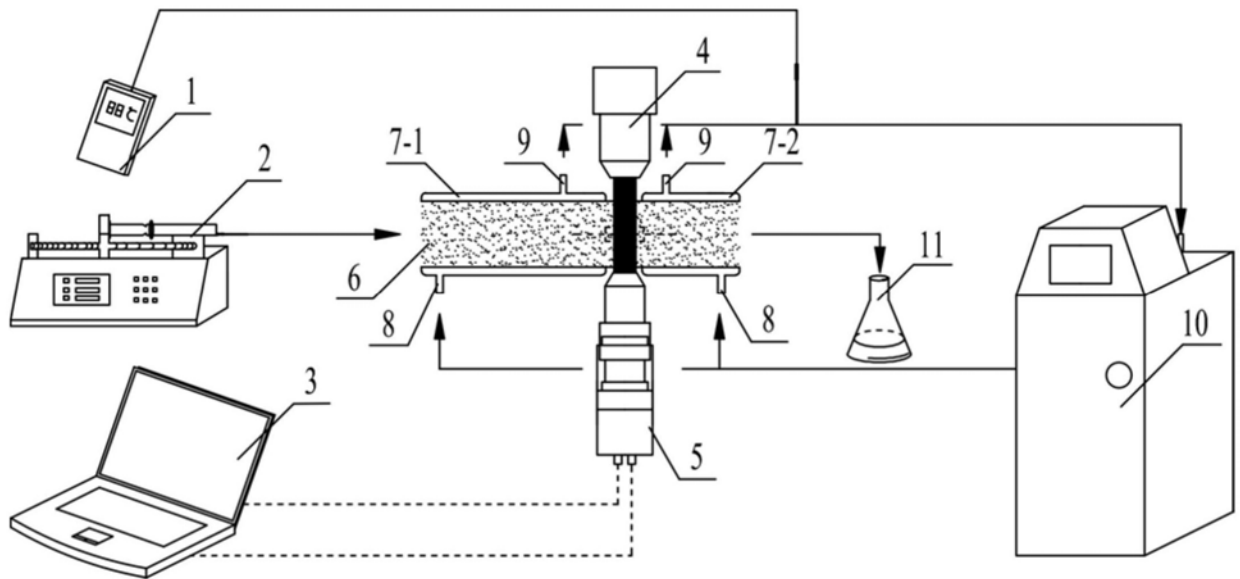
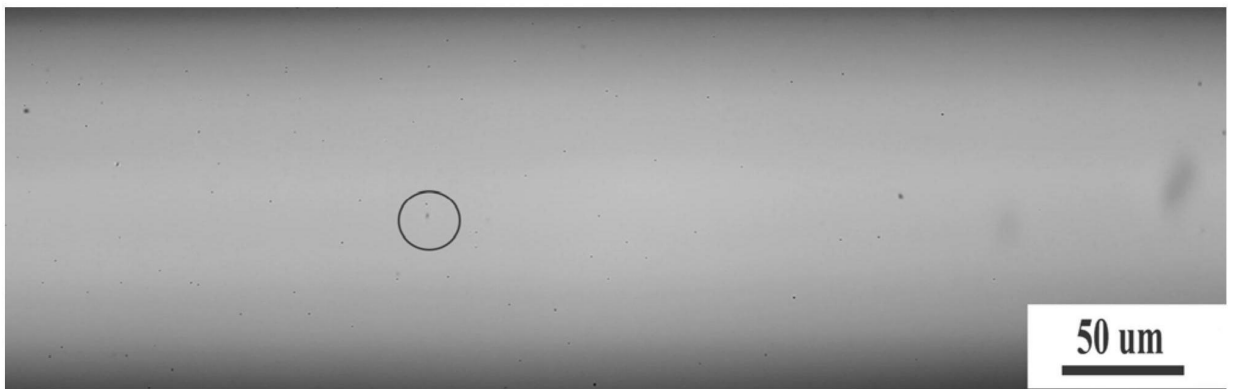


图1



(a)



(b)

图2