

结晶创造美好生活



龚俊波

天津大学化工学院 国家工业结晶工程技术研究中心 2020.06.24



介绍纲要

- **一** 在天津大学求学
- 国家工业结晶中心介绍
- 自然和生活中的结晶
- 工业结晶科学与工程技术



天津大学故事











天津大学卫津路校区













介绍纲要

- 在天津大学求学
- 国家工业结晶中心介绍
- Ξ
- 自然和生活中的结晶
- 四

工业结晶科学与工程技术

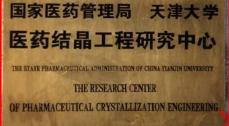
天津大学国家工业结晶工程技术研究中心

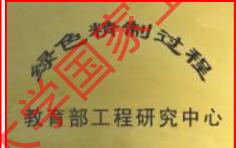
一围绕国家重大科技攻关和重要科研基地建设

六五	1980年	主持 国家重点科技攻关项目	负责人 张远谋
	1981年	成立 天津大学化工系统工程研究室	主 任 张远谋
七五	1985年	主持 国家重点科技攻关项目 1项	负责人 王静康
	1988年	化工部批准成立 化工部工业结晶技术 研究推广中心	主 任 王静康
八五	1991年	主持 国家重点科技攻关项目 1项	负责人 王静康
	1995年	国家科委批准成立 国家工业结晶技术 研究推广中心	主 任 王静康
	1995年	国家医药管理局批准成立 医药结晶工程 研究中心	主 任 王静康
九五	1996年	主持 国家重点科技攻关项目 3项	负责人 王静康

天津大学国家工业结晶工程技术研究中心











首批全国高校黄大年式教师团队

本团队获首批"全国高校黄大年式教师团队"荣誉称号

拟公示首批的全国高校黄大年式教师团队名单

所在高校	团队名称	团队负责人
吉林大学	地球探测与信息技术教师团队	黄大年
口作八子	4日か14670円 1日か31X/N-9X/PP型PV	刘 财
北京大学	环境科学与工程教师团队	张远航
清华大学	核科学与技术教师团队	张作义
中国人民大学	中国语言文学教师团队	孙 郁
北京师范大学	古代汉语教师团队	王 宁
北京外国语大学	中国外语与教育研究教师团队	文秋芳
北京语言大学	汉语国际教育专业教师团队	程 娟
北京科技大学	冶金工程教师团队	张立峰
北京交通大学	下一代互联网互联设备国家工程实验室教师团队	张宏科
北京邮电大学	无线新技术研究所教师团队	张平
中国地质大学(北京)	地质学教师团队	主根厚
中国矿业大学	矿物加工工程教师团队	谢元
北京林业大学	森林经营教师团队	赵秀海
中央财经大学	法学教师团队	陈华彬
中国政法大学	法学教师团队	栗峥
北京中医药大学	中医学教师团队	王庆国
华北电力大学	"热科学与工程"教师团队	徐进良
天津大学	化学工程与技术教师团队	王静康





作为从201个 获奖团队中遴 选7个团队代 表之一,王静 康院士围绕师 德师风、三全 育人、课程思 政、教学科研、 文化传承、国 际交流等方面, 结合团队建设 情况开讲。

工业结晶科学与技术



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

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

高纯度、特定晶体结构、特定形态、特定粒度

石油化工



精细化工



生命科学

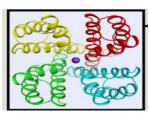




食品

海洋化工

材料化工













工业结晶科学与技术是推动我国生命科学、医药、国防及能源 等领域向高端化、高质化发展,满足国家重大需求,核心共性技术

国家重大科技任务引领团队向不同行业延伸

香精香料

十二五

- 高纯天然辣椒碱耦合结晶生产技术及产业化示范
- 青霉素V钾 生产工艺改造

功能材料

十一五

- 老挝钾矿5000吨/年 氯化钾综合利用试验
- 药物晶型优化及结晶产业化技术

食品添加剂

十五

- 氨基酸新产品新工艺
- 重大抗生素生产新工艺新技术

精细化工

九五

- Vc新型结晶技术的开发应用
- 医药产品结晶关键技术研究开发

生物医药

八五

青霉素结晶新工艺与设备应用开发

有机化工

七五

结晶分离对二氯苯技术研究开发

无机化工

六五

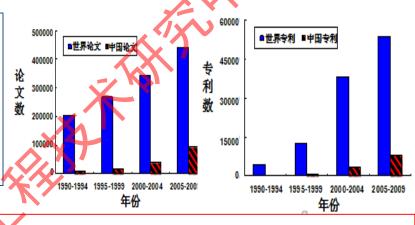
● 青海察尔汗盐湖钾盐生产的系统工程研究

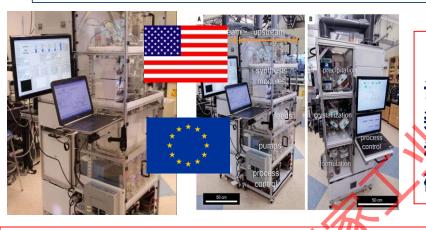
晶体工程—面向国际前沿



■ 国际晶体工程技术发展日新月异

实现信息化操作及管理的集成型结晶科学与技术,大大提高生产效率并有效降低能耗与三废排放。高端晶体工程科学与技术及设备,均是美、德、日、英、法等发达国家研发的前沿与重点。



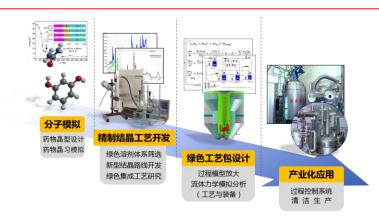


■ 国内晶体工程技术仍需努力

论文、专利数量远低于国际发达国家,晶体工程技术与装备落后,以低附加值的低端产品为主,研究经费及重视程度不足。亟需国际合作,提升晶体工程科学与技术研究水平,服务《中国制造2025》的国家发展战略。

■革新晶体工程及现代工业结晶技术

从分子层次多尺度研发高端晶体工程科学与技术,开发绿色高效集成化结晶技术与装备。建成自有知识产权的高端精制技术与晶体产品专利群,自主开拓国际领先的原创性成果。



晶体工程中心对外交流与合作











▶工程中心承办了 2009 国际工业结晶 会议,2010 工业结 晶研讨会,2011 绿 色化学与化工国际 高端论坛等。

聚焦世界科技前沿



建立结晶科学与工程国际联合研究中心(国内唯一)



h.c. H Michel (Noble 奖获得者)



B L Trout



美国麻省理 工学院,MIT 连续制造研 究中心主任 (医药结晶



J Todd

Penn 美国宾州州 立大学工程 科学系主任 (光电功能 晶体材料)

国内外两个基地的创新人才培养体系



V L Colvin



美国莱斯 大学教授 (纳米结 晶技术





The University of Western Ontario

加拿大西安 大略大学教 授(医药结 晶过程控 制)



V.C.Yang

MANCHESTER 1824

美国密歇根 大学教授 (生物大分 子药物传送 系统)

立足国民经济主战场——以医药化工、盐化工为例







医药化工领域

建立三个典型联合医药结晶研发中心 面向药物一致性评价

- 京津冀 (华北制药)
- 长三角 (上海创诺)
- 珠三角 (深圳晶泰)

盐化工领域

建立三个校企盐结晶研发中心 国家盐业放开

- 海盐 (天津汉盐)
- 井矿盐 (云南能投)
- 湖盐 (青海民大)

与180家企业建立了长期稳定合作关系











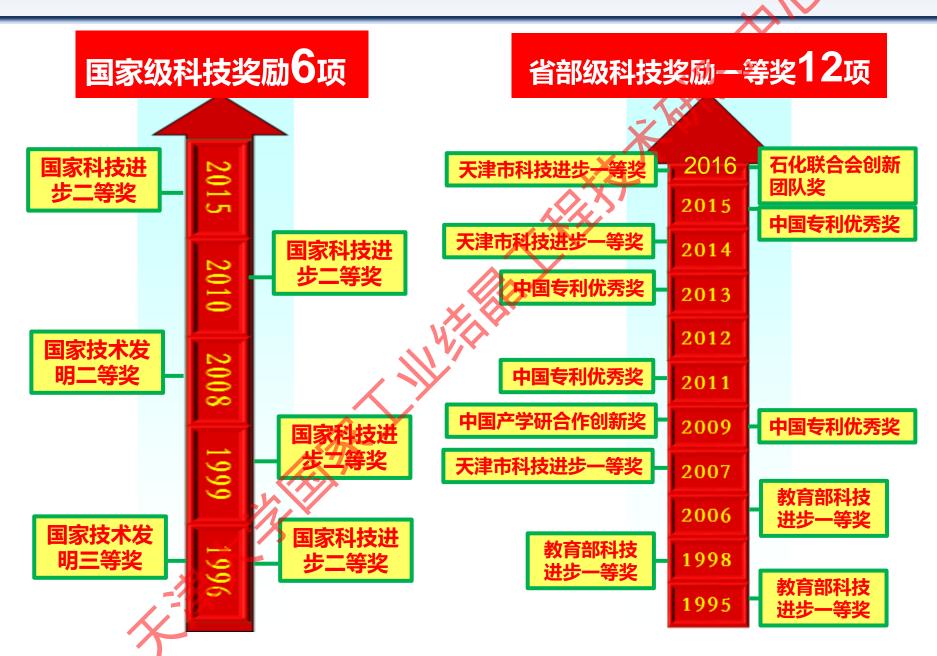








四十年来本团队获得的主要科技成绩



基地建设



发扬晶体工程学科优势,加强基地建设



天津化学化工协同创新中心



国家工业结晶工程技术研究中心



绿色精制过程教育部工程研究中心



国家工业结晶技术研究推广中心

天津绿色化学化工实验室



化学工程联合国家重点实验室



国家医药结晶工程研究中心



天津市现代药物传递及功 能高效化重点实验室

天津大学8个相关研究基地涵盖了与晶体工程技术相关的各个领域,具有很好的研究基础,可为晶体工程国际联合研究中心的发展提供重要支撑!



国际一流的晶体工程技术研究平台



在线晶体形状测量系统



粒子影像测速系统



晶体粒度在线测量系统



全自动反应/结晶器系统



晶体工程技术集成开发平台



过程在线红外光谱监测系统



在线过程拉曼光谱监测系统



热相显微晶相转变在线测量



晶体结构检测分析平台

获得广泛应用,促进相关研究工作取得了具有国际影响力的研究成果。



国际一流的先进中试实验基地

2011年底建成并投入使用,投入建设资金1000万元。工程放大及中试装置投入经费500余万元。



熔融结晶中试装置



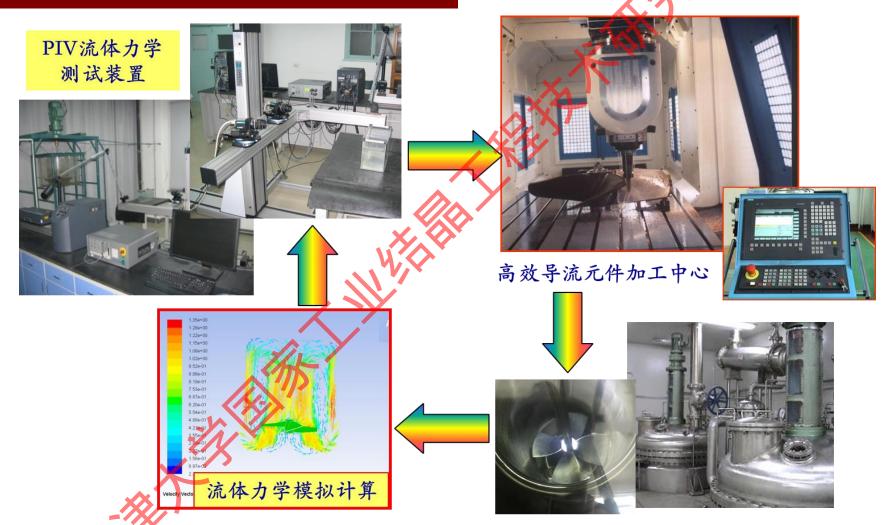




溶液结晶柔性中试装置 (反应、冷却、溶析及耦合结晶)



国际先进的工程放大与产业化平台

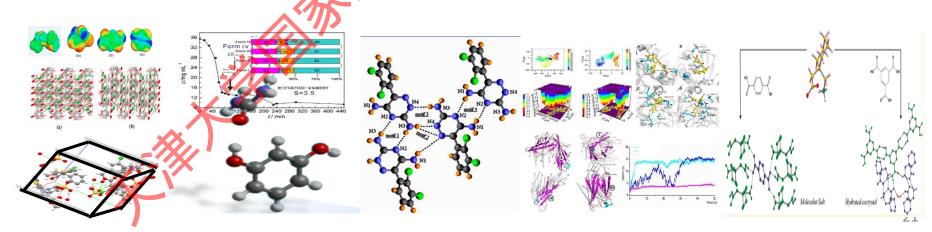


结晶装置放大设计与高效导流元件的研制是产业化成功的关键。



国际一流的软件与数据库

- ➤ 全模块Materials Studio模拟软件;
- ➤ Sybyl药物分子设计软件;
- ➤ COSMO软件预测任意组分的混合溶液的热力学性质;
- ▶ 建立了工业结晶技术专家系统数据库(结晶热力学、结晶动力学、结晶形态 学数据,以及结晶过程非线性分析模型以及结晶工艺的最佳操作时间表等);
- ➤ 计算流体力学软件Fluent用于工业结晶装置及其核心导流元件的流体力学分析与放大设计;
- ▶ 化工流程分析与设计软件ChemCAD\ASPEN\PROCESS用于工业结晶过程的PID设计、设备总装设计和技术经济分析等。



基础与应用技术研究



基础研究

•科学问题

- · 超分子组装与调控的科学规律
- ・晶体成核、生长、老化及转化动力学及其影响机制
- · 晶体形态学与其产品性能的构效关系

•关键共性技术

- ・工业结晶过程强化技术(电子级产品、复杂生物质系统、耦合场结晶等)
- ・过程分析技术 (PAT&QbD)
- · 智能化结晶装置设计与放大的流体力学分析技术

应用基础 研究

应用技术

研究

工业结晶产品或过程

药物多晶型及水合物/溶剂化合物

产品晶为调控(晶须、晶膜、晶粒等)

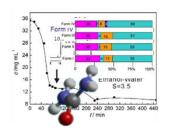
产品粒径及其分布调控 (超细或超粗、严格粒度分布等)

产品堆密度、流动性、透光率、溶残/杂质含量等指标

粒子过程(药物传送系统、球形结晶、造粒、催化剂、结垢研究等)

从分子层次直至产业化实施的多尺度协同创新研发

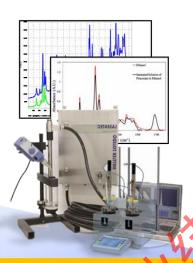






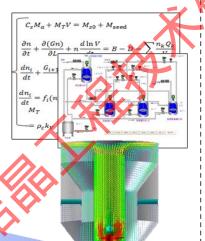
分子模拟 药物晶型设计

药物晶型设计 药物晶型优化



精制结晶工艺开发

高通量溶剂筛选 过程分析技术开发 绿色集成工艺研究



绿色工艺包设计

过程模型放大 流体力学模拟分析 (工艺与装备)



产业化应用

过程控制系统 清 洁 生 产

产学研合作联盟

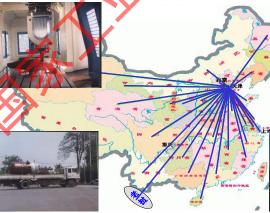




走产学研合作创新之路,建立了广泛、持久的产学研合作联盟

- >与华北制药等大型企业建立院士专家工作站、产学研联合研究基地等。
- ▶与全国医药技术市场协会、中国化工学会、天津市科协建立了密切合作关系。
- >研发的晶体工程技术与设备推广应用于全国 26 个地区的相关企业
- ▶建立了近200余条先进的工业结晶生产线(均一次开车成功);
- ▶直接经济效益:据不完全统计已为国家和企业年均新增产值 12.3 亿元/年人民币以上。







产学研联合研究基地

与大型企业建立产学研合作联盟

院士工作站



中心团队成员情况

> 中国工程院院士

王静康

> 长江学者、国家千人计划

Victor C.Yang

> 中心主任

尹秋响

> 中心副主任

张美景 龚俊波

教授、博士导师

9名

> 副教授、高级工程师

14名

> 博士后

3名

博士、硕士研究生

162名





□ 请登录 ≫ 文件(F) 查看(V) 收藏(B) 工具(T) 帮助(H)





360浏览器上网防忽

■ 国家工业结晶中心 - カ... ×

百度一下,你就知道 x

➢ 天津大学jiejing_百度搜... ×

国家工业结晶工程技术

+



国家工业结晶工程技术研究中心

National Engineering Research Center of Industry Crystallization Technology

首页 中心概况

新闻资讯

学术论文

研发团队

院地合 会议专区

结晶中心2014届博士硕士 研究生毕业论文答辩...

2014年6月5日-6日,国家工业 结晶工程技术研究中心2014届博 士研究生和硕士研究生毕业答辩 会在中... 详细

天津大学博士学位论文答辩

中国・天津市南开区卫津路92号

022-27405754 \ 27403200

022-27374971

联系人: 王静康、尹秋响、张美景

王永莉、龚俊波、侯宝红

郝红勋、陈巍、鲍颖

周丽娜、谢闫、王召

国家工业结晶工程技术研究中心(以下简 称"结晶中心")是由科技部批准授牌的工业结晶领 域全国第一个,也是目前唯一一个国家级研究中 心。"结晶中心"的前身为1978年建立的天津大学化 工学院"化工系统工程研究室",长期致力于多行业 工业结晶过程系统工程和新型工业

more>>







中心资讯

more>>

合作交流



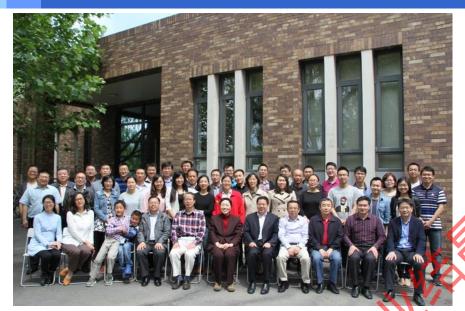
团队文化



天津大学2016年研究生活力实验室评选结果				
学院	实验室名称	负责老师	现场评选结果	
材料	纳米及复合材料研究组	赵乃勤	金牌活力实验室	
化工	国家工业技术结晶工程技术研究中心	王静康	金牌活力实验室	
精仪	精仪学院自动测控系统研究室	曾周末	金牌活力实验室	
精仪	天津大学神经工程与康复实验室	明东	银牌活力实验室	
自动化	王成山老师课题组	王成山	银牌活力实验室	
环境	环境污染控制与资源化实验室	季民	银牌活力实验室	
环境	大气环境与生物能源课题组	刘庆岭	银牌活力实验室	
化工	谭蔚课题组	谭蔚	银牌活力实验室	
软件	可视计算实验室	张加万	银牌活力实验室	
机械	可再生能源研究与利用实验室	赵军	银牌活力实验室	
精仪	超快激光研究室	胡明列	银牌活力实验室	
机械	先进陶瓷与加工技术教育部重点实验 室	林彬	银牌活力实验室	
_ 药	药学院陈海霞教授课题组	陈海霞	银牌活力实验室	
材料	量子点材料与器件研究组	杜希文	银牌活力实验室	
计算机	认识计算与应用实验室	党建武	银牌活力实验室	
软件	数字多媒体实验室	孟昭鹏	银牌活力实验室	
信息	军用电子材料与元器件研究所	李玲霞	银牌活力实验室	
理	理学院化学系陈宇课题组	陈宇	银牌活力实验室	
化工	CARE实验室	陈旭	银牌活力实验室	
生科	米粉俱乐部	米立志	银牌活力实验室	
建筑	六合建筑工作室	张玉坤	银牌活力实验室	
理	理学院低维功能材料物理实验室	吴萍	银牌活力实验室	
计算机	机器学习与数据挖掘实验室	胡清华	银牌活力实验室	
药	王征-赵燕军课题组	王征、赵燕军	银牌活力实验室	
药	姜申德课题组(24楼A509实验室)	姜申德	银牌活力实验室	
信息	多媒体信息处理中心	苏育挺	银牌活力实验室	
信息	天津大学无线与水下通信实验室	金志刚	银牌活力实验室	
材料	功能陶瓷实验室	季惠明	银牌活力实验室	
建工	岩土	刘润	银牌活力实验室	
自动化	神经控制工程实验室	王江	银牌活力实验室	
环境	天津大学低温余热发电研发中心	张于峰	银牌活力实验室	
建工	河流泥沙研究实验室	白玉川	银牌活力实验室	
计算机	先进计算机体系结构和嵌入式研究所	车明	银牌活力实验室	



团队文化











轻松时刻



华东理工大学教授,副院长



杜艳妮,2016年硕士毕业

懵懂州十 军 空 何日 養 太 龙

原创投稿

《四言诗•致谢》

花堤霭霭,千里蜿蜒 北运滔滔,万载流芳 卓哉北洋,同与流芳 绮陌纵横,芳景如舜 海棠蝶舞,湖波鱼萃 穷理振工,英华卓萃 蜚声腾誉,实事求是 以作其民,幸甚至哉 大学之谓,大师之谓 先生静康,松骨兰德 结晶中心,为国创举 海盐抗素,为民除弊 桑榆未晚,为霞满天 科研之光,灿若星河



轻松时刻

征稿

2016-04-27 一笑阁



当你需要文字的慰藉,请来一笑阁坐一坐,让情绪流淌,把心情批洒

喜欢一笑阁,请推荐给你的知心好友,也可以把你喜欢的文字—罐转发至朋友圈。诗 境即心境,让大家感受到你的心情。

如果你有"自我满意"的作品,体裁不限,散文髓等等词歌赋小说戏剧亦或是绘画作品,只要是您的原创且无版权纠纷,请发送给我。目前我给不了您稿费,但我愿意以此平台向大家分享您的才华。

投稿请发: 61420977@qq.com

投稿稿件请存为word文档/并注明姓名或者笔名,附上个人简介更好(如果方便的话)。

《钗头凤·弹指间》

2016-05-19 老邵 一笑阁

赠与正在进行论文答辩即将毕业的研究生同学们

祝同学们前程似锦!

弹指间,

初见般,

转眼已到毕业关

欢筵开

莫悲哀

几载烟雨

- 杯释怀。

来,来,来!

左红颜,

右鸿雁,

三干弱水终须还。

凭瑶台,

乐悠哉。

青山虽好,

时不我待。

乖,乖,乖!

天净头撑博士学位论文答辩会 天净头撑硕士学位论文答辩会

钗头凤,词牌名,又名"折红英",原名"揽芳词",取名于北宋政和间宫中之揽芳园。南宋陆游因无名氏词 有"可怜那似纫斗凤"句。乃改现名。六十字。二十句。上下片名七仄铅。两叠铅。两部递始。声情凄骚



介绍纲要

- **水学与科研**
- 国家工业结晶中心介绍
- 自然和生活中的结晶
- 工业结晶科学与工程技术



碳的同素异形体



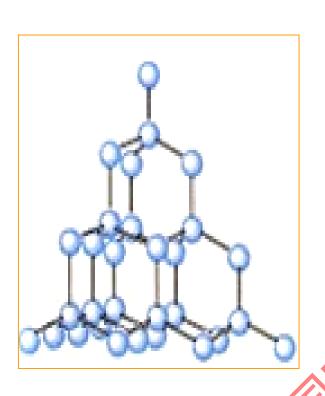


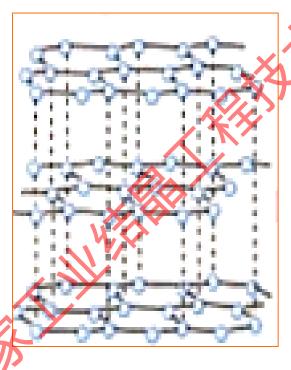
石墨

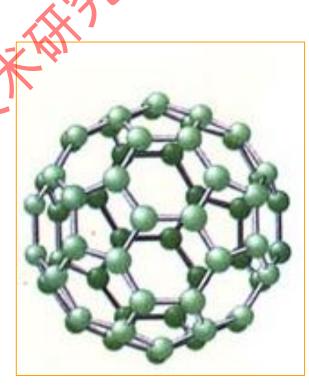
"钻石恒久远,一颗永流传",你是否相信价值连城的钻石和价格低廉的石墨是由同种元素组成的?



结构决定性质、性质决定用途、







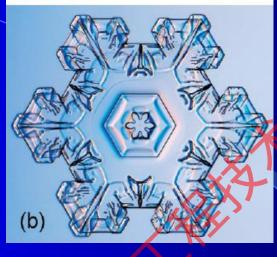
金刚石

石墨

C60





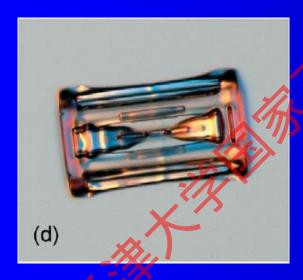




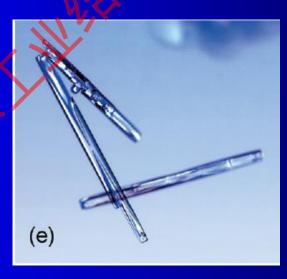
简单片状(1.4mm)

精美片状(2.1mm)

树枝状(3mm)



中空六角柱状(0.45mm)



针状(1.1mm)

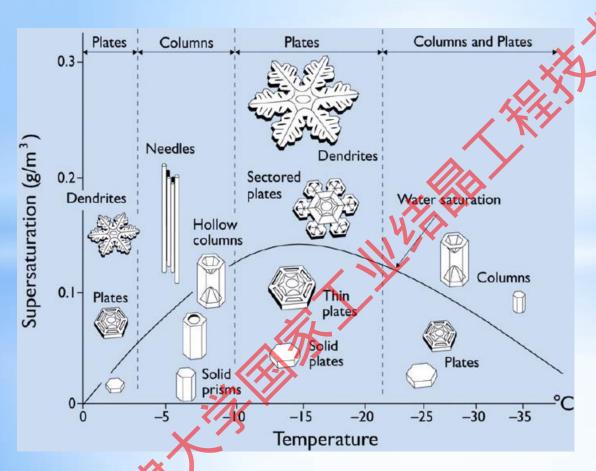


带帽柱状(0.6mm)



National Engineering Research Center of Industry Crystalization Technology

雪花的晶形



T = -2° C <u>片状生长</u> 厚片→ 薄片→ 枝状

T = -5° C <u>柱状生长</u> 厚柱 → 中空柱→针状

T = -15° C <u>片状生长</u> (过饱和度越高结构越复杂)

T < −25° C 厚片和柱状混合生长

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





食品工业中的结晶

- 食品中很多成分是部分或者全部通过结晶过程得到的,其中最重要的是糖类(蔗糖,乳糖,葡糖糖和果糖),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的重要性。
- 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)。





冰淇淋中的冰晶

- > 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。



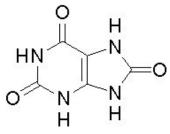






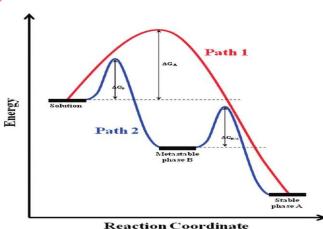
晶体工程与生命健康

高浓度尿酸盐体内结晶是痛风产生的根源





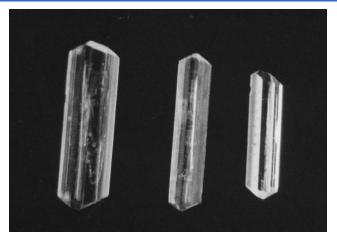




探明抑制尿酸盐结晶的机理,研发出精确调控尿酸盐结晶的方法, 将有助于痛风的治疗



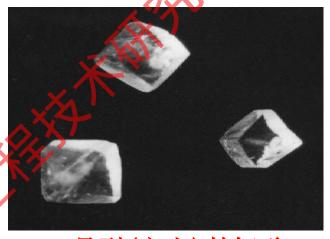
盐、氨基酸和糖的结晶



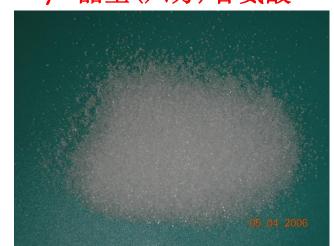
a 晶型(单斜)甘氨酸



α与γ-混晶型的甘氨酸 (易发生聚结,影响使用)



γ 晶型(六方)甘氨酸



单一晶型的甘氨酸 (呈流沙状)

高纯天然辣椒碱产业化过程集成







红辣椒

高纯辣椒碱晶体,产品纯度>=99.8%

- 1. 国外大量收购国内粗品辣椒碱,纯度 85-90%,1.25万人民币/公斤;
- 2. 国外对粗品进行精制结晶(国外专利技术)后,产品高端化 纯度 ≥99.8%,价格高达数万美元/公斤,返销国内与他国;
- 3. 用途: 医药、军工、食品添加剂、农药、特种功能涂料等——医药 占60%、食品添加剂约20%、农药15%、军事和涂料等领域 5%。



介绍纲要



求学与科研



国家工业结晶中心介绍



自然和生活中的结晶



工业结晶科学与工程技术

工业结晶

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

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

高纯度、特定晶体结构、特定形态、特定 粒度



工业结晶科学与技术是推动我国生命科学、医药、国防及能源等领域向高端化、高质化发展,满足国家重大需求,核心共性技术





工业结晶技术与装备一适应我国产业升级的需要

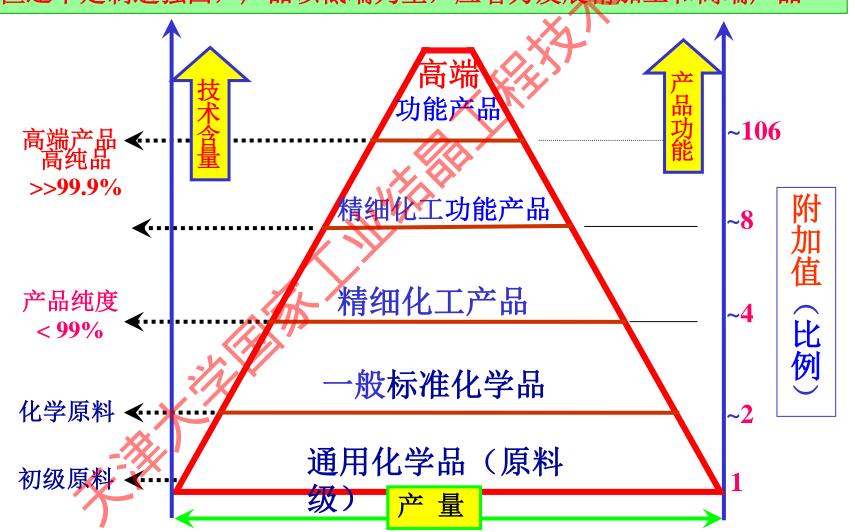
大化工行业业领域	晶体产品占所有产品的比例
精细化工产品	>70%
医药	>85%
农药	>73%
海洋化工(无机化工)产品	>86%
石油化工产品	>32%
有机原料化学品	>20%
化肥	>90%
用于新能源、材料工业、电子信息 等领域的重要原材料	>85%
功能品领域:食品添加剂等	>60% ·····

我国大化工行业的工业结晶技术与设备水平远落后于发达国家



工业结晶技术与装备一把握大化工行业发展方向

"国家中长期科学和技术发展规划纲要"指出:我国是世界制造大国,但还不是制造强国,产品以低端为主,应着力发展精加工和高端产品





場所のな量可品
 気を
 量可品
 気を
 場合
 のな
 場合
 の
 な
 最近
 の
 な
 の
 の
 な
 の
 な
 の
 な
 の
 な
 の
 の
 な
 の
 な
 の
 な
 の
 な
 の
 の
 な
 の
 な
 の
 な
 の
 な
 の
 な
 の
 の
 な
 の
 の
 な
 の
 の
 な
 の
 の

- ▶ 晶体产品质量指标体系
 - (1) 严格的化学组成与纯度
 - (2) 晶体形态学指标
 - ① 晶体结构(晶型)



② 晶体的外部形状(晶形、晶习)

晶须

晶膜



(3) 加工性能指标

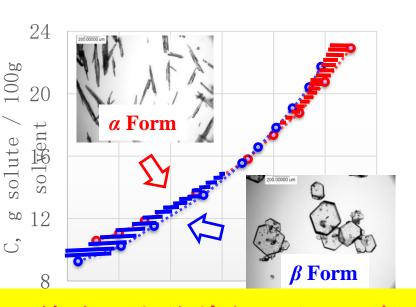
(堆密度或比容、流动性、分散性、溶解速度等)



心脑血管药物: 我国心脏病患者已达2.9亿, 必血管药物市场以 每年20%的速度增加,2018年将达450亿元。

氯沙坦钾

市场都被国外专利保护的晶型占据 我国目前难以开发新晶型的药品 无法突破国外晶型专利封锁 药品晶型可调节的介稳区狭窄



只要研发出一种药物新晶型,突破专利封锁,产值将超10亿元/年

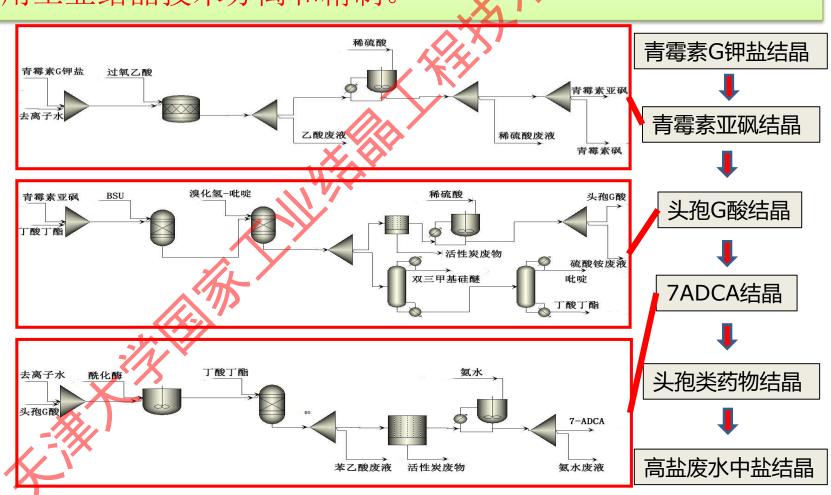
solute



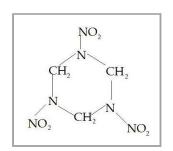
制药工业中的结晶

在制药工业中,85%以上的产品(包括中间体等)为固体,绝大部分采用工业结晶技术分离和精制。

头孢类抗生素的制备





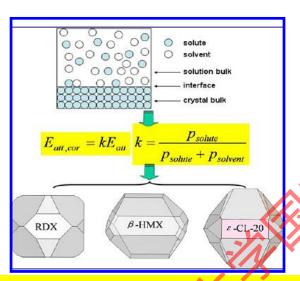


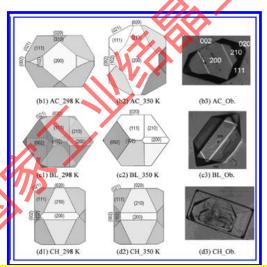
三亚甲基三硝胺 (RDX)

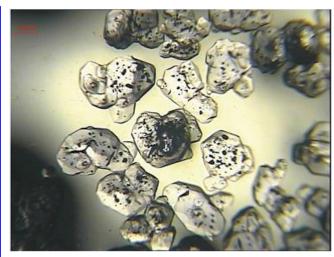
军用高能炸药,威力是TNT的1.5倍。

我国缺乏晶体结构、形貌、杂质精确控制的仪器设备等

→ 烈度、感度落后于国际先进水平







精确调控RDX结晶过程,晶体孔隙率下降0.28%,烈度可提高15%,冲击 波感度可降低15%,达到国际最先进(法国、挪威等)水平。



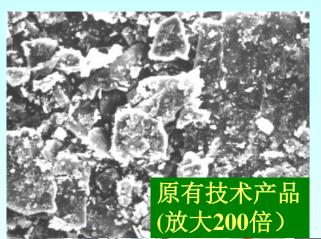
结晶: 固体物质以晶体状态从蒸汽、溶液或熔融物中析出的过程

- 口<u>产品工程:</u>工业结晶是一种特定产品精制、设计技术(调控固体产品特定晶体结构、粒度和形态,提升产品后处理、后加工性能等)
- 口<u>过程工程:</u>工业结晶是一种必要的绿色分离过程(分离同分异构体混合物、共沸物系、热敏性物系、天然提取物等)
- 口工程+实验:工业结晶是"半艺术"科学(固液热力学、固液界面行为、晶体成核与生长机理、多相流体力学、工程放大规律等)



工业结晶技术——高效、节能、降耗、减排、环境友好

"青霉素G盐新型结晶技术与设备"



晶形优化质量跃升:↑

生物效价: ↑9%

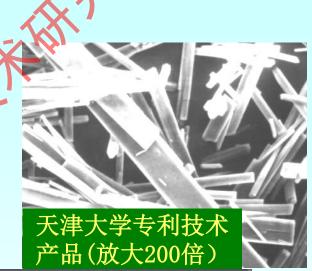
结晶收率: ↑5%

产品粒度: ↑100%

能量消耗: ↓70%

溶剂消耗: //30%

三废排放,130%





自2003年应用天津大学专利技术后,至今我国青霉素已占据国际市场份额的85%以上,近三年为国家和企业新增利税 2.48 亿元。



工业结晶技术开发与应用

1 资源和无机化工中工业结晶技术

2 石油和煤化工学工业结晶技术

3 制药和食品化工中工业结晶技术

老挝钾镁盐矿生态化开发的结晶生产试验过程的系统工程研发与示范

- →我国是一个农业大国,钾肥原料的缺乏,钾肥70%依靠进口
- →老挝境内有丰富的钾矿资源,2004年中老两国政府签署万象平原 钾镁盐矿开发协议书。
- →老挝万象钾镁盐矿位于首都40公里,采用旱采方式,必产生大量 废渣、废液,造成污染,导致万象附近区域生态环境被破坏,老挝 政府赋予中国无偿开发矿石权利前提是要保证矿石的生态化开发。



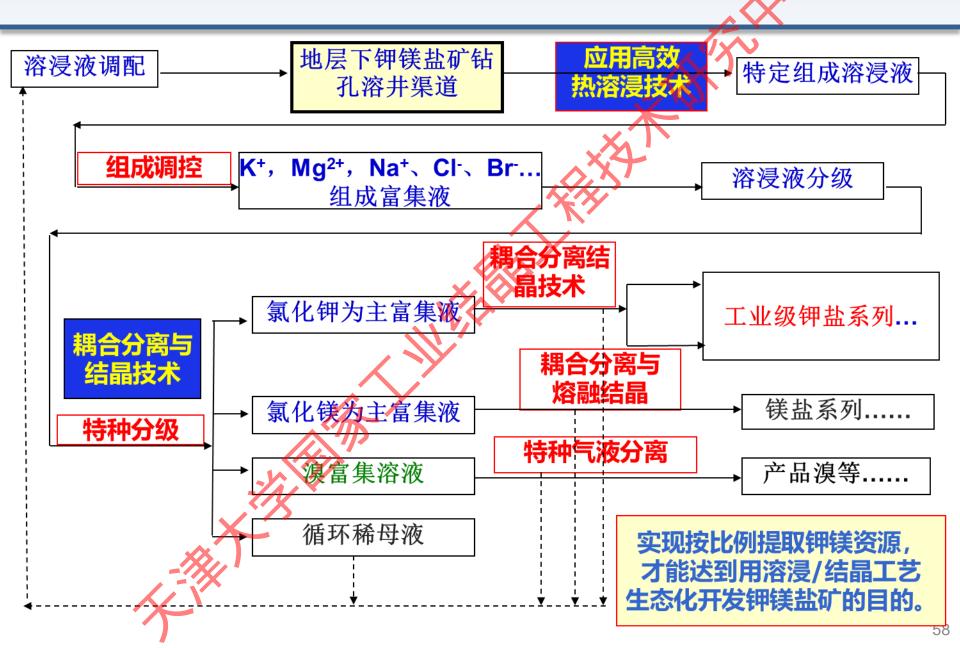


钻孔热溶法溶浸采卤井设计孔深300米,目的是建成一口采卤井,通过热溶溶浸法对钾盐矿进行长期、稳定的开采。



















实践证明介热溶浸与高效耦合结晶与绿色过程集成技术保证了老挝钾镁盐矿 的生态化开发,是一条切实可行的绿色技术路线。

渤海集团汉沽盐场针对<mark>海盐产业</mark>的产品结构调整和技术升级,与天津大学合作,成立联合研发中心和院士工作站,就制盐及盐化工、精细化工的结晶工程领域进行产学研合作,并以此为平台, 在人才培养、科技成果转化开展协同创新。











针对云南省井矿盐产品及化工新技术的开发与应用,使制盐工业生产的大型化、连续化、集约化、高负荷化和高质化发展,实现增强企业自主创新能力和核心竞争力,解决重大关键技术难题,促进相关化工科学研究、技术进步和成果转移应用的目的。







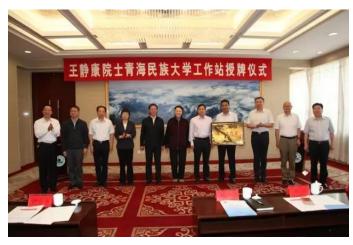


按照青海省"十三五"规划要求,依托天津大学在盐湖化工和结晶领域的优势,依托王静康院士团队学术影响力、高度前瞻的学术视野和学术思想,在青海民族大学凝聚一支高素质、高层次的科技创新团队,大大提升学校乃至全省的产学研相结合的科技研发能力和自主创新能力,为青海省经济转型升级、促进科技成果产业化,以及盐湖化工产业的科技发展提供强有力的技术支撑。









天然产物资源化工中工业结晶技术

目前,中国已成为世界上最大的辣椒生产国、消费国和出口国。 但是,我国在辣椒深加工方面与其他欧美国家相比还存在极大 差距,中国是辣椒生产国大国,却只是辣椒深加工产品的弱国, 资源流失在外国。



深加工的技术被 国际专利垄断, 必须依靠自主创 新才能填补空白

辣精深加工

高纯天然辣椒碱晶体



工业结晶技术开发与应用

1 资源和无机化工中工业结晶技术

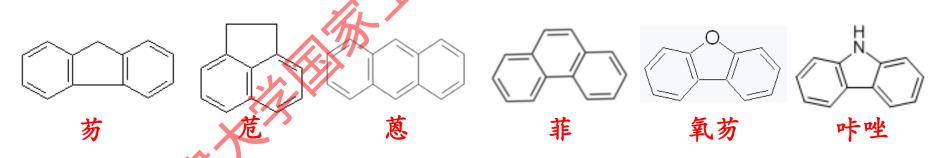
2 石油和煤化工中工业结晶技术

3 制药和食品化工中工业结晶技术

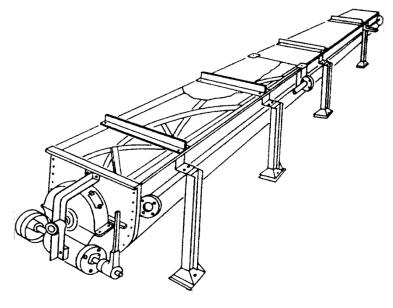
2014年我国焦碳年产量近5亿吨,副产煤焦油2000多万吨,煤焦油是具有刺激性臭味的黑色或黑褐色粘稠状液体、其中含有大量多环、稠环化合物,均是宝贵的有机化工原料及医药中间体。

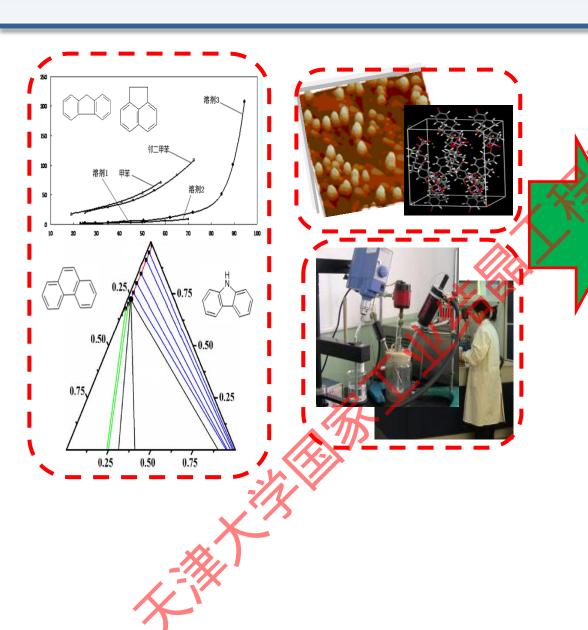






- 我国煤焦油深加工技术落后,提取率低,造成了严重的环境污染和资源浪费;
- 需提取化合物的沸点高且相近,不能通过精馏方法进行分离;
- 由于分子结构相近,固液相平衡关系复杂;
- 国内原有结晶技术和设备水平落后:
 - ◆ 产品粒度小,结晶度低
 - ◆ 结晶设备结疤严重
 - ◆ 离心干燥困难
 - ◆ 杂质含量高
 - ◆ 结晶收率低





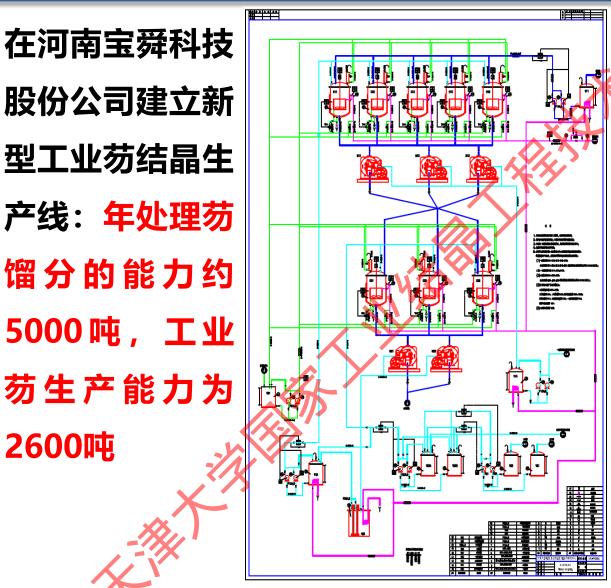
发明了2项关键技术:

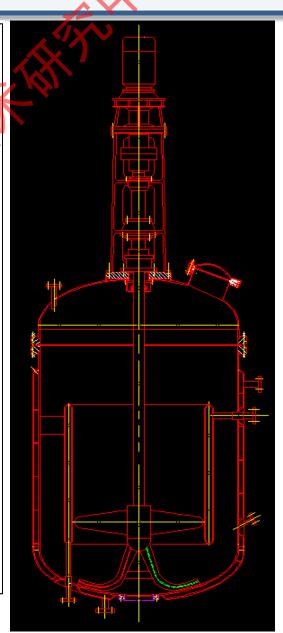
- ① 一种提纯芴的结晶方法
- ② 由一蒽油制备粗蒽的乳 液结晶方法



在河南宝舜科技 股份公司建立新 型工业芴结晶生 产线: 年处理芴 馏分的能力约 5000吨,工业

2600吨





工业芴新型结晶技术与原有结晶技术对比

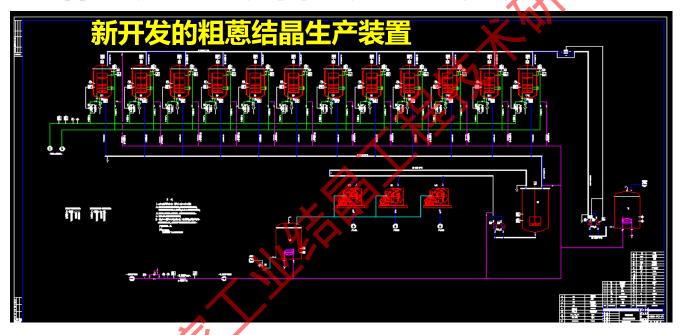
(芴馏分中芴含量70%)

比较项目	原结晶技术	新结晶技术
结晶收率	47.5%	72.5%
产品平均粒径	150微米	320微米
产品外观	灰白色粉末	白色颗粒
每吨产品溶剂消耗	50kg	5kg



平均每年新增利润1500万元。生产过程效率高,绿色环保

粗蒽新型结晶技术与设备的产业化开发



- > 2014年在新疆宝舜建立新型粗蒽结晶生产线: 年处理蒽油的能力约3.8万吨, 粗蒽生产能力为3040~3400吨;
- 2015年在河南宝舜科技股份公司建立新型粗蒽结晶生产线: 年处理蒽油的能力约9.6万吨,粗蒽生产能力约为9600吨。

新型粗蒽结晶技术与原有粗蒽结晶技术对比

	原结晶装置	新结晶装置 ∧
产品外观		
平均粒径	177微米	700微米
重量收率	8~10%	10~13%
咔唑含量	~13%	~13%
蒽含量	~40%	~43%
结晶时间	24hr	16hr
过滤速度	慢	快



平均每年新增利润 1000万元。生产过程 效率高,绿色环保

石油和煤化工中工业结晶技术

新型精蒽、咔唑生产工艺与原有生产工艺对比

	原生产工艺	新生产工艺					
蒽收率	① 粗蒽结晶过程蒽收率: 61%	① 蔥馏分精馏收率: 90%					
	② 两次精蒽结晶过程收率: 46%	② 两次精蒽结晶过程收率: 55%					
	③ 从蒽油到精蒽总收率: 28%	③ 从蒽油到精蒽总收率: 49.5%					
.	① 粗蒽结晶过程咔唑收率: 38%	① 咔唑馏分精馏收率: 90%					
咔唑收率	② 咔唑馏分精馏过程收率: 90%	② 咔唑两次结晶收率: 50%					
	③ 咔唑两次结晶收率: 80%	③ 从蒽油到精蒽总收率: 45%					
	① 从蒽油到咔唑总收率: 27%						

石油和煤化工中工业结晶技术

山东京博控股股份有限公司将不断加深与天津大学合作的深度和广度,把最前沿、最高端的科技成果引进到企业,加快双方多层次、多领域的战略合作,推动企业不断实现创新发展。









工业结晶技术开发与应用

1 资源和无机化工中工业结晶技术

2 石油和煤化工学工业结晶技术

3 制药和食品化工中工业结晶技术

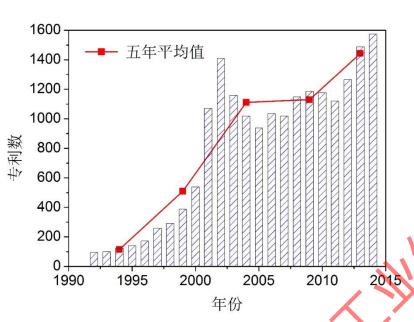
制药和食品化工中工业结晶技术

我国是全球原料药生产和医药消费第一大国, 医药是关系人民健康和国计民生的重要战略新兴产业

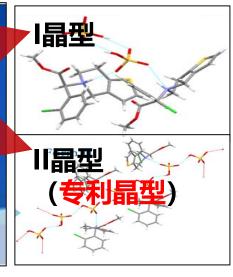


面对全球高端医药市场,我国制药工业仍存在"不能制造、制造不了、制得不行"等关键共性难题。

"不能制造"



硫酸氢氯吡格雷片 Clopidogrel Hydrogen Sulphate Tablets 血小板聚集抑制剂 7片海溪水片



世界药物晶型专利年申请量

2011年全球销售额 **102亿美元** 2015年国内销售额 70亿元

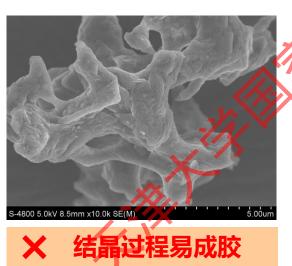
药物晶型垄断成为国际制药巨头新的关键技术壁垒

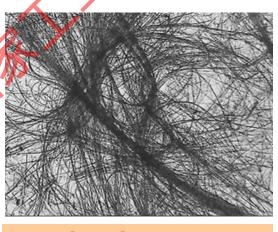
"制造不了"

固体药晶型转变导致的药品召回大事件



1998年利托那韦 (美国雅培) 晶型变化,影响稳定性和疗效,退市损失2亿多美元





X 结晶过程无法放大



X晶体形态差无法成药

"制得不行"

2015年07月22日,CFDA发布"关于开展药物临床试验数据自查核查工作的X营(2015年第117号)

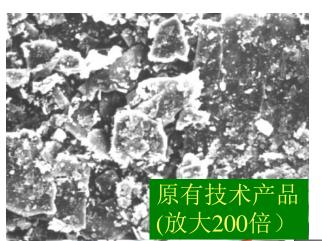
"7.22惨案"至今

1622个 待自查药品 1193个 主动撤回 **18**个 真实通过核查

未通过率 75.40% 通过率 1.11%

仿制药一致性评价已经上升为国家战略

青霉素G盐新型结晶技术与设备开发与产业化



晶形优化质量跃升:↑

生物效价: ↑9%

结晶收率: ↑5%

产品粒度: ↑100%

能量消耗: ↓70%

溶剂消耗: 130%

三废排放。 30%





自1995年天津大学专利技术开发至今,我国青霉素生产几乎全部应用本技

术。

心脑血管疾病是全球头号杀手

- ◆ 世界卫生组织统计,全球2012年死于心脑血管疾病的有1750万人
- ◆ 每年死亡人数以5%以上的增速增长,2020年预计达到2500万人
- ◆ 我国平均每13秒有1人死于心脑血管疾病,每年死亡病患超过300万人
- ◆ 幸存者75%致残,40%重残



硫酸氢氯吡格雷

- 在口服抗血栓药物中全球市场份额最大,是治疗血栓的首选药物
- 受限于原研药知识产权封锁和技术壁垒,2004年前中国几乎全部依靠进口



US4847265
US4847265
US6504030
US6504030
US6429210

2011年全球销售额 102亿美元

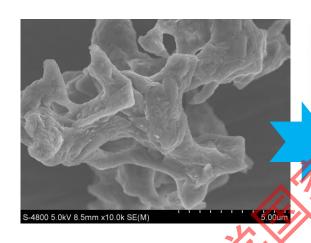
2015年国内销售额70亿元

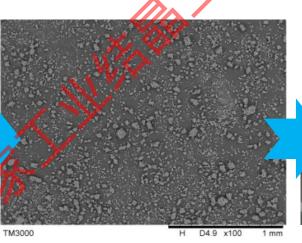
● 美国赛诺菲公司● Ⅱ晶型专利群壁垒

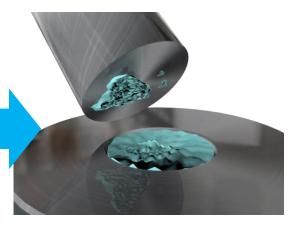
一次进口药价格高昂,给家庭和社会造成沉重负担 亟需研发自主知识产权的硫酸氢氯吡格雷绿色关键技术并实现产业化

结晶过程难控制,晶体形态差

- □ Ⅰ晶型硫酸氢氢氯吡格雷的结晶过程控制是国际难题
- 口 本项目前尚没有能实现粉末直压制剂的 晶型硫酸氢氯吡格雷产品



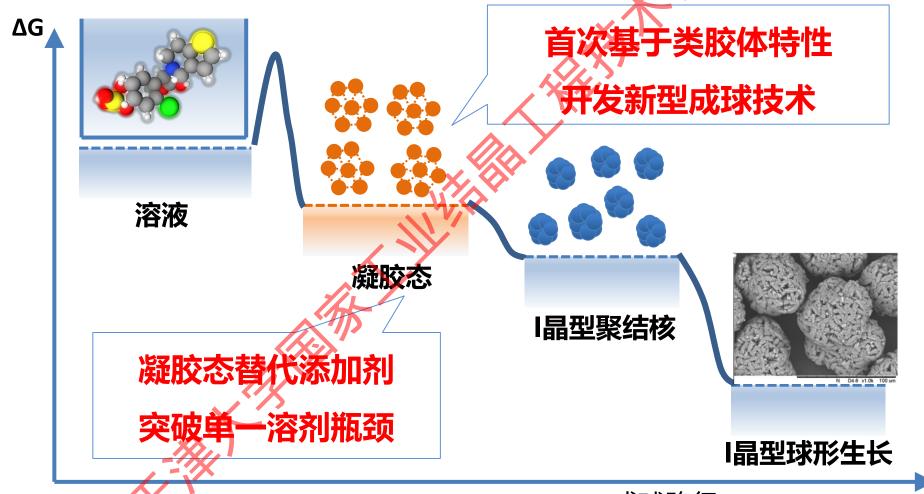




★ 结晶过程易成胶 无晶体产品

★流动性差 堆密度低 后处理困难

突破单一溶剂中I晶型硫酸氢氯吡格雷无冷成球的瓶颈



I晶型氯吡格雷球形结晶技术优势

≢110% 流动性提高 **180%** 堆密度提高

√成功抑制转晶 √100%纯I晶型

传统造粒制剂过程

研磨

混合

直接压片

包衣

√物耗能耗低 √流程短 设备精简

提高粉体性能实现粉末直压制剂工艺,简单可靠

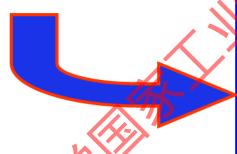
√满足欧美主流规范市场要求,直压制剂成功打入欧盟12国

头孢唑啉钠晶型开发与产业化、



问题:

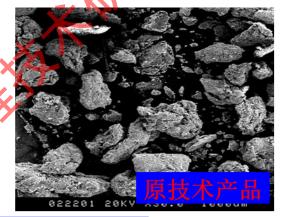
- ✓ 产品为无定形;
- ✓ 杂质含量较高;
- ✓ 澄清度不合格;
- ✓ 稳定性差;
- ✓ 堆密度小、流动性差。





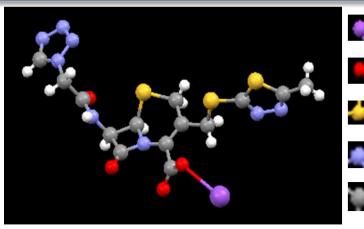
- ✓ 毒副作用较大
- ✓ 注射时溶解速度慢
- ✓ 影响制剂过程
- ✓ 容易变色(变质)
- ✓ 保存期短

国内制药企业迫切需要开发一种更稳定、更安全、副作用小的头孢唑林钠新晶型产品及其结晶技术。



氢键网络

头孢唑啉钠晶型开发与产业化、



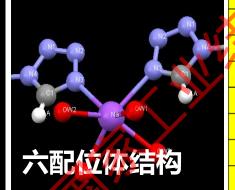










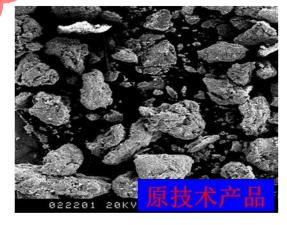


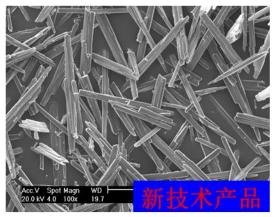
条件	溶剂B	溶剂A	正丙醇	文献*	文献**
温度/K	296	296	296	-	123
设备	Rigaku Rapid-II 面探测仪	Rigaku Rapid-II 面探測仪	Rigaku Rapid-II 面探测仪	MAC DIP-2030K 面探测仪	Siemens P4,smart 1000CCD
波长/Å	0.71073	0.71073	0.71073	0.71073	0.71073
晶系	正交	正交	正交	单斜	正交
空间群	C222 ₁	C222 ₁	C222 ₁	P2 ₁	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
a/ Å	4.7738	4.8220	4.8130	4.853	4.8189
b/Å	36.2198	36.165	36.158	28.233	28.182
c/Å	27.9850	28.038	27.913	18.298	36.126
a /°	90	90	90	90	90
β/°	90	90	90	97.632	90
γ/°	90	90	90	90	90
Z	8	8	8	4	8
$R_{I>2\sigma I}$	0.0562	0.0628	0.0707	0.087	0.0814
R _{all}	0.0753	0.729	0.1005	0.091	0.1344

水分子与头孢唑林钠分子结合后形成稳定的螯合结构,分子中有四个水分子和两个氮原子与钠形成六配位的稳定结构,同时水分子之间也形成稳定的分子间氢键,从而使得头孢唑林钠的五个结晶水的结构最稳定。

头孢唑啉钠晶型开发与产业化、

- > 实现了该药物结晶关键技术的突破,发明了一种五水头 孢唑林钠新晶型,彻底解决了国内该产品的质量问题:
 - ✓ 产品结晶度高;
 - ✓ 产品粒度分布均匀,晶体表面光流 流动性好, 堆密度大;
 - ✓ 产品中杂质含量、溶解速度、澄清度 等指标达到日本同类产品标准;
 - ✓ 结晶收率提高 5 %;
 - ✓ 稳定性高, 经国家药品监督管理局鉴 定,新产品有效期为24个月(比原来 临床上使用的产品延长6个月)。

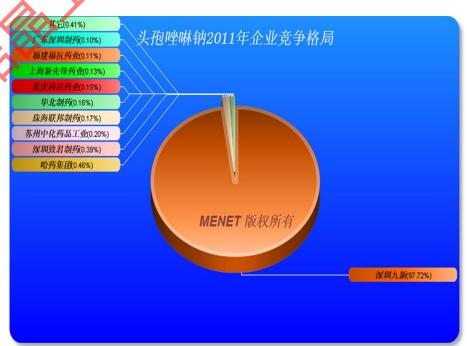




头孢唑啉钠晶型开发与产业化、

结晶中心联合深圳九新药业,成功实现五水头孢唑林钠晶型产业化,九新新晶型药品市场抽检合格率达到100%,而其他企业同类产品市场合格率仅为74.4%,显著提高了药品疗效,保障了人民群众的用药安全,市场占有率从不足8%跃居97.5%以上,技术进步带来了显著的经济社会效益。



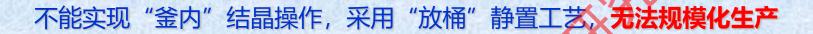


市场占有率不足8%

市场占有率97.72%



缬沙坦晶形调控关键技术及产业化、

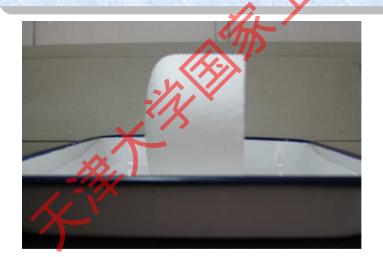


冷冻析晶周期长 (30-40h) , 能耗高; 精制收率低于80%

固液分离周期长;效果差,酯含量高于50%

烘干周期长 (48h以上) , 步骤复杂 (逐步升温, 回烘)

烘干过程VOC排放量大,不能回收,污染环境



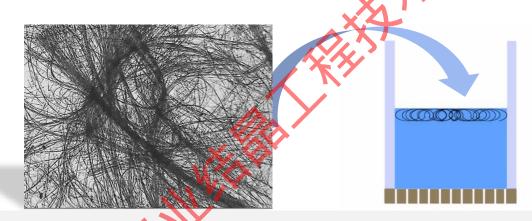




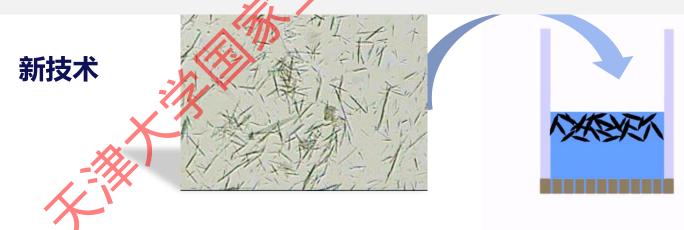
缬沙坦晶形调控关键技术及产业化

针对缬沙坦传统结晶工艺中存在的晶形问题,开发了冷却结晶集成萃取转相精制技术,改善晶体形态,大幅度提高产品质量。





结晶、过滤、干燥总周期缩短75.5%,收率提高10%





缬沙坦晶形调控关键技术及产业化、

在浙江华海制药成功实现产业化, 经济社会效益显著,



年产400吨 缬沙坦生产线





应用和效益证明







2015年国家科技进步二等奖



全球占有率第一

随着水资源管理调例"三条红线"、"四项基本制度"以及"水十条"的颁布施行,国内加强了对废水处理和水资源利用的监督和问责机制。

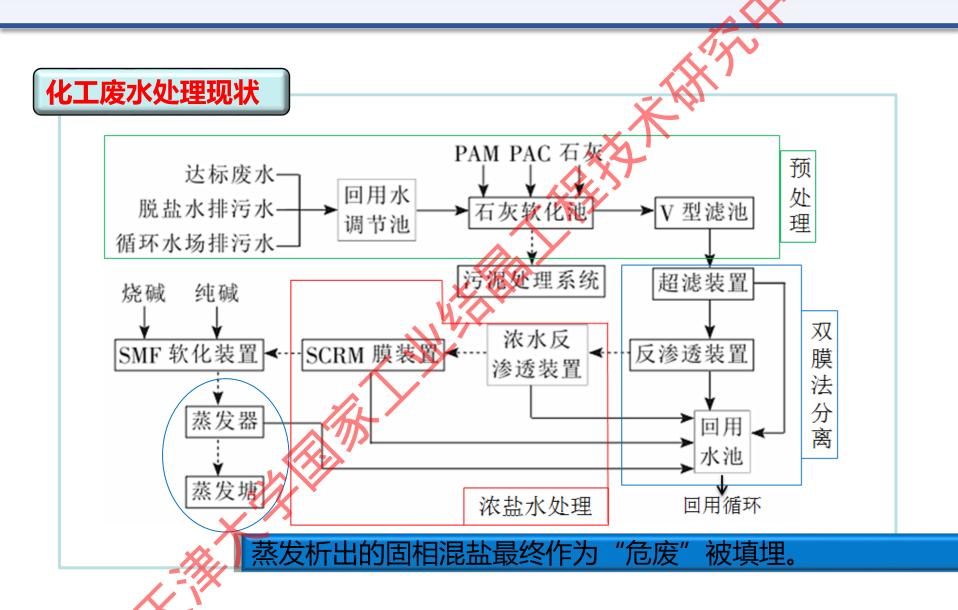
工业废 水处理

废水"零排放"

化工废水 "零排放"

"零排放"的优点:

- 1、降低污染物排放量减轻环境压力
- 2、实现废水资源化
- 3、提高资源利用率
- 4、提取副产品降低生产成本



化工废水"零排放"工艺思路:

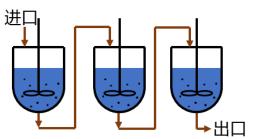
研究高浓盐废水分质分盐规律——根据废水含盐组成,利用**相关水盐**相图数据及规律,指导浓盐废水分离盐工艺。实现单盐的分步分离。

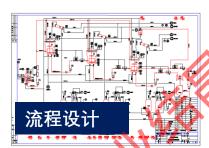


固相混合盐的填埋的缺点

- 1. 固相盐直接填埋降低生产资源利用率;
- 2. 增加了废水处理的经济负担;
- 3. 为地下生态环境也埋下了隐患;
- 4. 废水处理并未实现真正意义上的"零排放"

结晶器的开发成果应用到了磷酸钠连续结晶工艺中,成功地实现了医药生产中,高 盐废水的资源化利用,建成了年产5万吨的工业结晶生产线

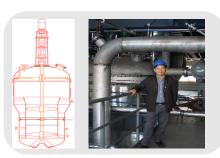






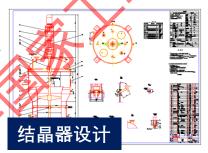


新型连续结晶设备

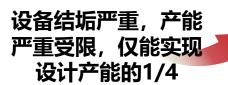


$$\frac{\partial \mathbf{n}}{\partial \mathbf{t}} + \frac{\partial (Gn)}{\partial L} + n \frac{d(\log V)}{dt} = B - D - \sum_{k} \frac{Q_k n_k}{V}$$

$$V \frac{ds}{dt} = Q_i C_i - Q_0 C - \rho k_a V \int_0^\infty \left(\frac{G}{2}\right) n L^2 d\mathbf{L}$$



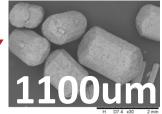
5000吨





设备一次开车成 稳定运行数 满负荷运行



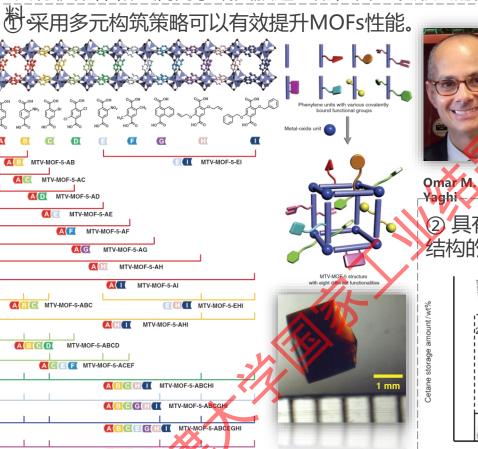


流程模拟模型

研究背景 金属有机框架 (MOFs)

-由有机配体和金属离子或团簇通过配位自组装形成的晶态框架网络材

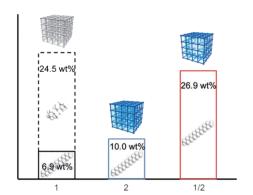
Science 2010, 327, 846-850.

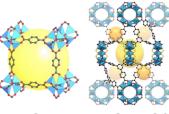




Susumu Kitagawa

② 具有异质分层结构或核壳 结构的MOFs 器件。

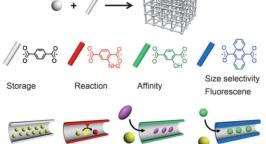




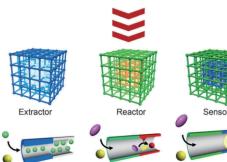
MOF-1

MOF-5 MOF

ACS Cent. Sci. 2018, 4, 1457-1464.



Sequential functionalization



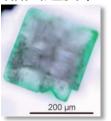
Angew. Chem. Int. Ed. 2011, 50, 8057-8061

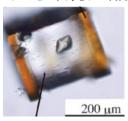
研究背景 核壳结构MOFs

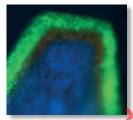
-主要通过一种MOFs在另一种MOFs的晶种上外延生长得到。

晶体的各向异性:

① 晶面选择性生长导致特定晶面上壳层无法完全覆盖核层;



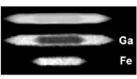


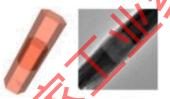


(1) Angew. Chem. Int. Ed. **2009**, 48, 1766-(770. (2) Chem. Commun. **2009**, 5097-5099. (3) Crysteng Comm. **2014**, 16, 6914-6918.

②不同晶面的生长速率不同导致壳层厚度在不同方向上存在极大差异。



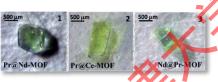


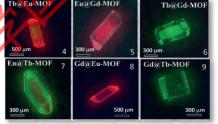


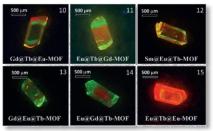
- (1) ACS Nano **2013**, 7, 491-499.
- (2) J. Am. Chem. Soc. **2016**, 138, 14434-14440.

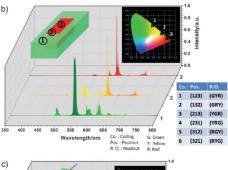
使得核壳结构MOFs在不同方向上的性质无法保持一致,极大地限制了复合

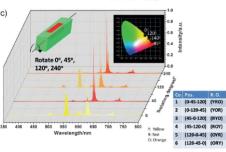
材料的进一步应用。

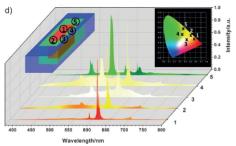




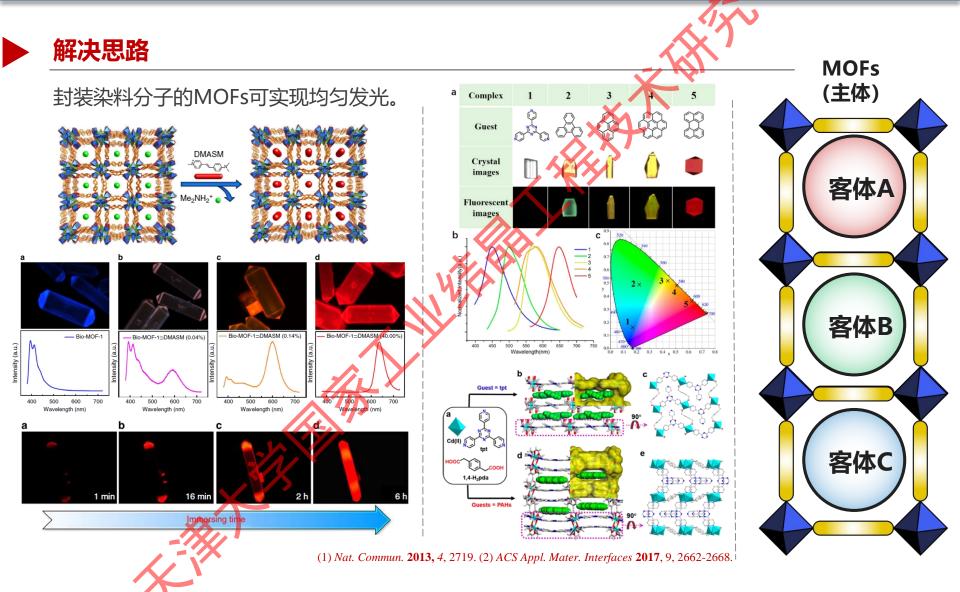








Angew. Chem. Int. Ed. 2017, 56, 14582-14586.



核壳结构环糊精金属有机框架——晶态可调/白色荧光



小结:

- 构建分层封装不同客体分子的核壳结构MOFs。
- CD-MOF中首次定义空腔结构和笼结构对荧光的协同增强作用。
- 我们的研究中,只有满足合适的染料封装次序(通常而言,有大发射波长的染料要封装在内部作为核心)时,核壳结构通过光谱叠加进一步实现多色发光。
- 极均匀发光:①核壳结构和光谱叠加效应在一张显微 镜照片体现。②晶体产品发光一致性在光谱、显微镜 照片、宏观尺度可视化记录三个层次得到直观体现。

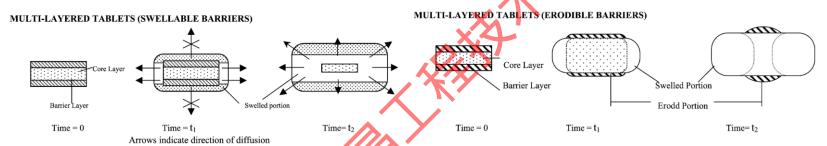
其他发现:

- ① 染料吸收光谱和发光光谱在CD-MOFs中存在变化。
- ② Förster共振能量转移效率在CD-MOF中显著降低。

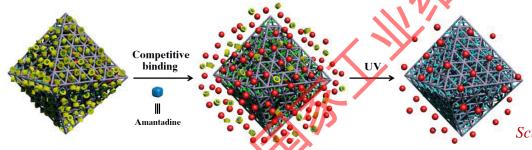
Chem. Mater. 2019, 31, 1289-1295.

核壳结构环糊精金属有机框架——多组分编程释放

前人研究:



- ① 聚合物体系多层片剂实现分层释放。
- J. Control. Release 2004, 97, 393-405.



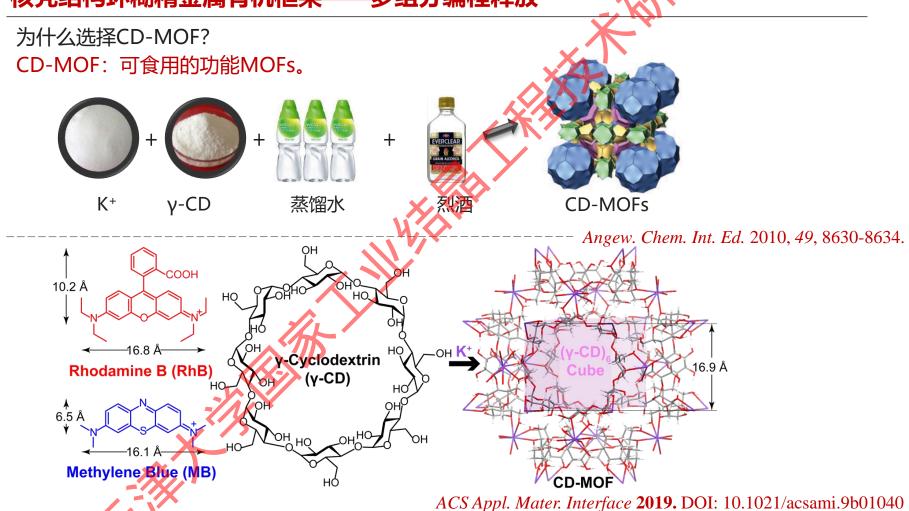
② mors实现紫外响应的指令释放。

Sci. Adv. 2016, 2, e1600480.

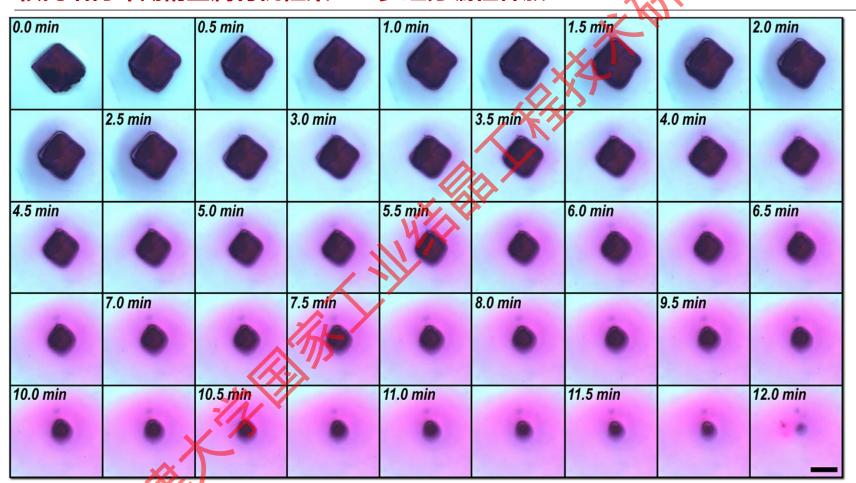
不同核壳结构的CD-MOFs可以实现单组分的延迟释放和双峰释放以及双组份的顺序释放,为复杂的药物编程释放体系提供有效途径。

ACS Appl. Mater. Interface 2019. DOI: 10.1021/acsami.9b01040

核壳结构环糊精金属有机框架——多组分编程释放



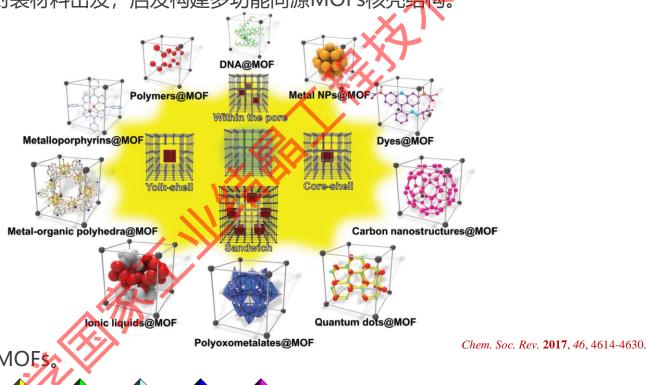
核壳结构环糊精金属有机框架——多组分编程释放



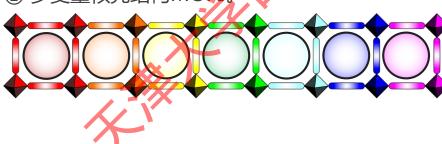
ACS Appl. Mater. Interface 2019. DOI: 10.1021/acsami.9b01040

研究展望

① 由已有的MOFs封装材料出发,启发构建多功能同源MOFs核壳结构。



②多变量核壳结构MOFs。

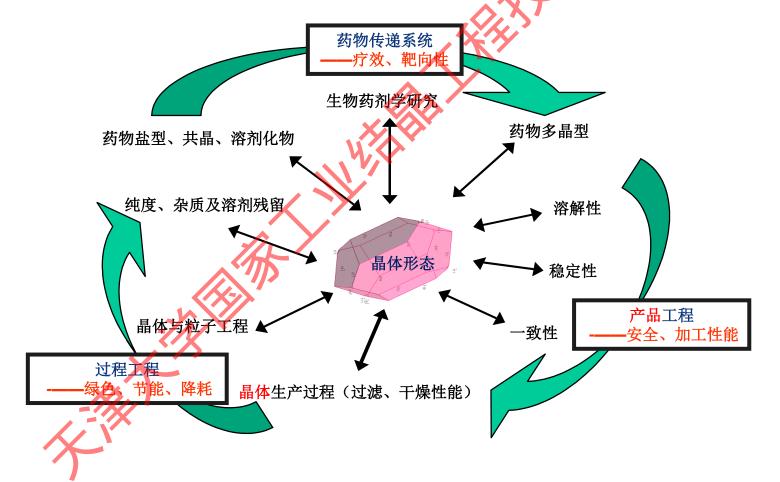




拟开展:功能导向的晶体与粒子工程科学

研究内容: 1. 工业结晶科学与技术(构)

2. 药物靶向传递系统(效)

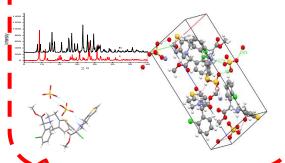




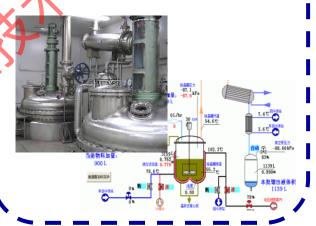
工业结晶科学与技术(研究思路)

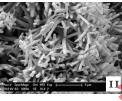
功能导向

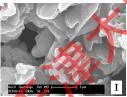
分子设计与晶体组装



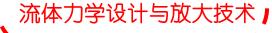












粒子形态调控与过程强化



1、分子设计与晶体组装

国家中长期科技发展规划纲要提出的科学前沿问题: "新的特定结构功能分子的设计、可控合成、制备和转化,不同时空尺度物质形成与转化过程以及性能与结构的关系和转化规律等"。

分子设计与晶体组装

共性科学问题

粒子产品构效关系

功能固体形态形成与转化机理

球形结晶机理

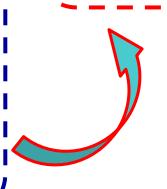
微粉与纳米粒子团聚

晶体形成过程的油析、成胶

晶体的生长习性

晶体成核、生长与集聚

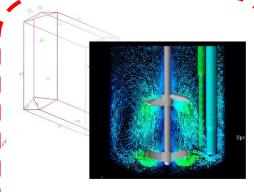
量子力学、分子动力学模拟,基于能量分析研究分子间、晶体间以及粒子间的集聚,探讨溶剂、添加剂以及外场作用下影响机理。





2、工业结晶过程

国家发展战略: "把节能降耗作为转变工业发展方式、推动工业转型升级的重要抓手,以科技创新为支撑,加快构建资源节约型、环境友好型工业体系,提高工业绿色发展水平"。



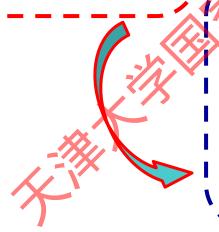
连续过程研究与设计

共性科学问题

过程的稳态与动态行为 流体力学对过程动力学影响 晶体成核与生长动力学 晶体聚结与破裂动力学 粒数衡算方程模型 结晶过程在线分析技术

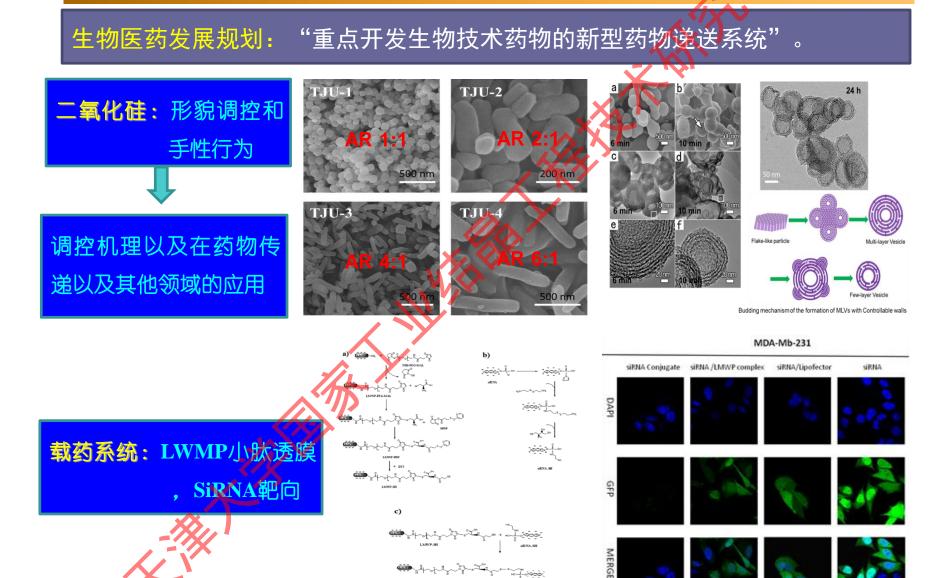
过程放大、粒数衡算

计算流体力学模拟,并通过实验验证设计放大,研究在 线过程分析技术建立动力学 方程和粒数衡算模型开发连 续过程的工程科学。





3、药物传递系统的纳米粒子设计





结晶创造美好生活!

欢迎同学们报考天津大学化工学院结晶科学与工程研究团队!

天大结晶中心网址: www.vercict.com

龚俊波课题组网址文://www.iecp-group.com/

龚俊波(微信),13702011123