



工业结晶技术简介



龚俊波

天津大学国家工业结晶工程技术研究中心

E-mail: junbo_gong@tju.edu.cn

微信 (电话) : 13702011123

01 | 固体产品构效关系与工业结晶

02 | 工业结晶技术所需的关键数据

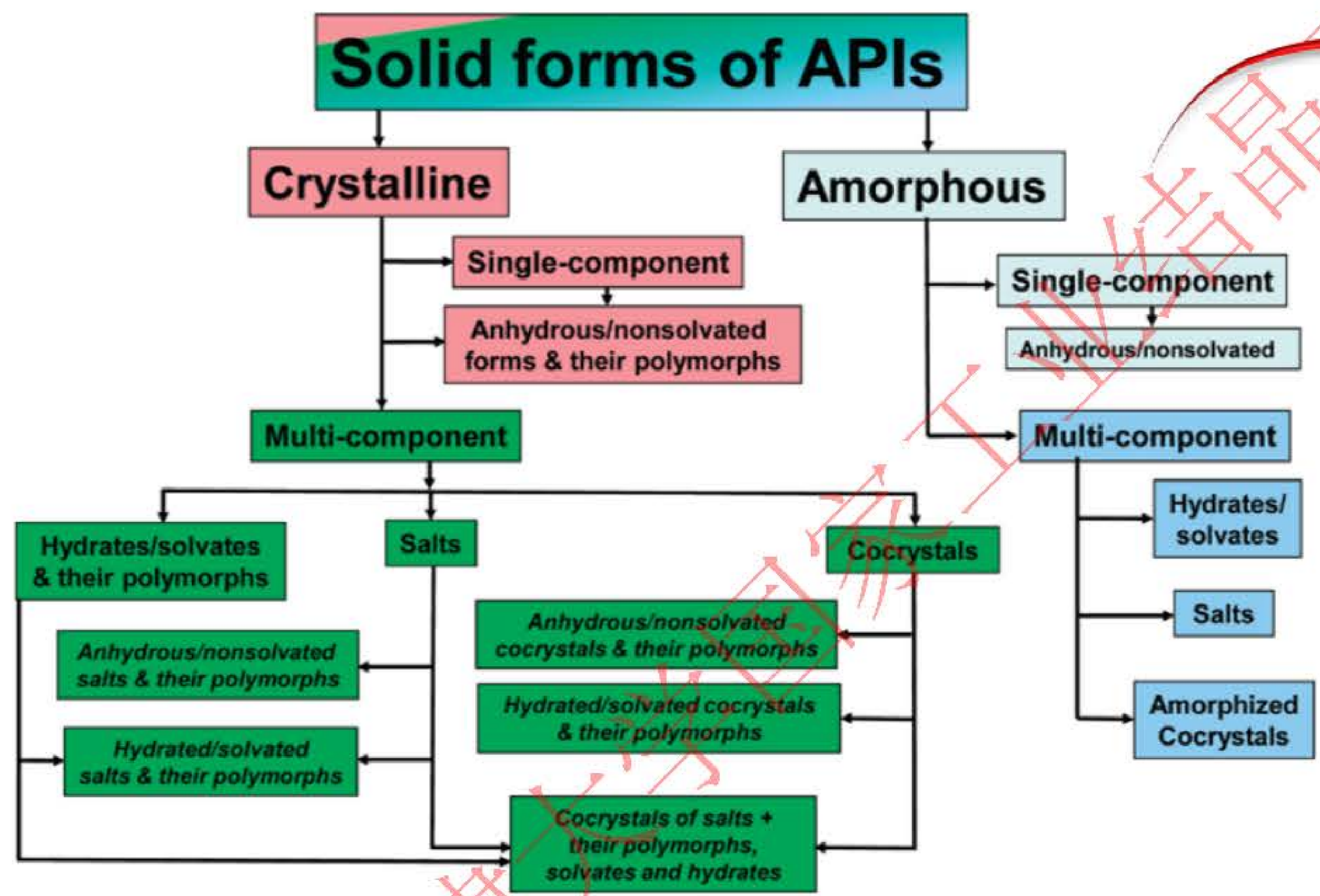
03 | 晶体成核与多晶型的形成、转化、筛选、控制制备和分析表征

04 | 晶体生长与晶习的形成、控制和球形结晶技术

05 | 工业结晶过程放大存在的问题、解决思路、案例与晶种控制

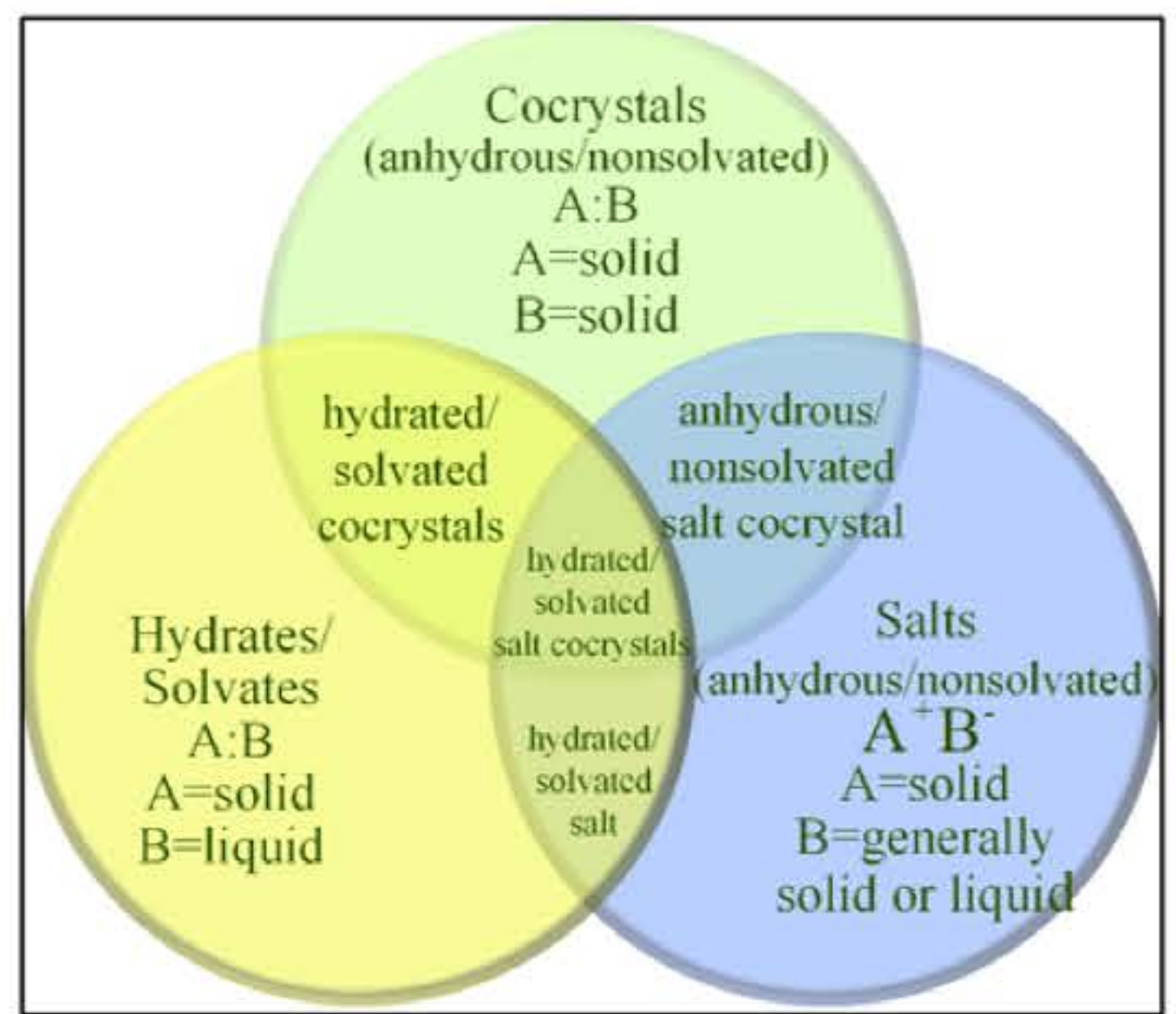
固体形式分类1-3

- A solid is categorized as a single component or a multi-component system.
- Elemental and molecular solids are single-component entities (e.g. metals, benzoic acid, benzamide, etc.).
- **Multi-component solids** contain two different chemical species, e.g. different metal atoms as in alloys and intermetallic compounds, ions or molecules of different compositions as in coordination compounds, salts, cocrystals, etc



多组分晶体

- 更好的设计性
- 更大程度调控性能



46位科学家联名对固体形态做出定义

固体产品可分为晶体和无定型两类。**晶体**: 即原子、离子或分子按一定的空间次序排列而形成的固体。也叫结晶体。**无定型**:粒子的无规则排列-沉淀。

药药多组分晶体

药药多组分晶体

传统药物多组分晶体

改善水溶性

提高生物利用度

降低引湿性

提高稳定性

改善机械性能

打破专利垄断

改善 API 理化性质
降低处方 API 占比

联合用药

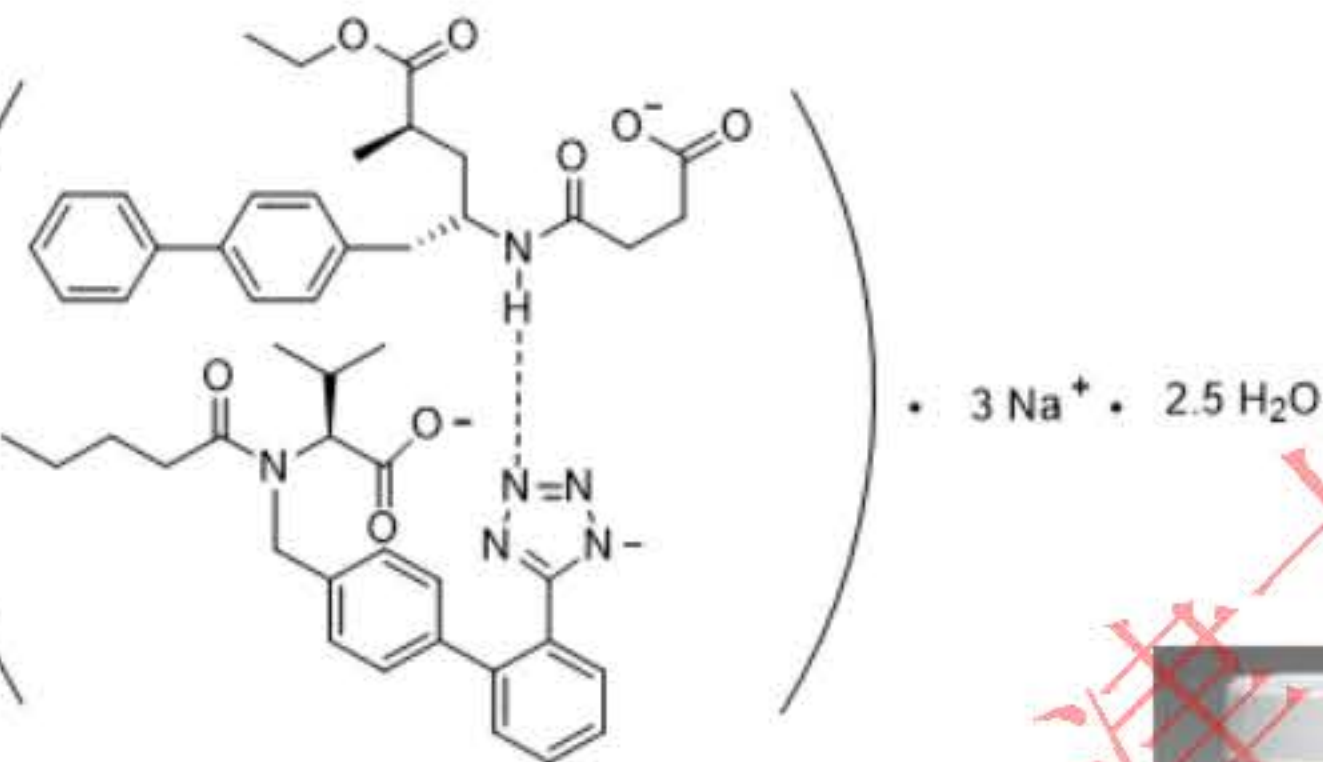
发挥药物的协同治疗作用以提高疗效

延迟或减少耐药性的发生

可减少个别药剂量，从而减少毒副作用

无法调节 API 理化性质
引起患者依从性问题

药物-药物多组分晶体



Entresto®

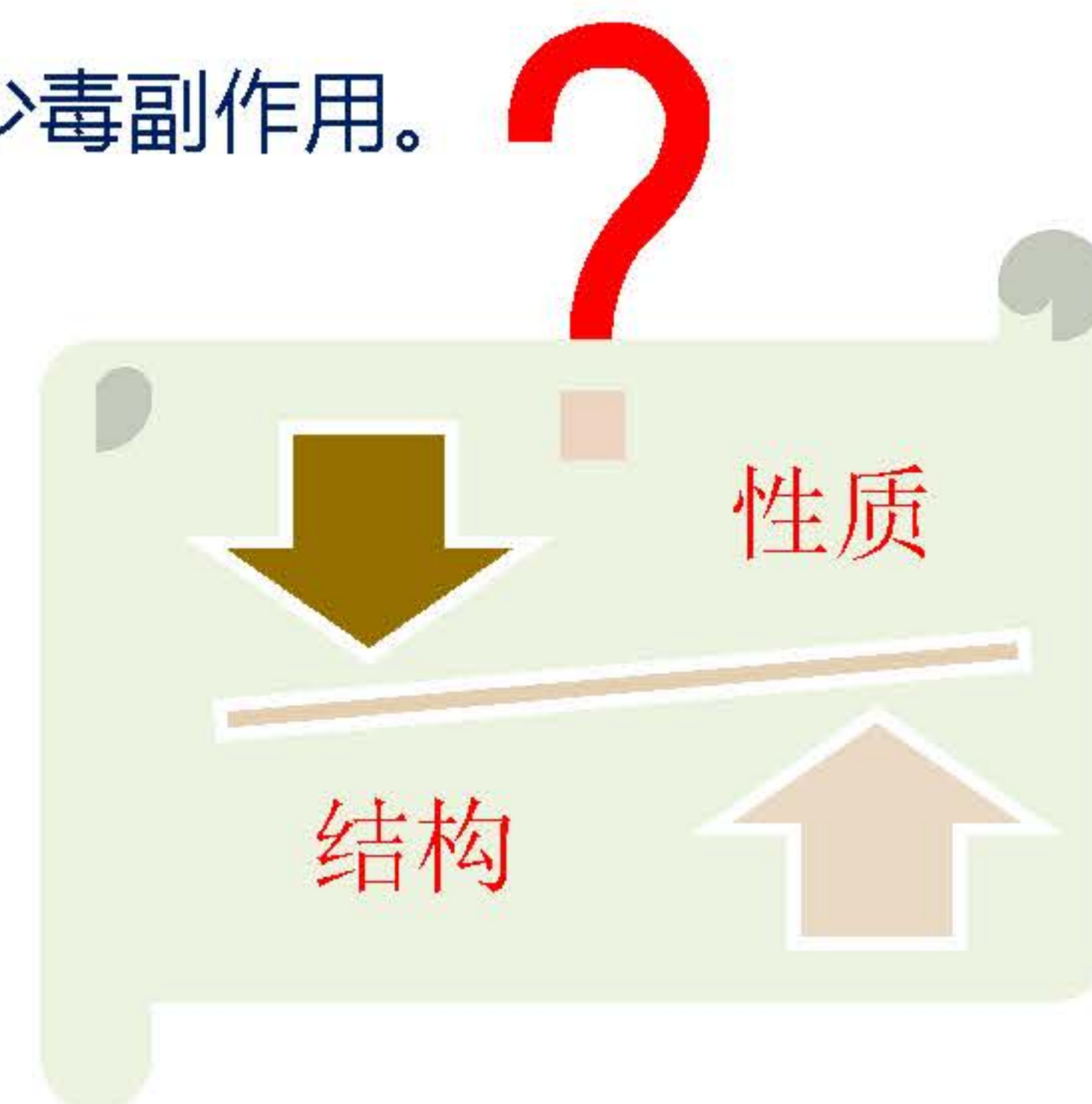
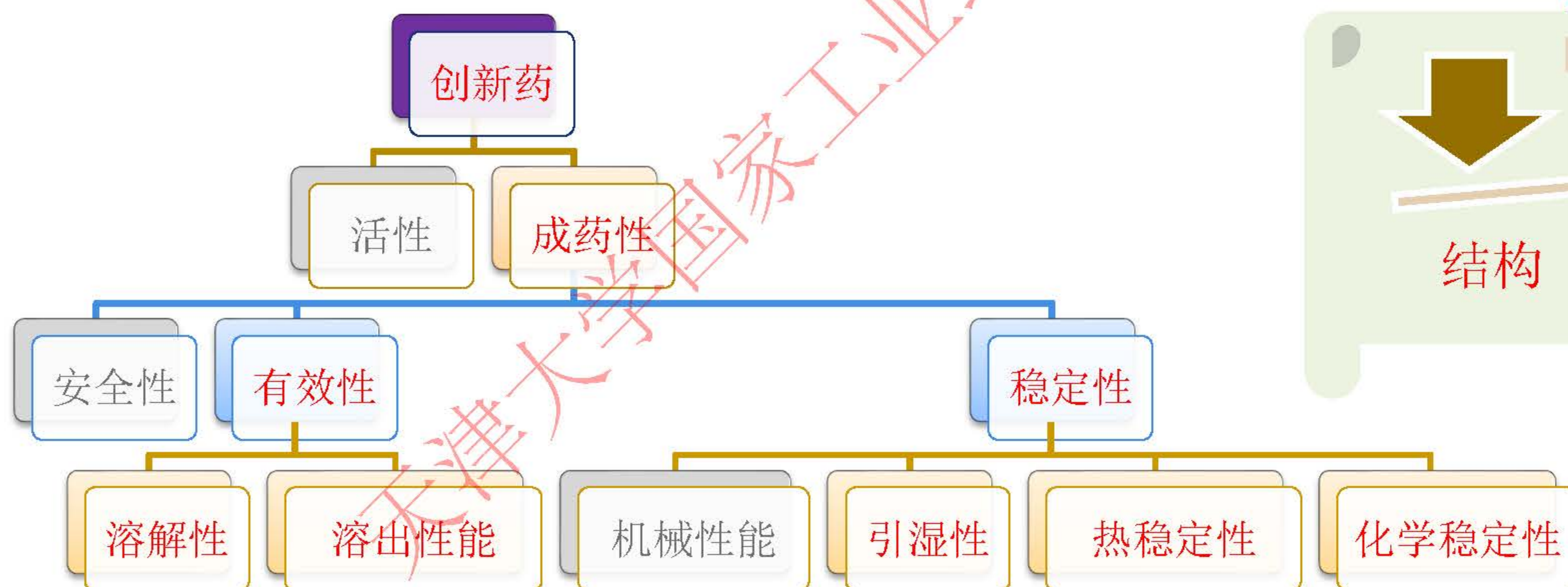
US FDA

2015年1月



药物晶体性能

- 以改善药学性质为导向，基于联合用药理念，运用晶体工程学策略，制备药物-药物多组分晶体
- 探究多组分晶体自组装规律，建立构效关系，明确晶体结构与溶解性、渗透性、可压性、引湿性等性质的相关性
- 实现药物-药物多组分晶体特定性能的设计，在协同改善单组分药物理化性质的基础上，进一步发挥药物协同治疗作用提高疗效，减少个别药物的用药剂量、减少毒副作用。



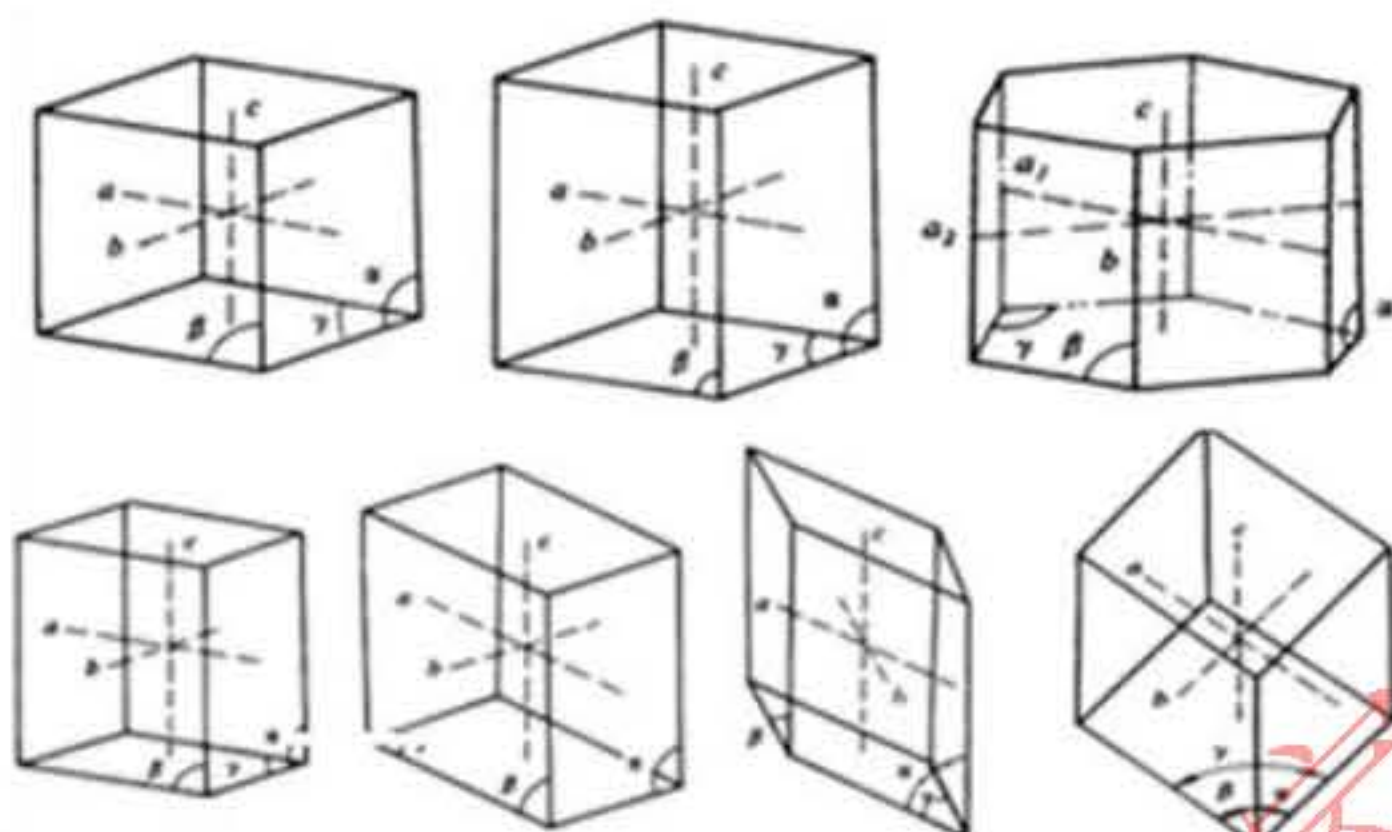
高端晶体产品的质量要求

➤ 高端晶体产品的质量要求

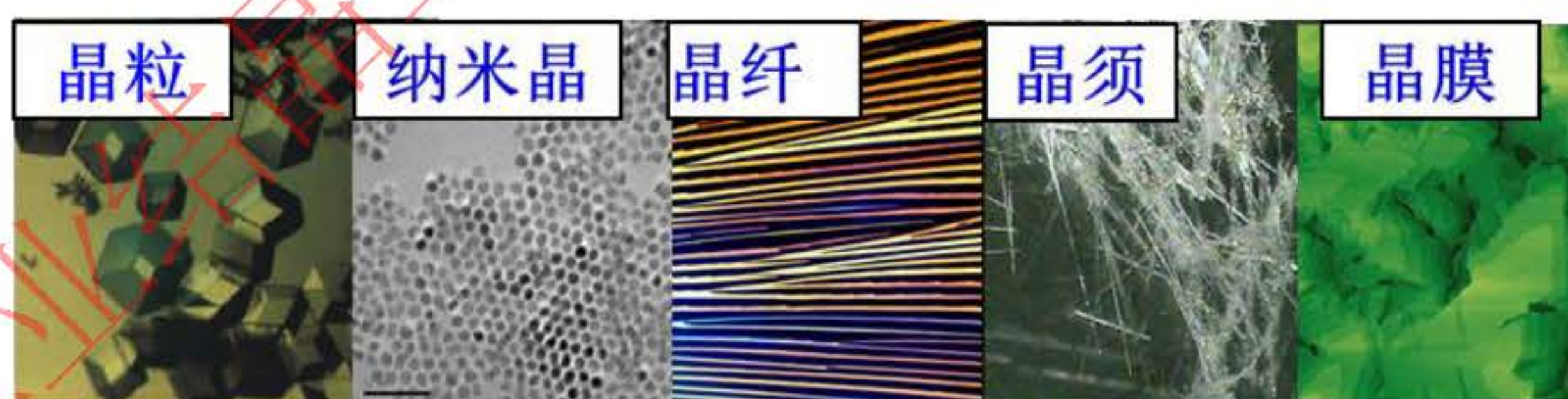
- (1) 严格的化学组成与纯度
- (2) 特定的晶体形态学指标

什么是
“高端产
品”？

① 晶体结构（晶型）



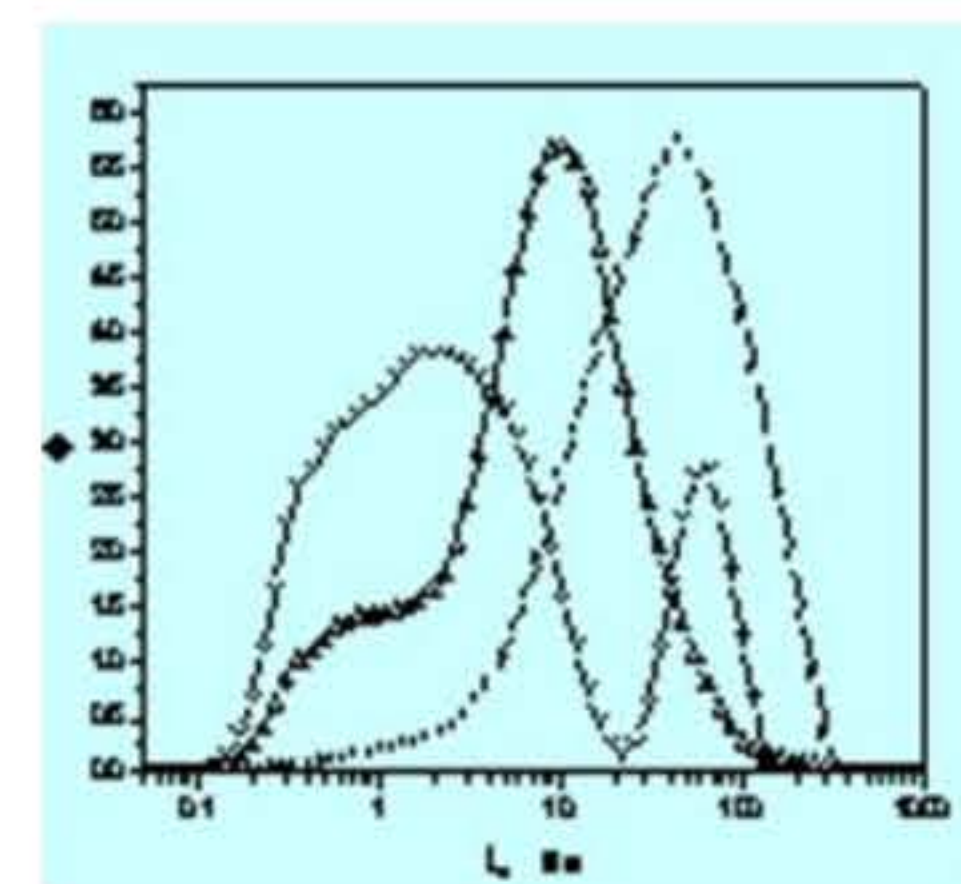
② 晶体的外部形状（晶形、晶习）



③ 粒度分布

(3) 优异的加工性能指标

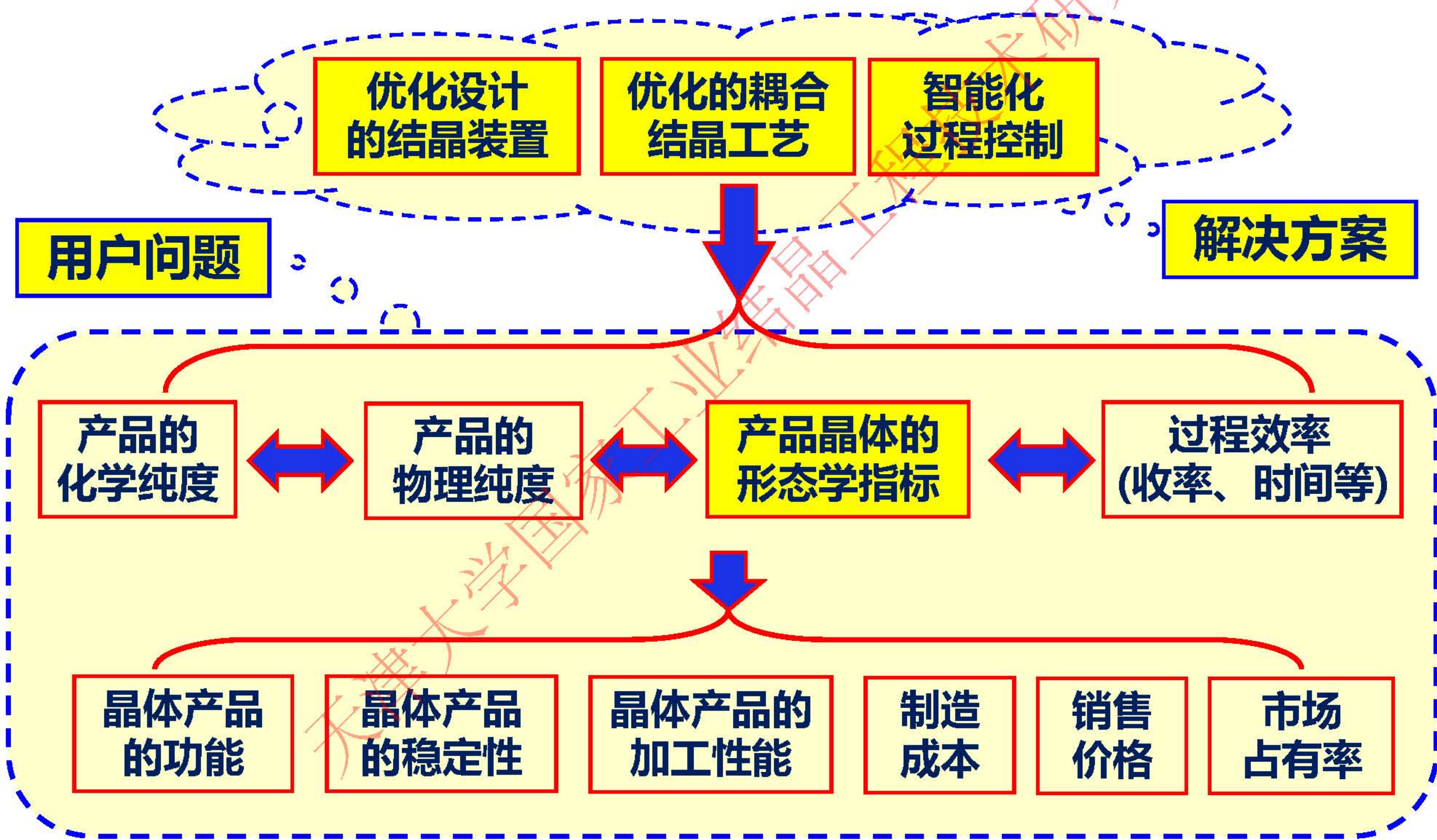
(堆密度或比容、流动性、分散性、溶解速度等)



晶体形态学指标——是决定晶体产品功能的本质要素

工业结晶技术的要求

- 形态学指标是决定晶体产品性质和功能的关键因素



工业结晶过程的特点

结晶过程：结晶是指溶质自动从过饱和溶液中析出，形成新相的过程。

这一过程不仅包括溶质分子凝聚成固体，还包括这些分子有规律地排列在一定晶格中，这一过程与表面分子化学键力变化有关。因此，结晶过程是一个表面化学反应过程。是一种涉及热传递、质传递及表面反应过程的单元操作，包括溶液结晶、熔融结晶和升华结晶等。

工业结晶是制造高端功能材料与产品的共性技术和绿色分离技术

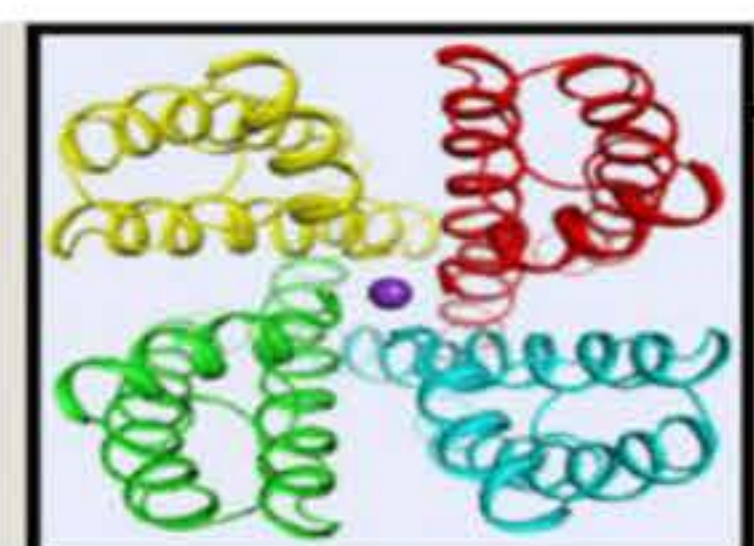
□ 绿色分离过程（易分离）

具有成本低、设备简单、操作方便，广泛应用于氨基酸、有机酸、抗生素、维生素等产品精制：低能耗、高效分离蛋白质、同分异构体、共沸体系等

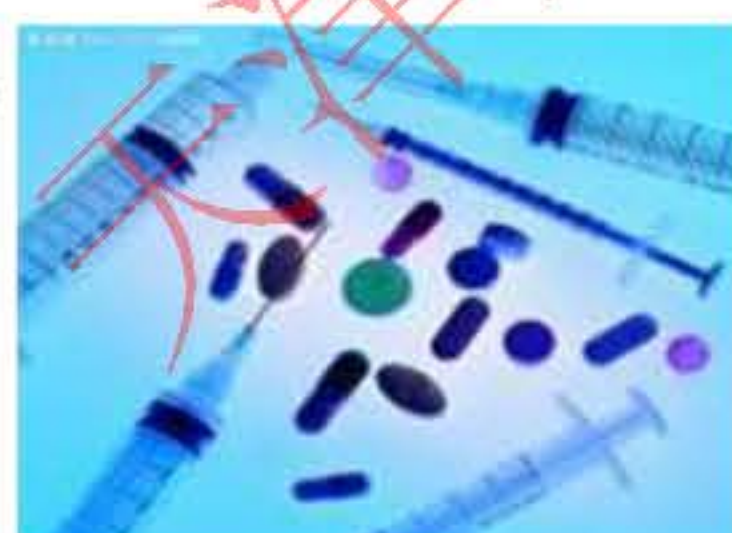
□ 产品精制技术（高排他）

格格不入——只有同类分子或离子才能排列成晶体，因此结晶过程具有良好的选择性：高纯度、特定晶体结构、特定形态、特定粒度

生命科学



医药



国防



食品



材料化工



精细化工



工业结晶相关的产业化难题

- **化学纯度：**杂质含量、溶残、纯度，产品特定含量、手性纯度等。
- **物理纯度：**单一特定晶型，特定溶剂化合物，特定共晶及固体溶液等。
- **后处理问题：**过滤慢、洗涤困难、容易吸潮、难以干燥、VOC问题等。
- **后加工问题：**流动性、堆密度、可压性差，尘爆安全性风险，难以直接压片，固体混合性能差等。
- **产品稳定性：**在处理、存放、加工、使用等过程中产品的有关物质、晶型、粒度及其分布等变化以及结块等问题。
- **结晶工艺开发：**溶液结晶、熔融结晶等，连续或间歇；高盐废水等复杂物系，结晶热力学、动力学测定，关键工艺参数及其控制方案等。
- **结晶器设计：**流体力学设计，釜式间歇结晶器、DTB结晶器、Oslo结晶器、多釜串联结晶器等，结晶器结垢问题等。
- **其他设备选型：**车间平立面布置，泵、管道、晶种罐、离心机、干燥器等装置与设备选型。

01 | 固体产品构效关系与工业结晶

02 | 工业结晶技术所需的关键数据

03 | 晶体成核与多晶型的形成、转化、筛选、控制制备和分析表征

04 | 晶体生长与晶习的形成、控制和球形结晶技术

05 | 工业结晶过程放大存在的问题、解决思路、案例与晶种控制

液固平衡

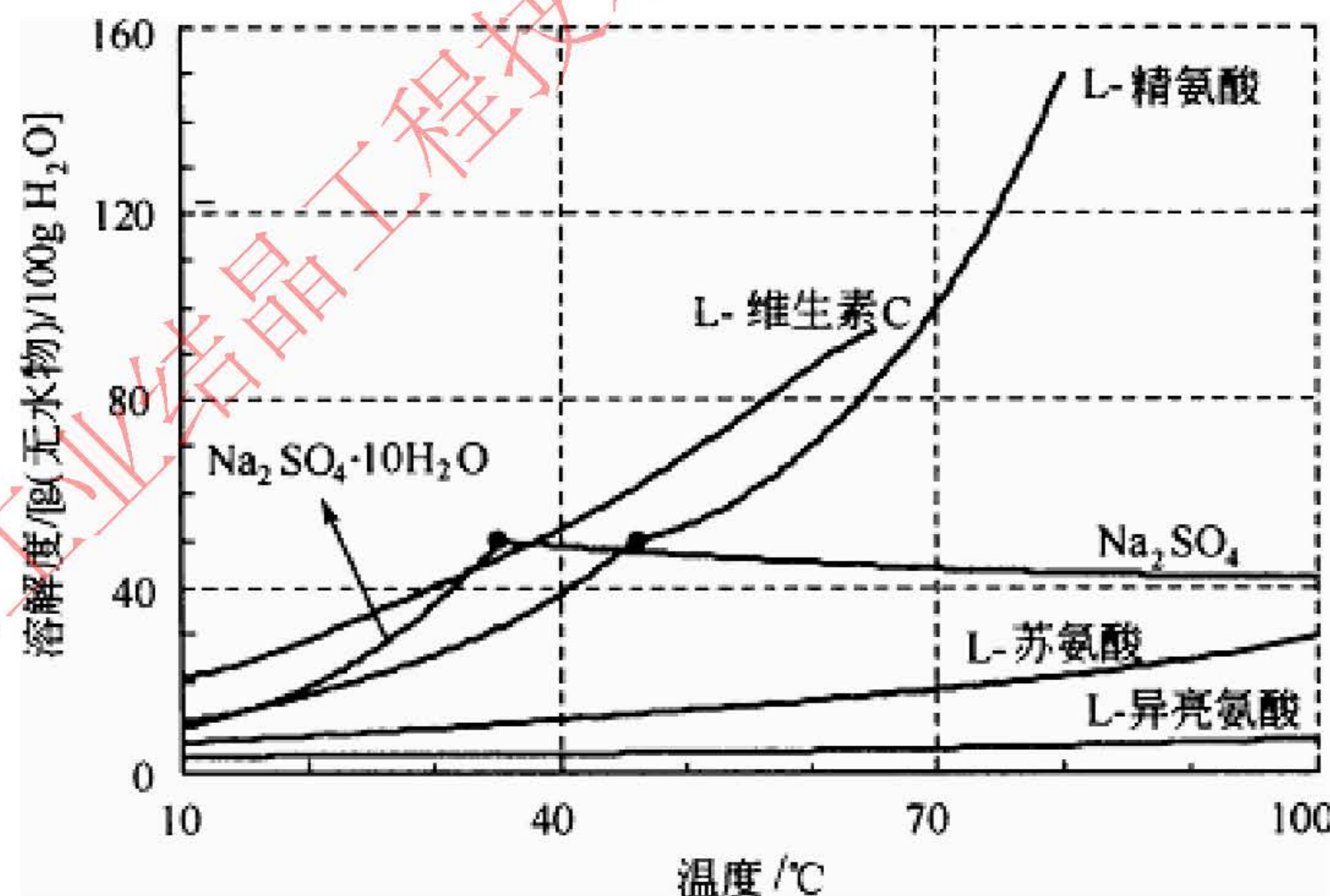
溶解度曲线:溶解度对温度之间的关系曲线。

正溶解度特性:溶解度随温度的升高而增加，在溶解过程中需要吸收热量的特性。L-维生素C、L-精氨酸

逆溶解度特性:物质的溶解度随温度升高反而下降，在溶解过程中放出热量的特性。 Na_2SO_4

同离子效应:增加溶液中电解质的正离子（或负离子）浓度，会导致电解质溶解度的下降的现象

有一些形成水合物的物质，在其溶解度曲线上有折点，对应存在不同水分子数的水合物之间的变态点。如L-精氨酸、柠檬酸等。



溶液结晶方法

◆ dc/dt 大 冷却法

- 自然冷却：冷却速度慢、大晶体、纯度不高
- 间壁冷却：晶疤或晶垢
- 直接接触冷却：晶体细小

◆ dc/dt 小或 < 0 → 蒸发法：加热面结垢

◆ dc/dt 中等 → 真空冷却法：无换热面

◆ 盐析法：如 ① NaCl 加入到饱和 NH_4Cl 母液中

② 乙醇溶剂加入到水溶液中

③ 酰胺类物质加入到 NaCl 或 Na_2CO_3 溶液中

◆ 反应结晶法

重钙制磷酸二氢钾： $\text{CaH}_2\text{PO}_4 + \text{K}_2\text{SO}_4 \rightarrow \text{CaSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O} + \text{KH}_2\text{PO}_4$

溶液的过饱和与介稳区

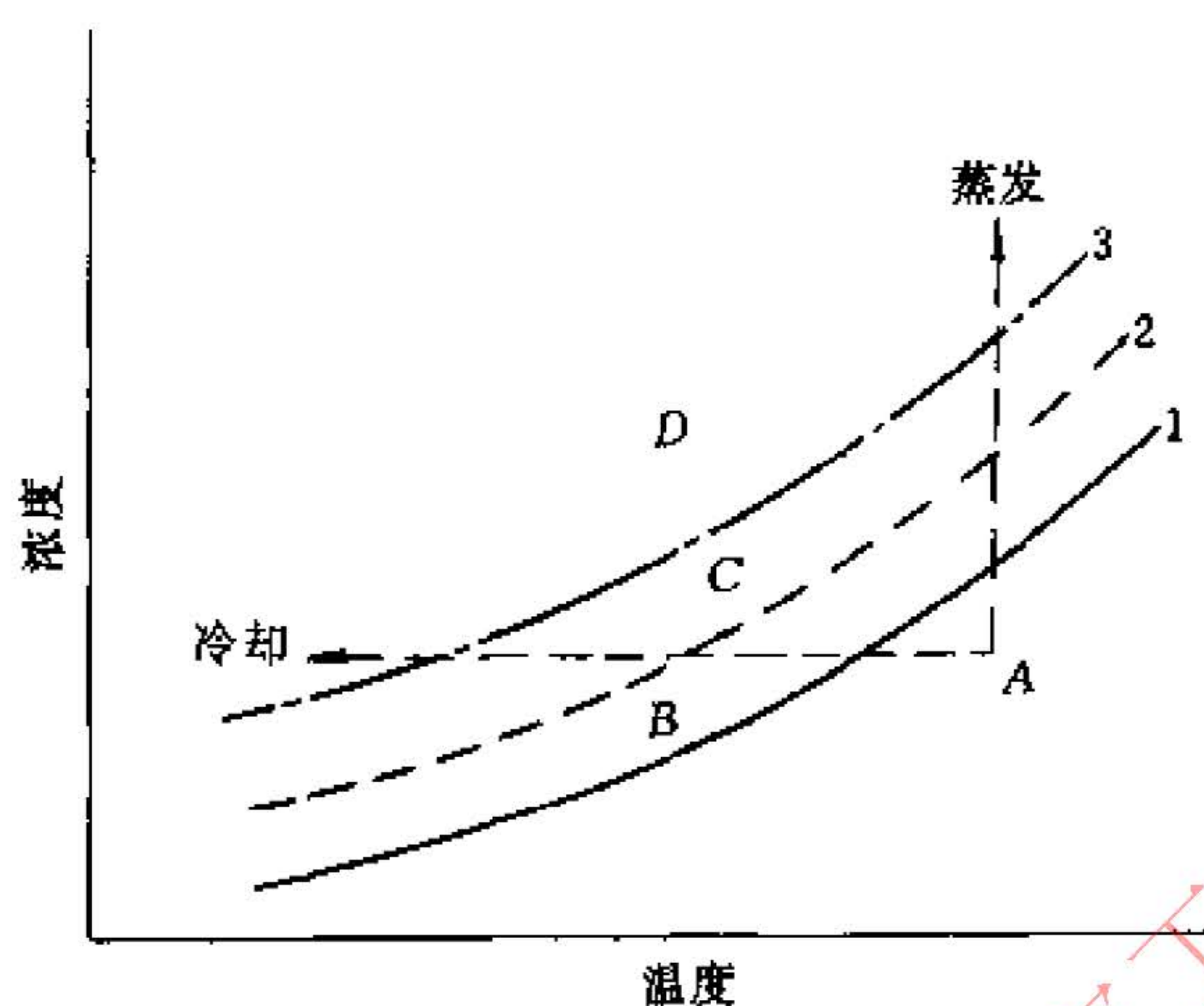


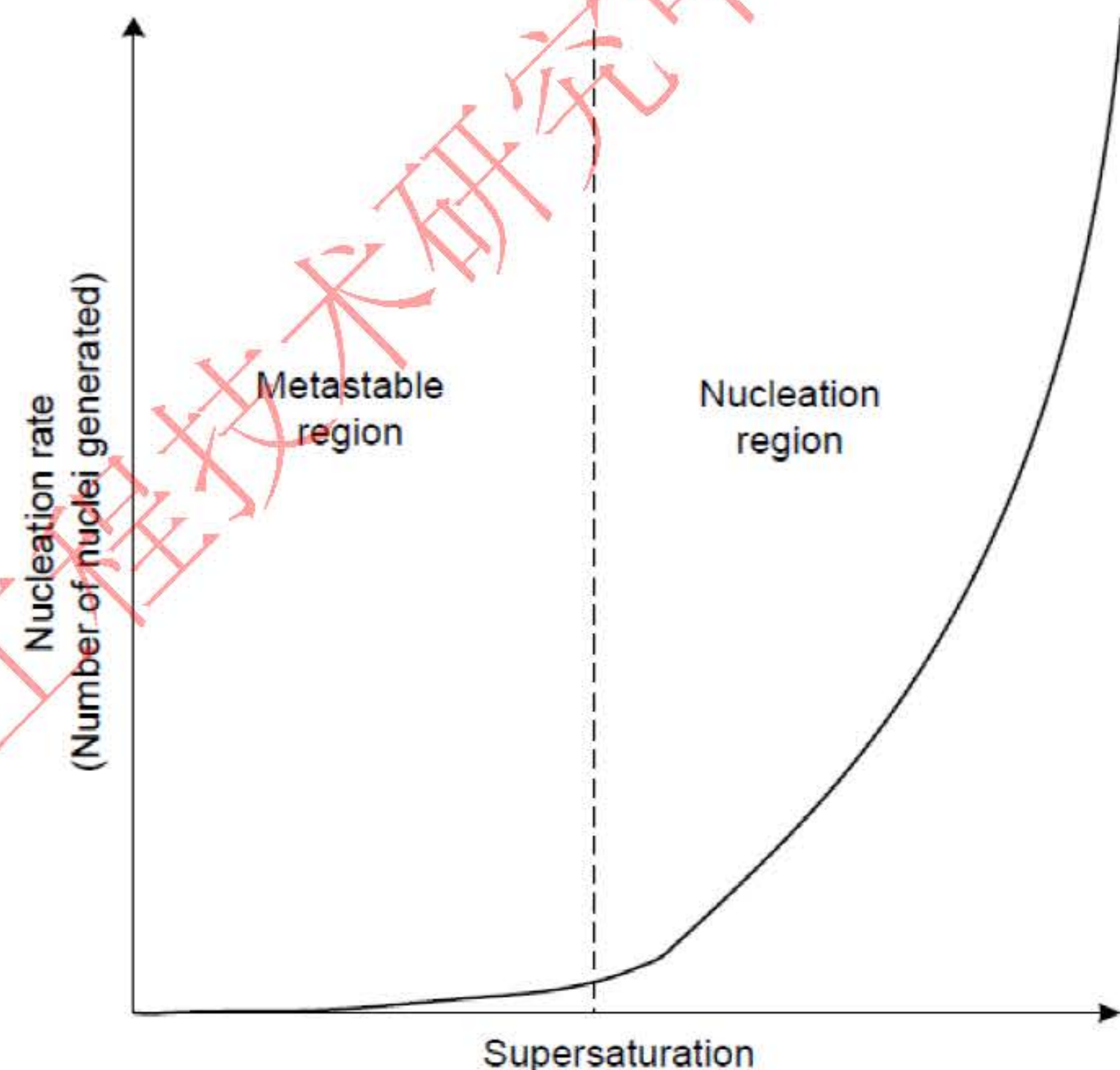
图 10.2 过饱和与超溶解度曲线

A—稳定区；B—第一介稳区；

C—第二介稳区；D—不稳区

1—溶解度曲线；2 第一超溶解度曲线；

3 第二超溶解度曲线



- ◆ 成核速率过快导致大量不稳晶核生成
- ◆ 过大的过饱和度导致晶核的团聚
- ◆ 聚结过程很难预测，应通过改变降温速率改善聚结过程；降温速率具有多变性，在不同的控温设备中不同。

结晶过程应尽量控制在介稳区内进行，以得到平均粒度较大的结晶产品，避免产生过多晶核而影响最终产品的粒度。

简便的介稳区表达——过冷度

一些盐的水溶液在25℃的最大过冷却度 Δt_{max}
(加有晶种, 缓慢冷却, 约5℃/h, 缓和搅拌)

物 质	℃	物 质	℃
铵 矾	3.0	NaI	1.0
NH ₄ Cl	0.7	Na ₂ HPO ₄ ·12H ₂ O	0.4
NH ₄ NO ₃	0.6	NaNO ₃	0.9
(NH ₄) ₂ SO ₄	1.8	NaNO ₂	0.9
NH ₄ H ₂ PO ₄	2.5	Na ₂ SO ₄ ·10H ₂ O	0.3
CuSO ₄ ·5H ₂ O	1.4	Na ₂ S ₂ O ₃ ·5H ₂ O	1.0
FeSO ₄ ·7H ₂ O	0.5	钾 矾	4.0
MgSO ₄ ·7H ₂ O	1.0	KBr	1.1
NiSO ₄ ·7H ₂ O	4.0	KCl	1.1
NaBr·2H ₂ O	0.9	KI	0.6
Na ₂ CO ₃ ·10H ₂ O	0.6	KH ₂ PO ₄	9.0
Na ₂ CrO ₄ ·10H ₂ O	1.6	KNO ₃	0.4
NaCl	1.0	KNO ₂	0.8
Na ₂ B ₄ O ₇ ·10H ₂ O	3.0	K ₂ SO ₄	6.0

01 | 固体产品构效关系与工业结晶

02 | 工业结晶技术所需的关键数据

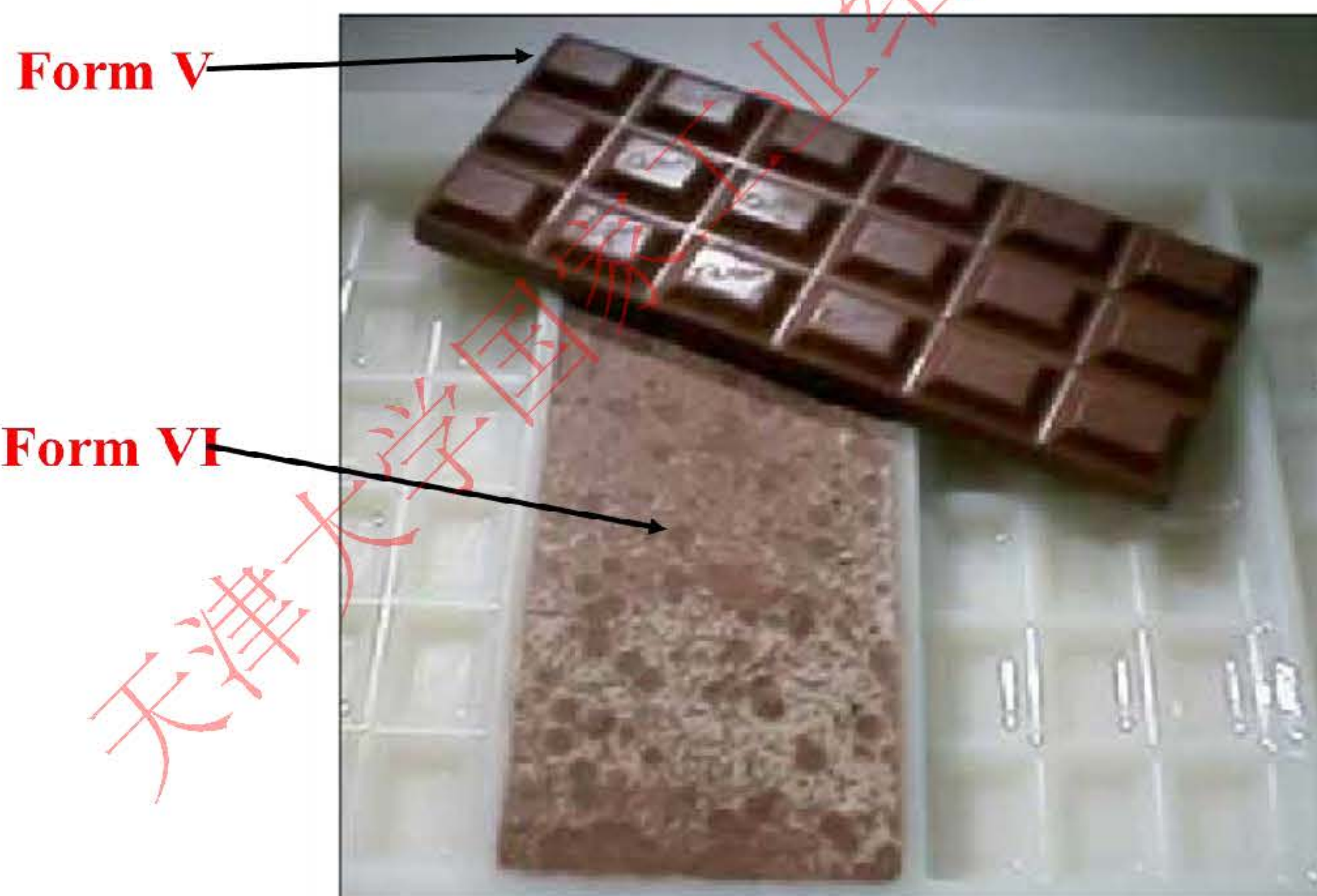
03 | 晶体成核与多晶型的形成、转化、筛选、控制制备和分析表征

04 | 晶体生长与晶习的形成、控制和球形结晶技术

05 | 工业结晶过程放大存在的问题、解决思路、案例与晶种控制

食品中的多晶型

- **食品中很多成分是部分或者全部通过结晶过程得到的，最重要的是糖类（蔗糖，乳糖，果糖等），冰冻食品，脂肪和淀粉。然而，在某一应用领域，盐类、糖醇、有机酸、蛋白质和乳化剂结晶或许具有特殊重要性。**
- **食品的晶体结构对于产品质量、质地和稳定性非常重要。晶体结构同其它结构要素（乳化液、气囊等）一起决定了产品的外形（例如霜冻谷类的涂层）、处理时的机械特性（例如黄油的易涂抹性）、消费时的口感（例如冰淇淋的柔滑性）以及保存时的稳定性（例如巧克力的反霜）。**



药物多晶型-生物有效性-疗效与安全性

85%以上的固体药物为晶型药物

多晶型：同一药物不同晶型，药效差异显著（溶出曲线差异较大）

➤ 溶出和生物利用度 ➤ 药代动力学 ➤ 稳定性 ➤ 有效密度…

晶型问题导致亏损甚至停产



利托那韦（美国雅培）退市

1998年，晶型变化影响稳定性和疗效，损失上亿美元

晶型不稳定隐患存在于多个制药环节中

精制结晶

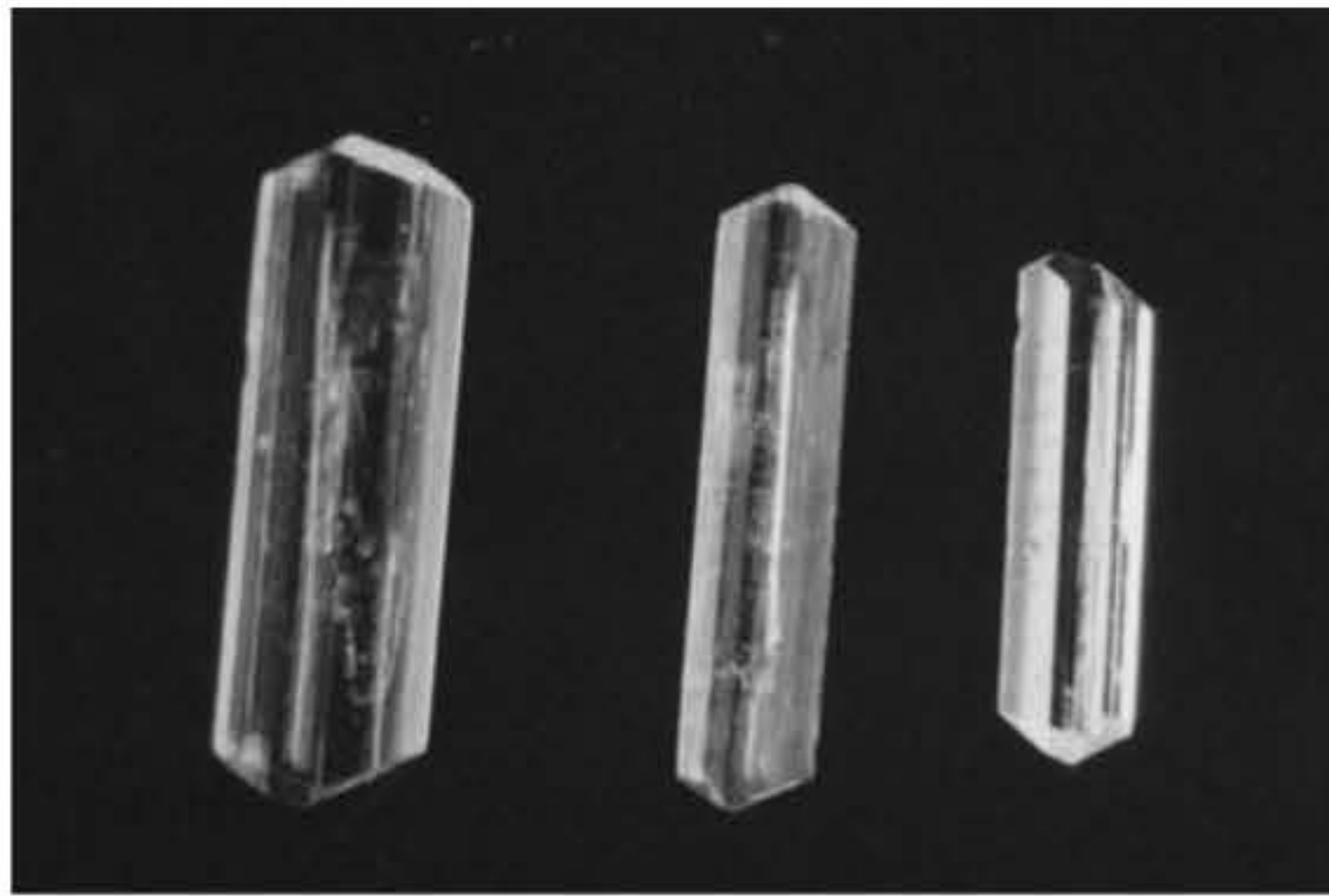
过滤、洗涤、干燥

原料药存储

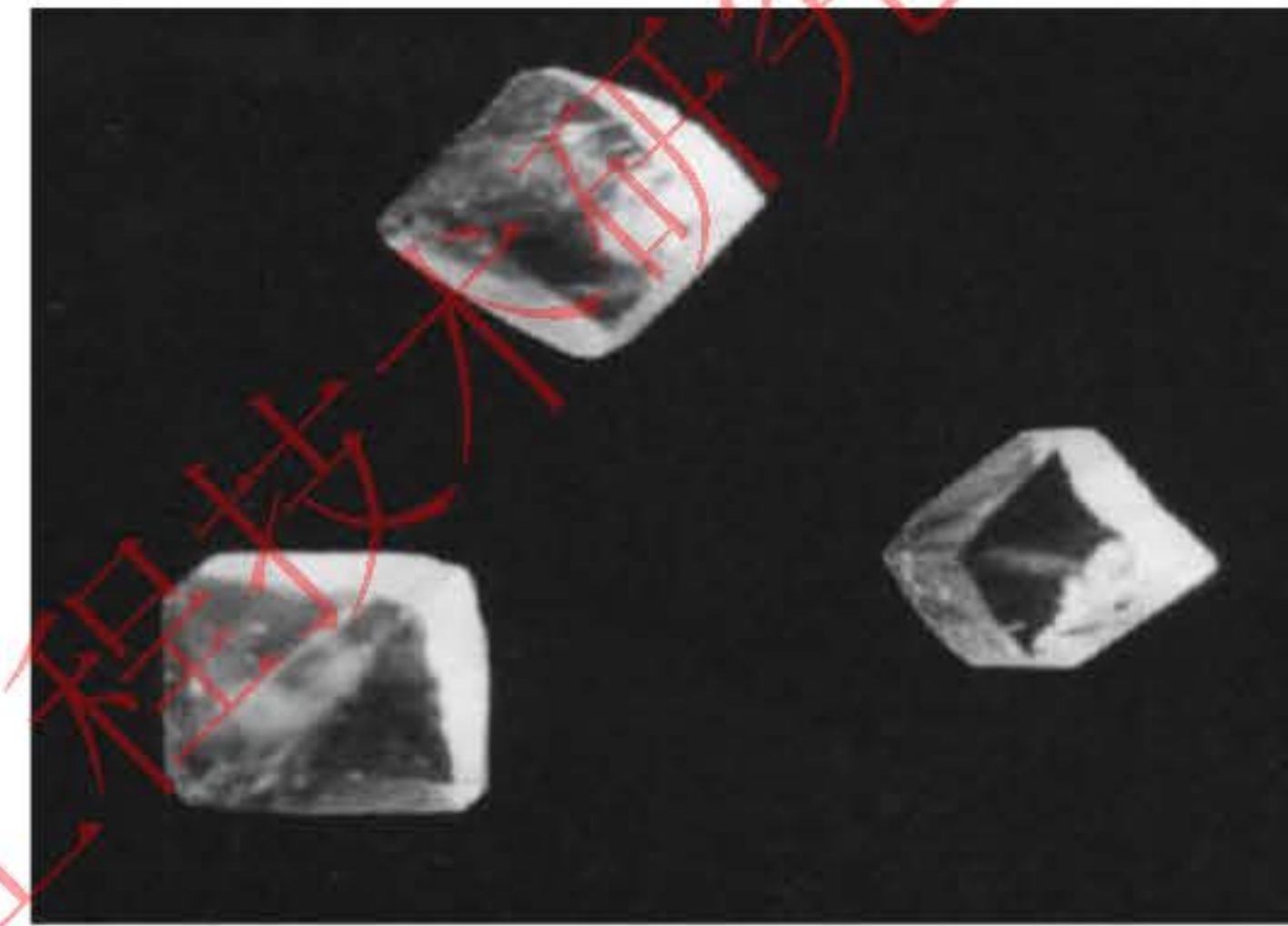
制剂存储

制剂过程

药物多晶型-晶体聚结-后处理性能



α 晶型(单斜)



γ 晶型(六方)

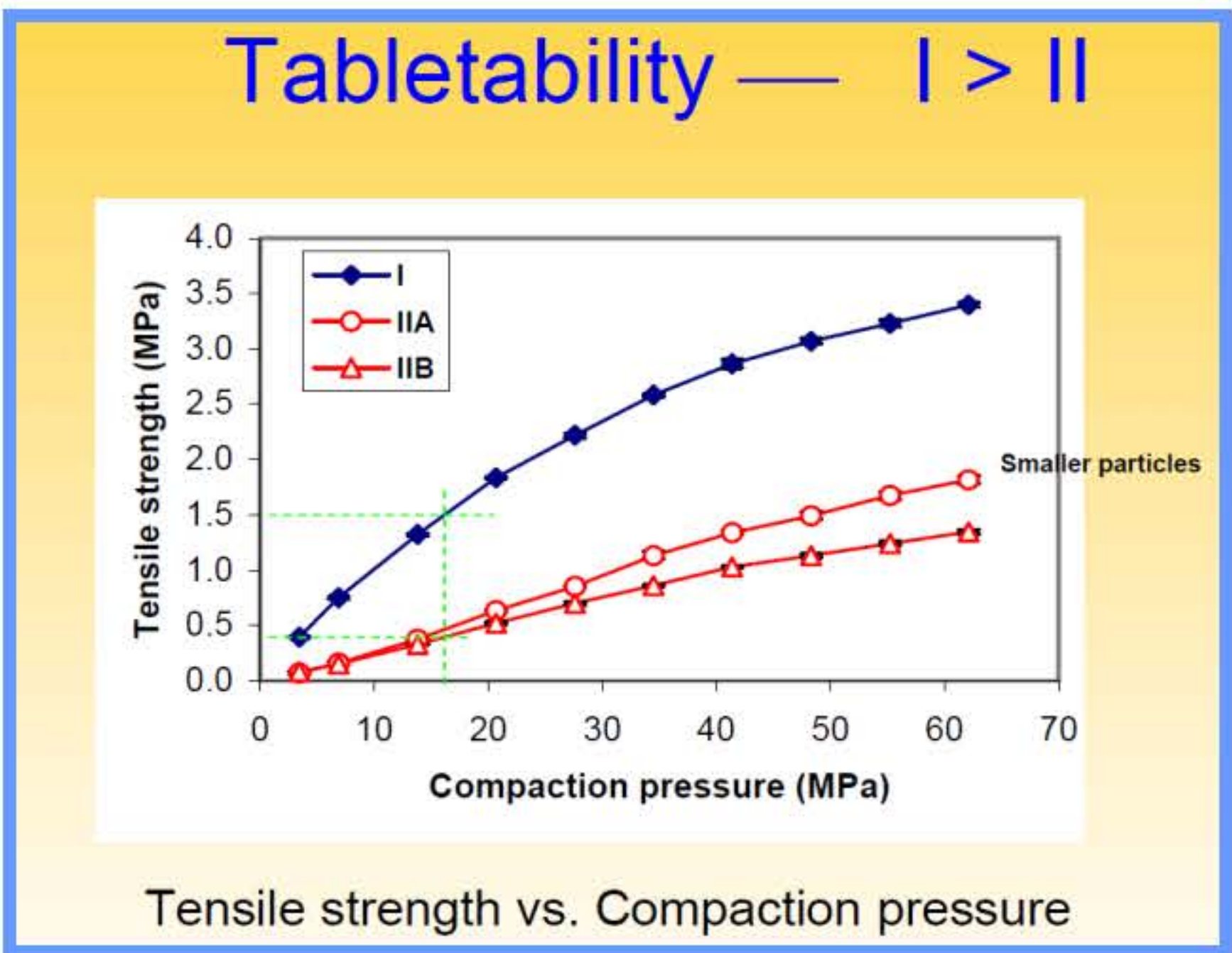
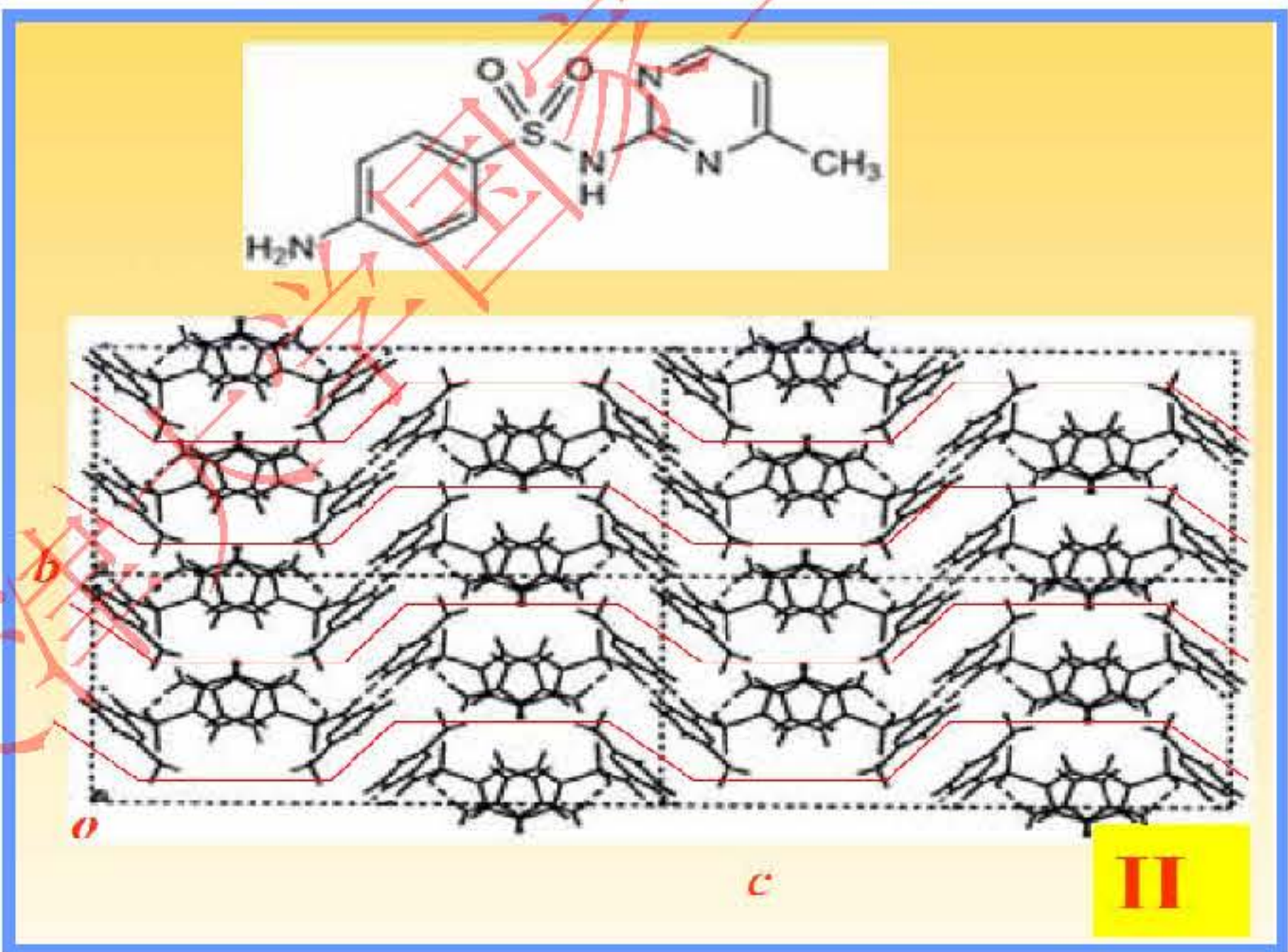
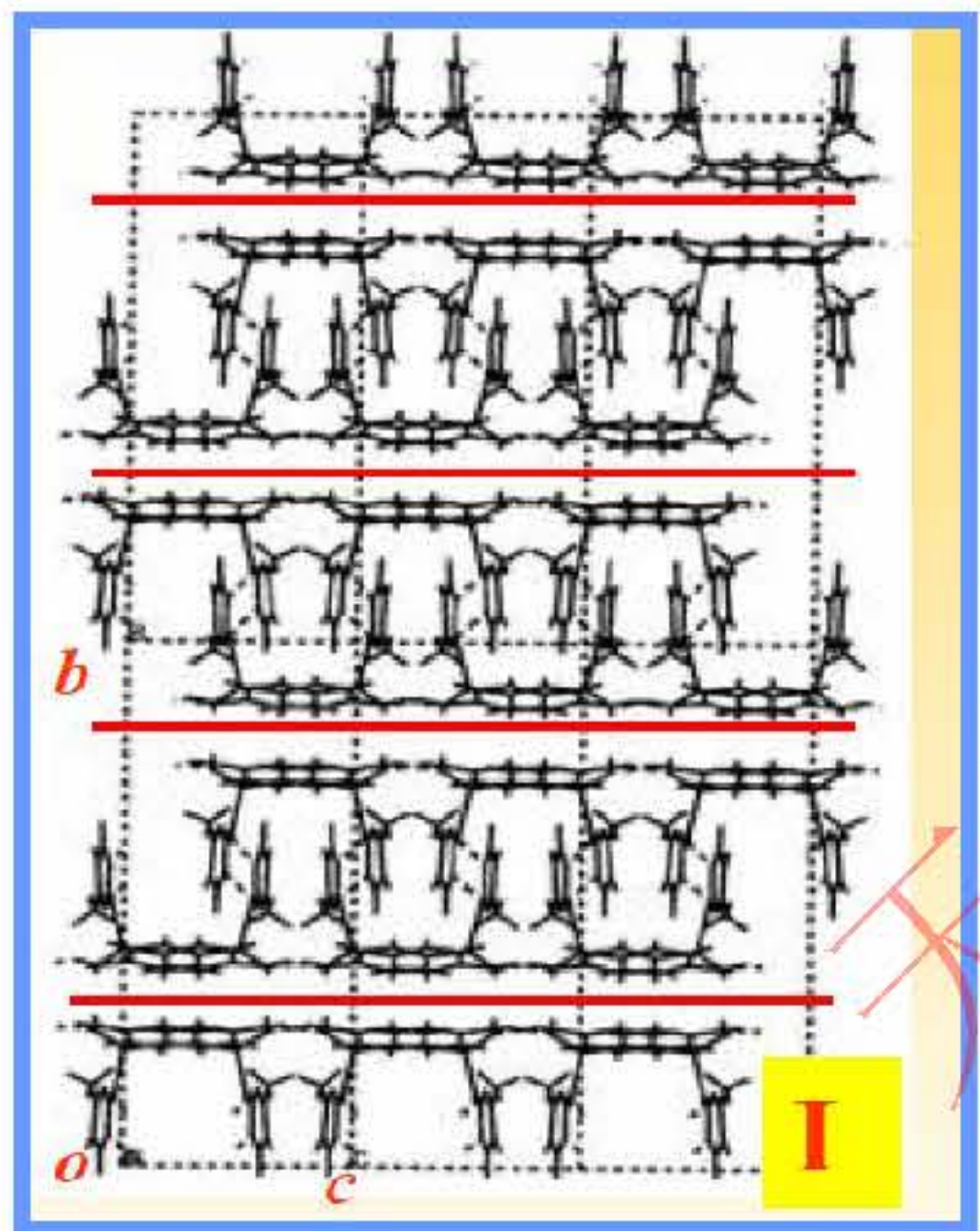
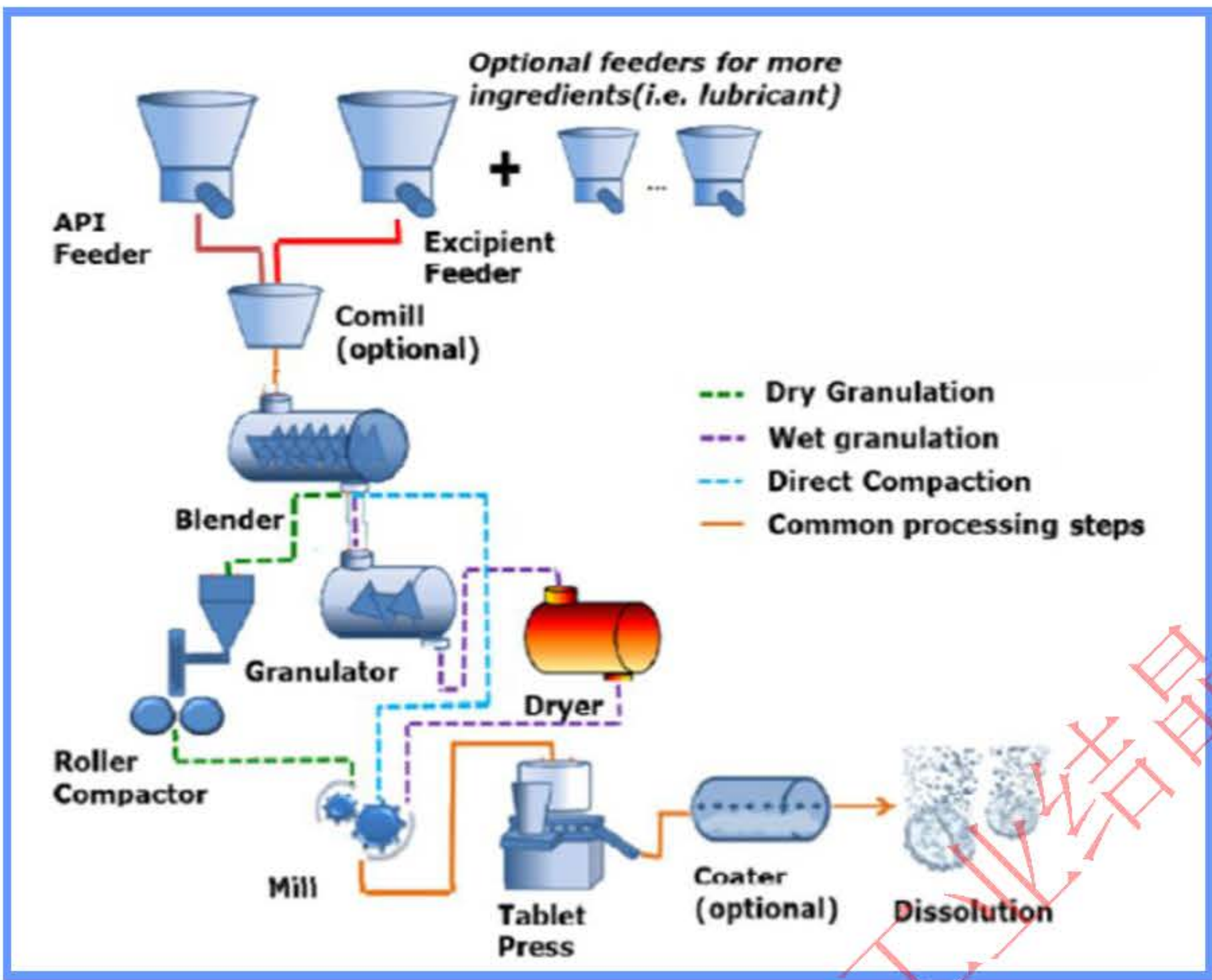


α 与 γ 混晶型的
(易发生聚结,
影响使用)



单一晶型
(呈流沙状)

药物多晶型-机械性质-加工性能



$$F=C-P+2$$

F是系统的自由度（必须指定的变量的数量，以便在平衡时定义系统，如温度，压力，浓度等），C是组分的数量，P是相的个数。

多晶型

一种组分

有两个相，两个多晶型之间的平衡只有一个自由度。仅需要温度来指定两个多晶型物之间的平衡状态。

两种组分

有两种组分，两个相，在这种情况下有两个自由度。在表征化合物和溶剂化物的平衡时，需要温度和溶剂化物的组成来指定化合物和该化合物的溶剂合物之间的平衡状态。

溶剂合物

奥斯特瓦尔德规则：液体在结晶过程中，先生成最不稳定的晶型，然后转化为更稳定的晶型。

原因：①不稳定晶型的成核速率快；

②成核速率相同，不稳定晶型的生长速率快。

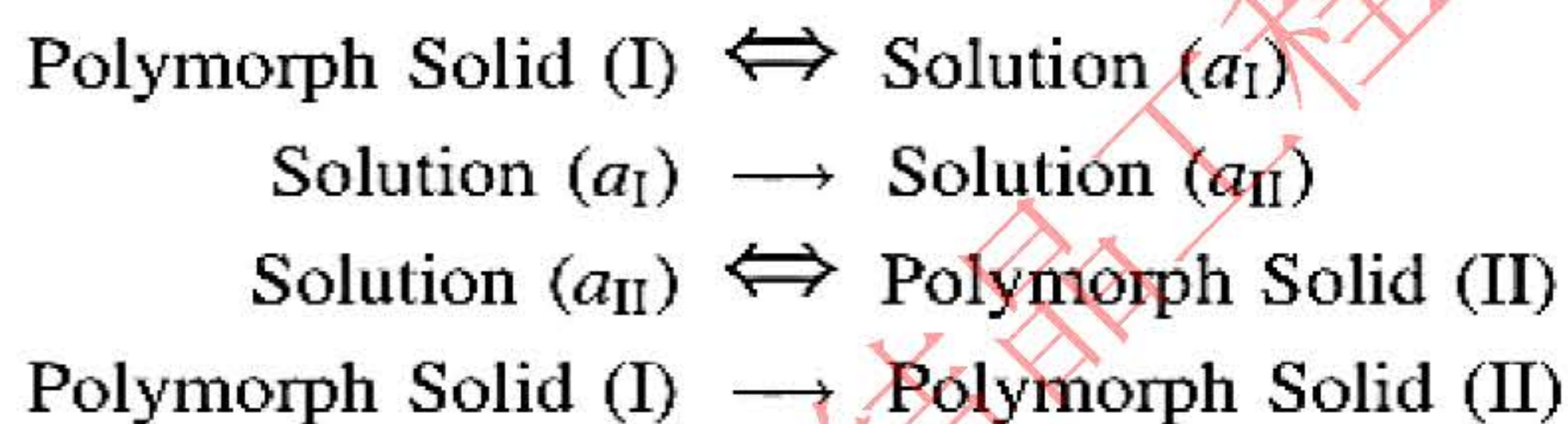
缺点

该定律属于经验方程，普适性没有得到公认。第一，存在极个别观察不到亚稳态例外的情况。第二，尚无不容置疑的理论基础。





确定较低温度下多晶型物的相对稳定性的另一种方法，是将溶解度视为温度的函数，在非转化条件下测量不同温度下多晶型的溶解度。

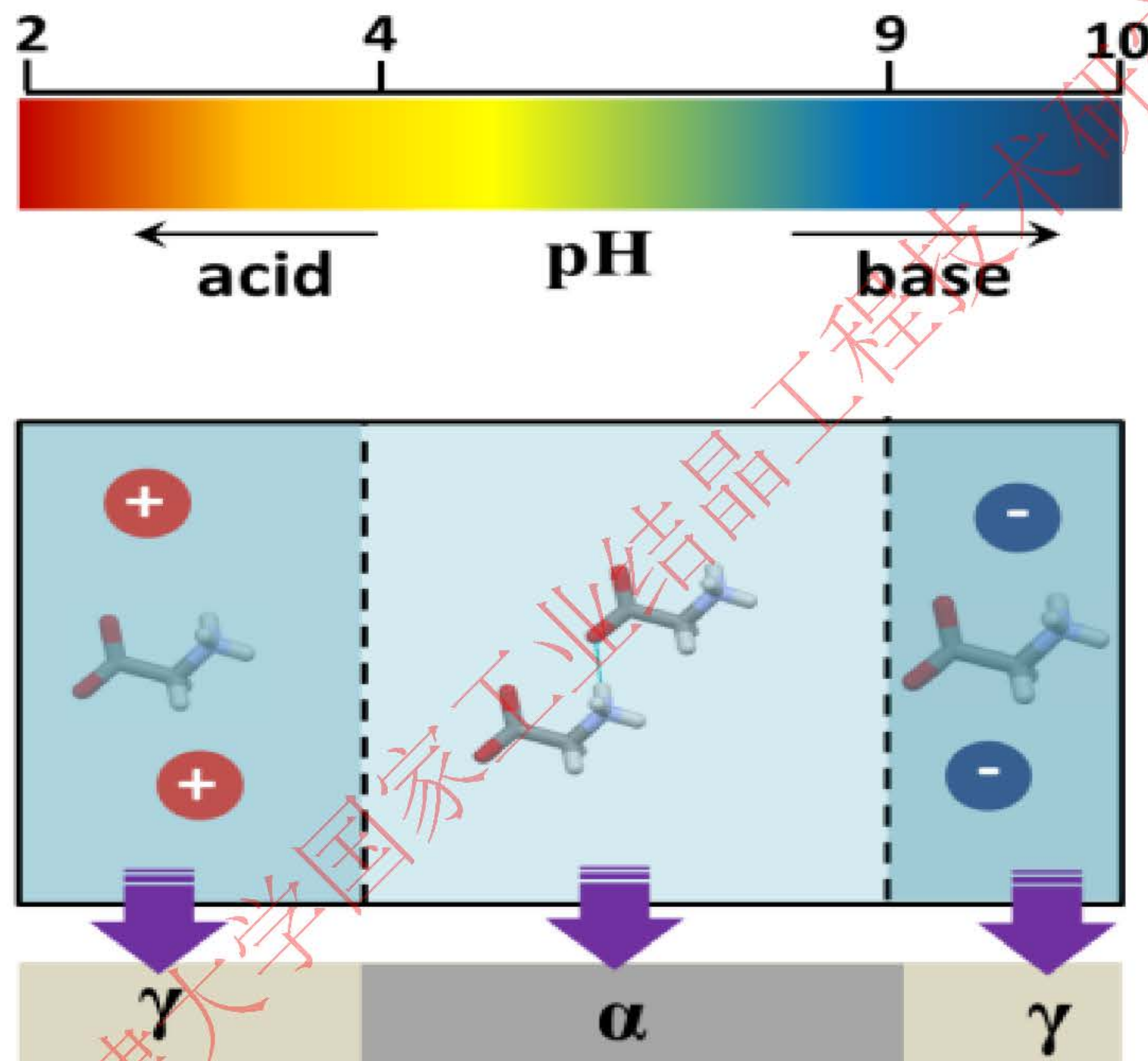


判断
依据

前三个反应的总和是从固体多晶型I到固体多晶型II的反应。转换的自由能变化是前面三个反应中的 ΔG 的总和，等于 $RT \ln (a_{\text{II}}/a_{\text{I}})$ 。如果假设溶液是理想的，则相对活度 ($a_{\text{II}}/a_{\text{I}}$) 可以等于相对溶解度 ($S_{\text{II}}/S_{\text{I}}$)。如果 $S_{\text{II}}/S_{\text{I}}$ 大于1，则多晶型II比多晶型I稳定性差。如果溶解度小于1，则多晶型II比多晶型I更稳定。

溶解度测定必须在不发生固相转化的条件下进行。在实验中，这要求在饱和溶液通过了适当的平衡期后，固相通过一种可以区分多晶型物的方法进行实验检查，同时在饱和溶液测量这种该组分的浓度就是在实验条件下的溶解度。

多晶型转化



Crystal growth & design, 2017, 17, 5028–5033.

多晶型转化

◆ 溶剂对CHS反应结晶多晶型形成与转化的影响

solvent	α	β	π^*	Solubility $10^3 \times (\text{Form II})$	observed polymorph	Induction time (h)	Time (h) for 10% Form II to Convert to 100% Form II
propanol	84	90	52	6.7672	II	79	39.5
butanol	84	84	47	3.5611	II	140.5	110
pentanol	84	86	40	2.1834	II	152	151
2-propanol	76	84	48	1.4002	II	186	152
2-butanol	69	80	40	1.0948	I	205	225
butanone	06	48	42	0.3424	amorphous	>240	>240
methyl acetate	00	42	60	0.2289	amorphous	>240	>240
MIK	02	48	68	0.0241	amorphous	>240	>240
ethyl acetate	00	45	55	0.0170	amorphous	>240	>240

[1] 探究溶剂-溶质作用力对多晶型的关系（溶剂性质参数）：

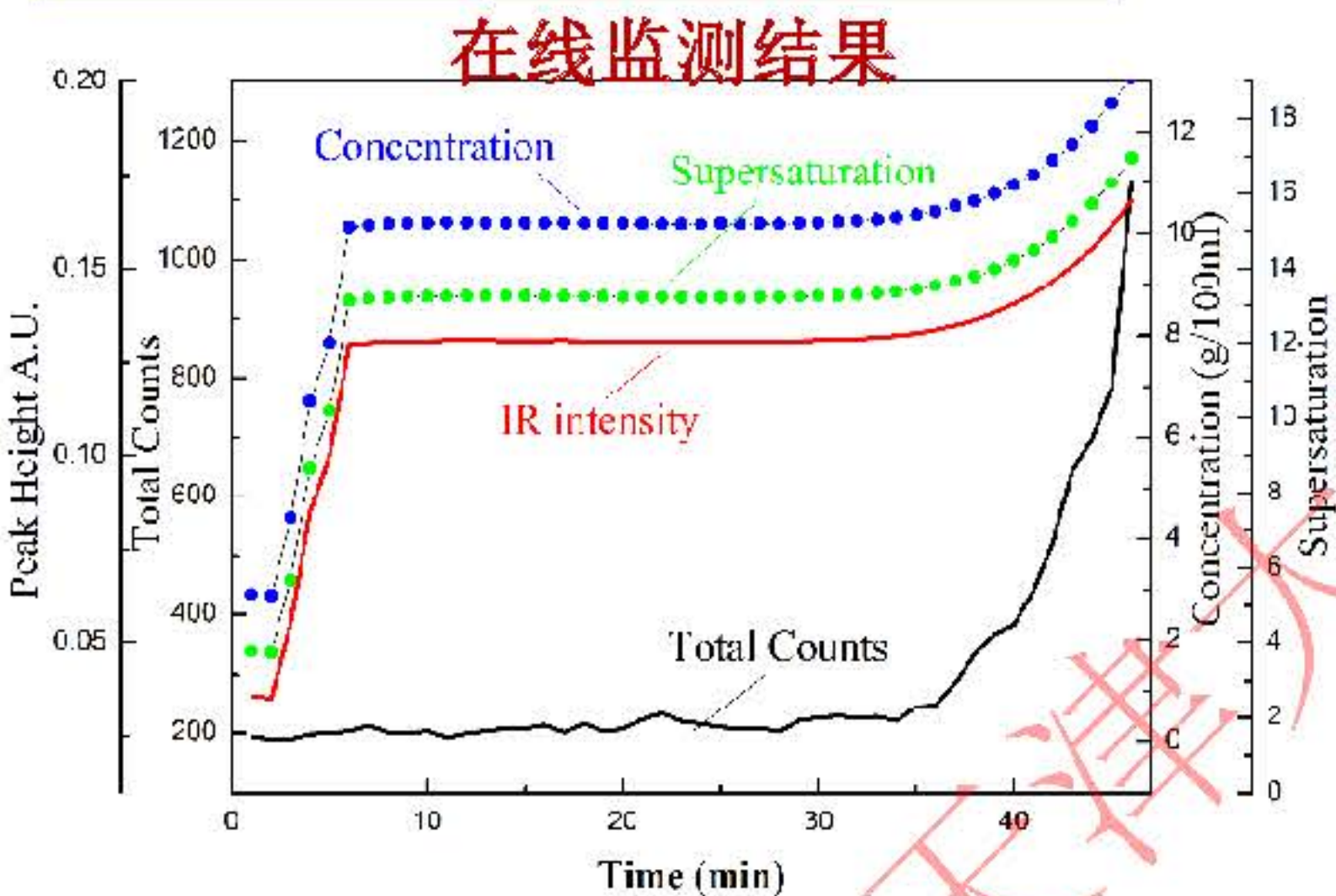
α : hydrogen bond donor ability(HBA)

[2] 不同溶剂中溶解度: $\alpha \uparrow$, sol $\uparrow$

[3] 不同溶剂反应结晶获得不同晶型: $\alpha > 70$, Form II; $\alpha \leq 70$, Form I; $\alpha \rightarrow 0$, Amorphous

[4] 不同溶剂悬浮转晶过程: $\alpha \uparrow$, 诱导期 $\downarrow$, 转化速率 $\uparrow$

◆ 给定溶剂中控制过饱和度获得不同晶型



溶剂	s相对过饱和度	反应时间 (min)	诱导期 (min)	所得晶型
异丙醇	6.24	≤ 2	44	II
	13.24	≤ 2	34	II
	18.08	≤ 2	22	II
	21.20	≤ 2	13	I
仲丁醇	6.02	≤ 2	64	II
	13.48	≤ 2	40	II
	17.95	≤ 2	33	II
	21.07	≤ 2	21	I

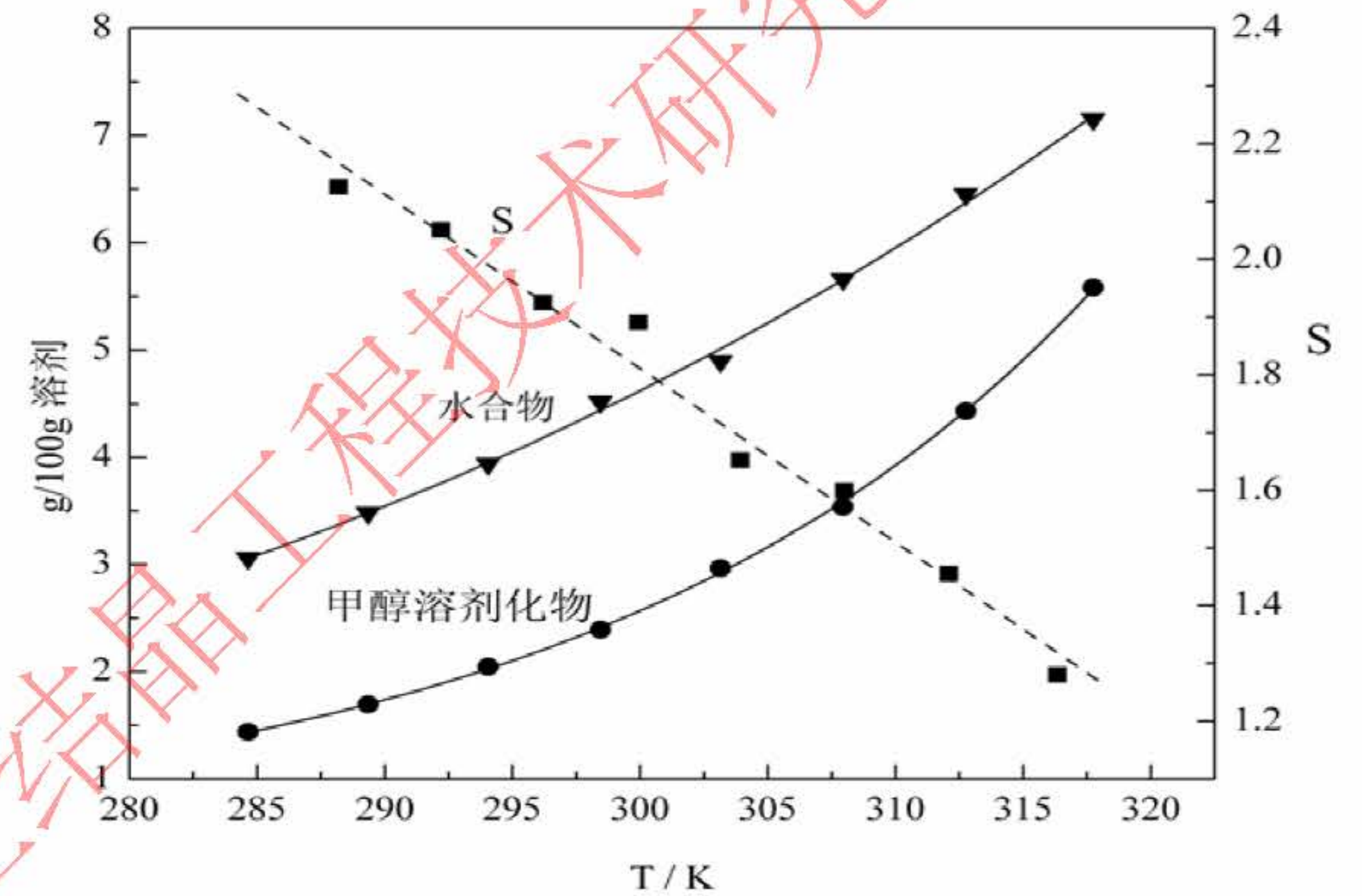
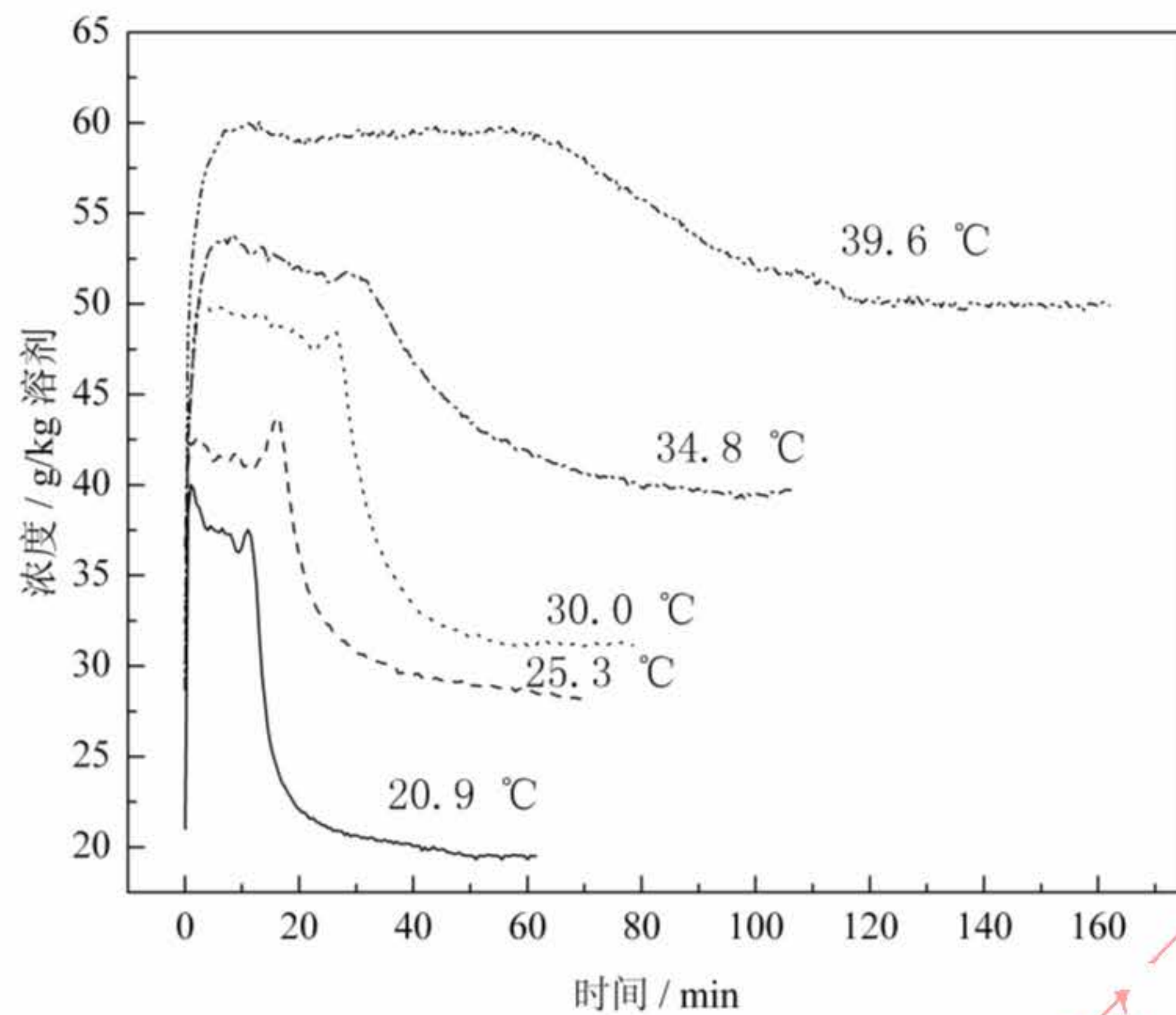
□ (IR+FBRM) 实时定量分析反应结晶过程如图为例，反应迅速，成核过程为速度控制步

□ 过饱和度直接影响所得晶型: $S < 18$, Form II; $S > 21$, Form I; S 继续增大得到无定型甚至成胶现象

◆ CHS反应结晶多晶型控制指导策略:

以HBA (α) 为标准筛选溶剂，控制反应结晶过程过饱和度，最终实现不同晶型的精制

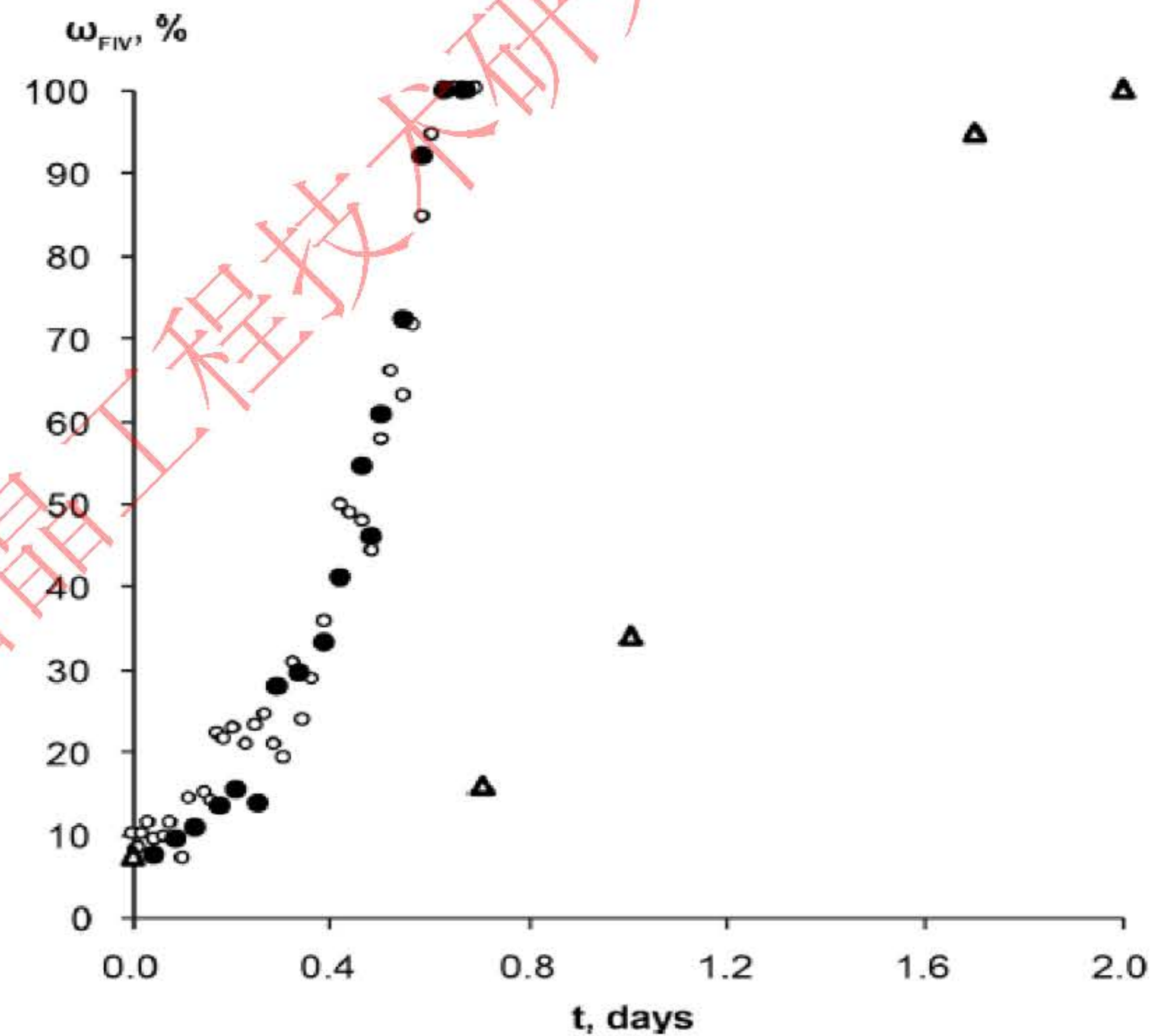
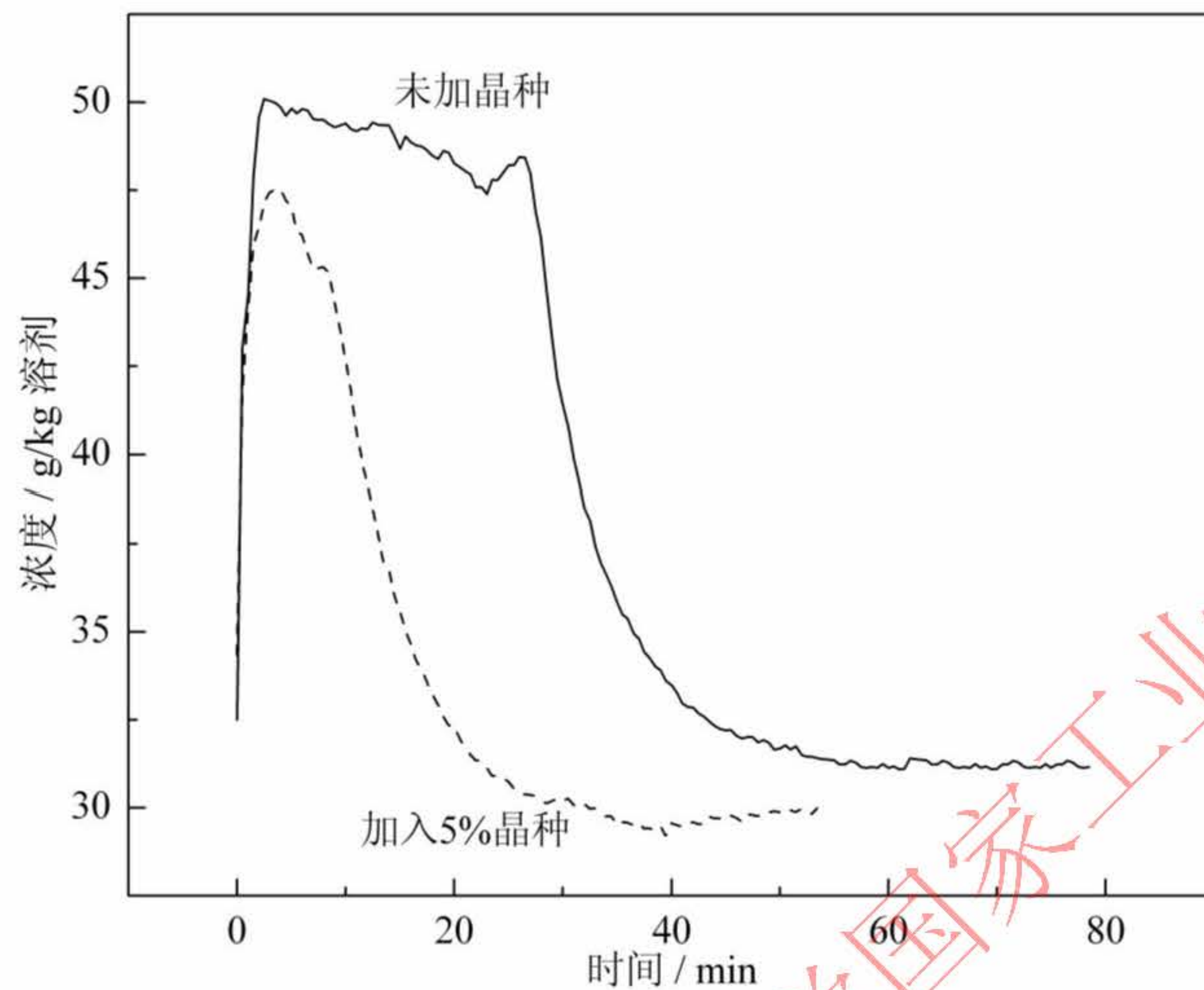
多晶型转化



人参皂苷转晶过程过饱和度随温度的变化

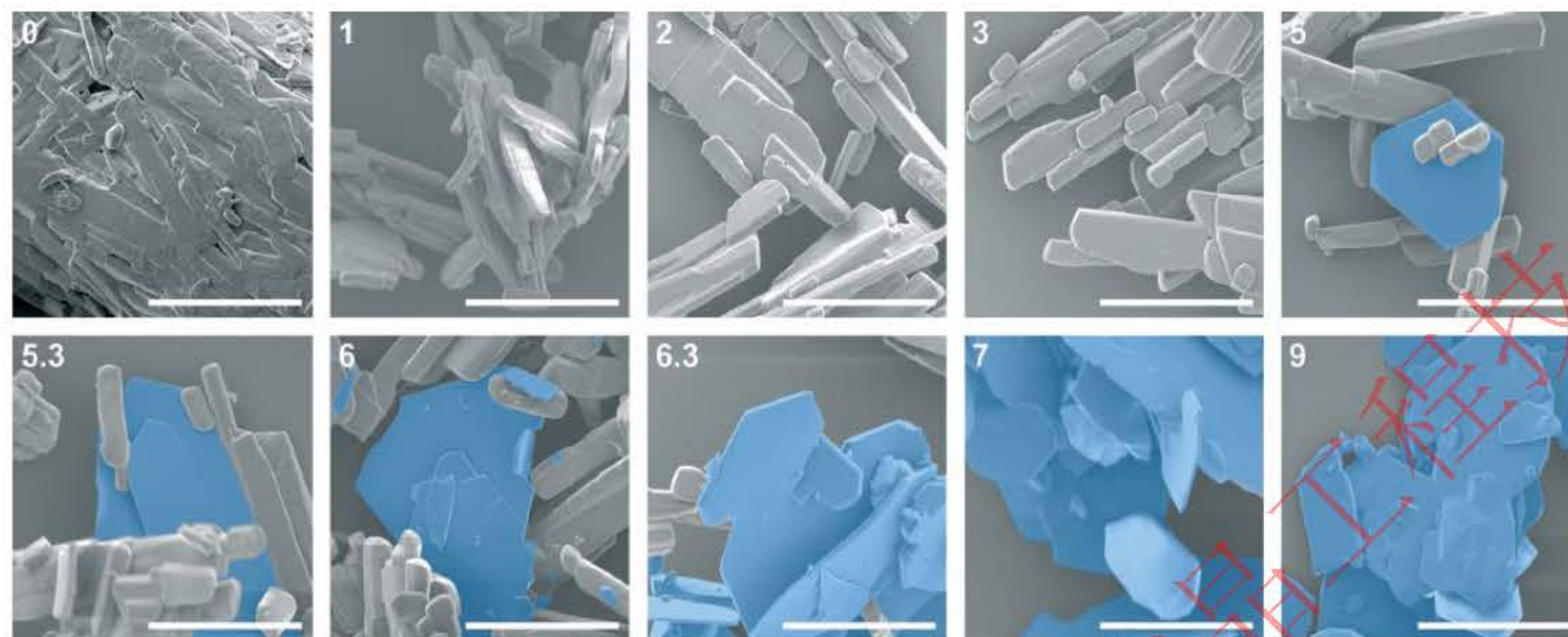
转晶速度快慢受温度影响很大，可以由20min延长到120min

多晶型转化

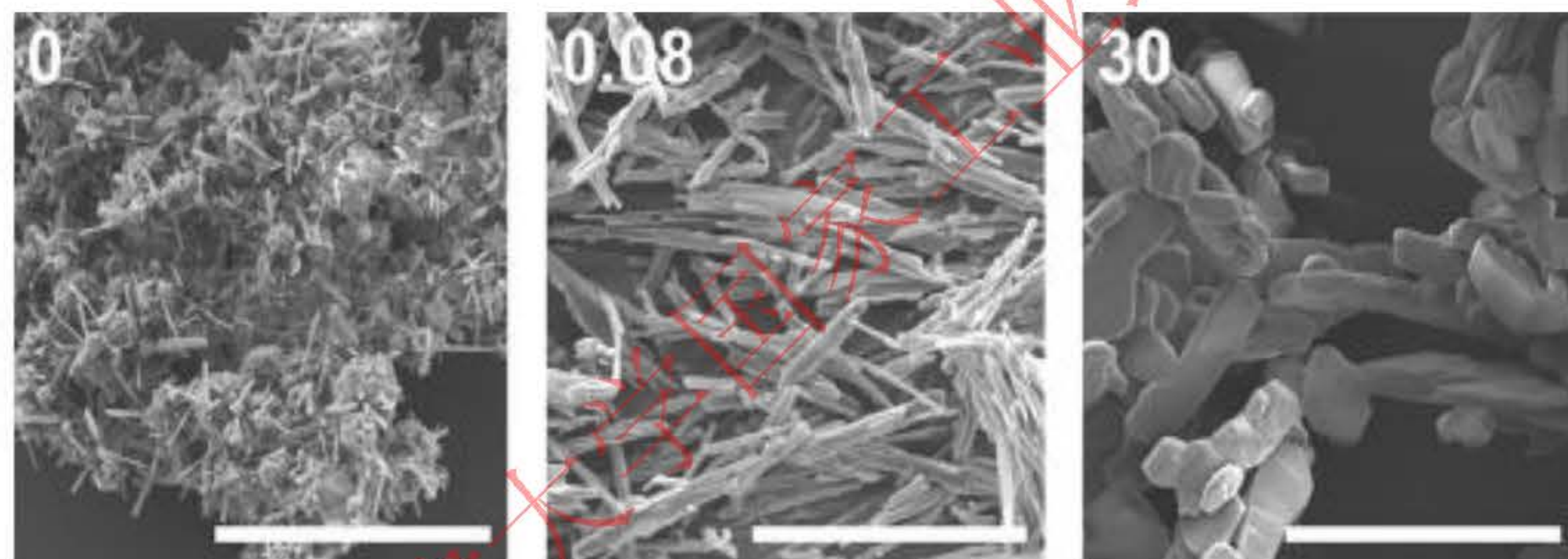


加入晶种可以快速促进转晶过程

多晶型转化



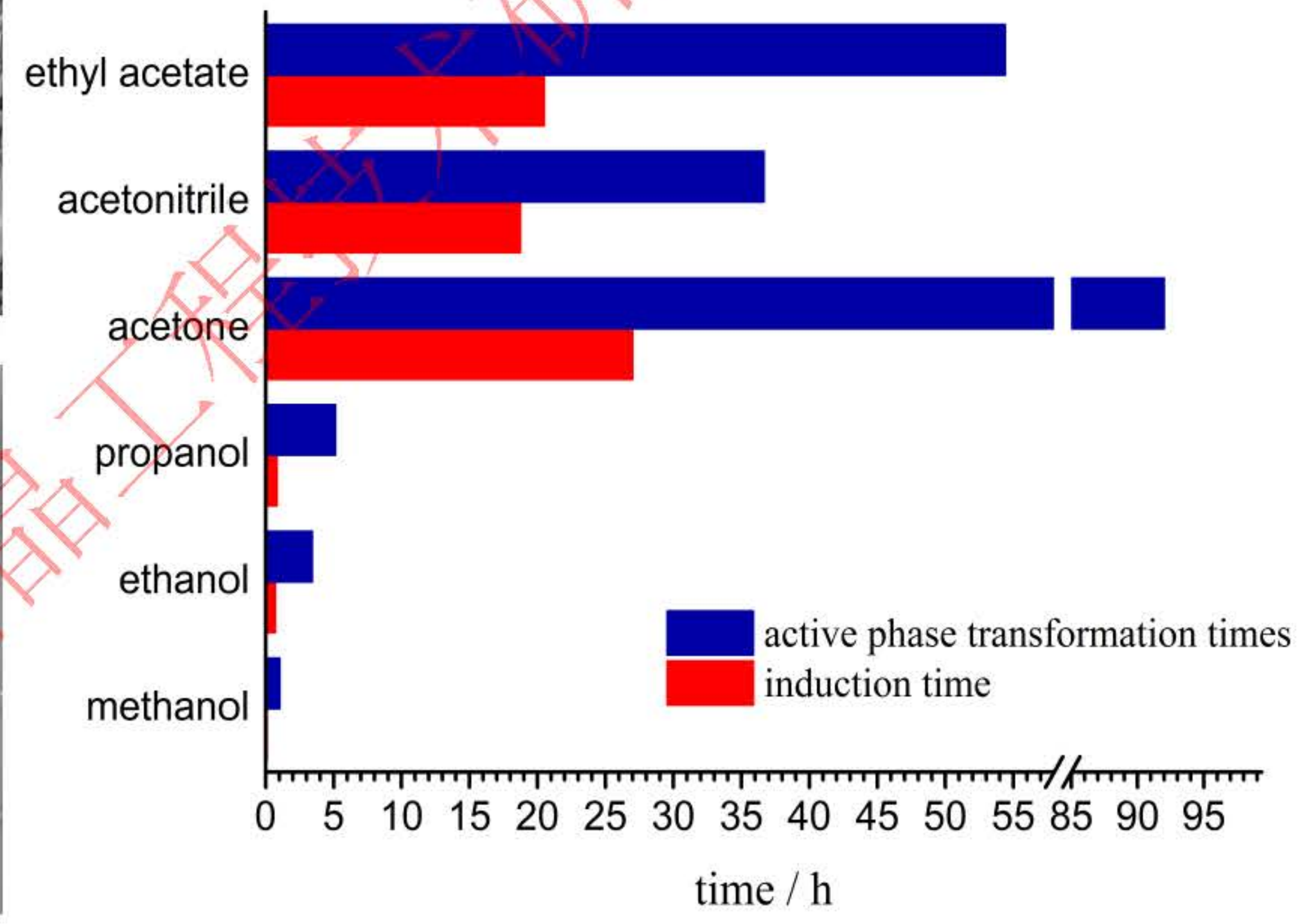
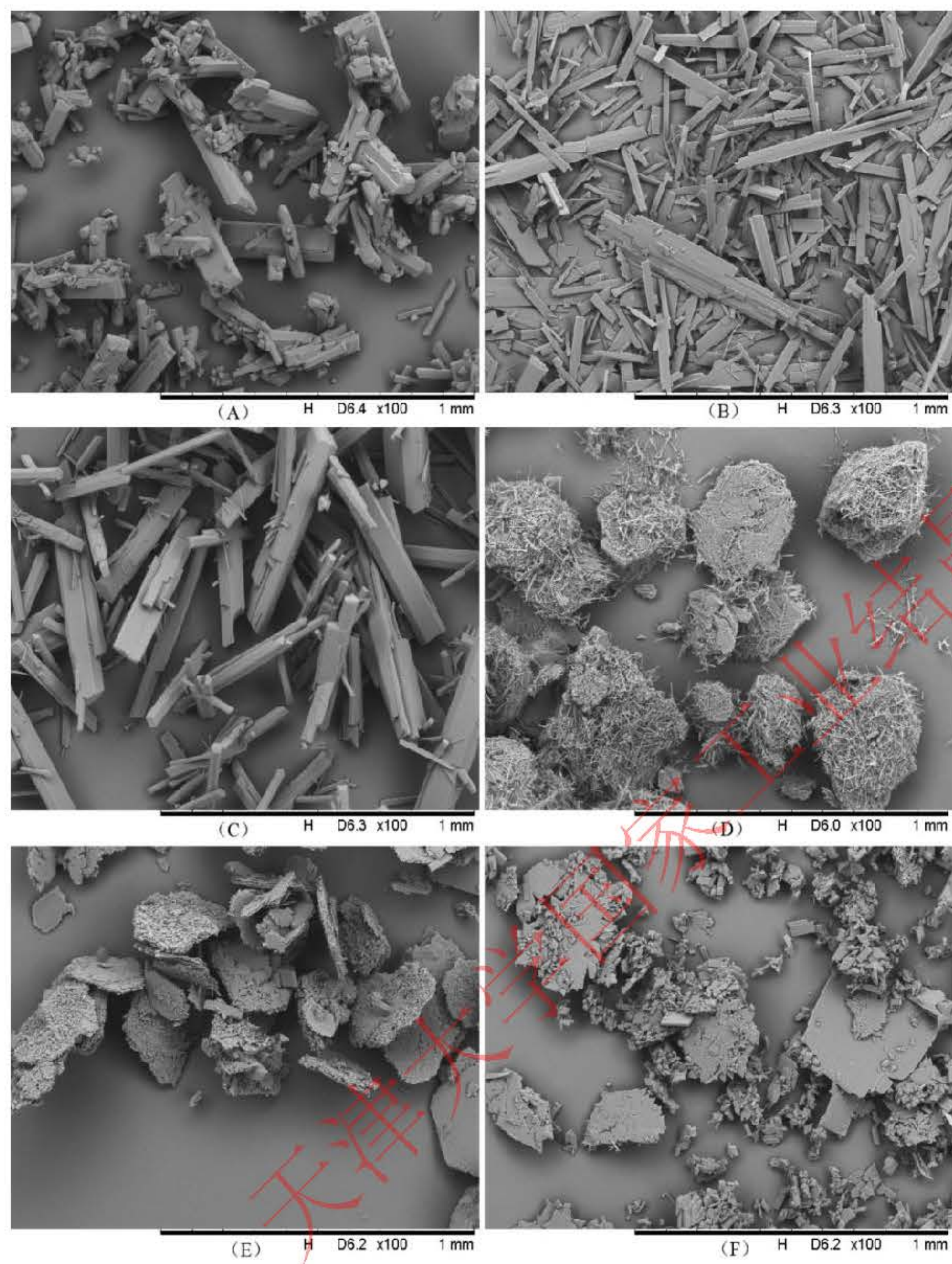
II晶型茶碱原料在甲醇溶液中经过9天后转成IV晶型



冻干茶碱原料（无定型和II晶型的混合物）迅速转成II晶型，甲醇溶液中稳定保存90天，没转IV晶型

原因：无定型吸水性强，微量的水抑制II晶型转成IV晶型

多晶型转化



转晶诱导期甲醇6min到丙酮中29h
有效转晶时间甲醇1h到丙酮96h

(A) 甲醇 (B) 乙醇 (C) 丙醇 (D) 丙酮 (E) 乙腈 (F) 乙酸乙酯

背景

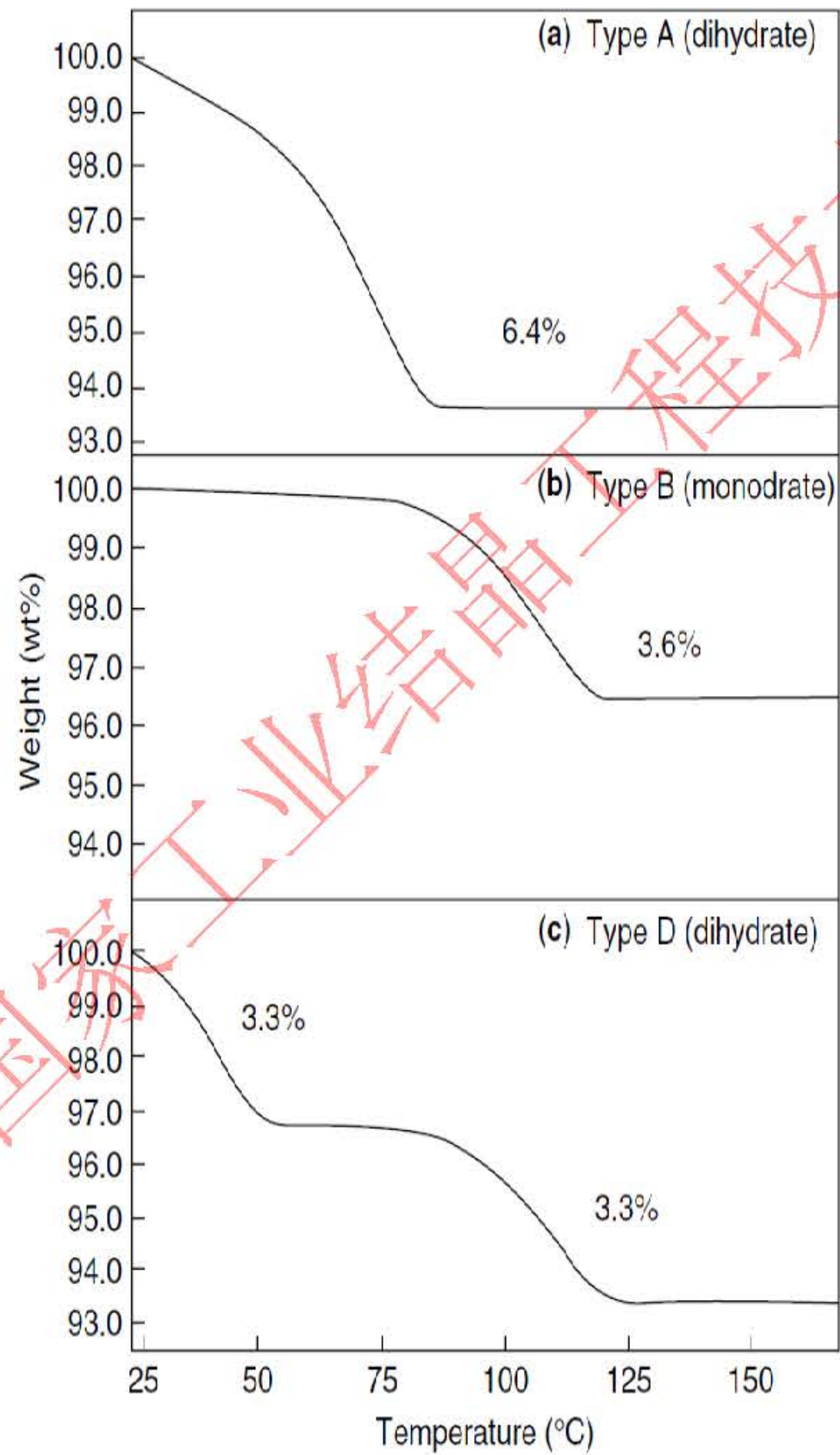
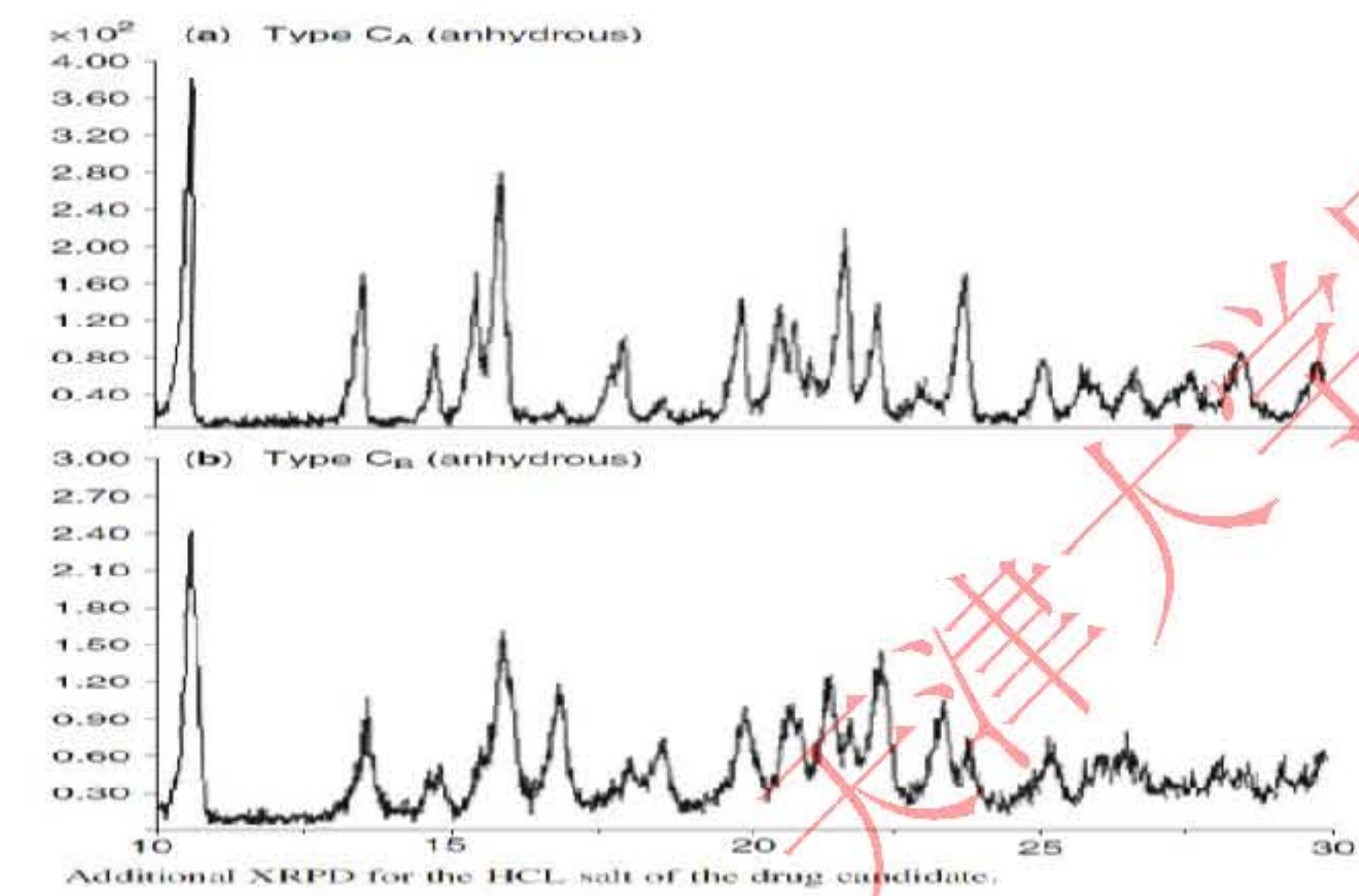
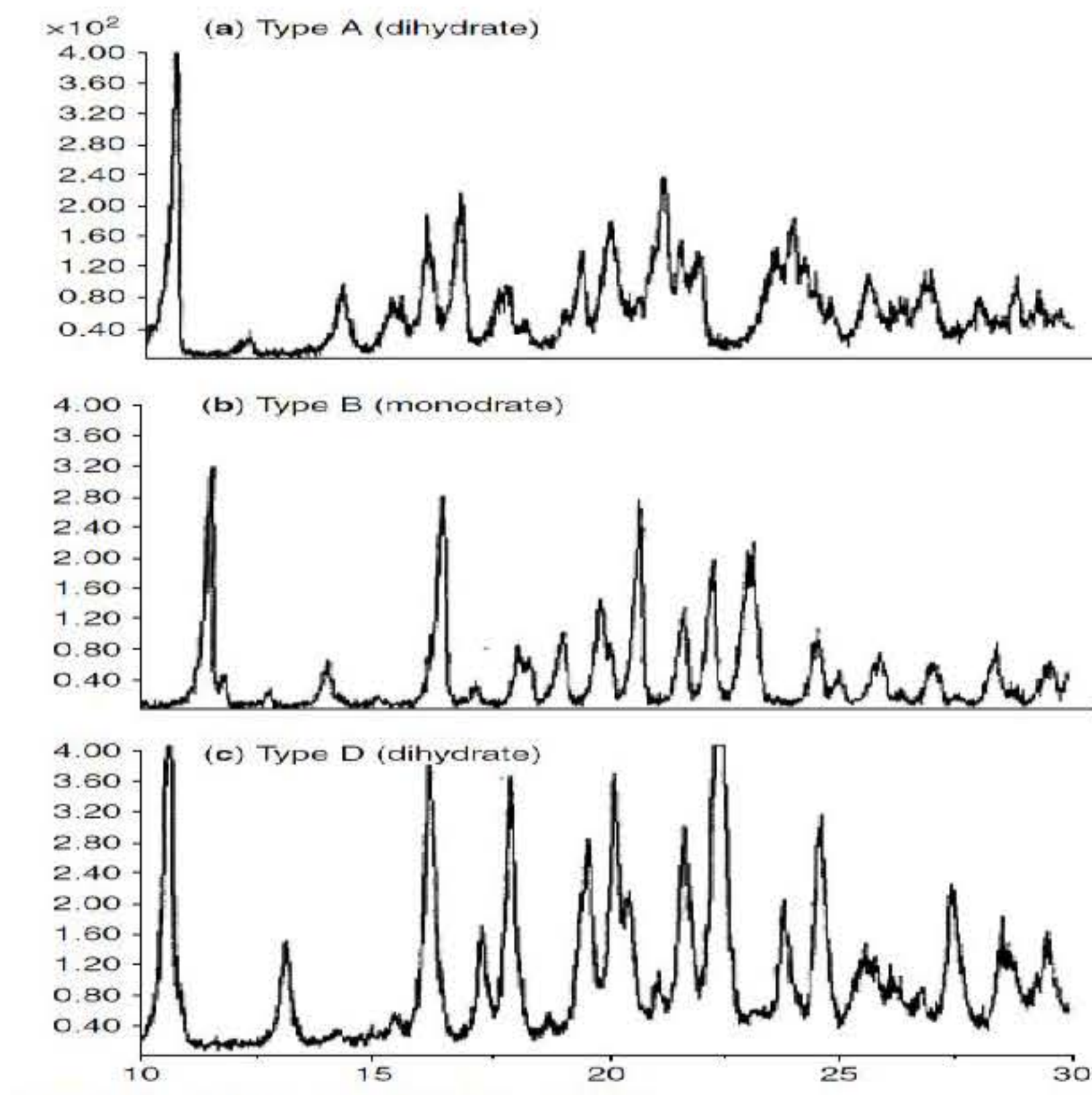
一个化合物，III类抗心律失常药，是一个盐酸盐，是由一个取代的杂原子三环体系和一个取代的四氢萘体系结合而成，提供了一个有趣的例子——水合和多晶型相结合。该化合物在室温下以固体形式存在，熔化分解点超过200°C。

当该化合物从某种有机溶剂中分离，特别是醇，就会得到相应的溶剂化物。当通过干燥移除溶剂后，所得固体是吸湿性的，会吸收大气中的水，得到化学计量水合物。

当从其它的有机溶剂，特别是普通的酮和乙酸酯类溶剂，能直接分离无水合物，它在某些环境下也具有吸湿性。

从水或者水-有机溶剂（包含适量的水）中能直接分离出不同的水合物。其中水-有机溶剂中水的量取决于有机溶剂和分离温度。水的含量对应于在分离温度下的三组分相图（化合物、水、有机溶剂）中液体的组成。

多晶型筛选



TG curves for the HCL salt of the drug candidate.

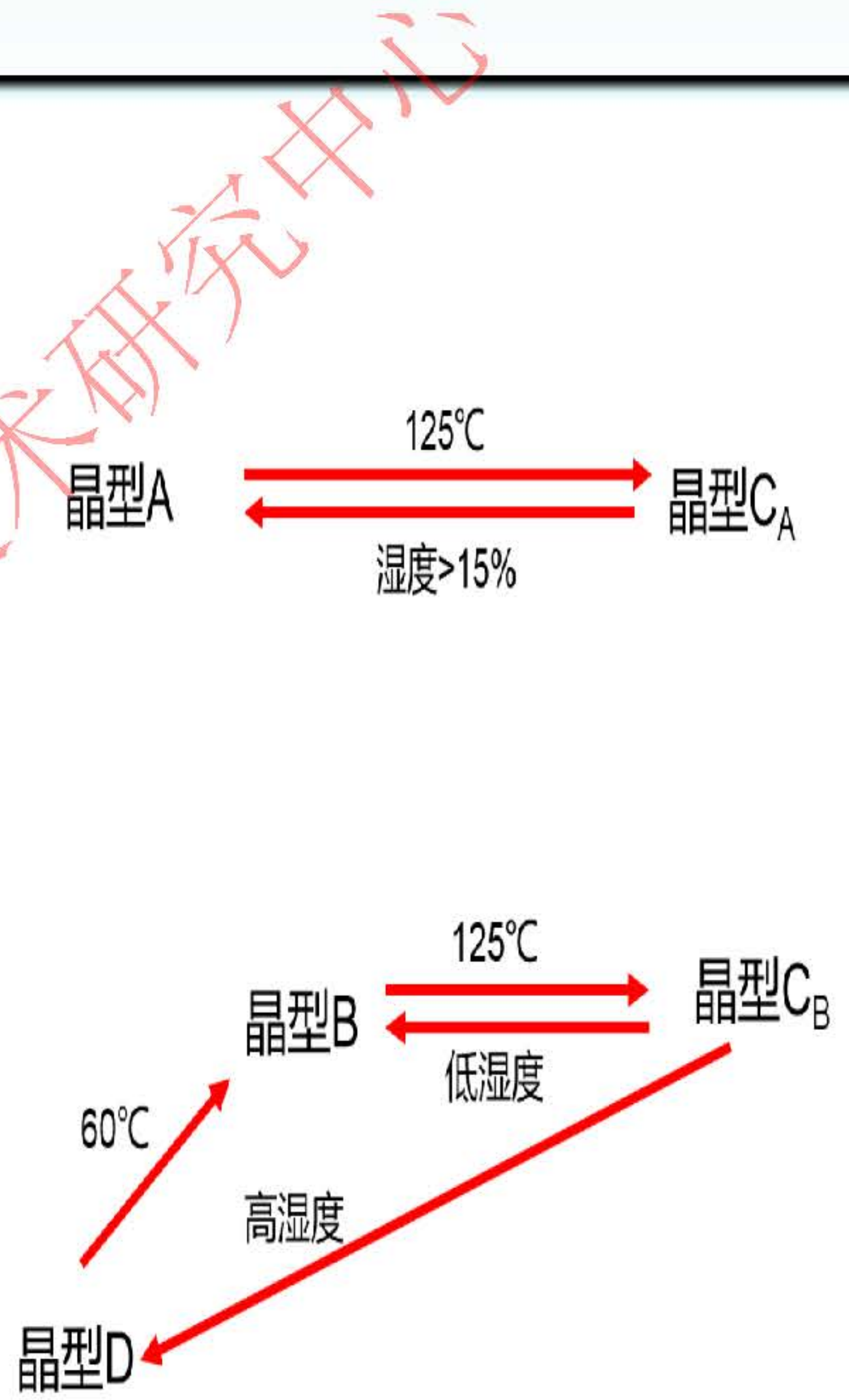


Table 3-4 Hygroscopicity Study with the HCl Salt of Example 3-6 at Room Temperature

% RH	Starting with A	Starting with D	Starting with B
10	CA (0.2)	B (3.5)	B (3.4)
20	A (6.3)	B (3.6)	B (3.7)
32	A (6.3)	B (3.7)	B (3.8)
42	A (6.3)	D (6.6)	B (3.7)
58	A (6.3)	D (6.5)	D (6.2)
68	A (6.3)	D (6.6)	
90	A (6.4)	D (7.2)	

Table 3-5 Solubility Study in Water with the HCl Salt of Example 3-6

Temp (±0.1°C)	Solubility (±0.2 mg/ml)	
	Type A	Type D
15.2	5.8	4.8
25.2	7.1	6.1
36.1	10.2	9.9
45.7	12.9	14.5

乙醇溶剂化物被舍去，而两个无水合晶型由于太易于吸湿而不能用于任何普通固体药物制剂，尽管其中之一在室温下热力学更加稳定。

基于湿度稳定性，晶型A被选为研发药物；但是基于水中的溶解度，晶型D更稳定。

快速的，自发的（无晶种）从水体系中结晶，伴随及时过滤，在温度范围20-60°C，生产出晶型A；低于20°C，晶型A和D的混合物或者仅是晶型D被分离出来；如果结晶和过滤时间在温度低于37°C下被延长，晶型A和D的混合物或者仅是晶型D被分离出来；通过冷却到和过滤于50°C，可控的从适宜的水体系中结晶得到晶型A，在这些条件下加晶型A的晶种是一个额外的控制。

X射线衍射法：当用 X 射线照射样品时，由不同晶面产生的衍射线在全空间构成一幅衍射图谱，不同化合物或同一种化合物的不同晶型均具有特征的衍射图谱，是分析晶型物质的最广泛方法。

X-射线粉末衍射法(PXRD)

该技术是以无数粉晶物质样品为研究对象，可用于物质状态、物质成分及晶型状态等方面的分析研究。PXRD 法的理论基础： $2d\sin\theta = n\lambda$ （ d 为晶面间距， θ 是射线与原子层之间的夹角， λ 是 X 射线的波长）。如尼莫地平^[2]存在 H 与 L 型 2 种晶型，2 种晶型粉末 X 射线衍射特征峰存在显著差异，可对尼莫地平的不同晶型进行鉴别。

X-射线单晶衍射法(SCXRD)

SCXRD 的实质是进行两次傅里叶变换。其分析对象为 1 颗单晶体，对于 C、O、H、N、S 等原子的复杂有机物的晶体结构，可对其作出精确测定。

- ◆ 精确测定晶体的晶胞参数空间群等，绘出相应晶型的空间结构图。
- ◆ 形成溶剂化物时，可以给出样品中结晶水或各种溶剂的定量数值。
- ◆ 结合分析软件可以直观地表现出多晶分子的结构差异。

多晶型分析方法

热分析法：晶型变化过程中会产生热，不同晶型可能会导致熔点等差异，还可能发生升华、熔融、氧化还原、转型、分解及脱溶剂等现象，并有相应的能量、质量及温度的变化，因此热分析技术可用于鉴别药物多晶型。

热重分析法 (TGA)

热重法是在程序控制温度的实验条件下，以样品的质量作为测量参数，适用温度范围为20-1000℃；通过分析热重曲线，计算出晶体中所含结晶水或结晶溶剂的个数，从而有效区分药物的不同晶型物质状态^[4]。

差示扫描量热法 (DSC)

采用差示扫描量热法可有效进行晶态与无定形态样品的晶型物质状态鉴别，及对晶型样品中是否含有结晶溶剂进行鉴别分析。邢逞[5]等采用差示扫描量热法对利巴韦林的4种晶型进行了有效区分并控制晶型的转变。

差示热分析 (DTA)

DTA是指在程序控温下，测量物质和参比物的温度差与温度或者时间的关系的一种测试技术。该法广泛应用于测定物质在热反应时的特征温度及吸收或放出的热量，包括物质相变、分解、化合、凝固、脱水、蒸发等物理或化学反应。

1. X射线衍射法

2. 热分析法

3. 光谱法

4. 其他技术

1. X射线衍射法
2. 热分析法
3. 光谱法
4. 其他技术

光谱法：主要包括红外光谱法和拉曼光谱法。随着多晶型分析及光谱法的发展，拉曼光谱与热显微的联用、扩散反射红外傅立叶变换光谱法以及近红外光谱法等新技术在多晶分析领域也作出了巨大贡献。

红外光谱法 (IR)

晶体结构不同，造成红外光谱产生差异，如峰强变化、峰位变化和峰数变化等。较常用的红外光谱法有KBr压片法、石蜡糊法、衰减全反射法及漫反射法等。红外光谱定量分析法的依据是朗伯—比尔定律。

拉曼光谱法

拉曼光谱与红外光谱提供的结构信息类似，拉曼光谱主要是研究分子和光相互作用发生散射光的频率。在分子结构分析中，拉曼光谱与红外光谱所能提供的信息是互补的。

1. X射线衍射法

2. 热分析法

3. 光谱法

4. 其他技术

固态核磁共振法 (SNMR)

不同晶型化合物分子结构中的原子所处化学环境存在细微差异，在外磁场的作用下可产生不同的响应，获得不同的核磁共振谱图，可反映不同晶体结构分子中的原子所处化学环境的微小变化，**特别是由于化合物的构象变化而引起的多晶型问题。**

NMR 通常指在溶液条件下进行的高分辨 NMR 测定，无法对固体药物进行测定。SNMR可同时测定药物制剂中活性药物成分及辅料的物理和化学性质，由于API的原子核常常具有区别于一般辅料的化学位移，**因此 SNMR也具有较高的选择性。**

显微镜法

显微镜法是观察多晶型样品变化的有效定性分析手段，如光学显微镜法、偏光显微镜法及电子显微镜法等。目前，激光扫描共聚焦显微镜 (CSLM)、扫描探针显微镜 (SPM) 以及热载台显微镜 (HSM) 等新技术也不断应用于多晶型的研究中。

扫描探针显微镜 (SPM) 是利用扫描探针深入样品，对药物表面特性和物理化学性质有更深刻的认识。

热载台显微镜则是将显微技术与热分析技术相结合，可直接观察药物晶体的热力学动态过程的技术。

01 | 固体产品构效关系与工业结晶

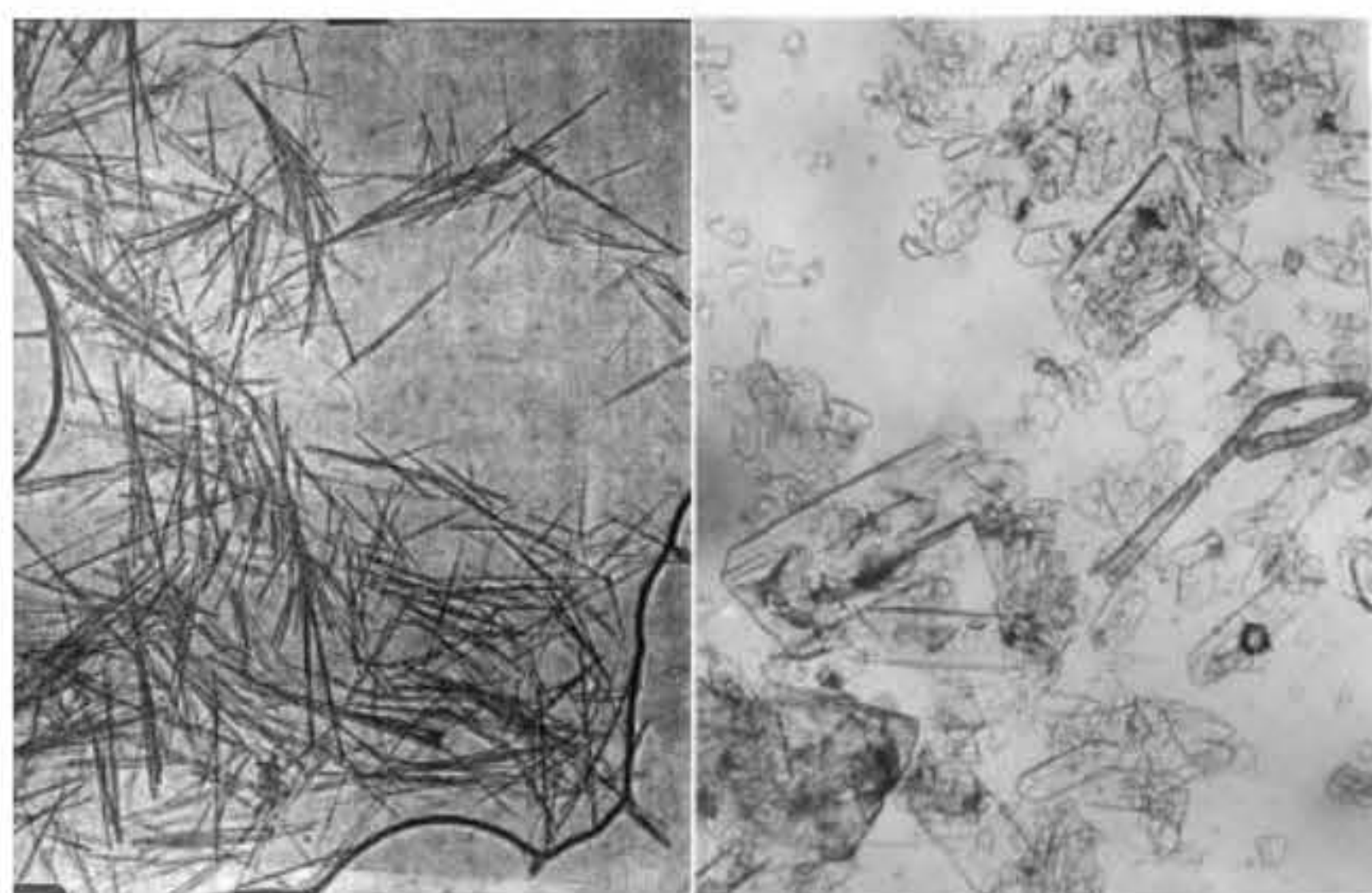
02 | 工业结晶技术所需的关键数据

03 | 晶体成核与多晶型的形成、转化、筛选、控制制备和分析表征

04 | 晶体生长与晶习的形成、控制和球形结晶技术

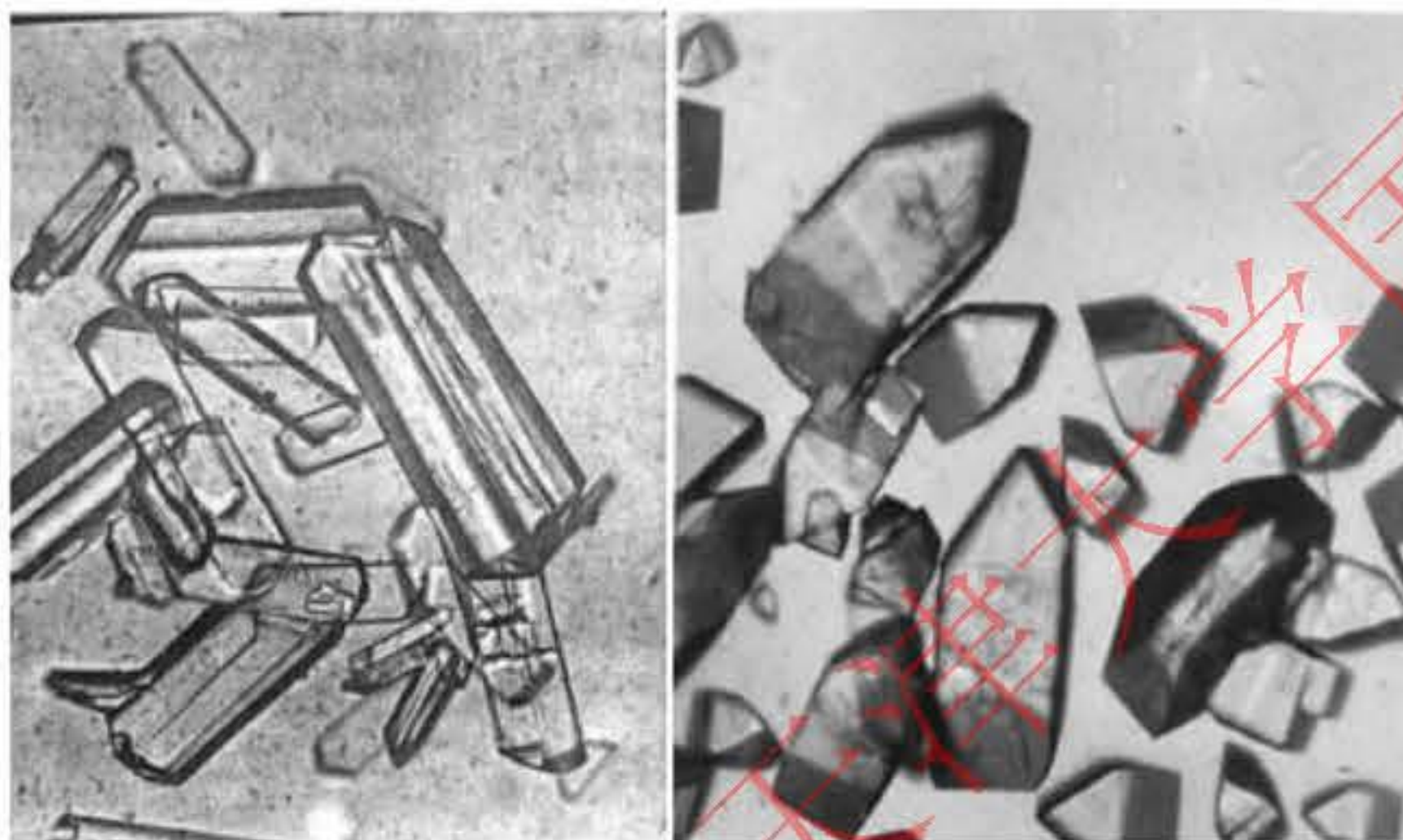
05 | 工业结晶过程放大存在的问题、解决思路、案例与晶种控制

晶习(crystal habit): 晶体的宏观外部形状。它受结晶条件或所处的物理环境的影响比较大, 对于同一种物质, 即使基本晶系不变, 晶形也可能不同。根据给定晶体产品各晶面的生长速率, 可以认为有一维、二维、三维生长。



One-dimensional

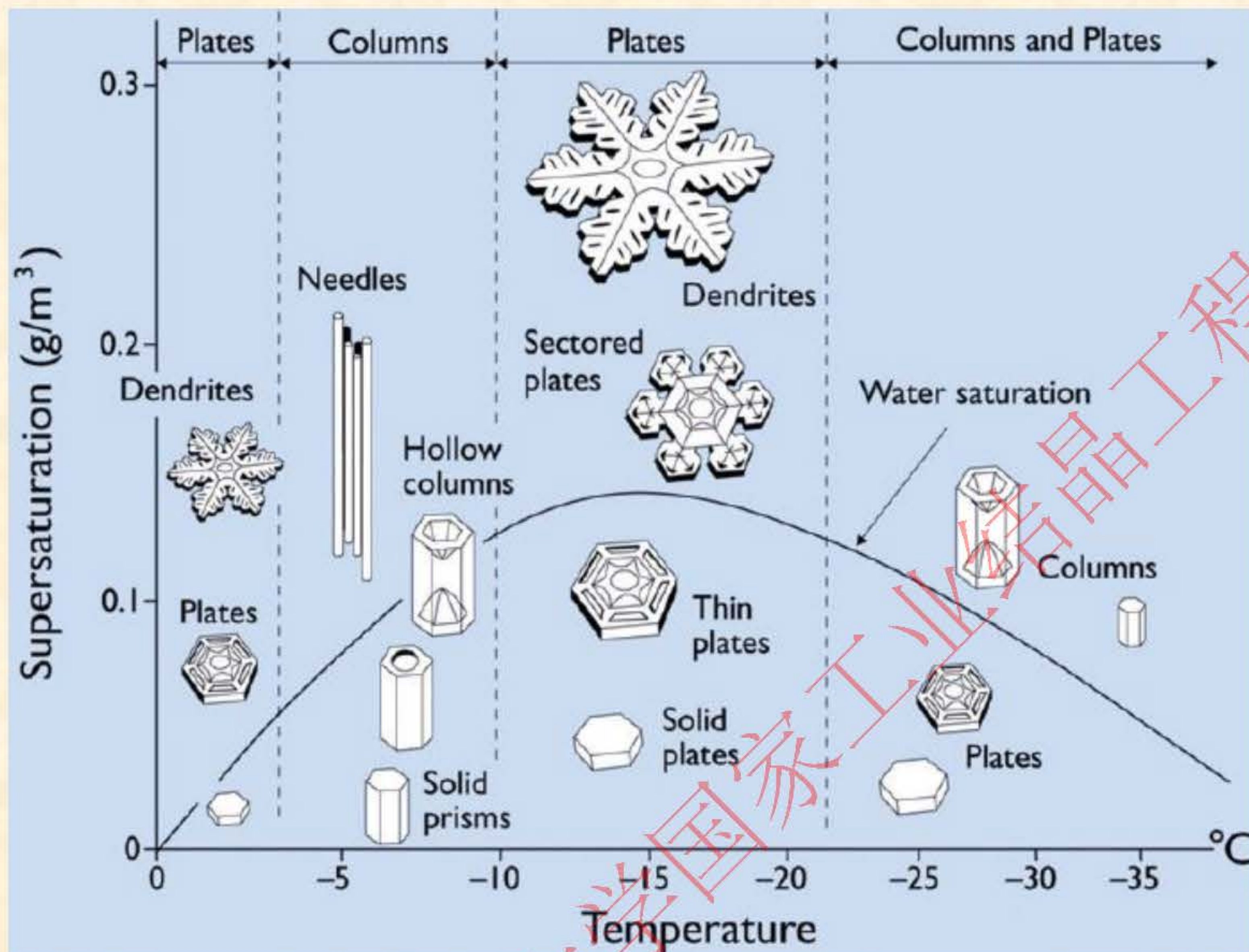
Two-dimensional



Three-dimensional

- **冰晶体的形状对于冰淇淋的纹理和口感而言很重要。**冰淇淋中的**冰晶体具有相对光滑的圆表面**, 这使得冰晶体可以容易的互相滑动并从而产生了一种光滑的、奶油般的性质。如果冰淇淋中的冰象通常的冰棒中的冰一样具有参差不齐的棱, 那么冰淇淋的纹理将会更为易碎, 这是因为其中的冰晶体不能轻易的从表面上相互滑动。

雪花的晶习



$T = -2^{\circ}\text{C}$

片状生长

厚片 $\rightarrow$ 薄片 $\rightarrow$ 枝状

$T = -5^{\circ}\text{C}$

柱状生长

厚柱 $\rightarrow$ 中空柱 $\rightarrow$ 针状

$T = -15^{\circ}\text{C}$

片状生长

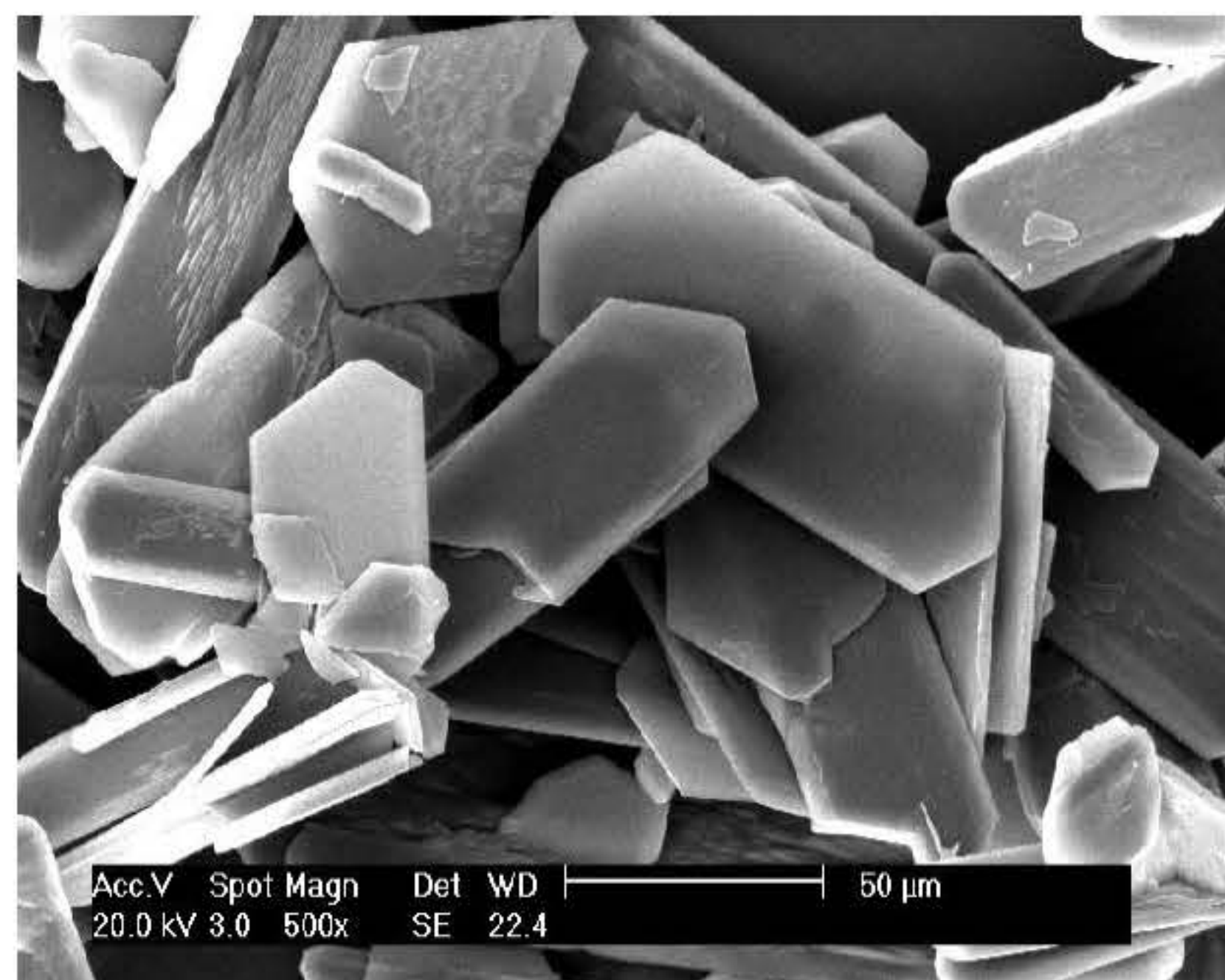
(过饱和度越高结构越复杂)

$T < -25^{\circ}\text{C}$

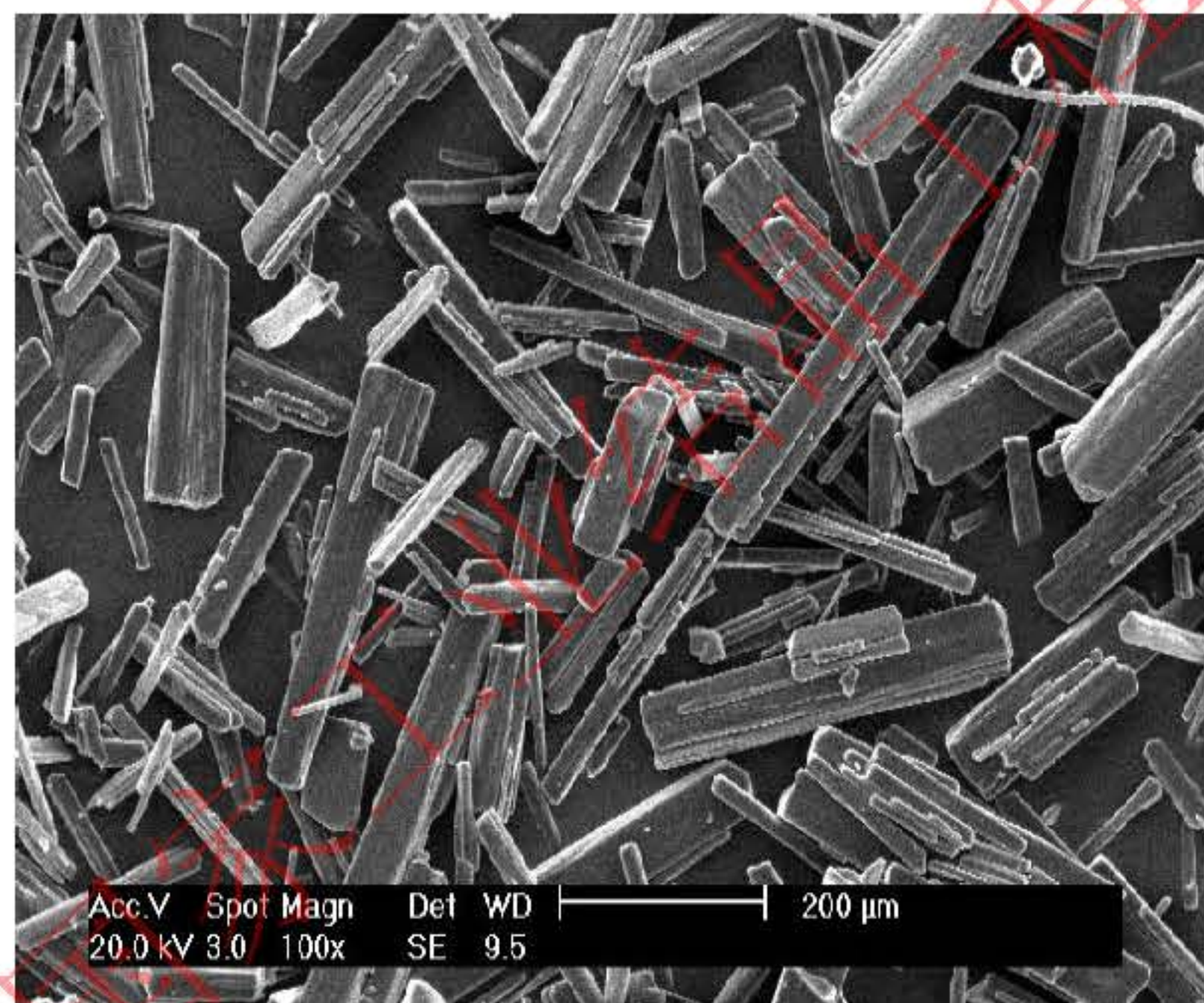
厚片和柱状混合生长

[U. Nakaya, *Snow Crystals: Natural and Artificial*, 1954]

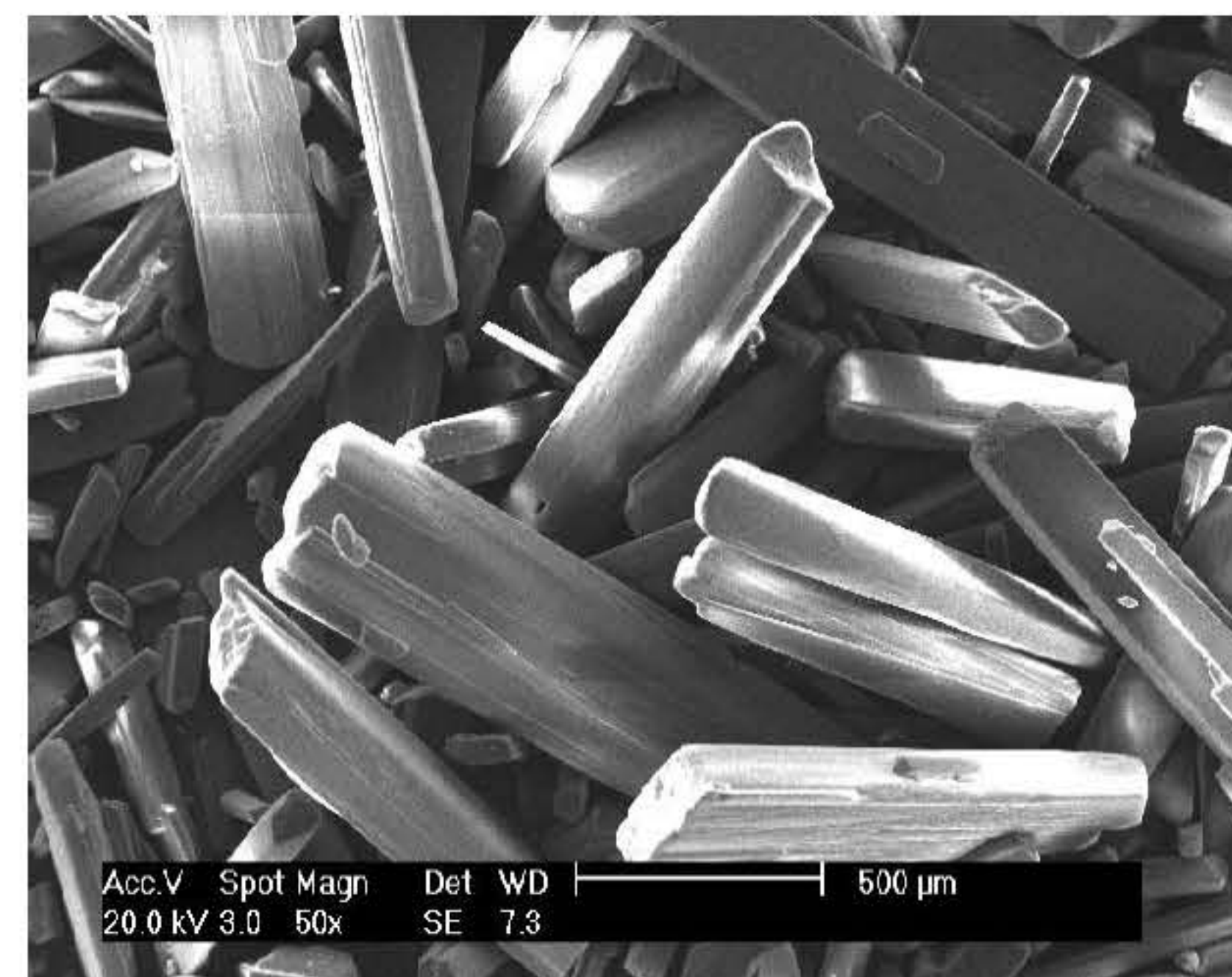
◆ 晶习影响产品堆密度的例子 (L - 苏氨酸)



片状晶体产品
堆密度: 0.31g/ml



针状晶体产品
堆密度: 0.38g/ml



柱状晶体产品
堆密度: 0.53g/ml

晶体粒度分布

晶体粒度分布：不同粒度的晶体质量(或粒子数目)与粒度的分布关系，它是晶体产品的一个重要质量指标。简便方法以中间粒度和变异系数来描述粒度分布。

中间粒度(medium size, MS)：筛下累计质量分数为50%时对应的筛孔尺寸值。

变异系数(coefficient of variation, cv)：统计量，与Gaussian分布的标准偏差相关。

对于一种晶体样品，MS越大，→平均粒度大，CV值越小，粒度分布越均匀。

药物晶体的粒子设计

Crystal Size & Morphology

Particle Size & Morphology



Chemical Processing

Process Intermediate or Substance

Crystal Form

Potency, Purity

Acceptable Solvates

Stability

Processability

Filterability

Drying

Powder
Property

Product Processing

Crystal Form
Stability

Powder Property

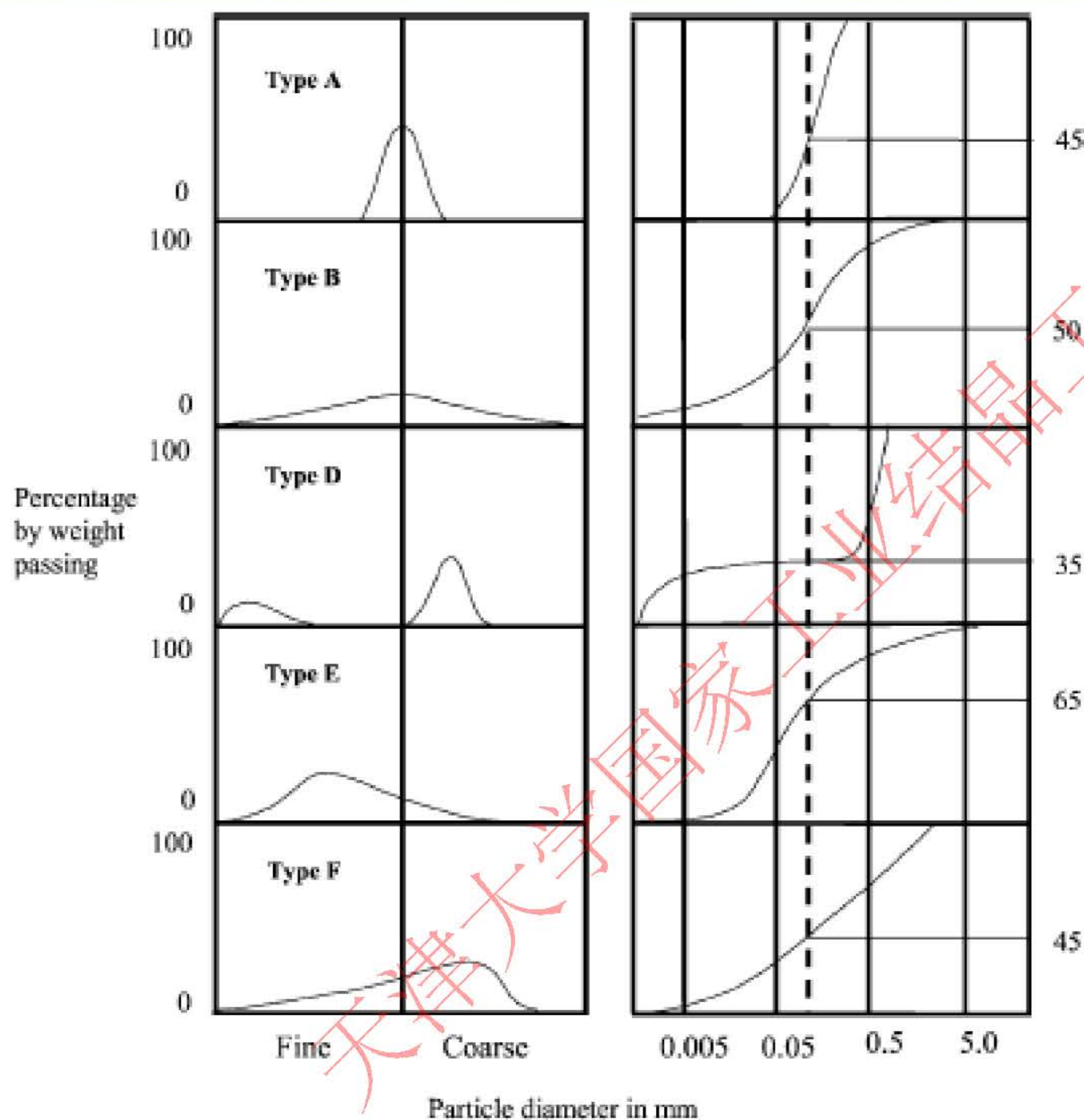
Scalability

Formulation Development

Alternate Formulation

(potential direct compression)

粒度分布对堆密度的影响



结论:

A的空隙率最大。

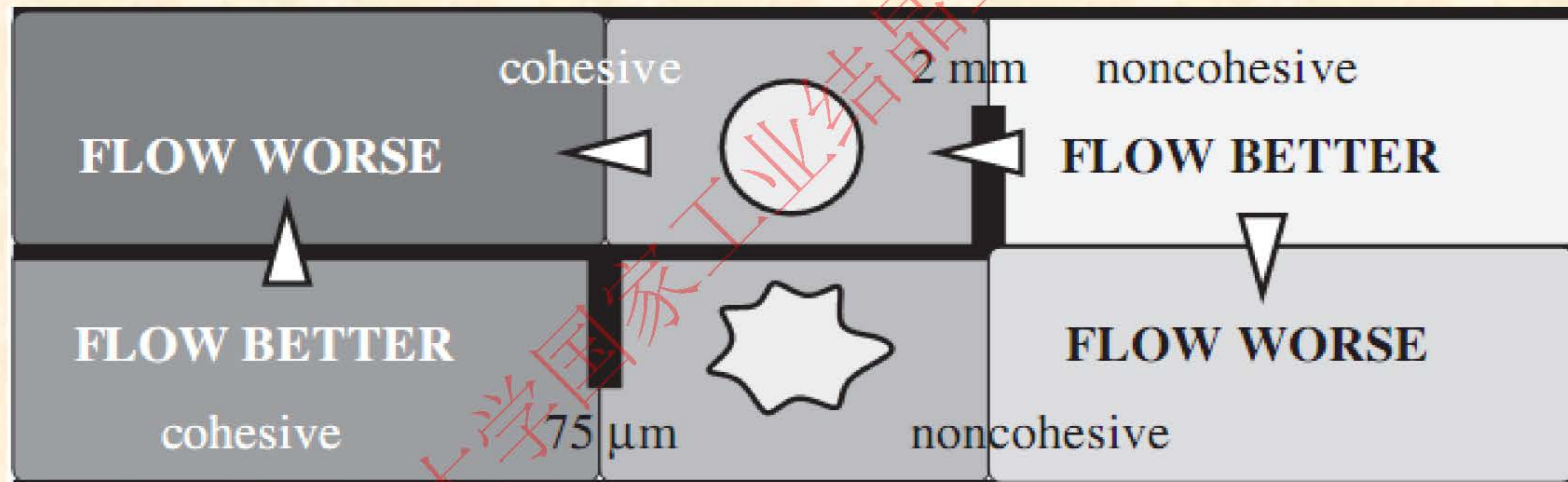
F的空隙率最小。

Peronius and Sweeting
认为: 粒度分布的范围, 以及峰尖的倾向
都对空隙率有着较大的影响。

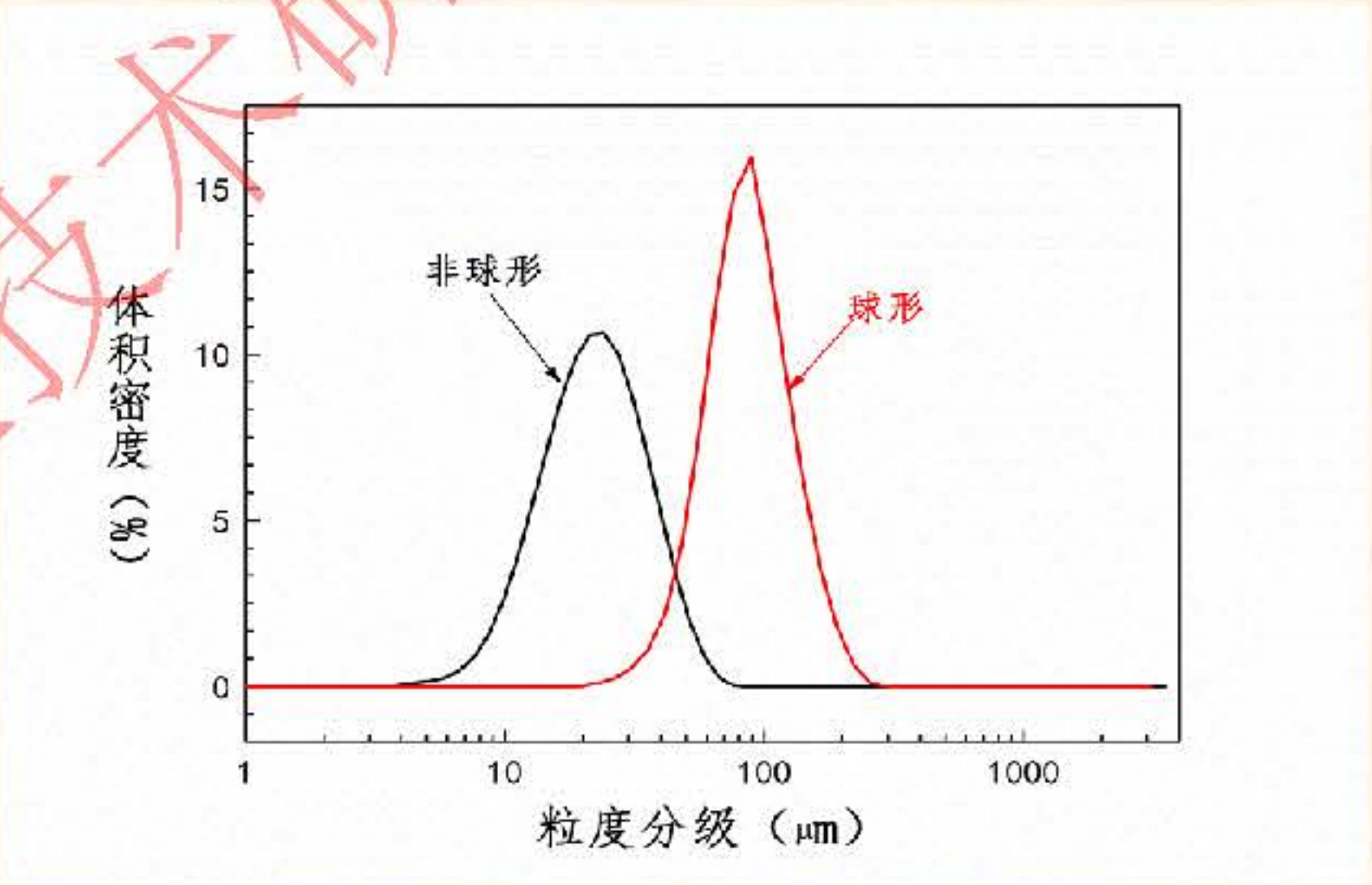
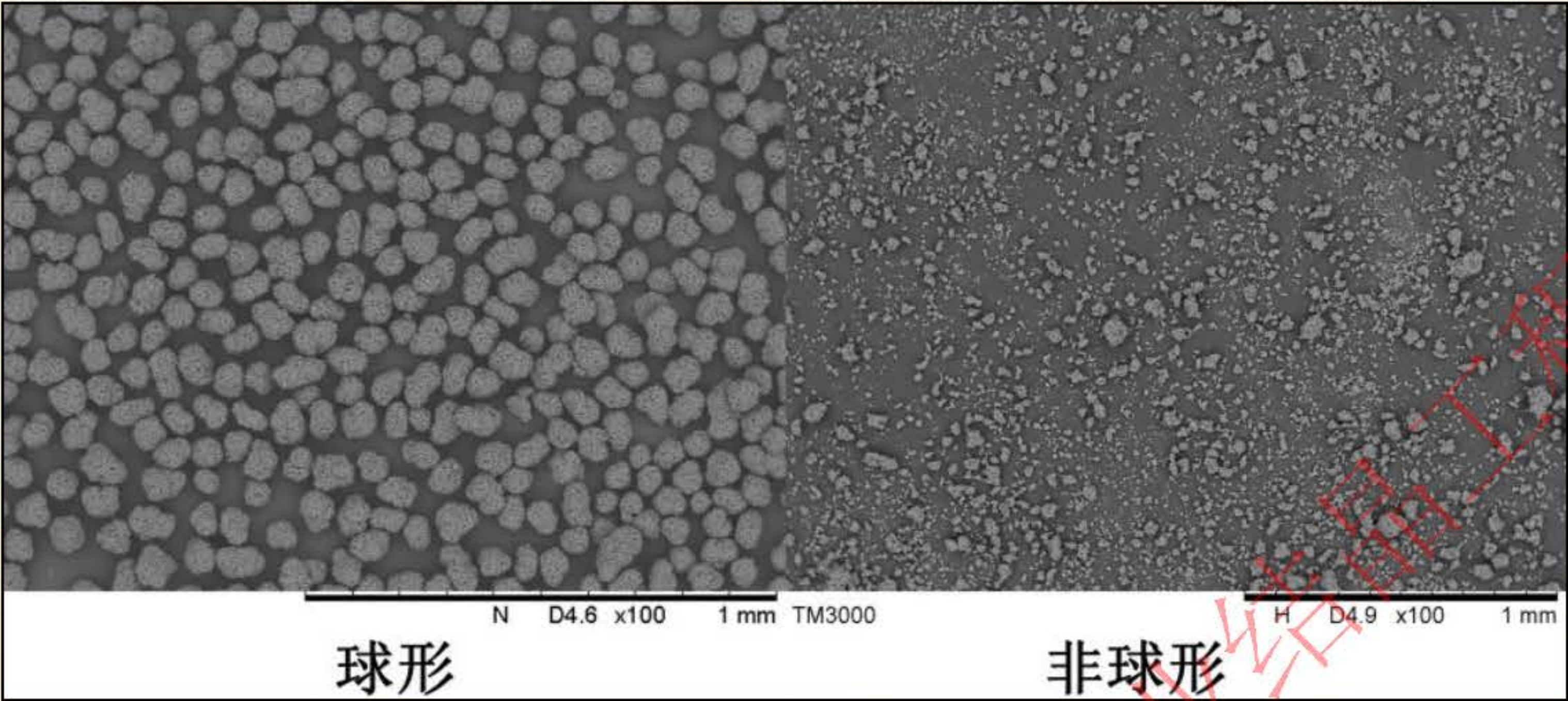
粒子间弱作用力（流动性）与颗粒形状、粒度的关系

粒子间作用力会随着粒子接触处局部的曲率半径的减小而减小。

颗粒的流动性在很大程度上反映了粒子间作用力的大小。

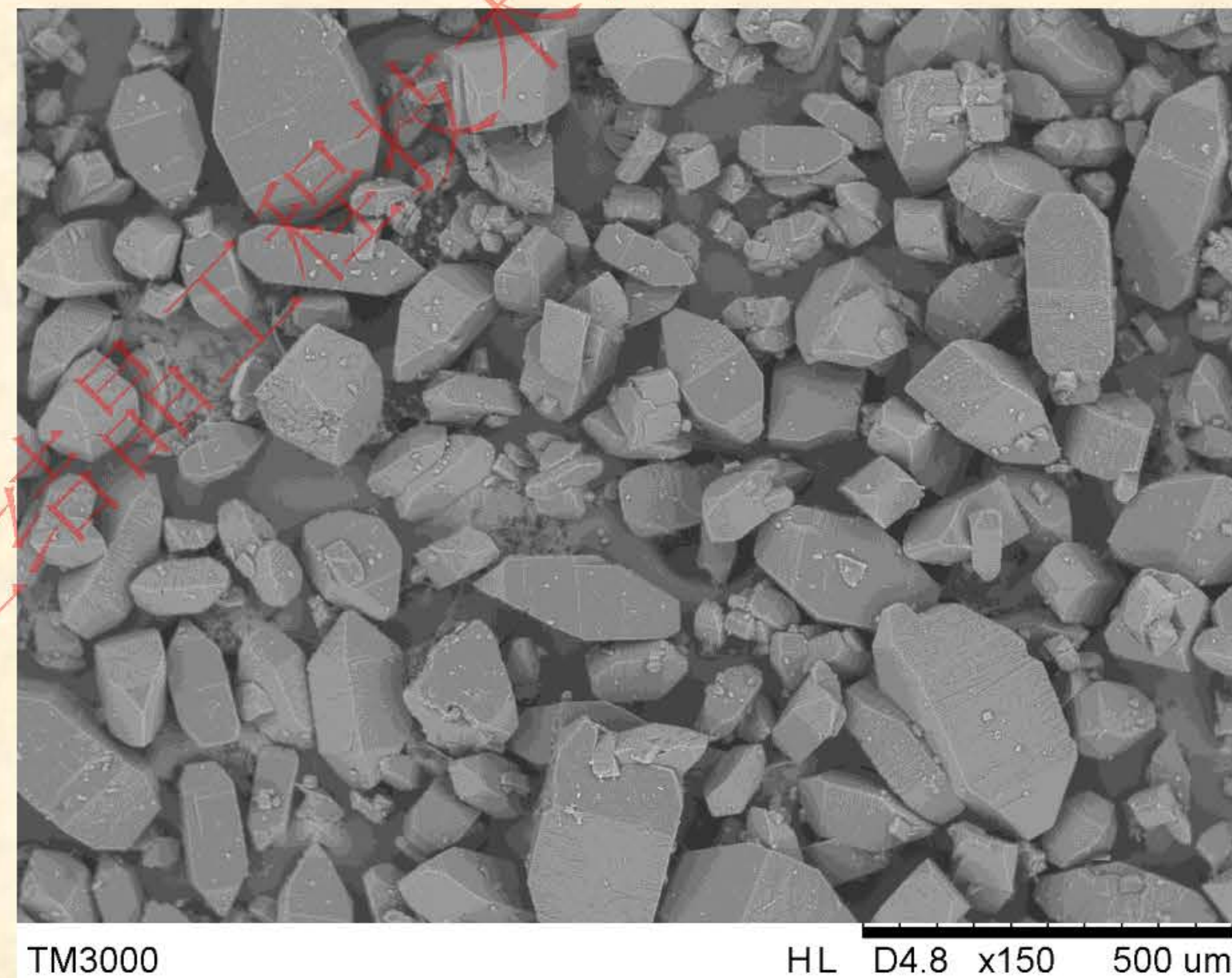
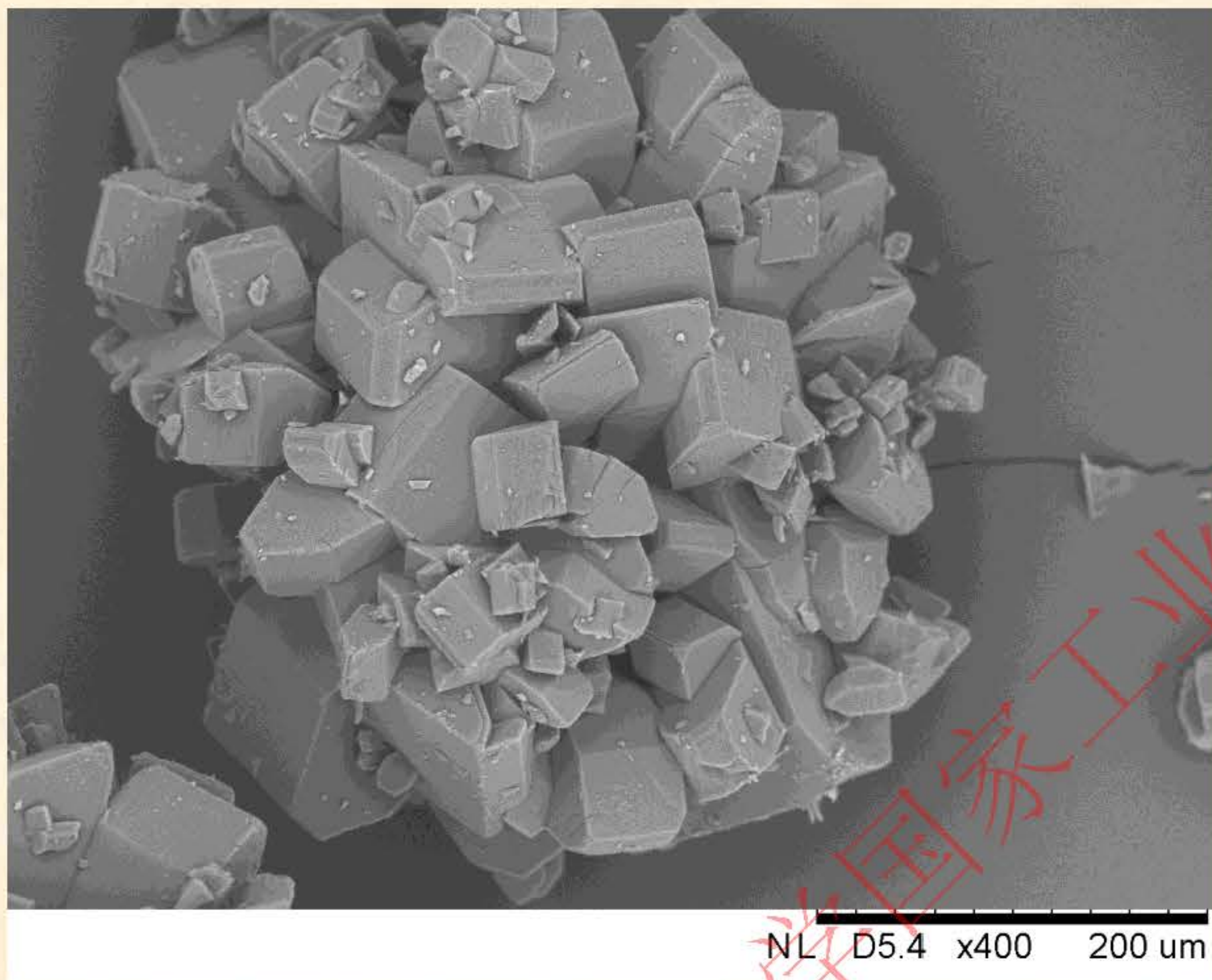


应用案例 (1)



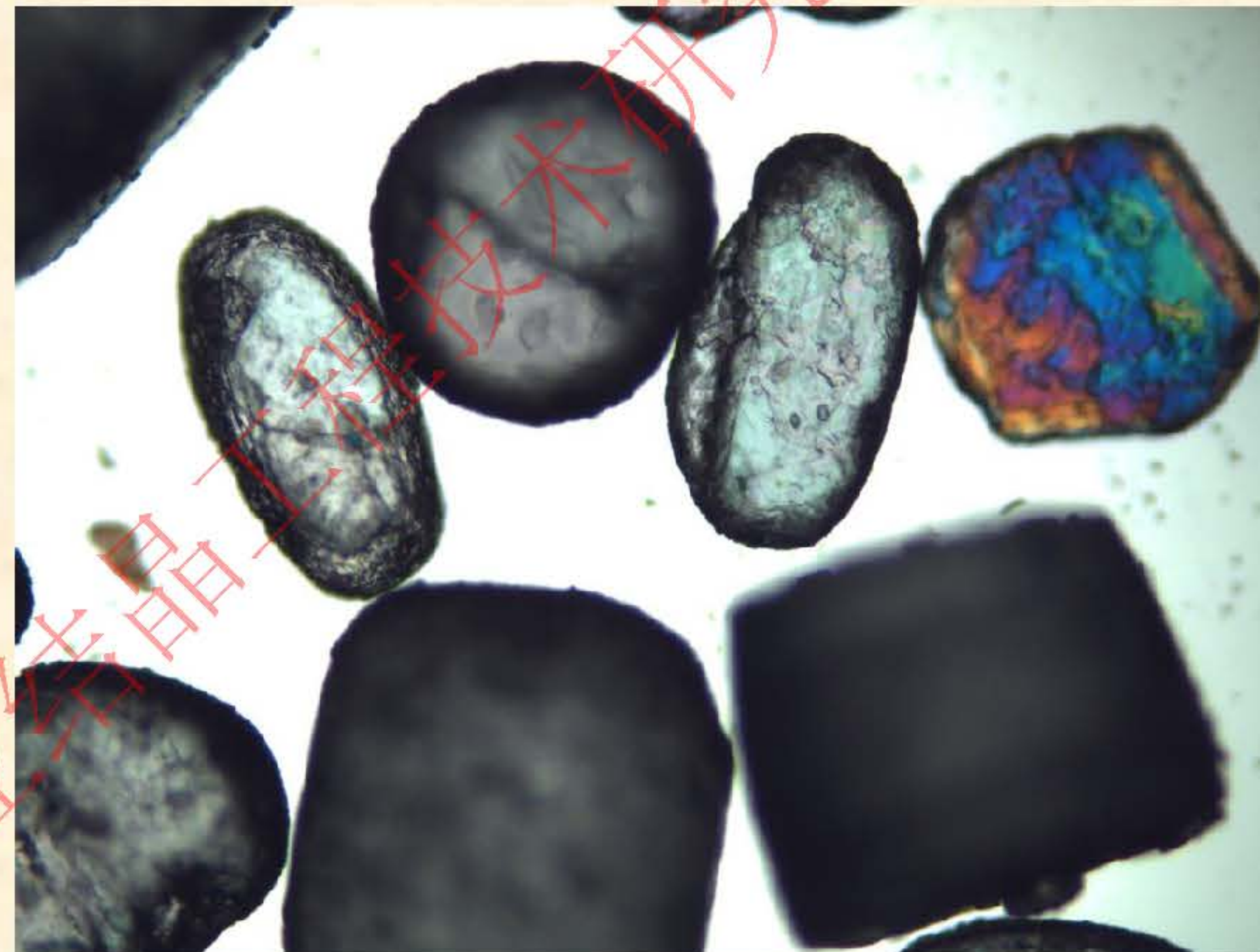
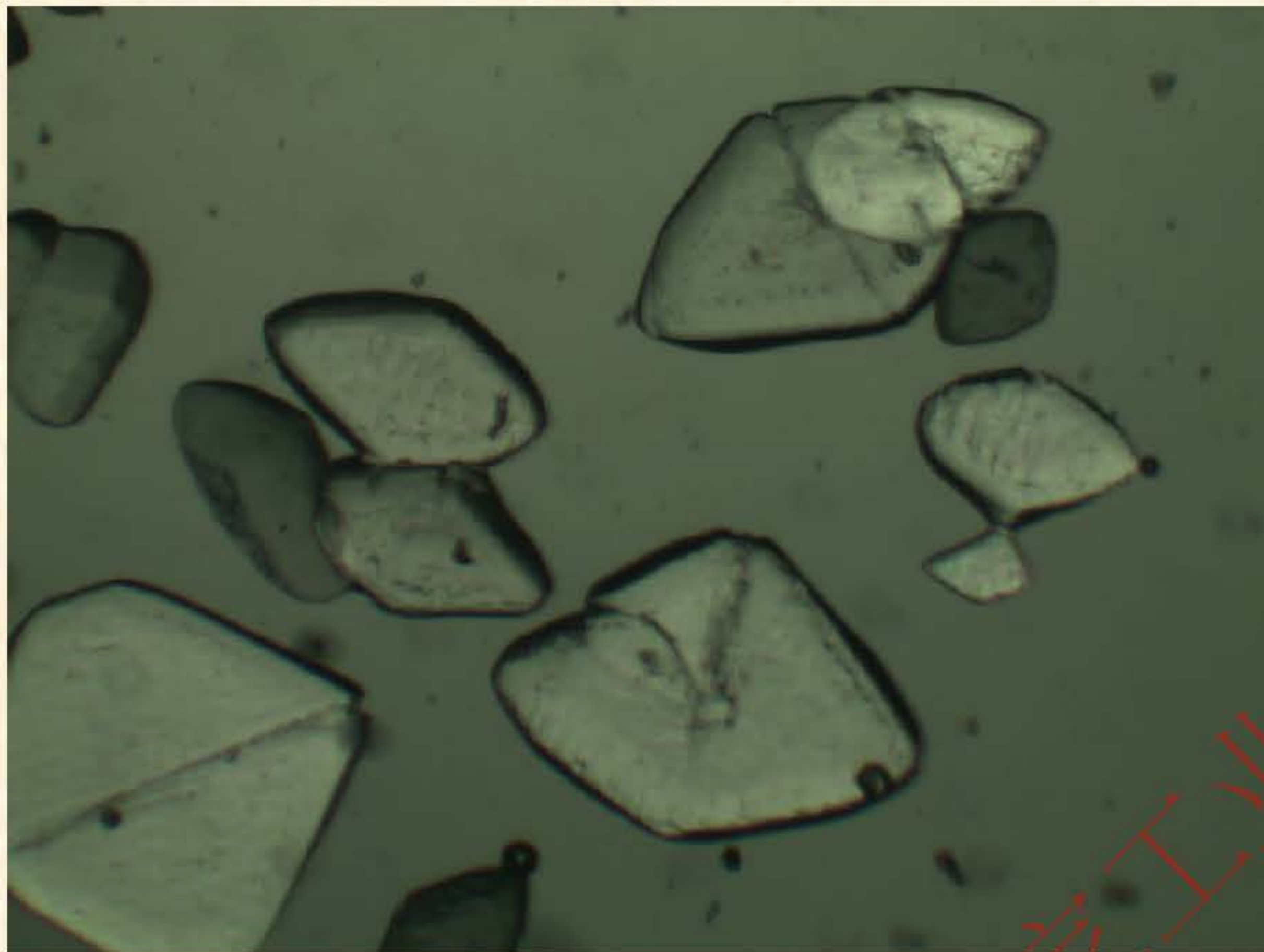
密度 类型	堆密度 (g/mL)		振实密度 (g/mL)
	球形	非球形	
球形	≥0.65	0.23	≥0.75
非球形	0.23	0.28	0.28

应用案例 (2)



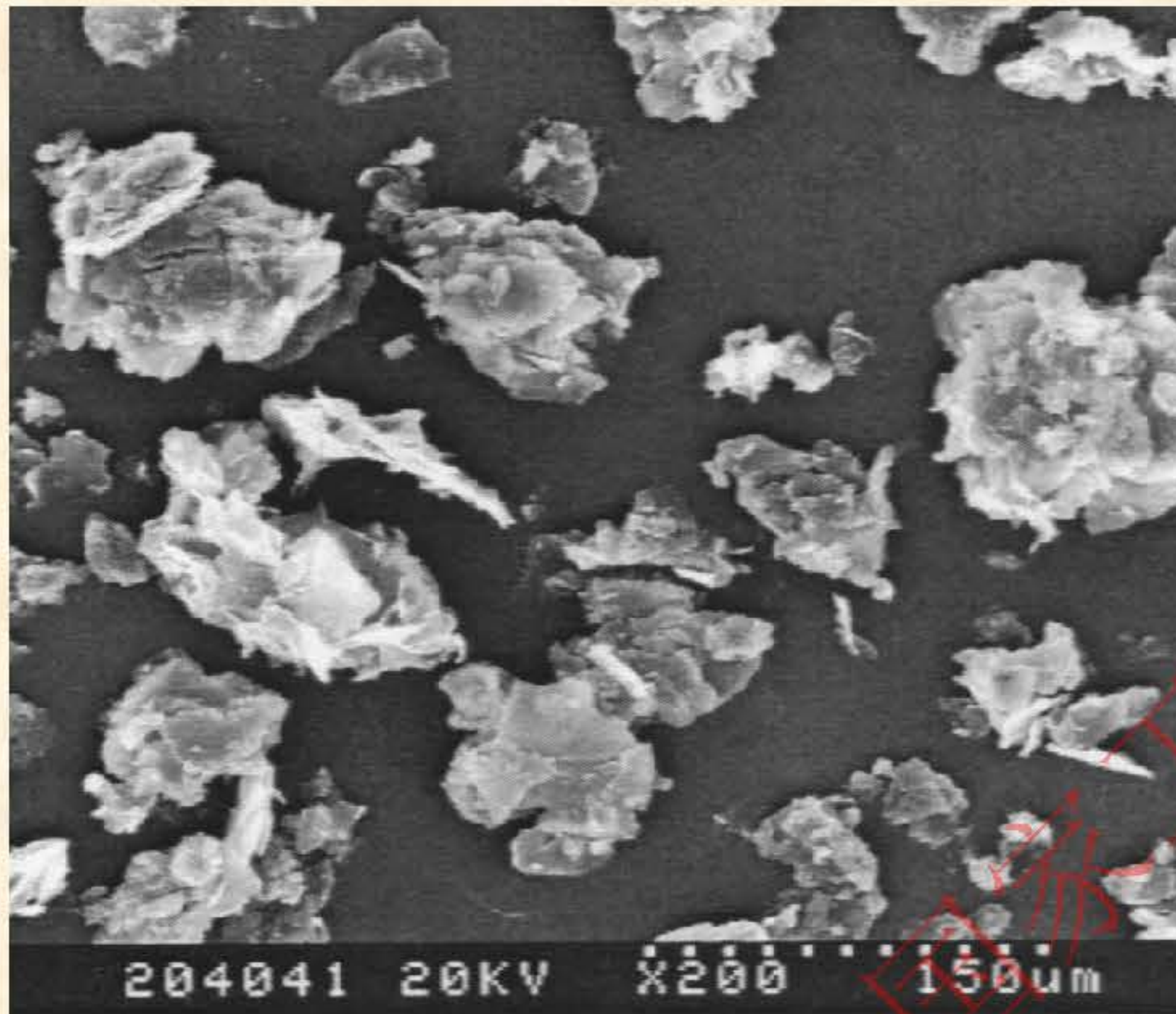
防止有棱角产品发生聚结，堆密度由**0.45g/mL**提高**0.62g/mL**

应用案例 (3)

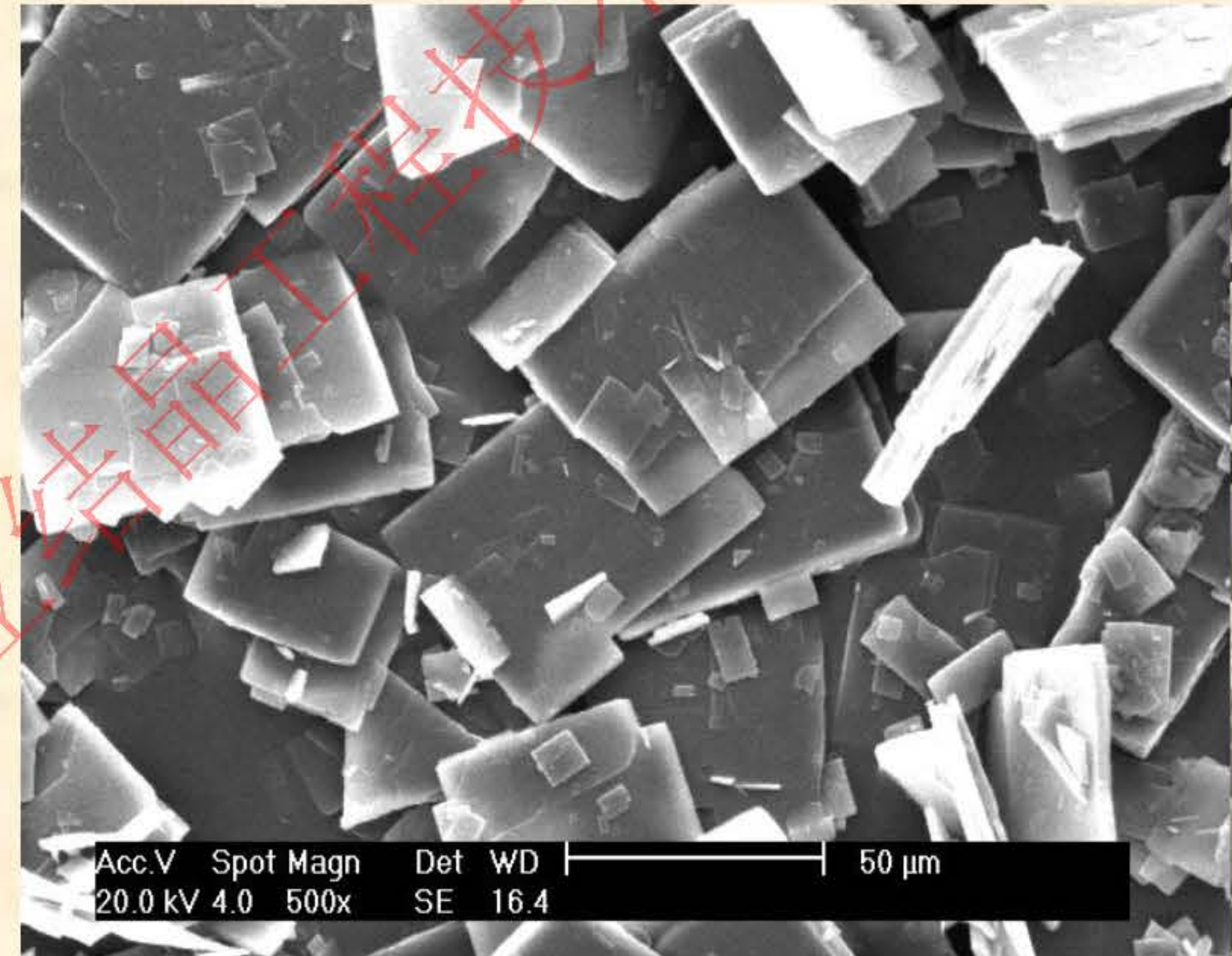


通过工艺调控，使产品由片状变成椭圆形，堆密度可以从
0.5g/mL提高到**0.9g/mL**

7-ADCA

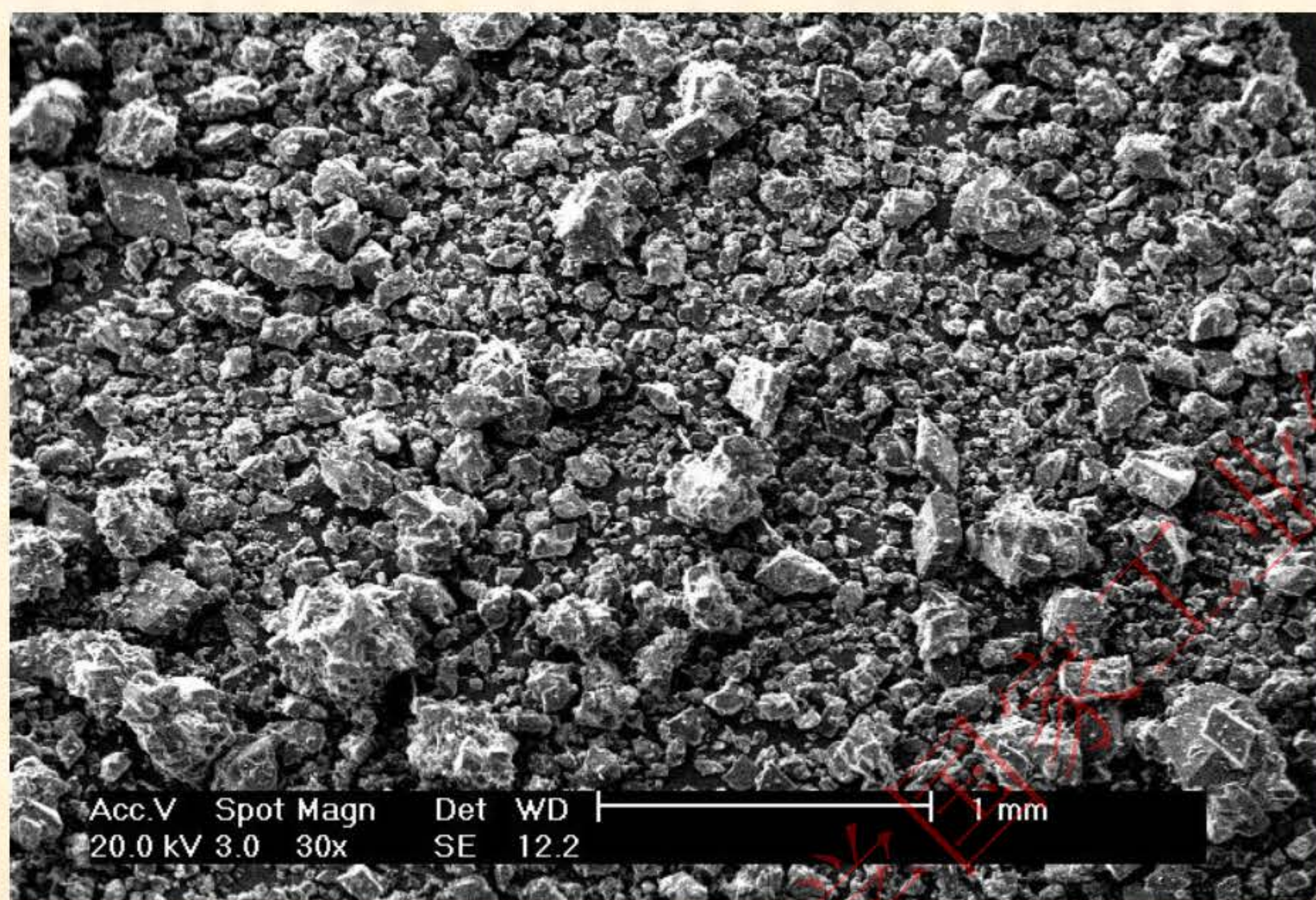


工厂原产品晶习

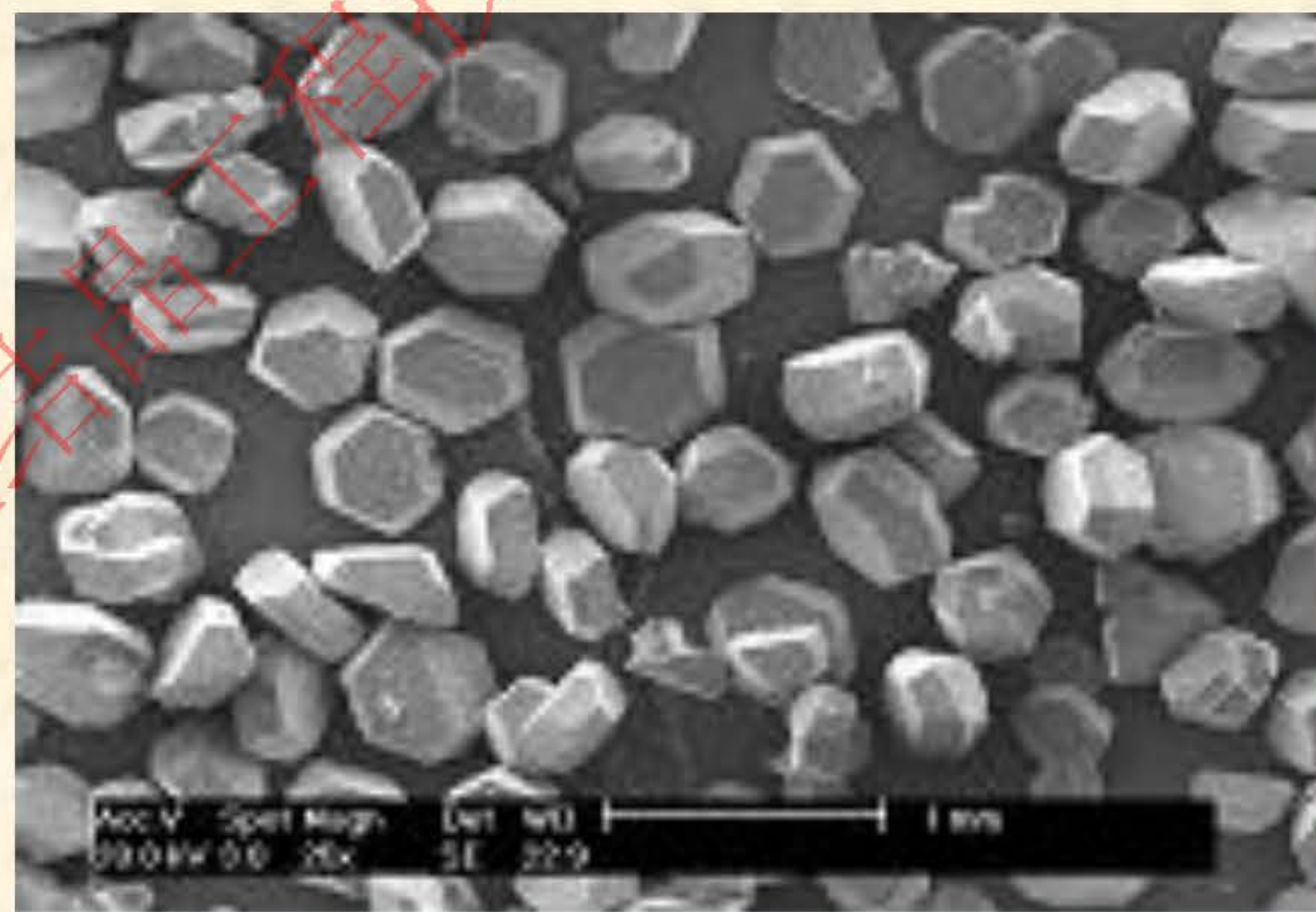


结晶新产品晶习

罗红霉素

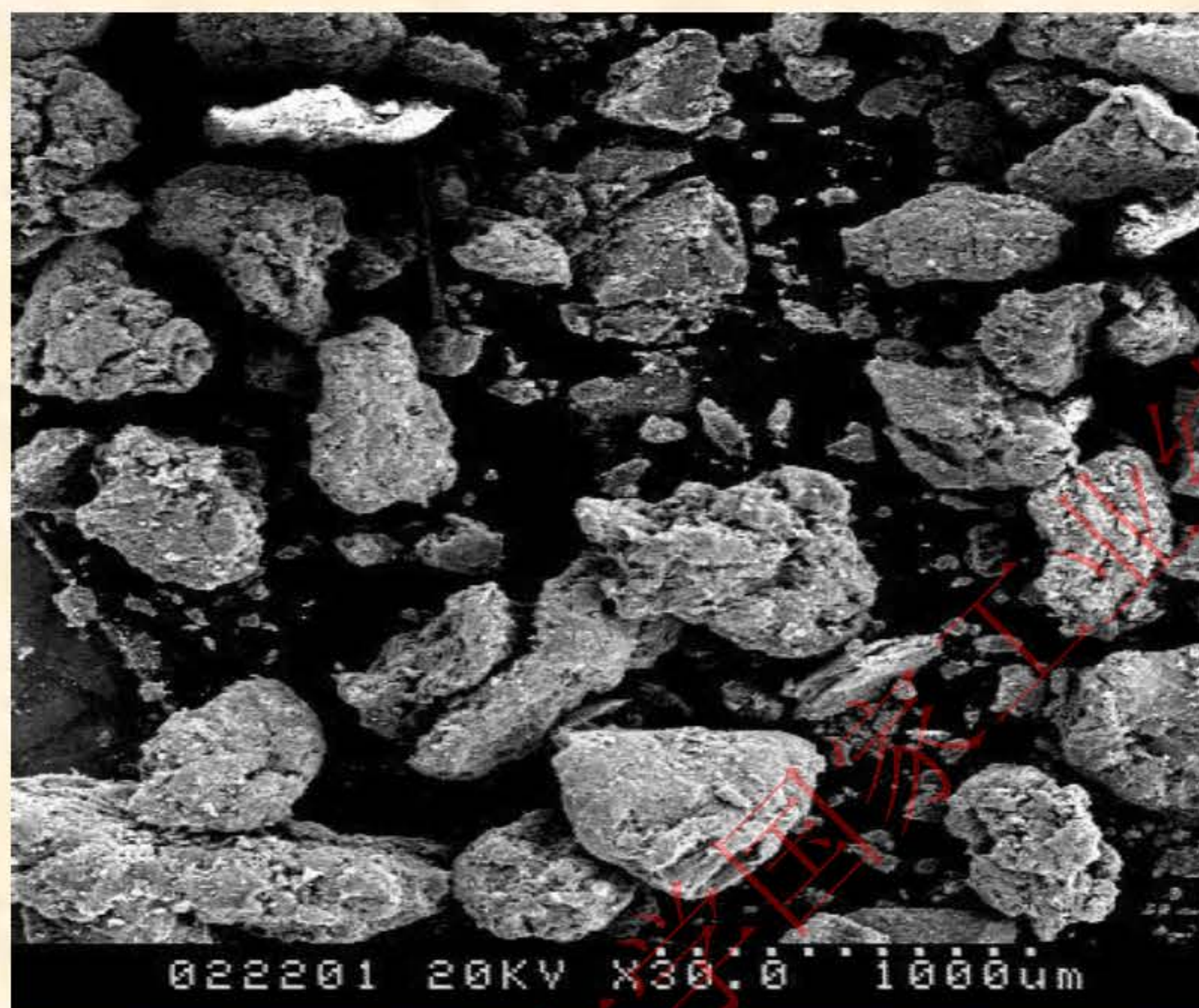


工厂原产品晶习

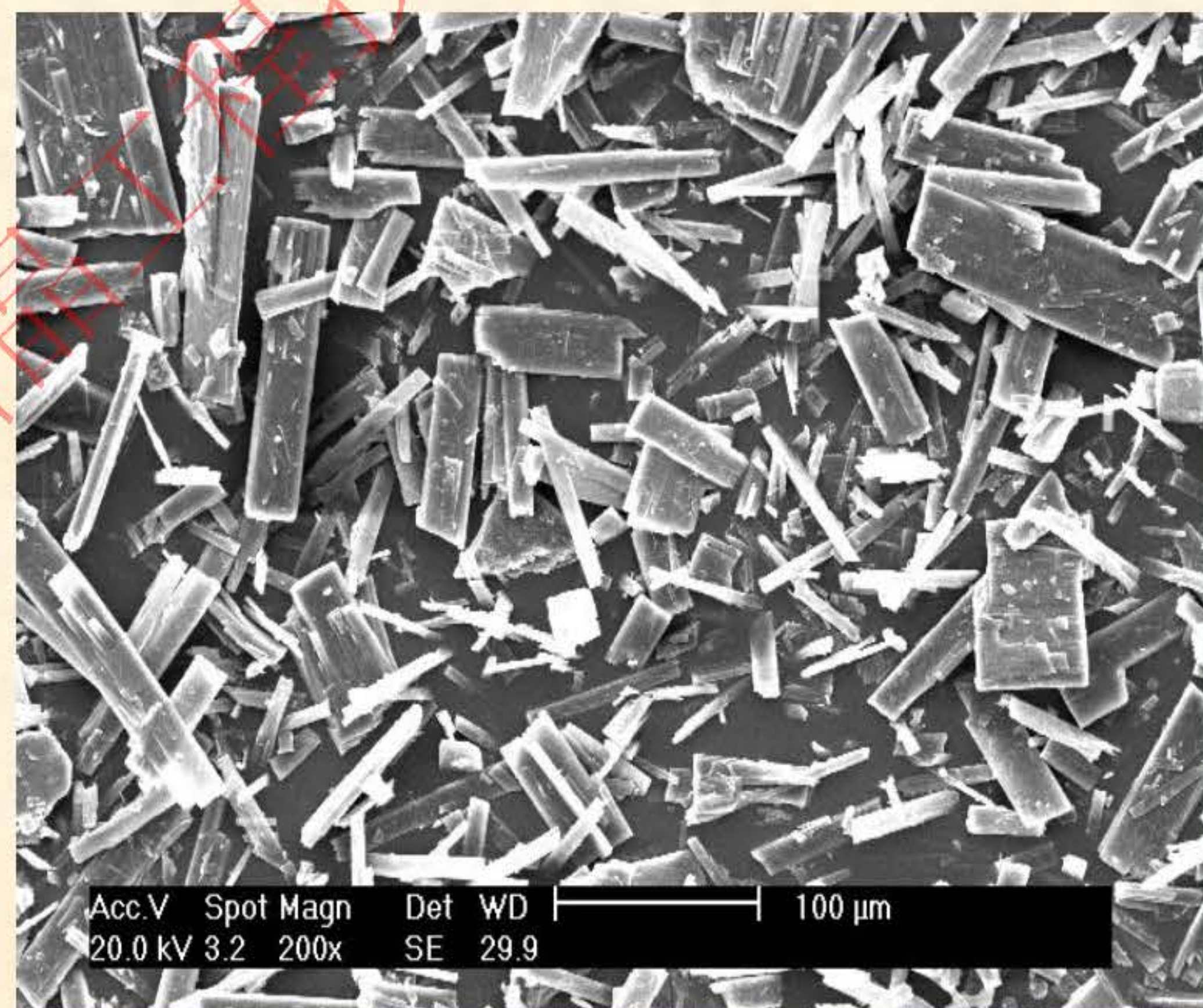


结晶新技术产品晶习

地塞米松磷酸钠



工厂原产品晶习



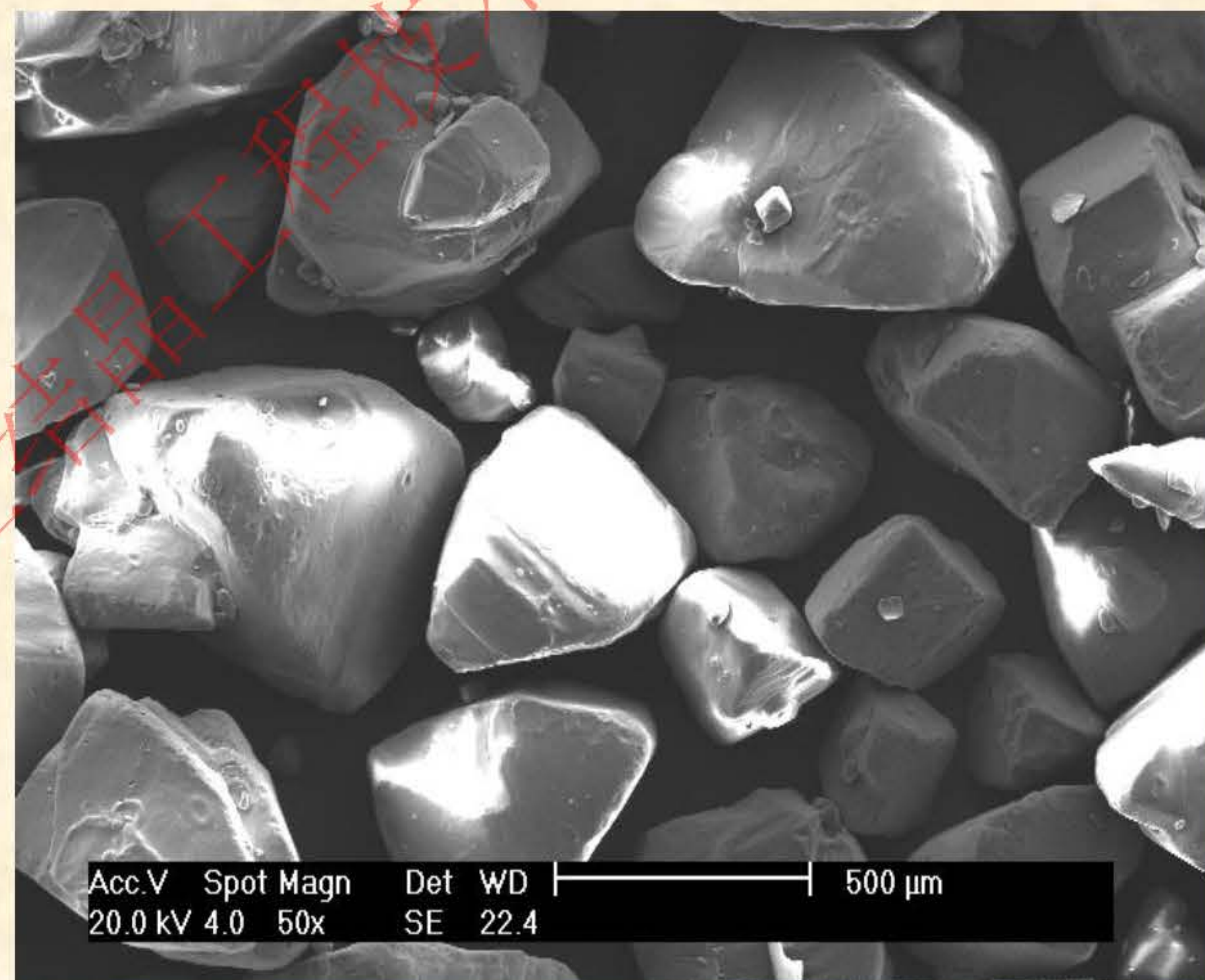
结晶新产品晶习

应用案例 (7)

木糖醇



工厂原产品晶习



结晶新产品晶习

如何获得堆密度较高、流动性好的产品？

- ◆ 符合较好的粒度分布。
- ◆ 对于粒子较小的物质，可以通过适当聚结来提高堆密度，粒子的形状尽量接近球形。
- ◆ 对于聚结后易于形成棱角的粒子，要尽量避免聚结，较大的粒径，会减少粒子间弱作用力的影响。
- ◆ 粒子间的作用力会随着粒子接触处局部的曲率半径的减小而减小，通过控制晶习控制堆密度。

01 | 固体产品构效关系与工业结晶

02 | 工业结晶技术所需的关键数据

03 | 晶体成核与多晶型的形成、转化、筛选、控制制备和分析表征

04 | 晶体生长与晶习的形成、控制和球形结晶技术

05 | 工业结晶过程放大存在的问题、解决思路、案例与晶种控制

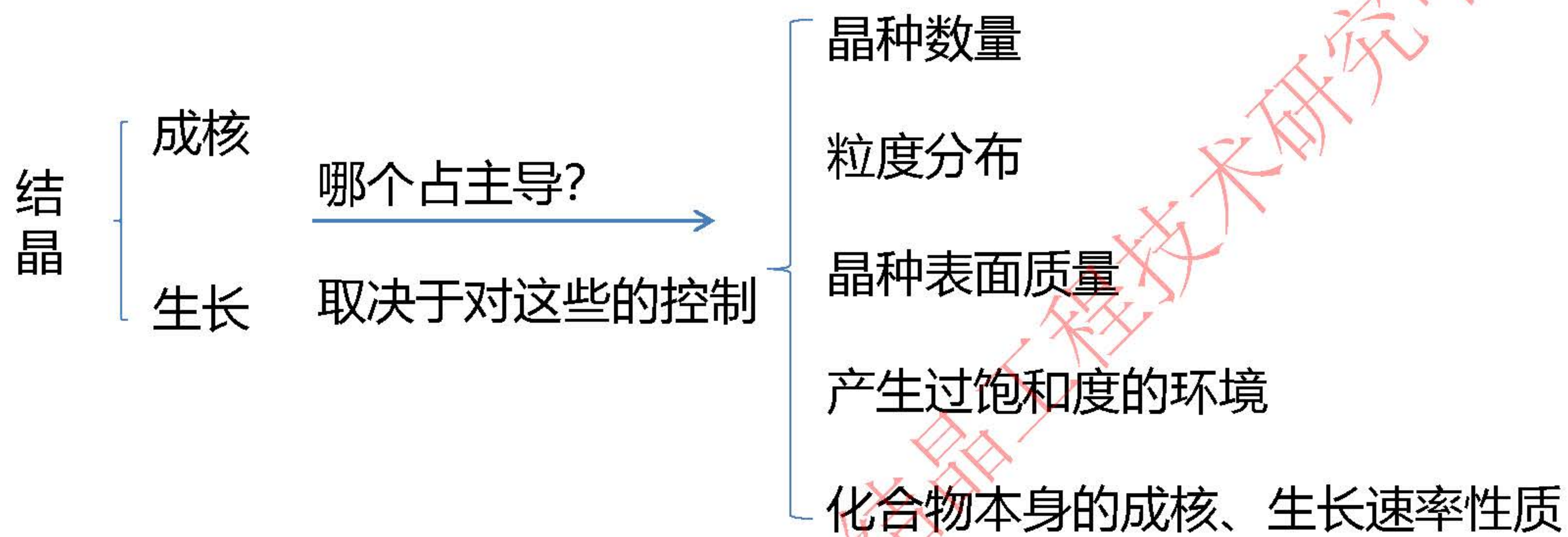
工业结晶过程放大存在的问题

结晶过程： { 化合物内在性质----影响成核和生长过程
周围环境：溶剂、温度、过饱和度产生速率等

直接放大过程往往得不到预想的产物： { 较小的主粒径
宽的/双峰的粒度分布
针状或片状晶习

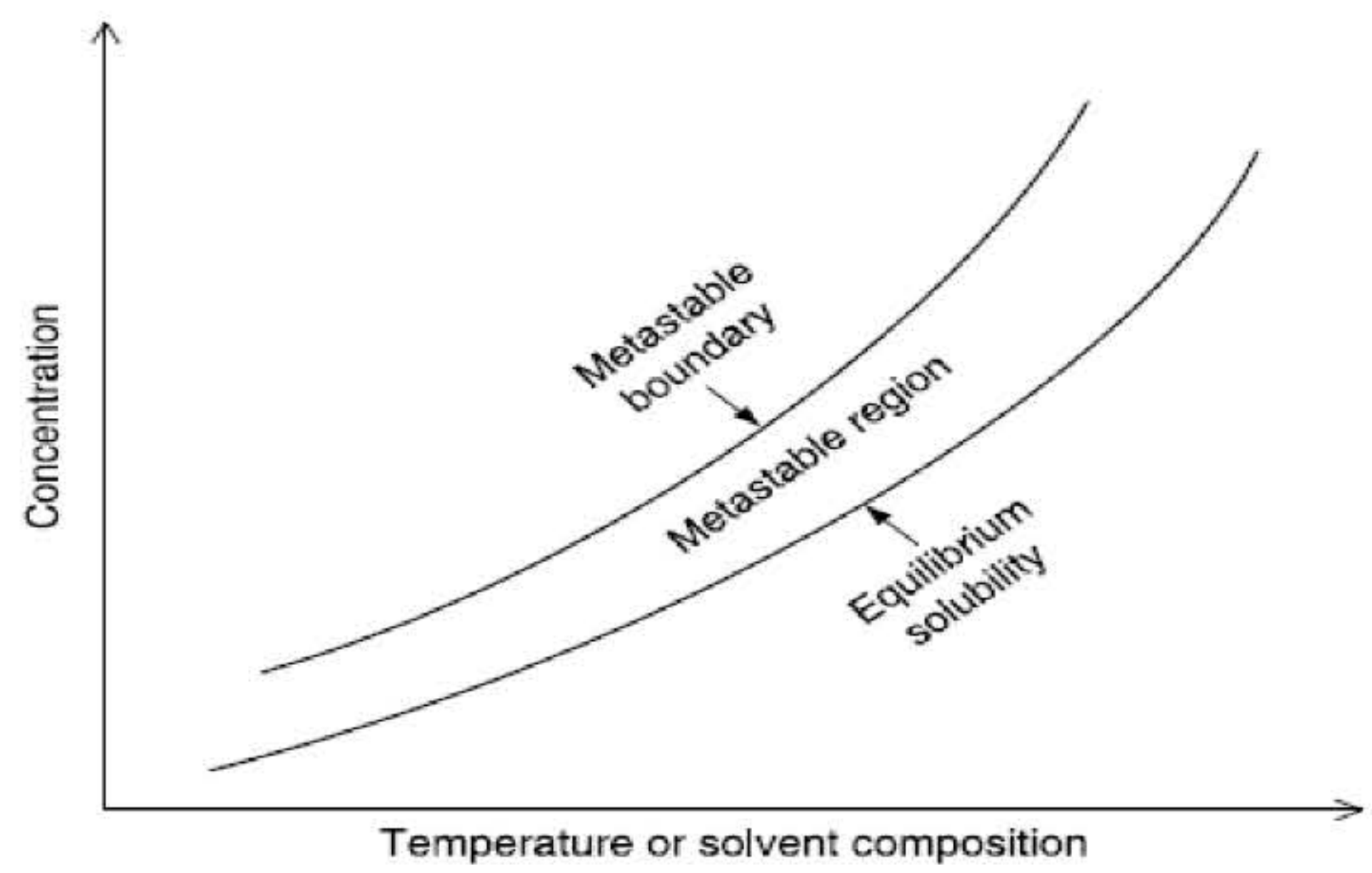
目的： 突出复杂的作用关系，提供开发、设计及按比例放大的指南，辅助结晶过程的评估及操作，使结晶放大过程稳定进行。

工业结晶过程放大存在的问题



成核：当局部或整体的过饱和度接近或高介稳区上限

生长：低过饱和度且有充足的晶体表面积



目的：生产出好的晶体颗粒，对于水中低溶解度的药物，为了产生细小粒子以满足生物利用度属性，会选择成核支配的工艺。但是成核主导的搅拌釜内结晶过程比较难以操作，并且需要强烈的轴向混合。

工业结晶中试放大存在的问题

实验室规模可以得到满意的结果，然而中试放大会出现一系列问题

- ① 好的晶体/宽的PSD
- ② 高表面区域
- ③ 低堆密度
- ④ 釜与釜之间参数变化的风险
- ⑤ 溶剂和杂质的包藏问题
- ⑥ 聚结/聚集
- ⑦ 缺乏对水合物、溶剂化合物、多晶型的控制

另外，成核占主导的过程很难预测，除非可以良好的控制过饱和度的产生。
有时，要避免成核过程来阻止产生不想要的晶型。

工业结晶过程放大存在的问题

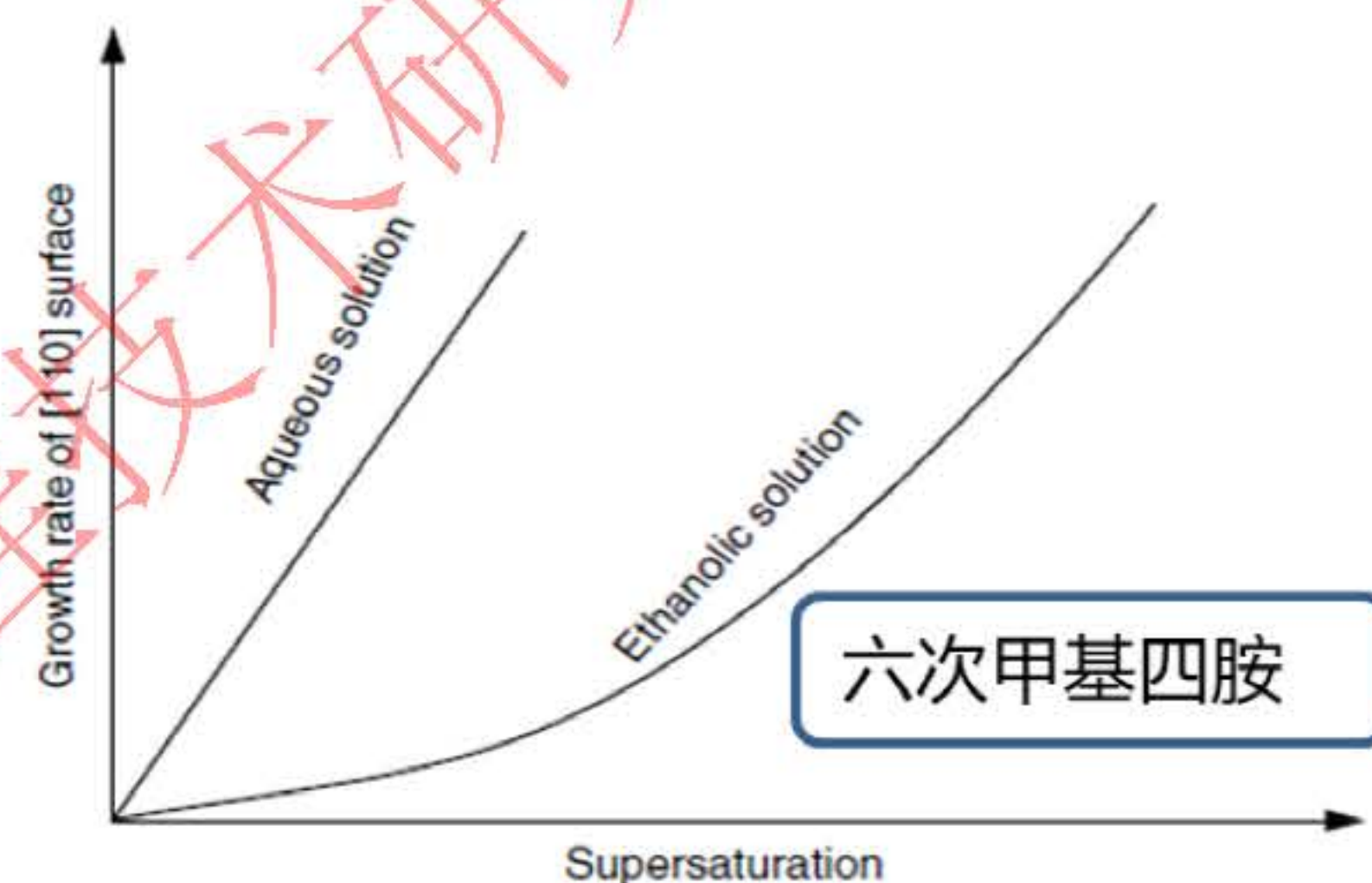
影响因素

化合物

溶剂体系

杂质（竞争生长位、阻塞生长位）

过饱和度：与溶剂体系有关



溶剂：包合物形成的关键因素，影响介稳区宽度

杂质：杂质组分影响很大，在很多方面影响结晶过程

减缓成核速率，导致油析/撞毁前的高过饱和度

延缓或阻止生长

共结晶/形成固体溶液

工业结晶过程放大存在的问题

聚集带来的困难：

- ① 晶体中溶剂或杂质的吸留。
- ② 减小真正生长的有效表面区域。
- ③ 这样子将产生非结构化的油状或者是无定型。
- ④ 随后聚集体分解为小晶体。这些晶体在成核时被捕获而没有生长的机会。
- ⑤ 由于晶体细小导致下游处理过程的困难。

因为这些原因，聚结过程通常是希望避免的。添加剂的使用可以减弱聚结，但是医药领域很多时候添加剂的使用很多时候是受限制的。

工业结晶过程放大存在的问题

操作过程中可以控制的过程变化：

- ① 在介稳区内操作。
- ② 控制过饱和度的产生速率。
- ③ 从进料中移除结晶抑制剂。
- ④ 适当高的晶种水平。
- ⑤ 溶剂选择。
- ⑥ 达到粒子分散的搅拌条件。

- 在结晶操作结束时，产物晶体的数量和尺寸，将主要由以下的数量和小决定：
 - 1、最初产生的晶核
 - 2、操作期间生成的晶核（例如，通过混合的能量输入，高过饱和度的局部区域）
 - 3、在操作过程中由磨损产生的晶体碎片
 - 4、Ostwald熟化，生长散布和大小依赖性生长
 - 5、一开始就添加的晶种

晶种控制

晶种数量对多晶型和溶剂化物之间的对映异构体的分离、选择的控制非常重要

1、**特别少量 (撮)**，能够防止油析、不可控成核、碰撞、snowing out .这在实验室是令人满意的。

缺点：在放大上效果不好。

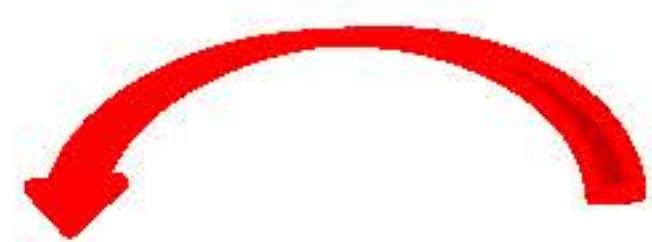
2、**少量 (<1%)**，有助于控制成核。

缺点：在放大上不足以实现主要的增长。也可能发生额外的成核和产品的**双峰分布**。————→ **粒度不均匀，颗粒尺寸相差大**

3、**大量 (5-10%)**，提高生长的可能性，有可能防止进一步的成核和双峰分布。

4、**极大量的 (晶种通常是连续或半连续的操作的产品)**，为所有增长提供最大的机会。

加晶种的
有效性



重要因素

晶种加入时间

晶种表面的状态

晶种添加的方法

过饱和度生成速率

天津大学国家工业结晶工程研究中心

加晶种的时机

◆ 对于反溶剂添加的方法

- 可以将晶种加入一小部分抗溶剂中，然后在接近饱和点时作为悬浮液将其加入。

- 即使部分晶种可能会溶解，但比一次将所有晶种加入更可靠。

加晶种的有效性在很大程度上依赖于在开始时是否提供足够的生长表面积，以防止在加入晶种后的高局部过饱和条件。

◆ 对于反应结晶

- 晶体产物的溶解度通常较低，晶种可以在操作开始之前加入，不用担心溶解。但是，该方法通常产生最小的颗粒并且容易结块。

Seed Age 养晶时间（恒温时间）

- ◆ 许多结晶操作受益于**温度保持恒定**的养晶时间，因为此时养晶过程在继续进行晶种生长并消耗过饱和度之前**反溶剂是停止添加**的。
- ◆ 该过程可以解决由初始加晶种和过饱和度产生而导致的粒度分布的问题。在线仪器的使用在确定养晶时间何时完成并且操作何时可以继续非常有效。

连续操作

- ◆ 在半连续和连续结晶中，晶种一直大量存在。尽管这些技术在大工业中是普遍的，但在制药工业中的应用很有限。作为例外，使用流化床结晶连续拆分光学异构体；在反应结晶中使用剩余料再循环晶种的半连续结晶以实现主要的生长。
- ◆ 因为这些主要是生长过程，这些应用需要减小晶种粒径，我们可以通过限制表面积来限制过大的晶体。这些例子中的方法包括了超声波和湿法研磨。

晶种表面状态

- ◆ 制备晶种悬浮液来帮助一些碎片的溶解从而改善晶种的表面，提供表面活化（这也是晶种加入的良好方法）；
- ◆ 避免使用干燥的晶种。 研磨过的颗粒可能是粒径控制所必需的，但是研磨的晶种应该被重新悬浮。

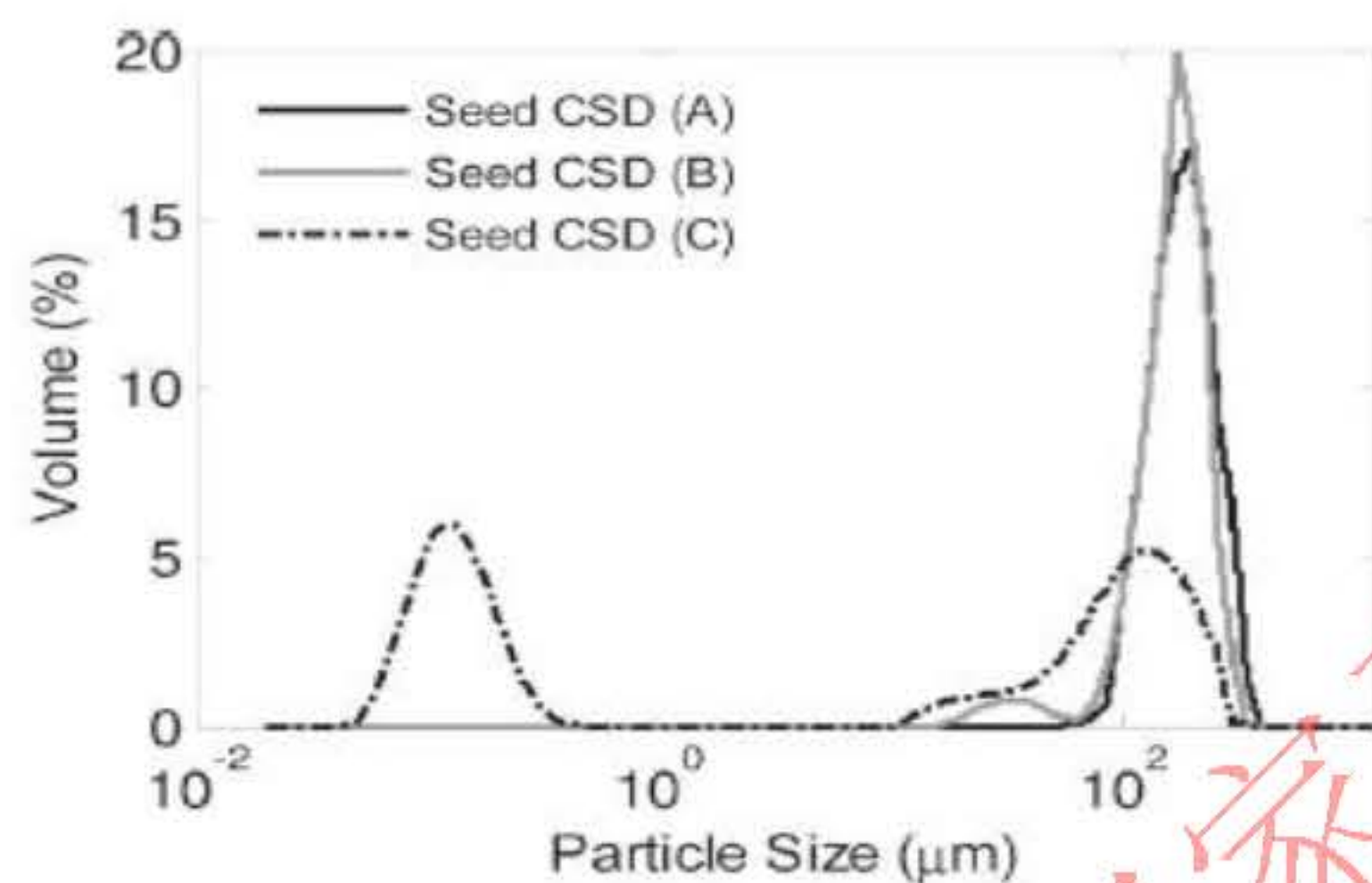
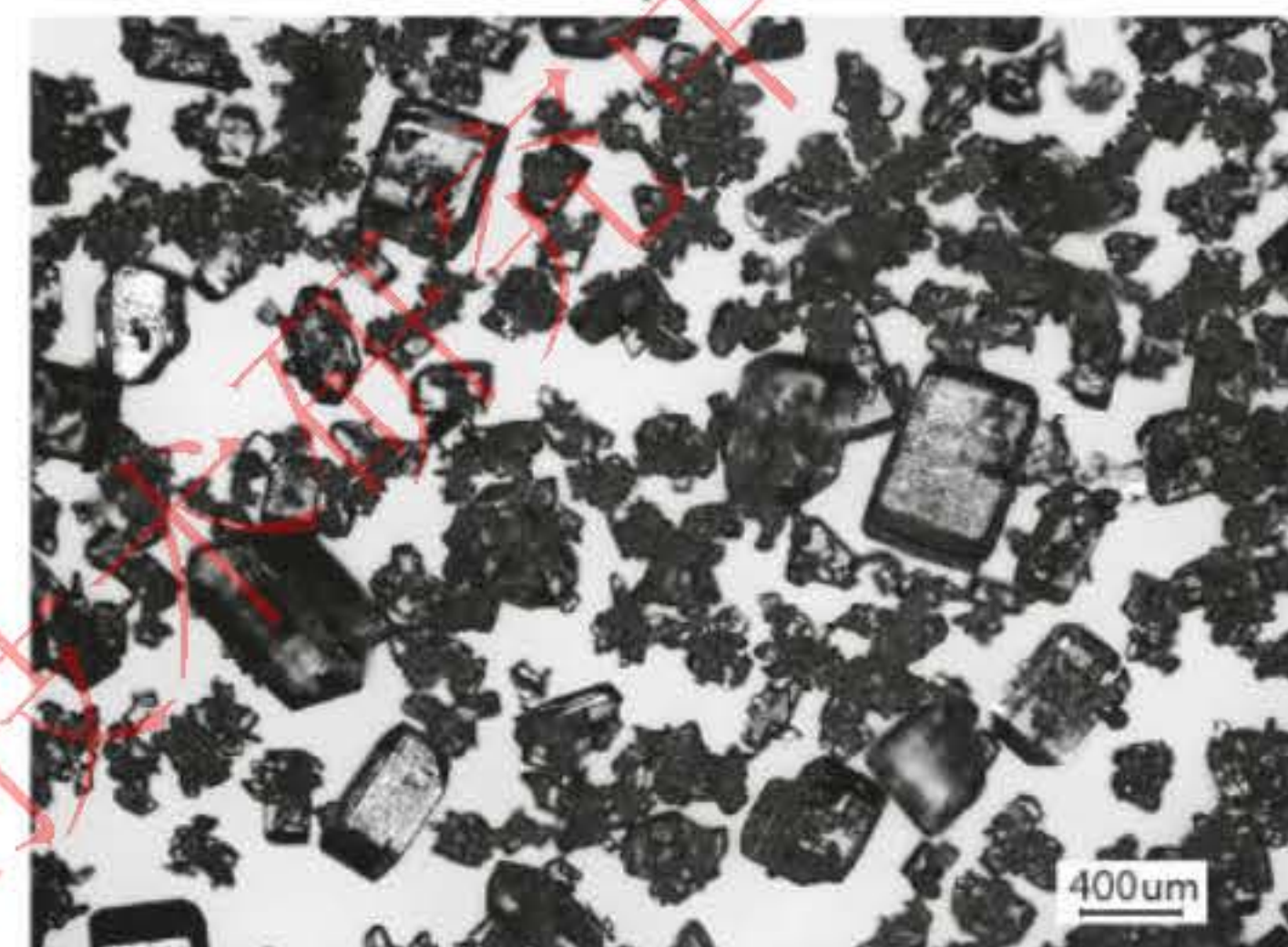
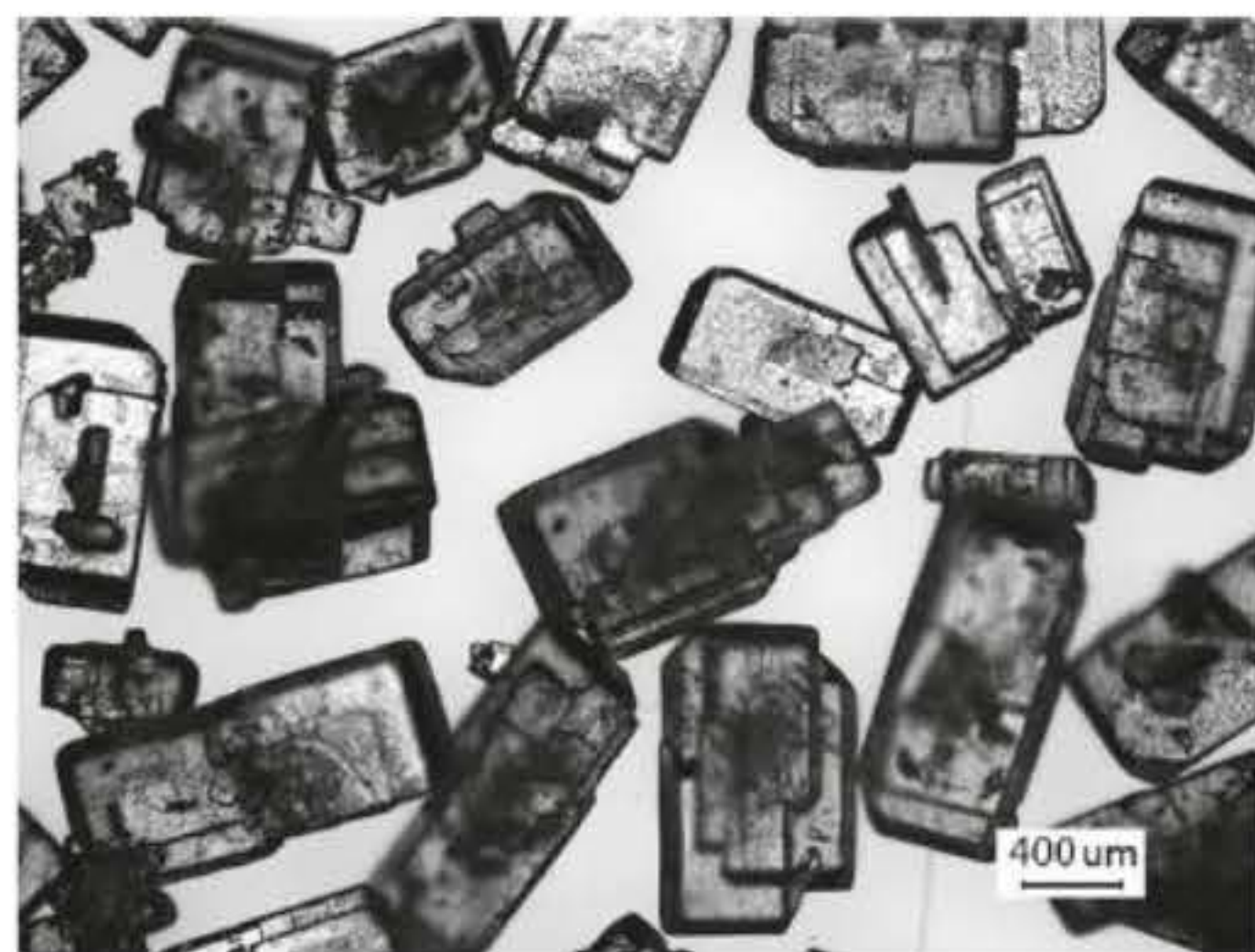
晶种添加方式

- ◆ 经常通过封头上的管道加入干的粉末晶种，因为安全和暴露的风险受限制。通过泵或从晶种罐中添加晶种悬浮液比较好，或者在连续操作和剩余料再循环。

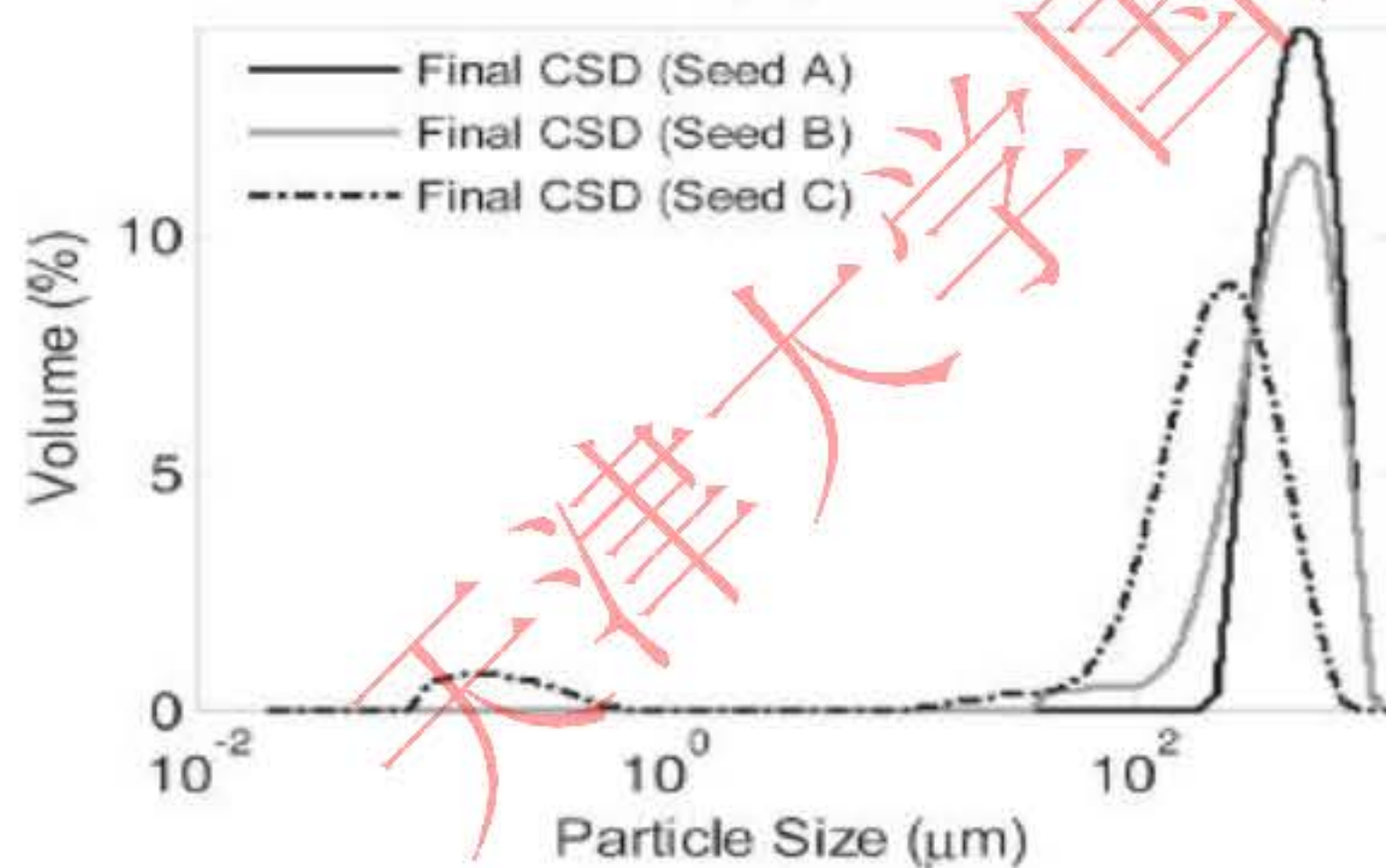
Instrumentation for Seeding Timing

- ◆ 在线检测是检测正确加晶种时间的重要手段。
- ◆ 通过例如傅立叶变换红外 (FTIR) 近红外 (NIR) , UV /可见光或拉曼光谱测量溶液浓度, 在确定加晶种时间方面是非常有效的。
- ◆ 加晶种后, 为了确定所加晶种是否有效, 可以通过原位粒度和计数器进行粒度计数和粒度分布测量。可以使用采样和实验室测量, 缺点是: 样品中可能发生的变化和时间延迟都会影响结果。

晶种控制



(a)



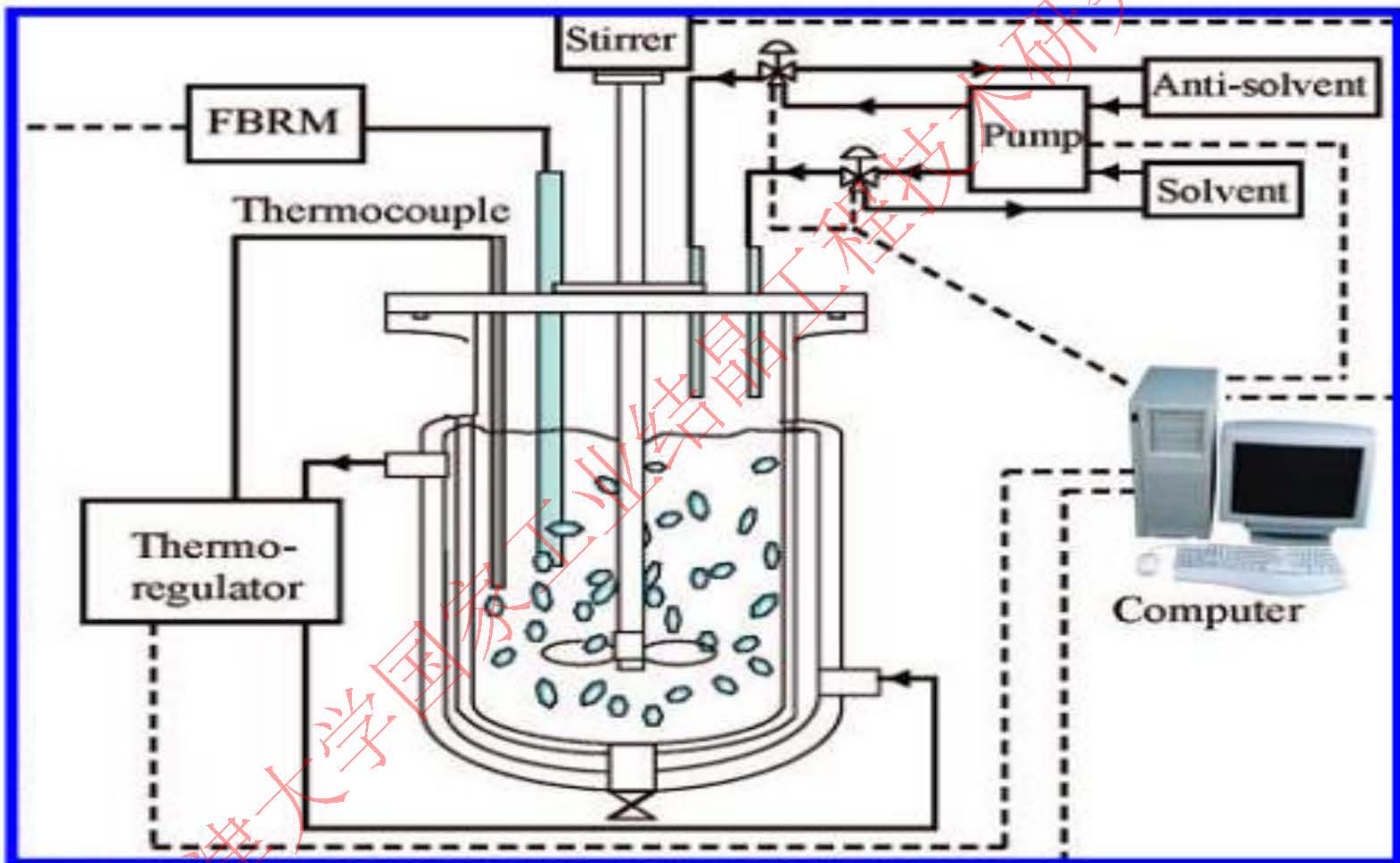
(b)

➤ 加晶种A得到的产品主粒度大，
粒度分布均一

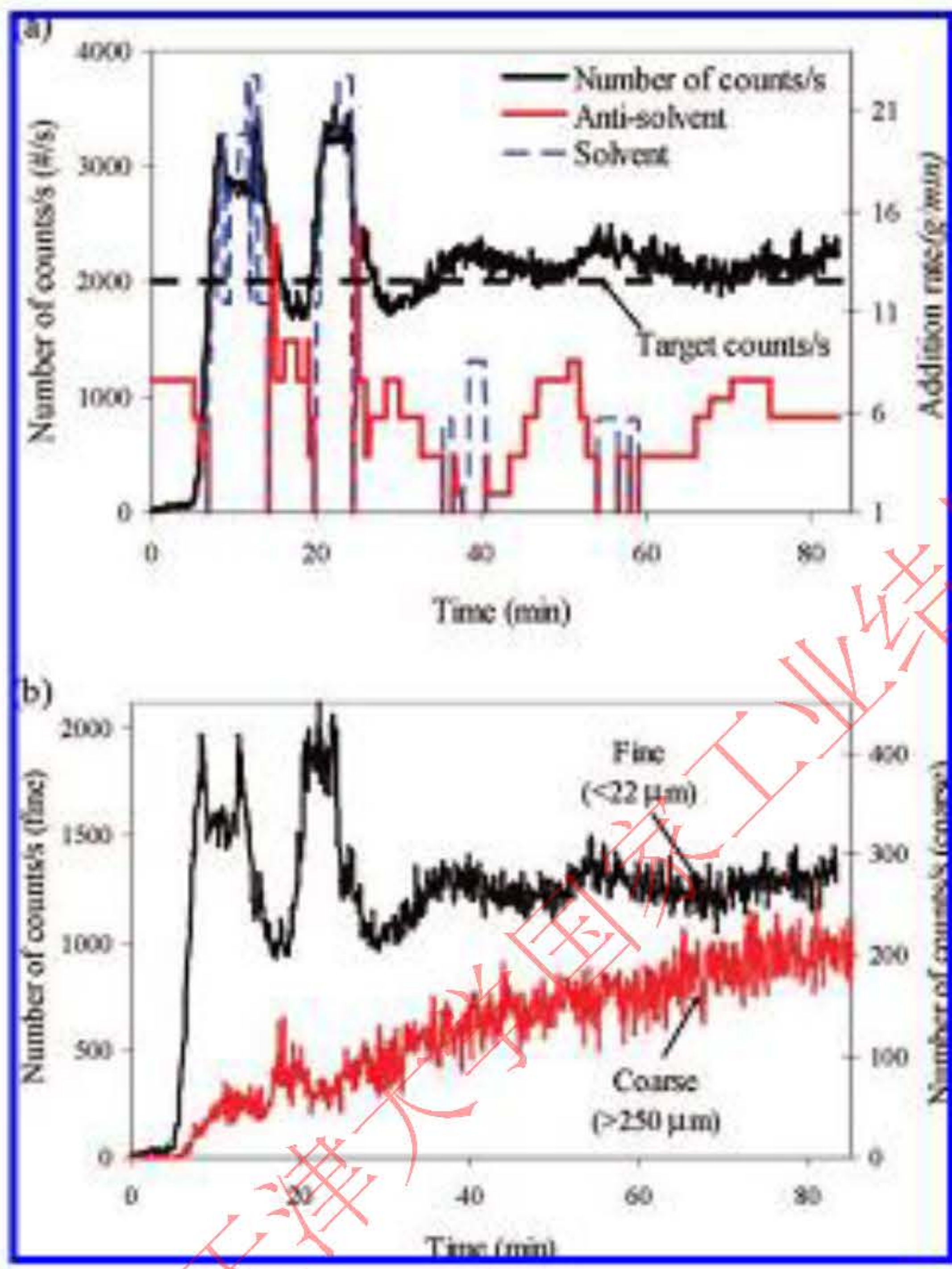
➤ 加晶种B得到的产品晶习一致，
但是可以找到明显的聚结

➤ 加晶种C得到的产品聚结严重，
聚结是因为小粒子造成的

晶种控制



晶种控制



未控制

4000#/s

2000#/s

工业结晶过程放大简要原则

- ◆ 过饱和，成核和生长之间的复杂相互作用对于所有结晶操作是至关重要的。影响这三个特征的有机化合物的关键性质包括成核速率，生长速率和介稳态区的宽度。由于分子结构的复杂性和多样性，这些性质在大范围内变化。因此，特定化合物的结晶条件难以在没有实验的情况下预测。
- ◆ 简要准则：
 - 1、用适量以及合适大小的晶体作为晶种添加。
 - 2、在整个结晶过程中建立并保持最小量的过饱和度。
 - 3、对于需要成核产生小粒径的过程，需要提供有效的混合。
 - 4、利用在线混合和结晶技术在受控条件下来产生高过饱和度。

一些可能实现的过程优势及其不可忽视的缺点对比。

ADVANTAGES

- ★ 与溶剂的变化相结合，同时结晶
- ★ 与反应和有挥发性的反应副产物的去除相结合
- ★ 与冷却结晶相结合
- ★ 与溶析结晶相结合

-
- ★ 控制平均粒径和粒径分布(PSD)的困难
 - ★ 确定加晶种的点的困难
 - ★ 放大的不可预测性
 - ★ 批次性能的不一致性

DISADVANTAGES

蒸发结晶

实际操作中，蒸发结晶通常在恒温、减压下进行。

外加晶种，恒定生长速率G、没有自发成核的间歇蒸发结晶操作。溶剂蒸发曲线

$$\frac{C_v}{3m_s}(V_{sol,0} - V_{sol}) = \frac{G^3 t^3}{3L_s^3} + \frac{G^2 t^2}{L_s^2} + \frac{Gt}{L_s}$$

溶剂蒸发速率为

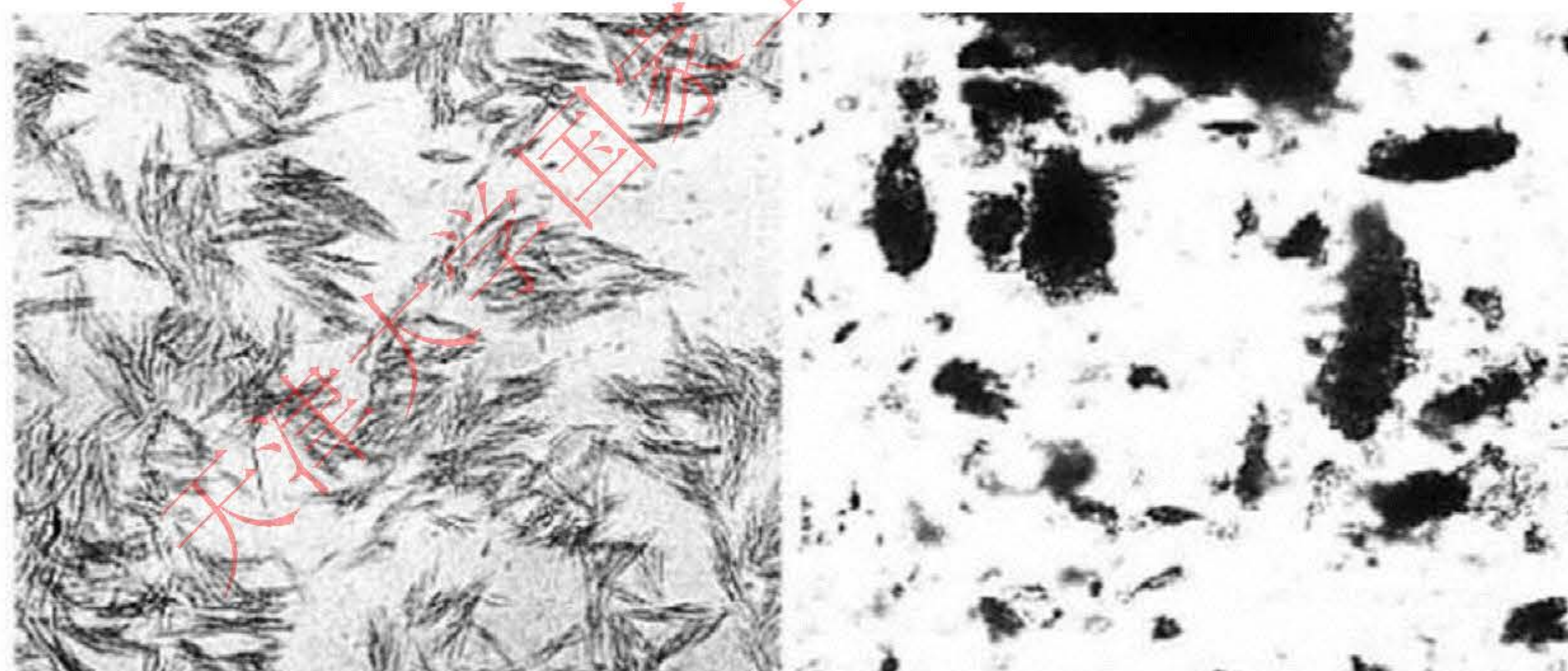
$$\frac{dV_{sol}}{dt} = -\frac{3m_s}{C_v} \left(\frac{G^3 t^2}{L_s^3} + \frac{2G^2 t}{L_s^2} + \frac{G}{L_s} \right)$$

- 冷却结晶方程和蒸发结晶具有相似的数学形式。可以推论：所有间歇结晶过程都可以由一个正确设计的以过饱和度为内在变量的时间曲线控制（冷却速率、蒸发速率、流加速率）。
- 能量交换表面的形式和面积以及过程控制既要满足间歇蒸发初期的低蒸发速率，又要满足操作后期逐渐增大的蒸发速率的需要。这两个蒸发速率可能会相差两个数量级。

蒸发结晶案例

- ◆ 在间歇操作中，游离酸转化为钠盐在乙醇/丙酮混合物中进行。
- ◆ 钠盐溶液在乙醇溶液中制备。反溶剂丙酮在 45°C到 50°C加入，加入微量晶种以促进结晶。
- ◆ 开始时从溶液中结晶得到的固体是晶体和无定形体的混合物。老化一段时间后，无定形体转化为针状晶体。
- ◆ 悬浮液冷却、过滤、用丙酮清洗。湿品在 50°C下真空干燥。

在中试车间，部分干燥的产品放热间歇破碎以达到所需的干燥度。过滤和干燥期间发生了晶体形态的变化。如图所示，晶体外观表明在这种操作中的晶体生长太快了。另外，干品显得更粗，晶体更少。



改进

- ◆ 在独立的进料罐中，制备化合物溶在乙醇中的均一溶液。
- ◆ 均一乙醇溶液连续加入结晶器中，进料速率与结晶器中乙醇的减压蒸馏速率平衡。
- ◆ 设计进料和蒸馏速率使得结晶器中的总晶体生长速率约为每小时1%。比如，每小时从 100g 晶床中生长 1g 物料。
- ◆ 定期从结晶器中的悬浮液中分离出产品。

图是通过连续蒸发结晶产生的晶体。可以看出，连续蒸发结晶得到的晶体更粗。

此外，未发现过滤和干燥后晶体形态的变化。这清楚表明这更粗的晶体比原来间歇结晶得到的晶体好，这是大量晶种存在和低生长速率下仔细控制晶体生长环境的结果。

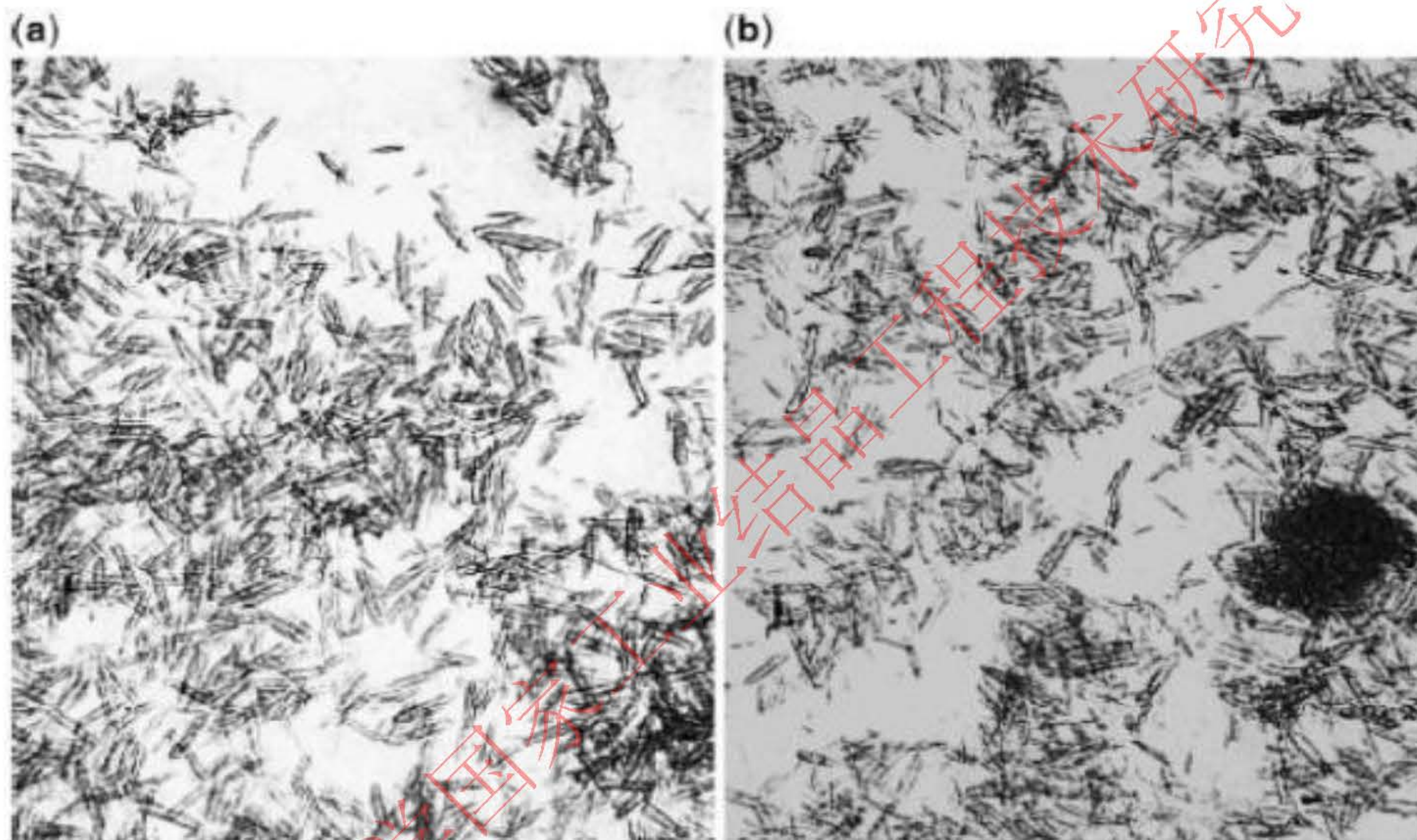
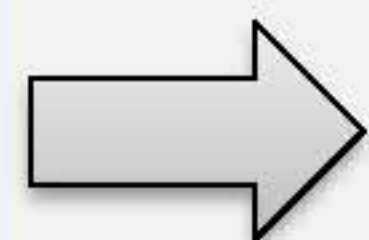


图8-9 半连续结晶晶体 (a) 悬浮液, (b) 例8-2干品。注意针形更三维化了, 比图8-8更少针束。

冷却结晶案例

中间体



当前操作



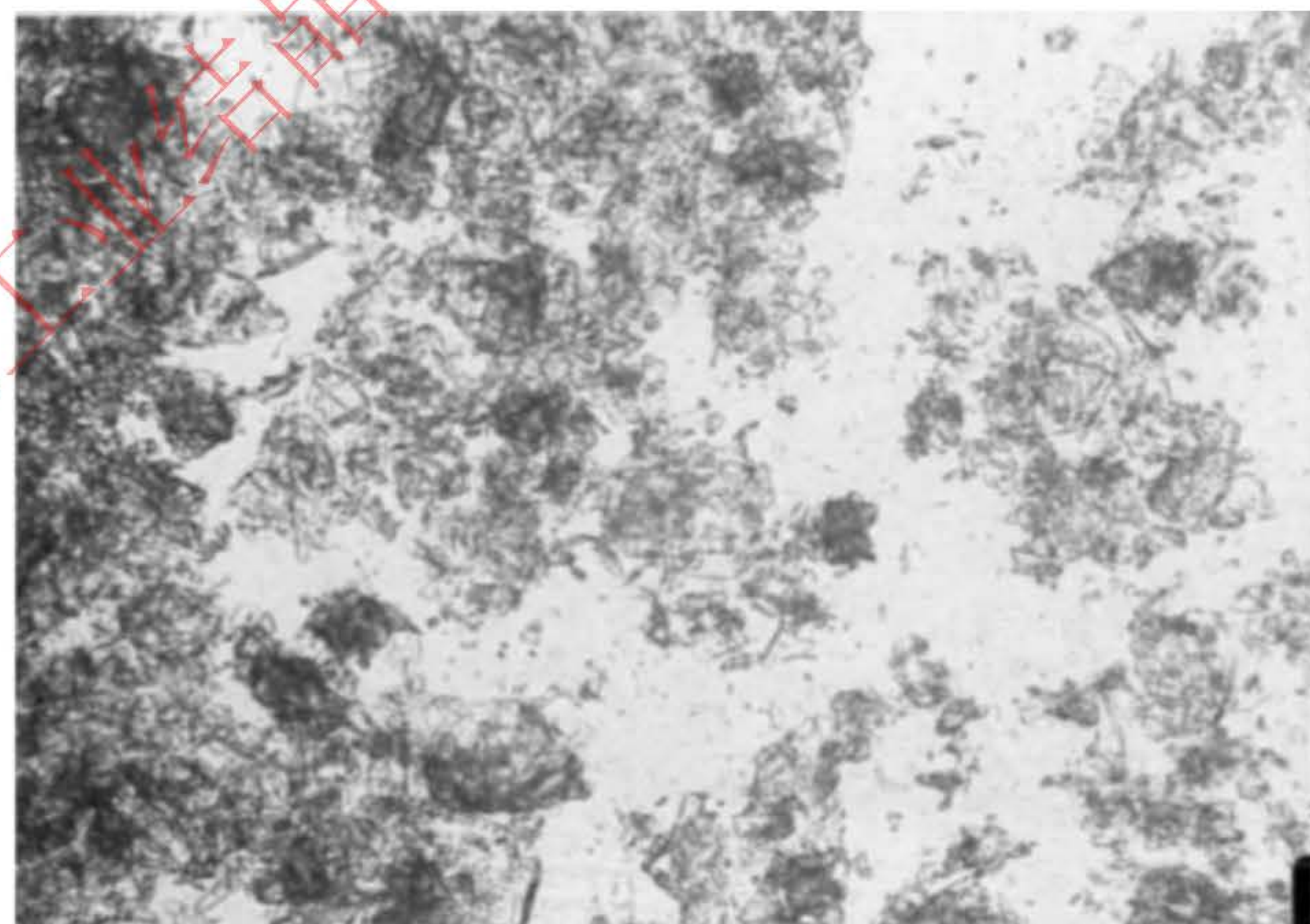
存在问题



解决方法

反应中间体，前面的反应和随后的萃取都在乙酸异丙酯（IPAC）中进行，然后在稍高于饱和温度（约70°C）的条件下（80°C）加入晶种，溶剂是水饱和的IPAC溶液。

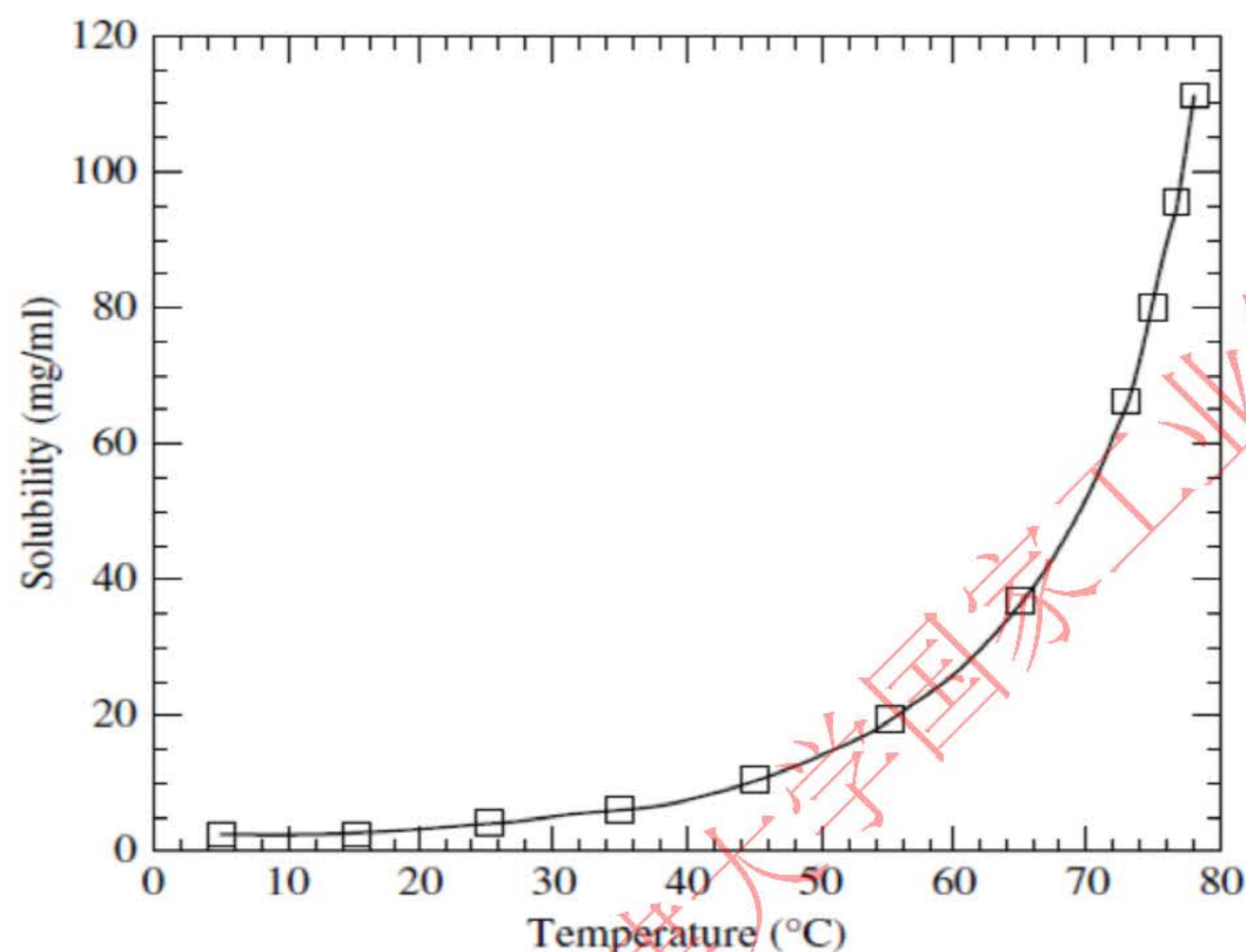
当前结晶很容易通过加晶种和冷却到60~65°C诱发。然而，自然冷却或程序冷却（三次函数）得到的晶体太细等问题。



当前操作下得到的产品（200倍）

冷却结晶

总结出两个问题是：（1）何时加晶种能避免晶种溶解（温度太高）或在晶种前成核（加晶种温度太低）；（2）冷却时如何控制过饱和度。



目标中间体温度-溶解度曲线

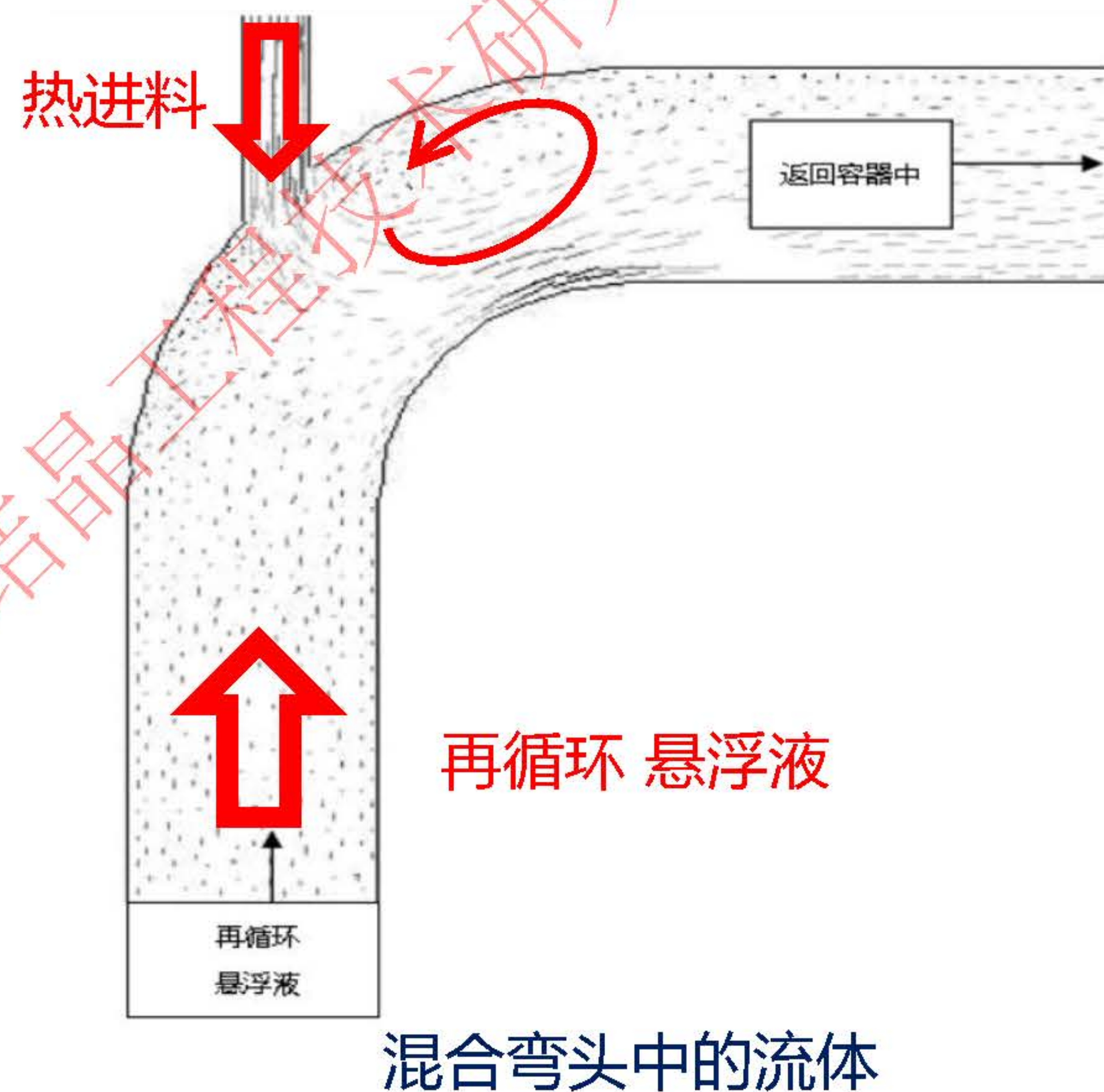
总结出两个问题是：（1）何时加晶种能避免晶种溶解（温度太高）或在晶种前成核（加晶种温度太低）；（2）冷却时如何控制过饱和度。

解决方法：恒温，半间歇添加晶种，高晶种量，管道内混合。

冷却结晶

通过一个管道内混合弯头半间歇添加IPAC进料溶液到一个循环的晶床中，随后冷却结晶。图中显示了混合弯头中的流动。

此设计使用了一个碰撞射流混合进料口，以达到在成核前使组成均一（消除了局部区域的高过饱和度）。它包括了一个巨肘弯头，容器内悬浮物通过一个低剪切泵在其中循环。热物料这时以喷射方式以相反方向射入循环料液中。

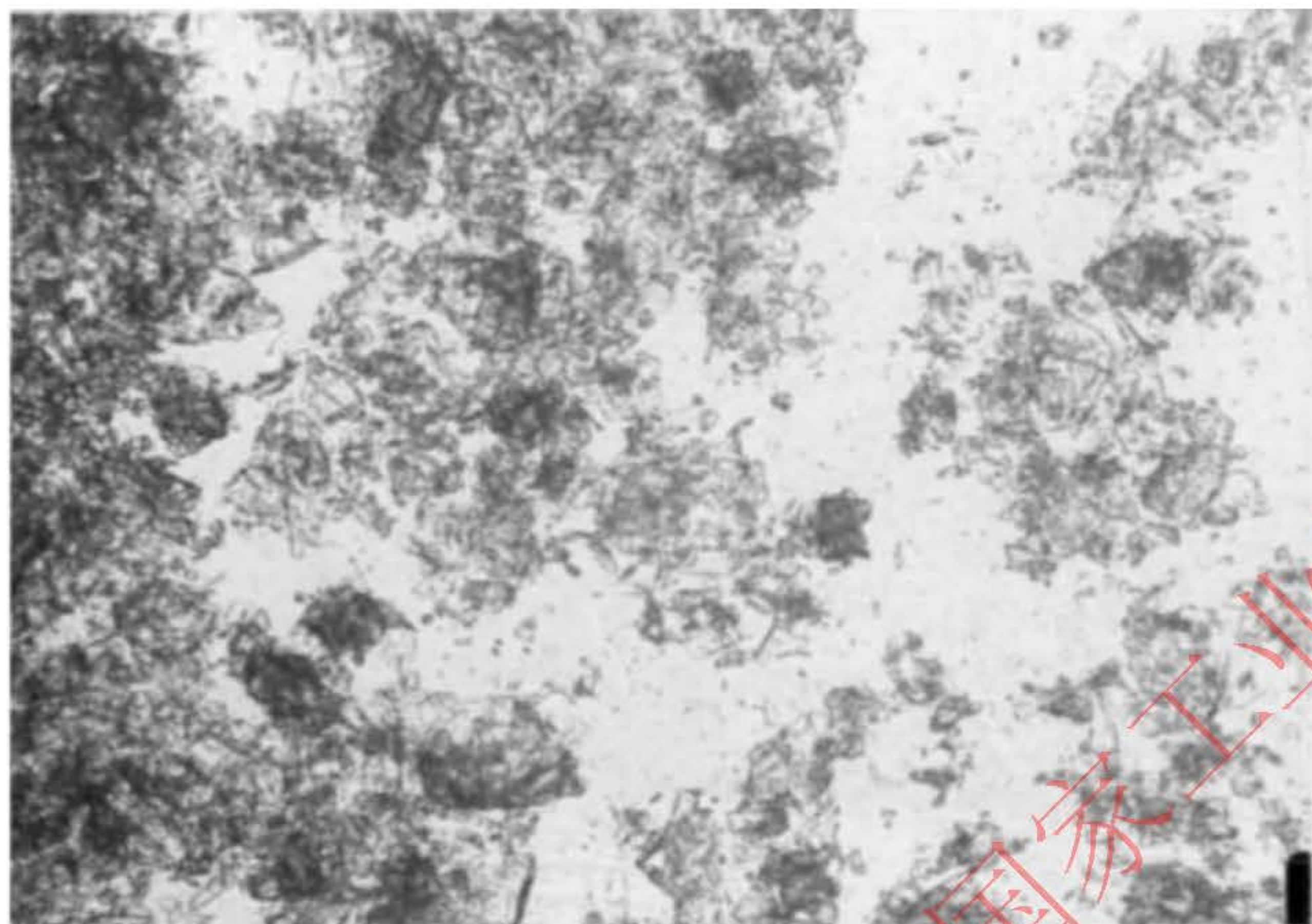


冷却结晶

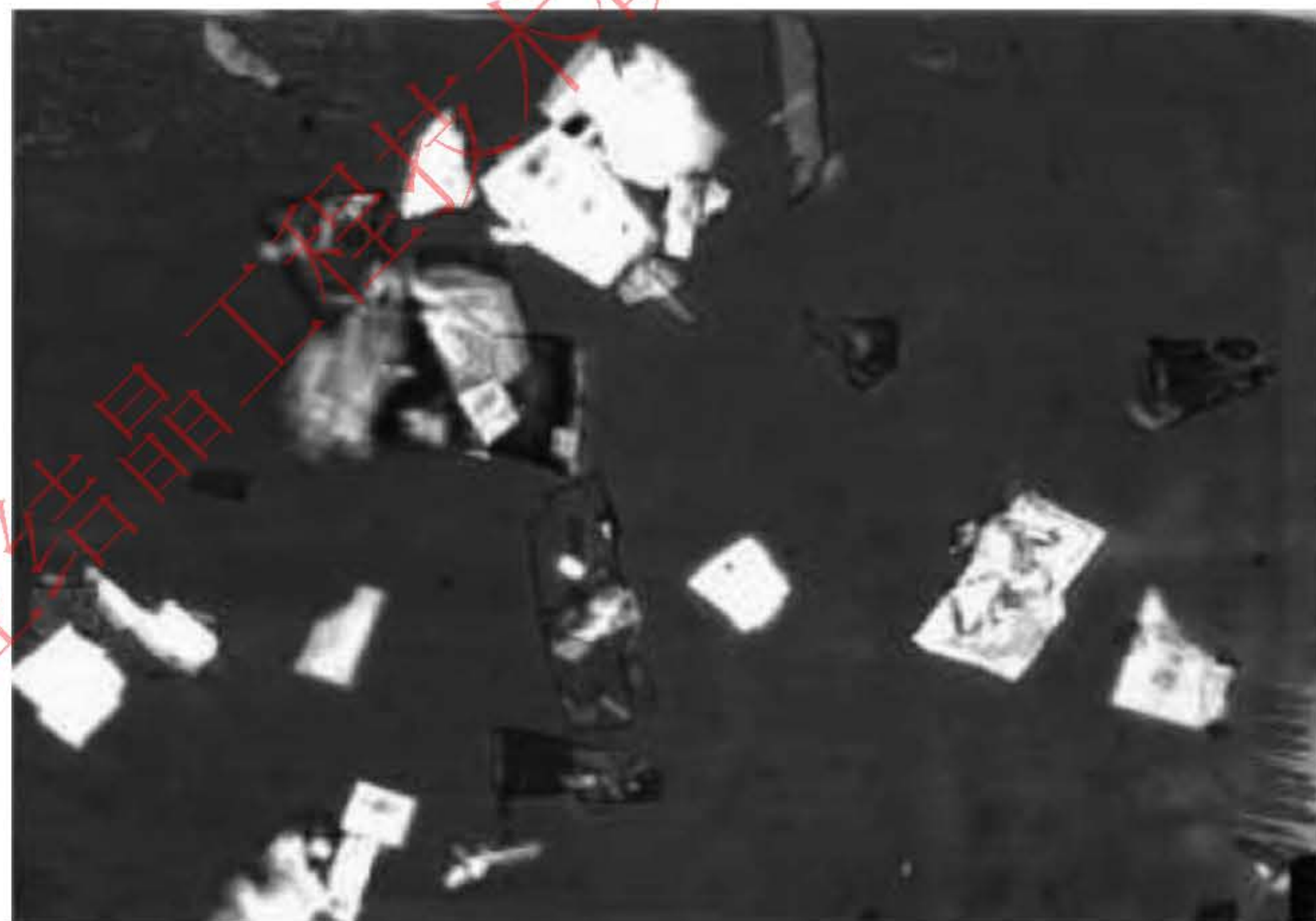
改进后的优势：中试车间放大到生产规模（10000L）也获得成功

1. 由于操作开始时处于高过饱和区域，这避免了添加晶种以后晶种溶解或者均相成核的问题。
2. 快速加料致使混合发生在临界线体形成前，避免了局部成核。
3. 绝热操作避免在热交换表面成核。
4. 进料和循环浆液快速混合以防止局部过饱和度造成的过量成核。
5. 由于约50%的产品以晶体形式存在，因此提供了大量的生长面积而避免了过饱和度过大的问题。

冷却结晶



原操作下得到的产品 (200倍)



改进后得到的产品 (200倍)



Tianjin University



NERCICT

谢谢大家，敬请批评指正！



龚俊波

**国家工业结晶工程技术研究中心
暨国家结晶科学与工程国际联合研究中心**

E-mail: junbo_gong@tju.edu.cn

电话&微信: 13702011123