



制药清洁生产中的结晶技术

—— 龚俊波 ——



国家工业结晶工程技术研究中心

National Engineering Research Center of Industry Crystallization Technology

目 录

1.

工业结晶与清洁生产

2.

现代制药结晶技术发展趋势

3.

国家工业结晶工程技术研究中心简介

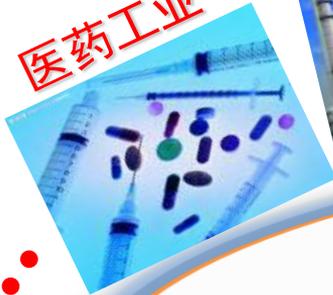
工业结晶概述

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

- 工业结晶是一种绿色分离过程：同分异构体混合物、共沸物系、热敏性物系、天然提取物等； **→ 节能、降耗、减排，绿色过程**
- 工业结晶是一种产品精制技术：赋予固体产品高纯度以及特定晶体结构、粒度和形态等； **→ 灵巧产品设计，后处理、后加工性能**
- 工业结晶是半艺术的工程科学：固液热力学、成核与生长动力学、溶液流体力学、多尺度复杂系统等等； **→ 实验+经验+机理模型+过程分析与反馈控制**

工业结晶应用

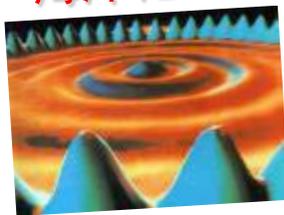
医药工业



材料工业



海洋化工



能源化工



精细化工

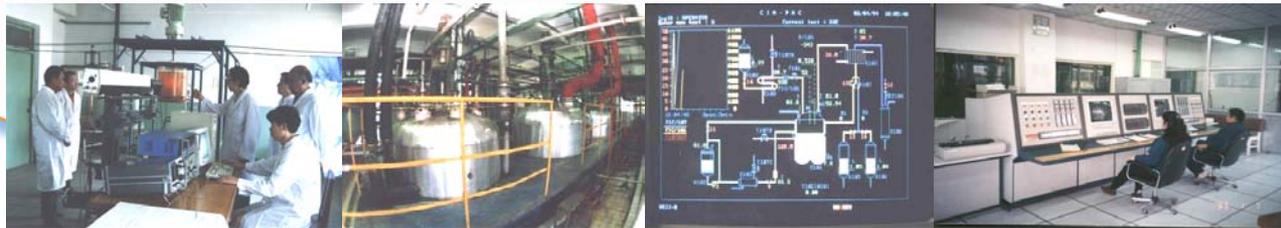


食品工业



精制结晶技术

是推动我国产业向高质化、高端化发展的核心共性技术

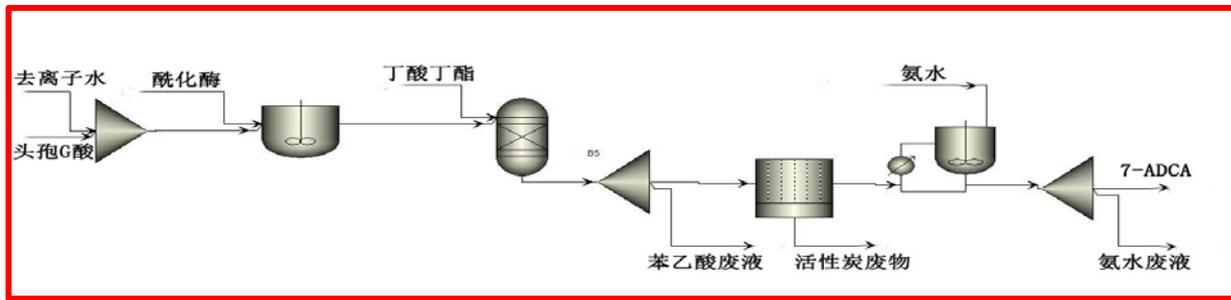
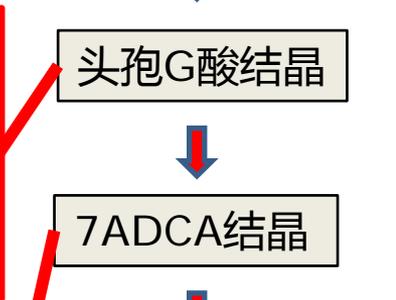
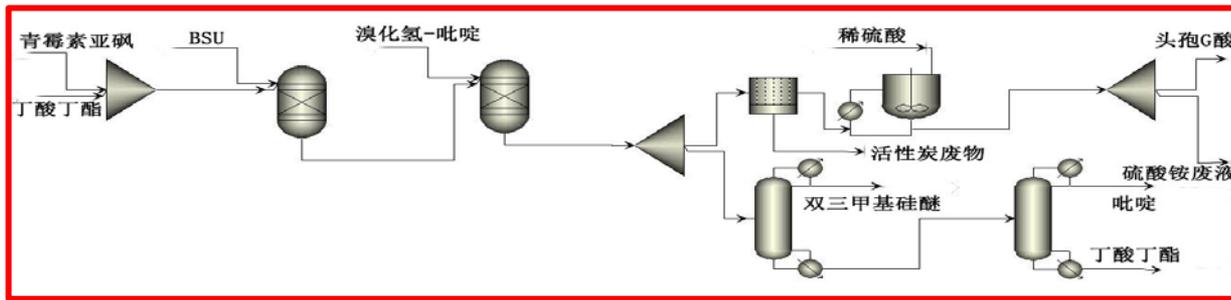
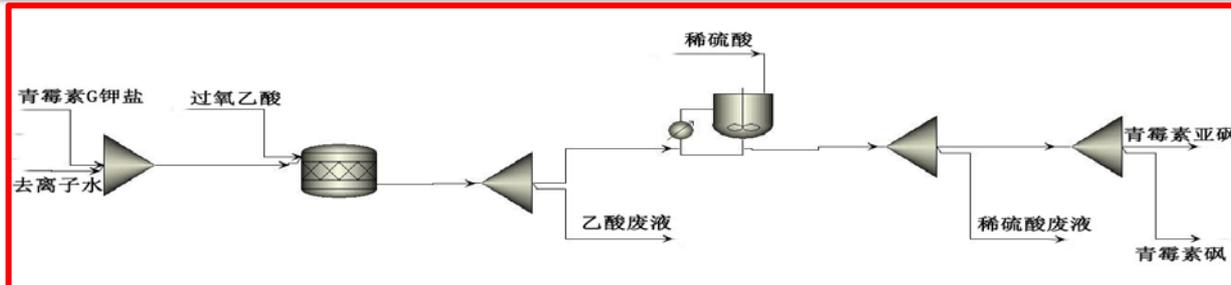


晶体产品占有所有医药产品的比例 > 85%

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。

头孢类抗生素中间体7-ADCA的制备



“清洁生产” 概念演化

第 1 层次

- 污染治理，达标排放

第 2 层次

- 循环利用，微排放、零排放

第 3 层次

- 源头治理，清洁工艺代替污染工艺

第 4 层次

- 生态化工，化学品从诞生到消亡的全过程与自然生态循环相协调

第 5 层次

- 生态工业园区建立，从非单一化学品生产着眼，地区内多种化学品生产过程之间耦合与自然生态的协调，此厂废物=彼厂原料

“清洁生产” 概念演化

第 1 层次

- 污染治理，达标排放

第 2 层次

- 循环利用，微排放、零排放

第 3 层次

- 源头治理，清洁工艺代替污染工艺

第 4 层次

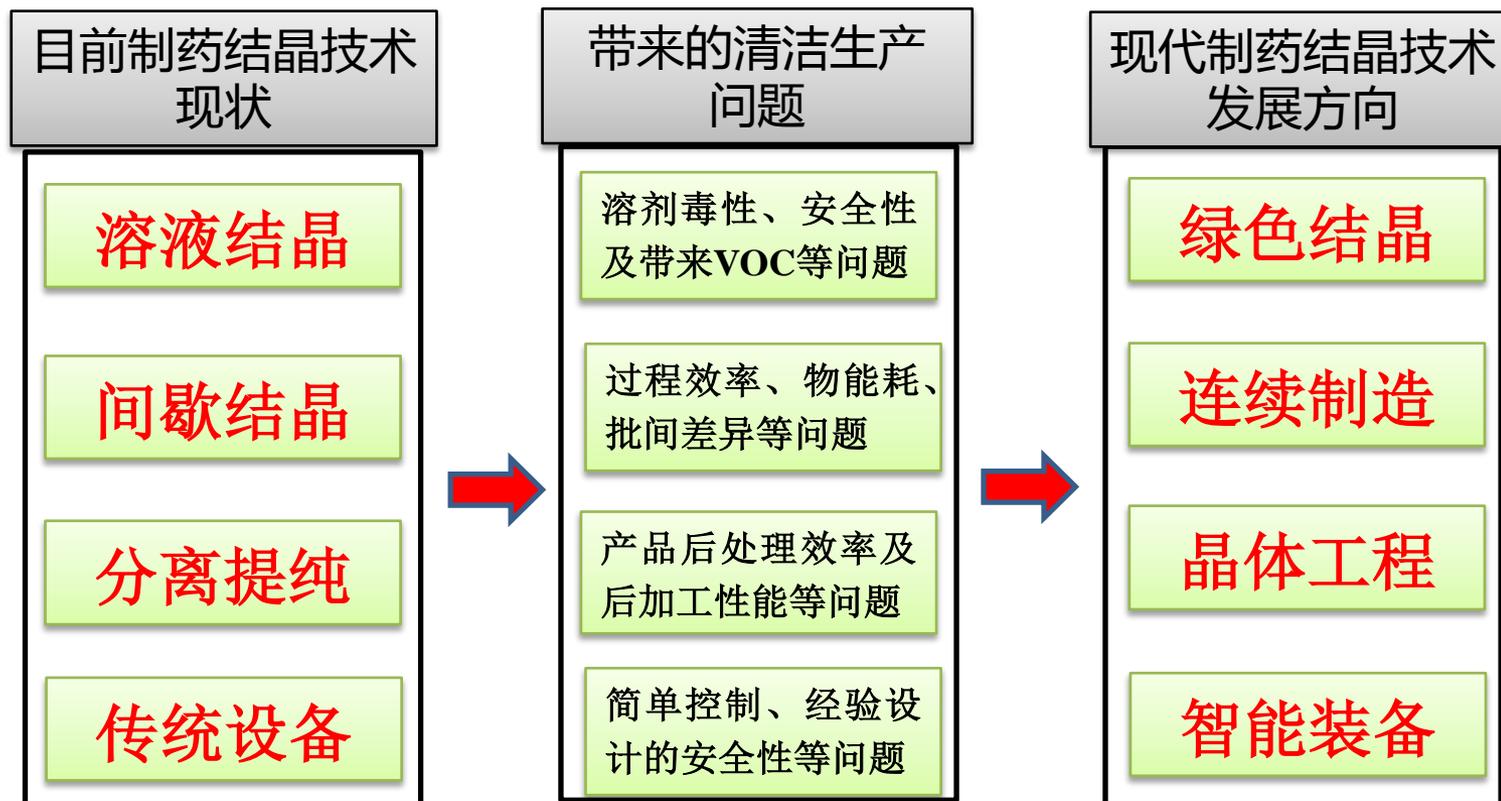
- 生态化工，化学品从诞生到消亡的全过程与自然生态循环相协调

第 5 层次

- 生态工业园区建立，从非单一化学品生产着眼，地区内多种化学品生产过程之间耦合与自然生态的协调，此厂废物=彼厂原料

现代制药结晶技术发展

遵循绿色化学化工原则，传统制药结晶技术必须向绿色高效集成化发展；现代制药结晶技术从传统单一型向耦合集成型发展。



目 录

1. 工业结晶与清洁生产
2. 现代制药结晶技术发展趋势
3. 国家工业结晶工程技术研究中心简介

现代制药结晶

1. 绿色结晶
2. 晶体工程
3. 连续制造
4. 智能装备
5. 研发前沿

绿色高效的结晶工艺

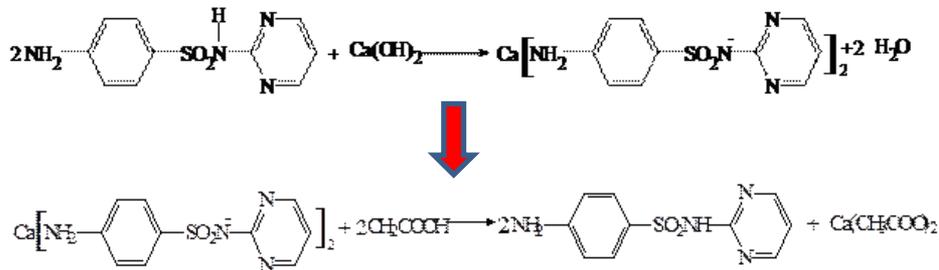
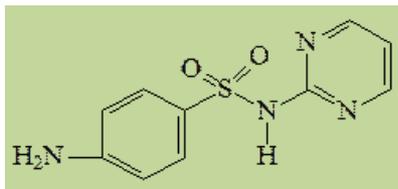
绿色结晶

- **减量化**：减少溶液结晶中有机溶剂和水等消耗，提高结晶单程收率，降低三废（固、液、汽）排放量
- **再利用**：采取结晶母液循环套用和副产品回收利用
- **再资源化**：利用蒸发结晶处理含盐废水，提取精制工业盐
- **进化替代**：权衡考虑结晶热力学和结晶动力学筛选绿色高效溶剂，尽量选择单一溶剂，兼顾安全性与经济性

抗生素结晶

磺胺嘧啶结晶

- 在乙醇或丙酮中微溶,在水中几乎不溶,在稀酸、碱液溶液中易溶
- 溶解和中和结晶温度过高,且结晶体系大,加热过程耗能
- 溶解中和用水量太大,环保压力大
- 是否可以改成其他的酸来替代冰醋酸中和?

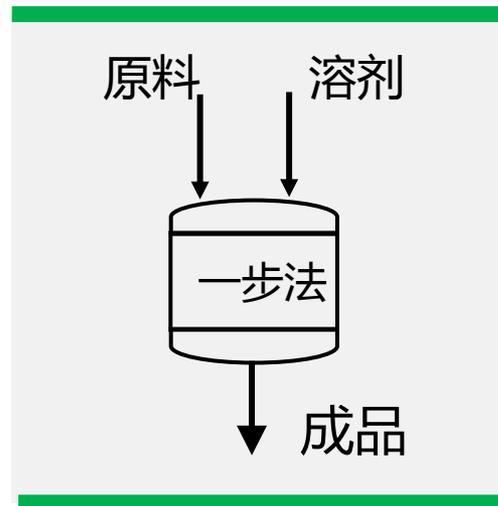
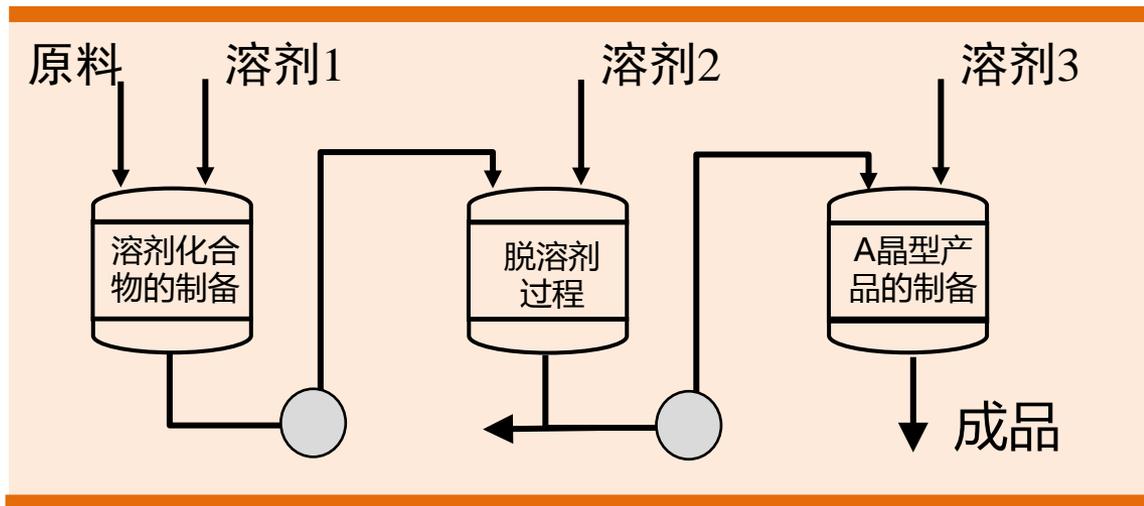


过程	物料名称	投料比(Kg/Kg)
溶解脱色	磺胺嘧啶粗品	1.00
	纯化水(一次脱色)	5.76
	纯化水(二次脱色)	12.74
	粉状活性炭(一次脱色)	0.03
	粉状活性炭(二次脱色)	0.03
中和结晶	工业冰乙酸	0.30
	纯化水(配制用)	1.04

绿色高效的结晶工艺

A晶型盐酸帕罗西汀

- 可用于治疗抑郁症，为抗抑郁新药



国外专利技术
使用3种有毒溶剂

环境友好
绿色高效

天津大学发明专利技术
仅使用1种绿色溶剂

现代制药结晶

1. 绿色结晶
2. 晶体工程
3. 连续制造
4. 智能装备
5. 研发前沿

药 物 晶 体 设 计

晶形与粒度分布

颗粒尺度与形状



原药生产过程 原料药及其中间体

晶型
纯度
溶剂化物
稳定性
后处理性能

过滤性能

干燥性能

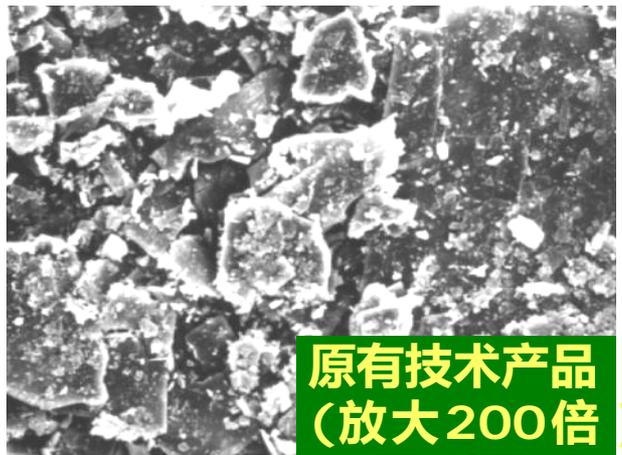
粉末性质

成药生产过程

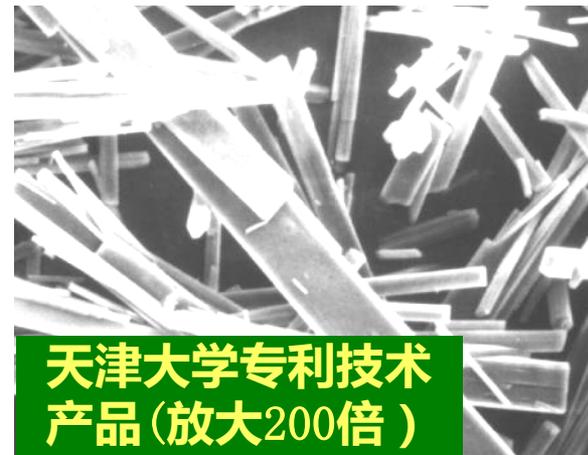
晶型
稳定性

粉末性质（可压性、堆密度、流动性等）
工艺放大
剂型改进与开发(如可能的直接压片工艺)

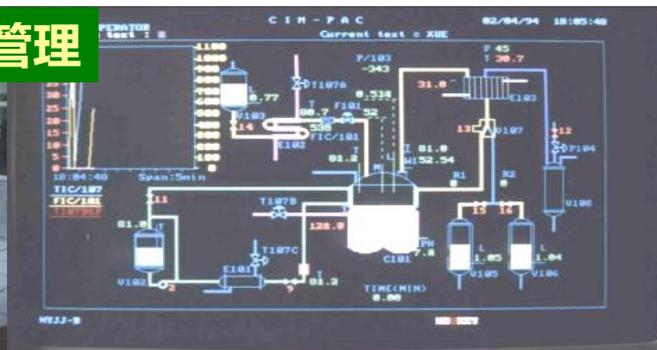
青霉素G盐新型结晶技术与设备开发



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: ↓ 30%



实现信息化操作及管理

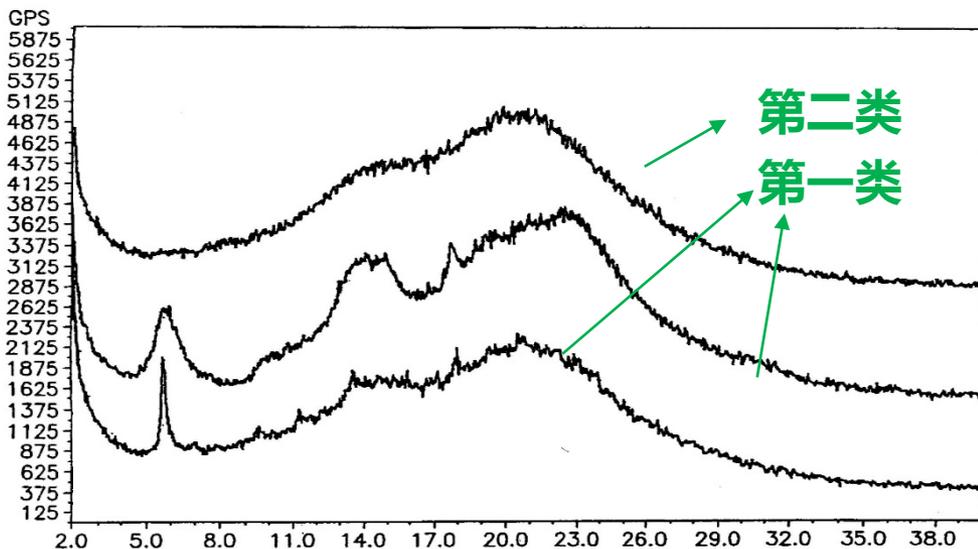


目前，我国青霉素结晶技术与设备已基本采用天津大学专利技术，青霉素晶体产品占据国际市场份额的85%以上。

缬沙坦晶体优化

缬沙坦

- 用于治疗轻、中度原发性高血压
- 非肽类、口服有效的血管紧张素II (AT) 受体拮抗剂
- 无定形态相比晶态更适合作为药物的活性成分



基本无定形缬沙坦XRPD图谱

兼具晶态、无定形态特点

乙酸乙酯为精制试剂

缬沙坦晶体优化

缬沙坦现存问题

- 不能实现“釜内”结晶操作，采用“放桶”静置工艺
- 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%



缬沙坦晶体优化



“放桶”工艺制备的缬沙坦显微镜照片

缬沙坦晶体优化

缬沙坦现存问题

- 烘干周期长（48h以上），步骤复杂（逐步升温，回烘）
- 烘干过程乙酸乙酯排放量大，不能回收，污染环境

现行工艺的干燥流程



缬沙坦晶体优化

问题分析

- 现行“放桶”静置工艺问题严重
- 滤饼含酯量高，致密，逐步升温，缓慢脱除残留溶剂，产品取出粉碎，延长了烘干周期
- 粗品原料结晶提纯后，会发生晶态缬沙坦的烘干转相，导致迅速聚结，固液两相不易分离

- ✓ **釜内冷却结晶**替代“放桶”工艺，提高晶体流动性
- ✓ **萃取转相工艺**改善晶体形态，优化干燥工段

缬沙坦晶体优化

✓ 釜内冷却结晶显著提升过滤效果，缩短生产周期

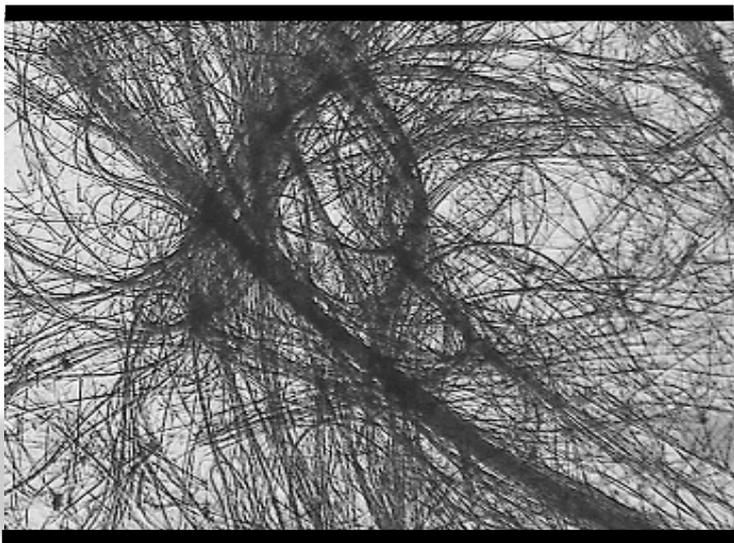
过滤时间

5min

10min

■ 釜内冷却结晶

■ “放桶”工艺



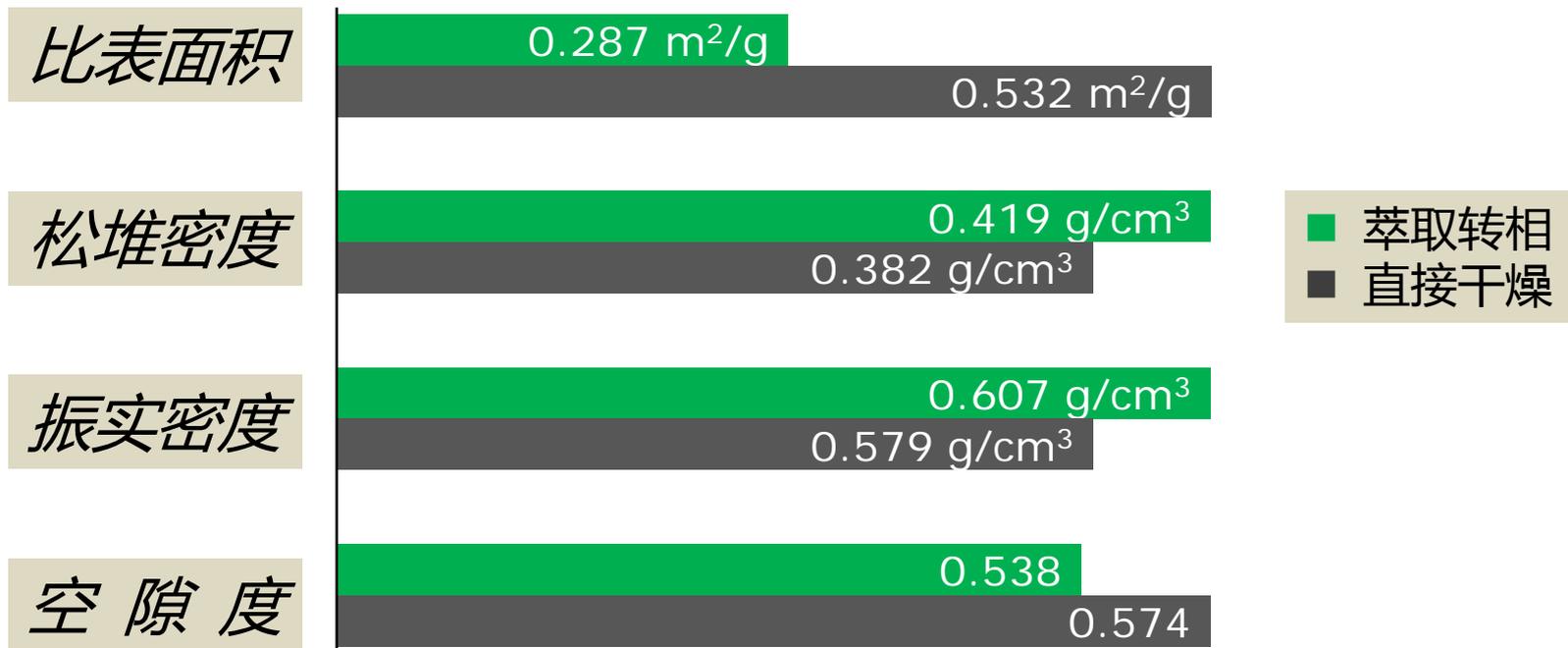
“放桶”工艺



釜内冷却结晶

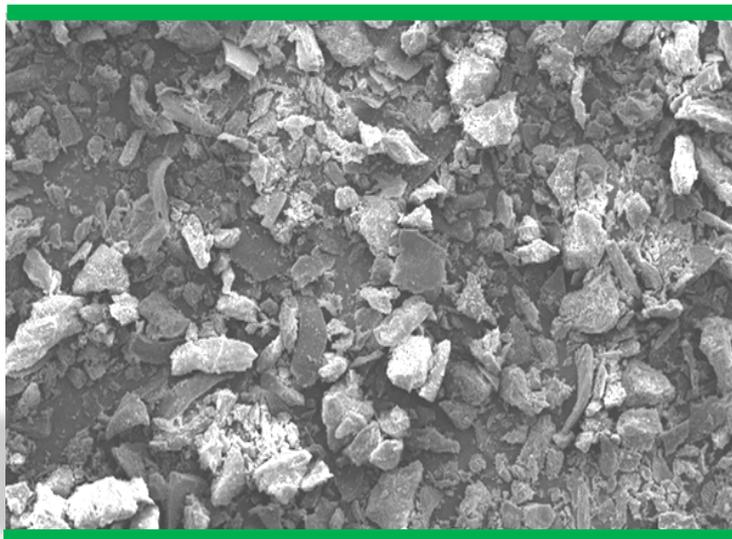
缬沙坦晶体优化

✓ 萃取转相工艺解决了滤饼聚结，干燥周期长，污染环境等问题

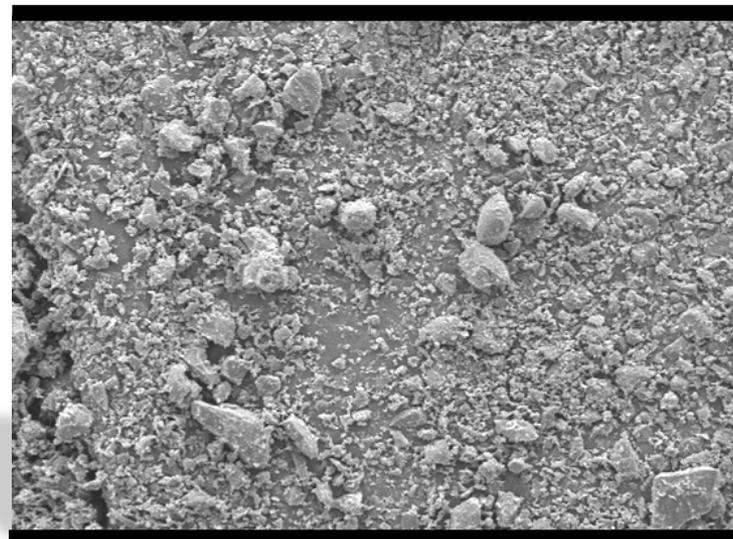


缬沙坦晶体优化

✓ 萃取转相工艺解决了滤饼聚结，干燥周期长，污染环境等问题



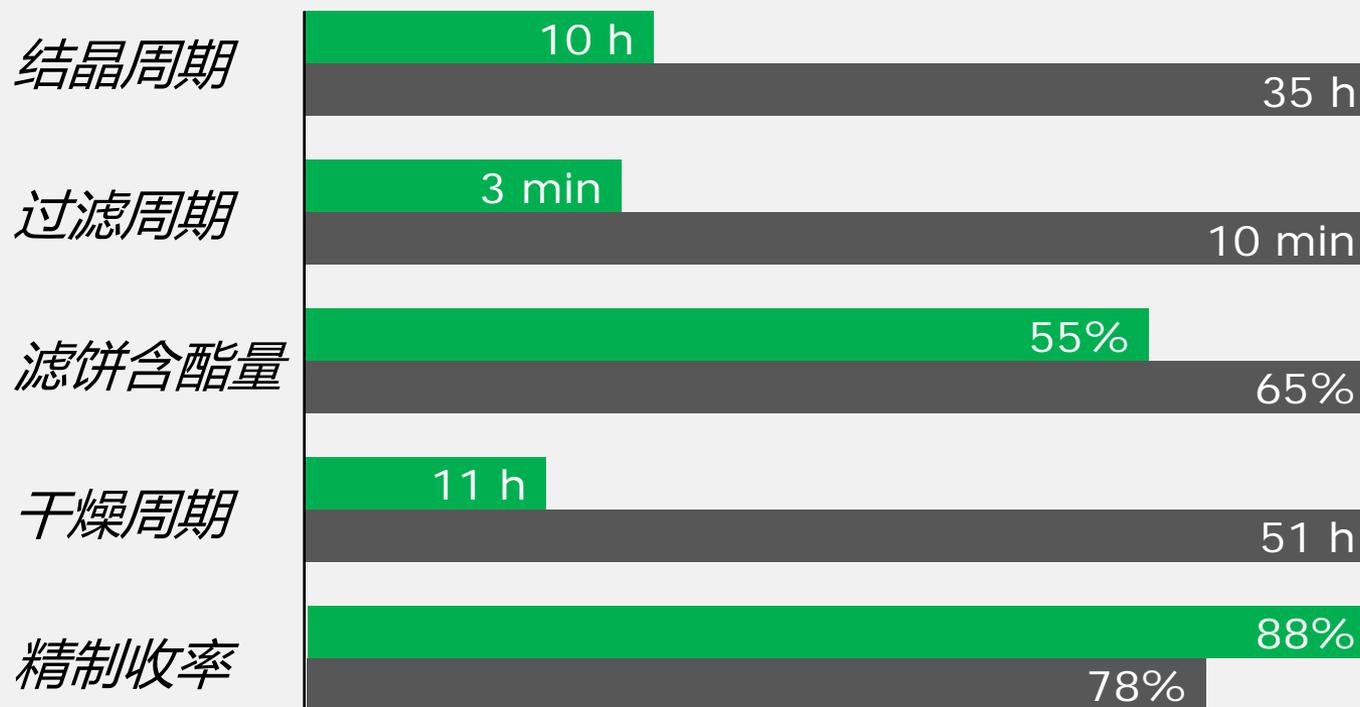
萃取转相产品



直接干燥产品

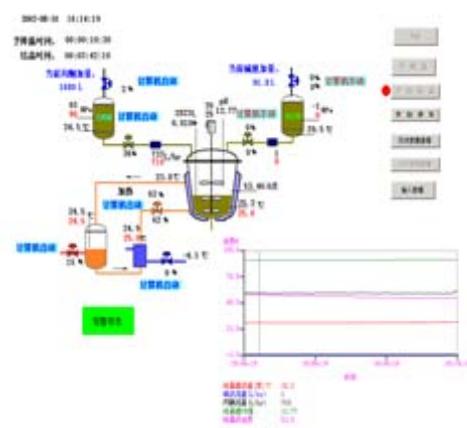
综合对比

缬沙坦冷却结晶耦合萃取转相工艺



缬沙坦晶体优化

产业化应用：结晶周期缩短2/3；过滤周期缩短2/3，滤饼中酯含量下降10%；干燥周期缩短3/4；结晶精制收率提高10%。**2013年该产品全球份额上升至22.91%。2014年获得天津市科技进步一等奖。**



应用和经济效益证明

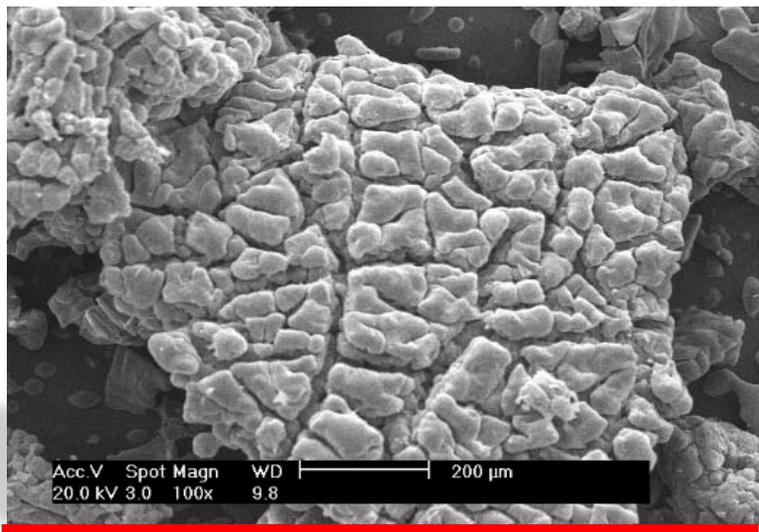
项目名称	高端医药产品精制结晶技术的研发与产业化				
应用单位	浙江华海药业股份有限公司				
应用成果起止时间	2009.06-至今				
单位地址与邮编	浙江省临海市汛桥 317024				
联系人及电话	夏琰 13989678297				
经 济 效 益 (单位: 万元)					
年 度	新增利润	新增税收	创收外汇 (万美元)	节支总额	主管会计师签字:
2011	10294.97	4931.96	6300.08		 应用单位财务公章: 
2012	10774.56	5225.46	8880.83		
2013	8378.77	6052.22	7996.38		
整体技术的应用范围、数量、生产、应用、推广等效果情况以及产生的社会效益: 天津大学与本公司共同承担并完成了国家“重大新药创制”科技重大专项课题“药物晶型优化及结晶产业化技术”，所开发的“高端医药产品精制结晶技术”成果成功在本公司实施产业化应用，所建立的年产250吨厄贝沙坦、400吨缬沙坦和340吨氯沙坦钾生产线已通过国家新版GMP、美国FDA、德国官方GMP等认证，并进行了设备和工艺的验证，建立了相对完善的质量保证体系。其中，缬沙坦新结晶技术的结晶周期及晶浆过滤时间仅为原静置冷冻工艺的1/3，单位能耗降低12%，三废排放量减少22%，产品收率提高17%，生产成本降低12%以上。 目前，三个产品均已上市销售，技术含量高，市场竞争力强。2011-2013年，三个产品累计实现销售收入169008.76万元，净利润29448.30万元，纳税16209.64万元，出口创汇23177.29万美元。其中，缬沙坦原料药销量占全球份额的59.14%，缬沙坦原料药销量占全球份额的22.91%，厄贝沙坦原料药销量占全球份额的18.46%。 应用单位 (盖章): 					



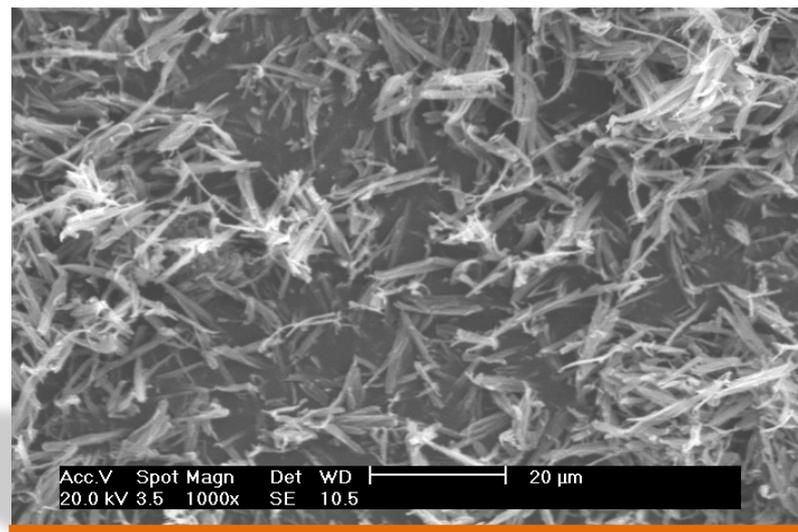
头孢噻肟钠晶体优化

头孢噻肟钠现存问题

- 晶体粒度过小、粒度分布不均匀、纯度较低
- 结晶过程中极易出现聚结成胶现象所得头孢噻肟钠无菌粉中有较多可见白斑。



原始产品——胶状物

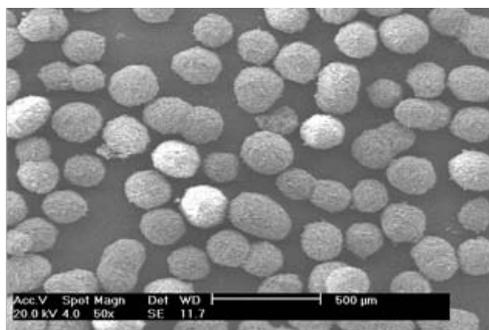


初步优化——未达标

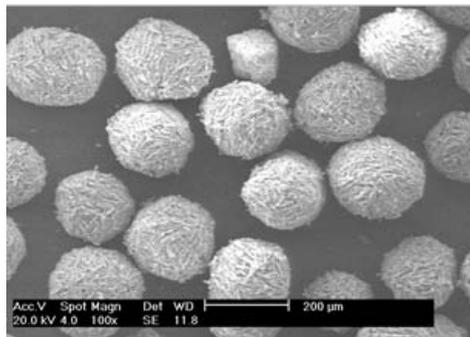
头孢噻肟钠晶体优化

球形结晶技术

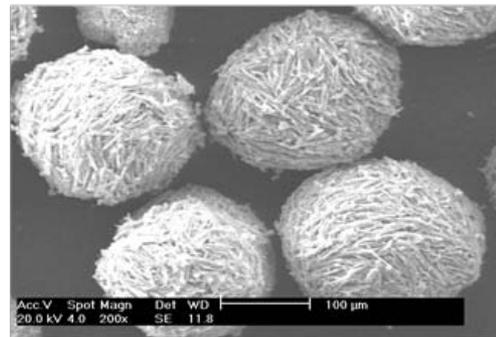
- 头孢噻肟钠采用新型结晶工艺，产品颗粒呈现球状。
- 球状产品流动性好，且可直接压片，节省操作单元。



Agglomeration product (b)



Agglomeration product (c)



Agglomeration product (d)

直接压片

省去造粒、干燥等流程

研磨

混合

直接压片

包衣

1, 设备少, 空间小; 2, 劳动成本低; 3, 工时短; 4, 物耗能耗低

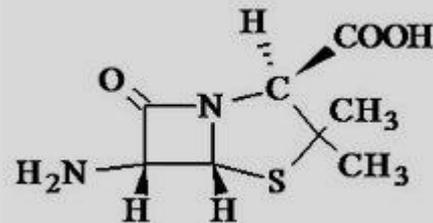
现代制药结晶

1. 绿色结晶
2. 晶体工程
3. 连续制造
4. 智能装备
5. 研发前沿

6-APA 工艺改进

6-APA

- 6-氨基青霉烷酸，青霉素的母核
- 半合成 β -内酰胺抗生素生产的重要中间体



化学法

工业盐法

改进工业盐法

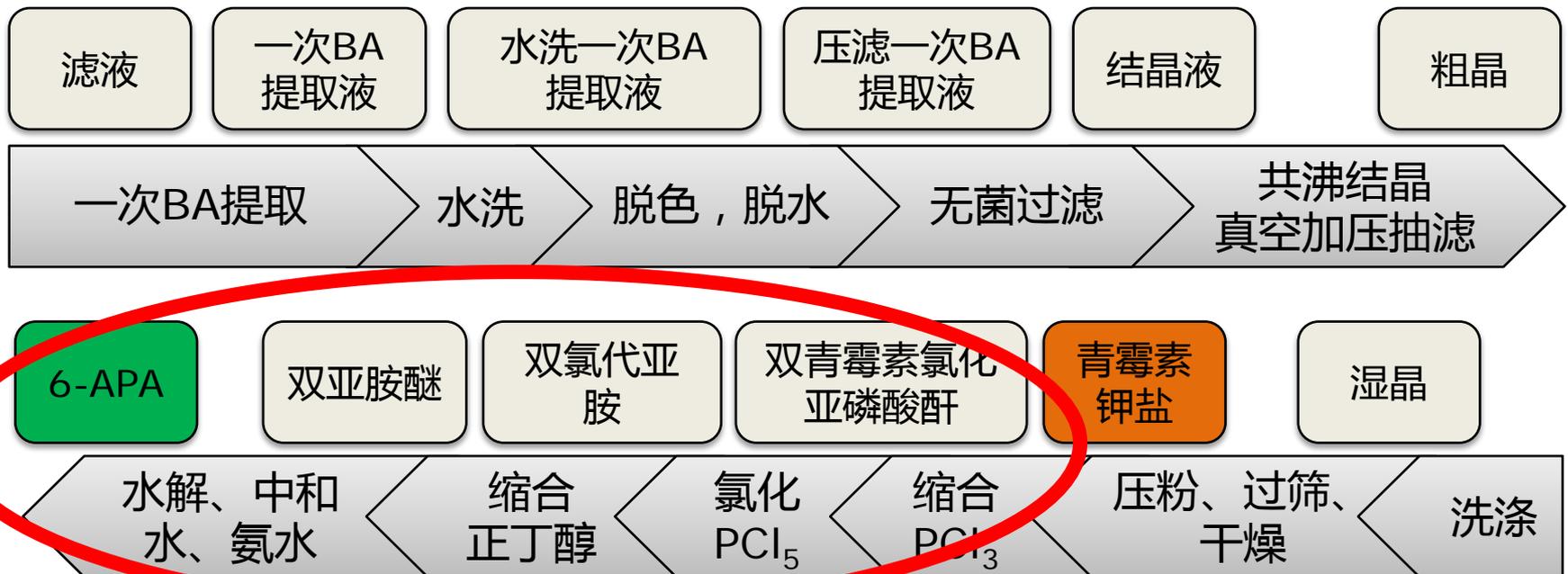
直通法

改进直通法

6-APA 工艺改进

化学法

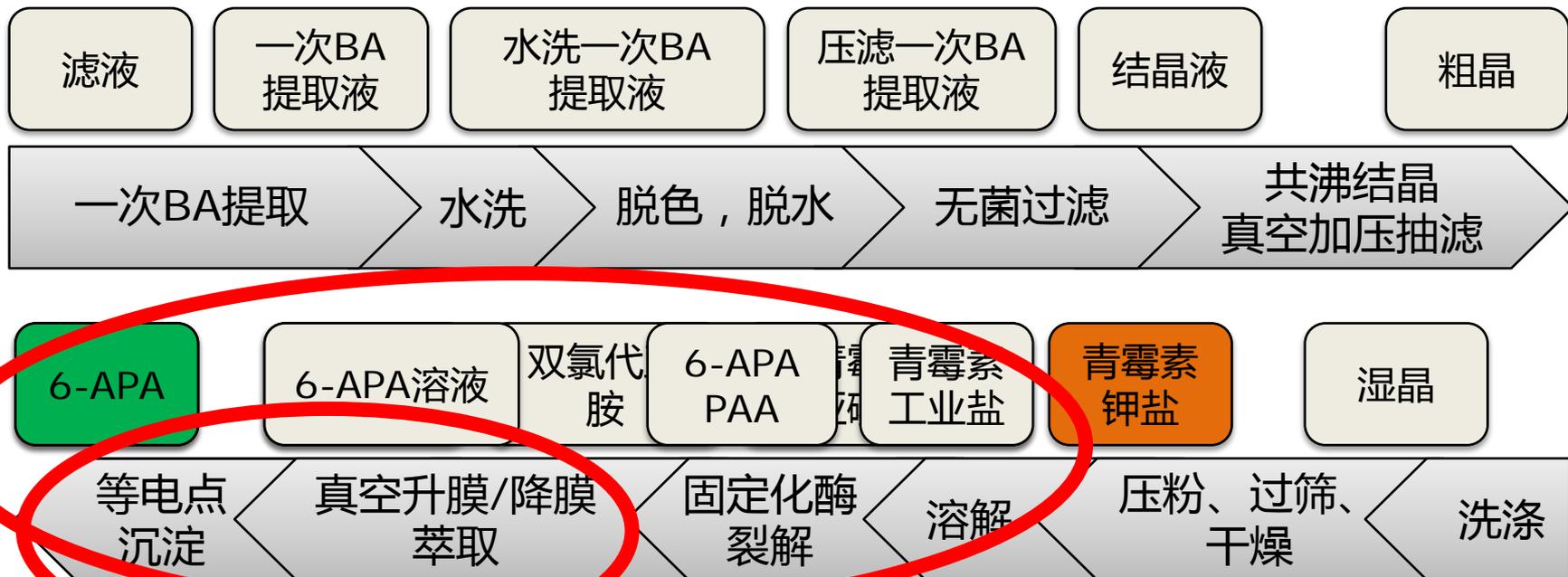
- 工艺复杂，工序多，设备要求严格。
- 原料消耗大，收率为80%~87%，生产成本高
- 大量应用化工原料和有机溶媒，存在劳动保护和环保投入问题



6-APA 工艺改进

化学法 法

- 工艺复杂，工序多，设备要求严格。
- 原料消耗大，收率为80%~87%，生产成本高
- 大量应用化工原料和有机溶媒，存在劳动保护和环保投入问题



6-APA 工艺改进

工业盐法

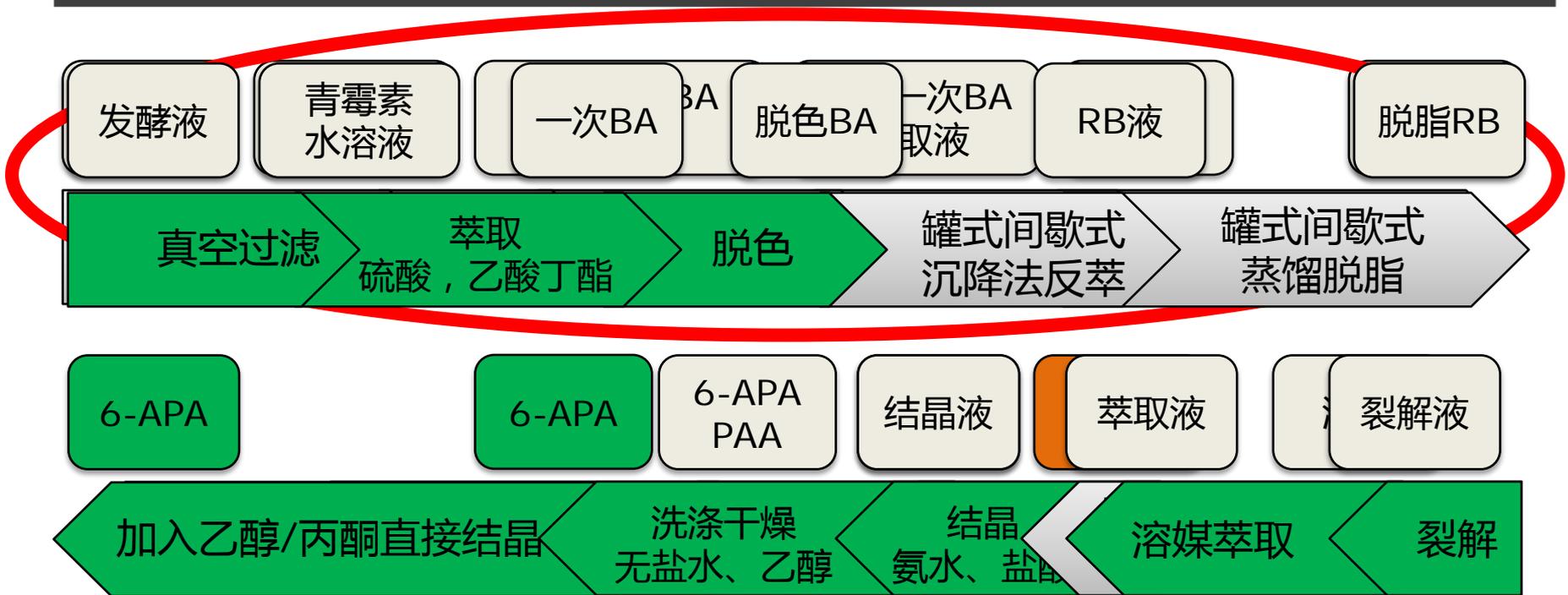
- 收率为90%左右，成本偏高
- 成品中青霉素、苯乙酸及青霉素降解物等残留较多，不符合β-内酰胺酶抑制剂产品链生产
- 溶媒使用量大，环保投入较多



6-APA 工艺改进

直通法

- 大幅简化环节，减少污染溶剂，缩短生产周期，节约成本，产品质量提高。
- 部分环节采用间歇设计，无法连续化生产。产品质量较国外仍有差距。



6-APA 工艺改进

改进直通法

生产周期

总收率

总成本



■ 传统直通法
■ 改进直通法

发酵液

青霉素水溶液

一次BA

脱色BA

RB液

脱脂RB

真空过滤

萃取
硫酸, 乙酸丁酯

脱色

连续反萃

连续降膜
蒸馏脱脂

6-APA

结晶液

萃取液

裂解液

洗涤干燥
无盐水、乙醇

结晶
氨水、盐酸

溶媒萃取

裂解

连续结晶 VS. 间歇结晶

间歇结晶

- 便于搭建设备
- 晶种的频繁使用
- 操作较为灵活
- 批次间的质量波动
- 单批操作失败风险
- 混合/过控能力稍弱

连续结晶

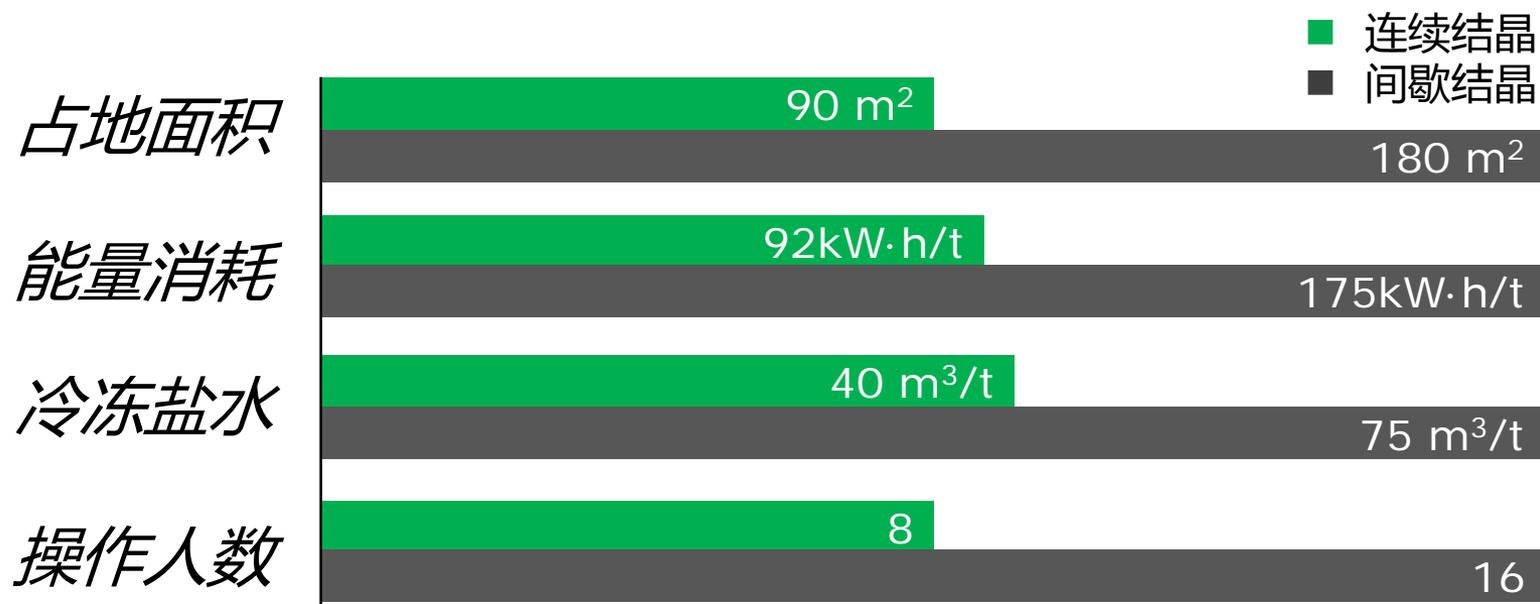
- 更高的安全性
- 更优质的产品
- 节省设备占地空间
- 提高产能
- 简化放大过程
- 实时监控产品质量
- 提高传质传热效率

连续结晶普遍具有产品质量提升、节能降耗减排等优势

连续结晶技术成为趋势

草甘膦结晶

- 一种高效低毒低残留、广谱的除草剂
- 近年来产量快速增长，许多企业能力在年产万吨以上
- 目前的间歇搅拌结晶已不利于质量的提高和节能降耗



制药领域的连续结晶技术

制药领域的结晶技术现状

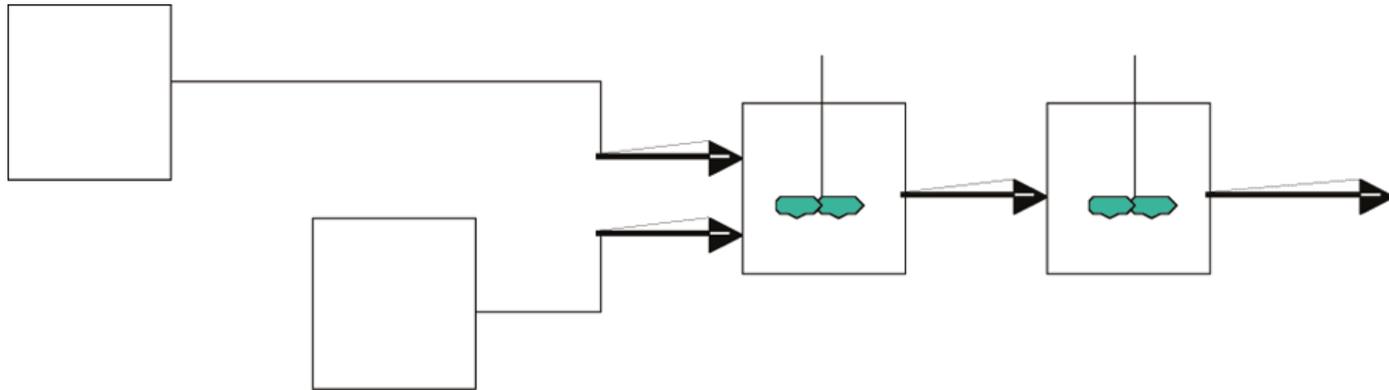
- 制药工业中，90%以上的原料药为小型有机分子，且产量较低。
- 大部分结晶技术停留在间歇结晶（冷却、溶析、反应）。
- 间歇结晶的产品局限性，有可能导致的后续工艺（过滤、干燥、研磨等）困难。

采用连续结晶技术制药，有望提高产品质量、实现节能减排，清洁生产。

制药领域的连续结晶技术

MSMPR

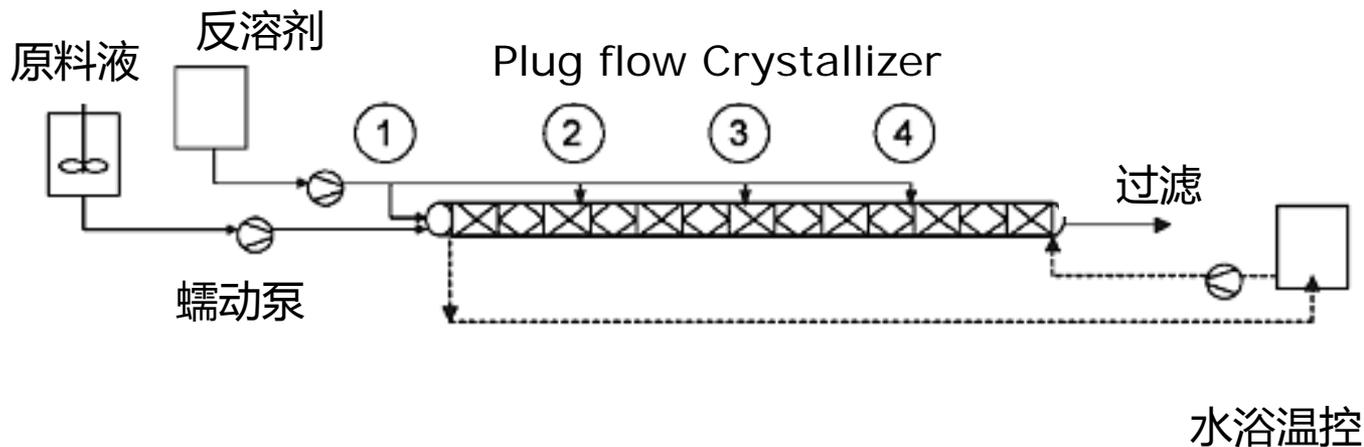
Mixed Suspension Mixed Product Removal



两级溶析冷却连续结晶MSMPR流程简图

制药领域的连续结晶技术

PFR Plug Flow Reactors



多级溶析连续结晶PFR流程简图

制药领域的连续结晶技术

优势

劣势

MSMPR

- 温度易控
- 维修费用低
- 维修操作简易
- 系统替换操作简单

- 产品粒度范围较宽

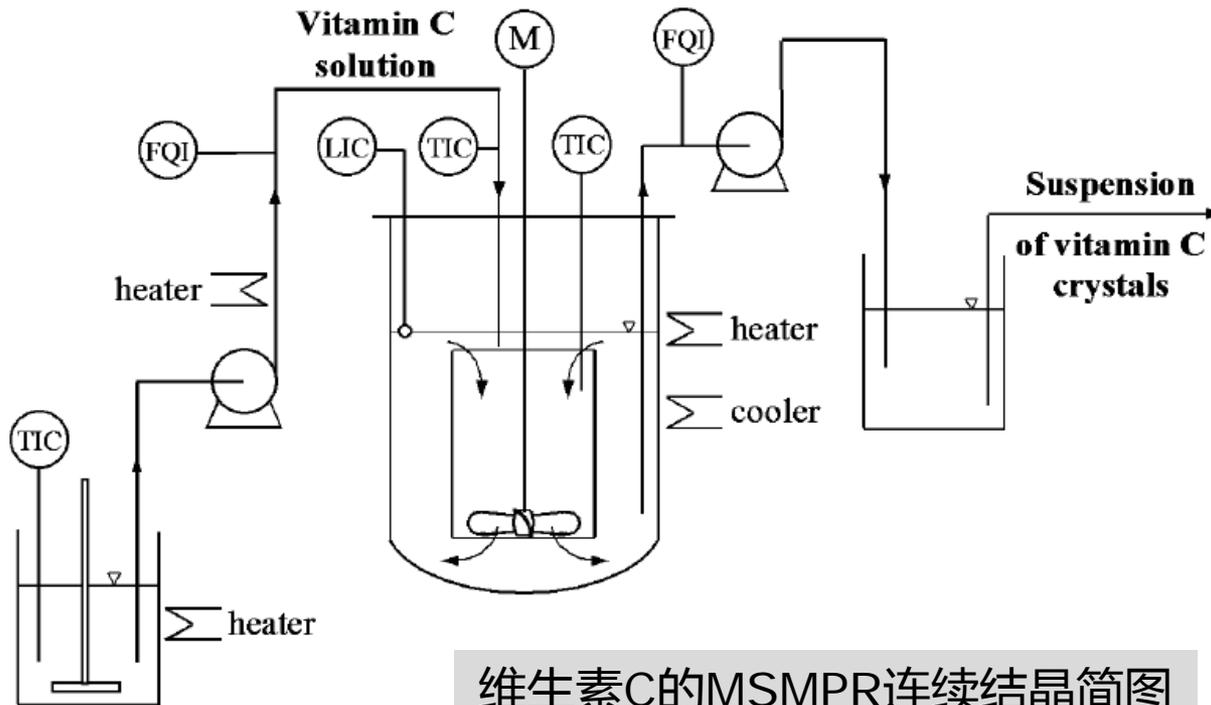
PFR

- 较MSMPR更高效能
- 长时间运作，故障率低

- 温度难控
- 维修费用较高
- 设备较MSMPR复杂
- 存在堵管问题

维生素C的MSMPR连续结晶

停留时间900s即可达到平均粒度0.218mm

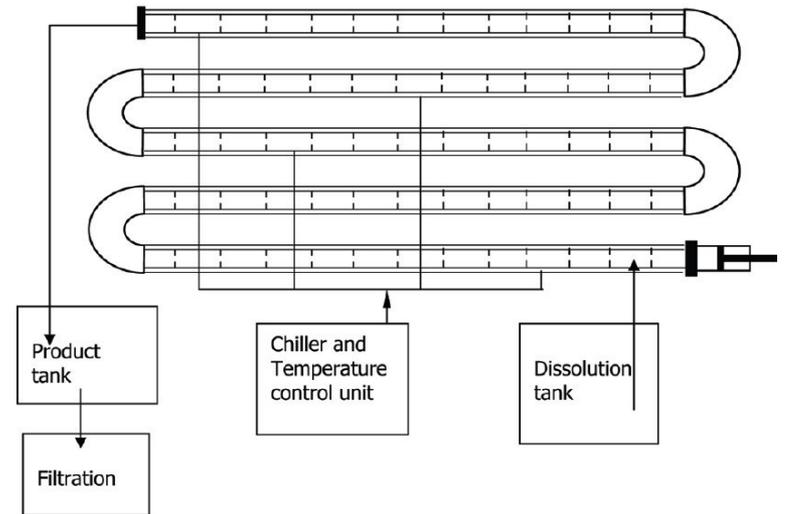


维生素C的MSMPR连续结晶简图

- *Continuous mass crystallization of vitamin C in L(+)-ascorbic acid-ethanol-water system: size-independent growth kinetic model approach , Crystal Growth & Design (2011)*
- *Crystallization of vitamin C in a continuous DT MSMPR crystallizer-size in dependent growth kinetic model approach , Cryst. Res. Technol. (2008)*

某药物活性成分的连续结晶

- 某药物活性成分 (API) 被报导应用连续结晶技术后, 在成本、操作工序、生产周期等方面均有明显改善。
- 药物分离过程仅为12min, 原间歇工艺为9h 40min。



连续结晶在制药领域的机遇

未来趋势

- 随着对清洁生产要求的提高，连续结晶在制药领域的优势会日益明显。

面临挑战

- 设备的堵管问题不容忽视，堵管前如何预防，堵管后如何处理，此项技术有待攻关。
- 制药工业中的连续结晶设计，目前尚无可靠的软件模型辅助过程模拟设计。

现代制药结晶

1. 绿色结晶
2. 晶体工程
3. 连续制造
4. 智能装备
5. 研发前沿

耦合结晶智能设备

耦合结晶技术

多个子单元耦合集成的绿色技术

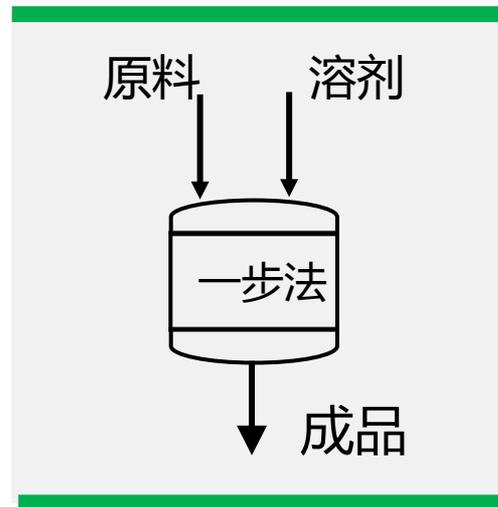
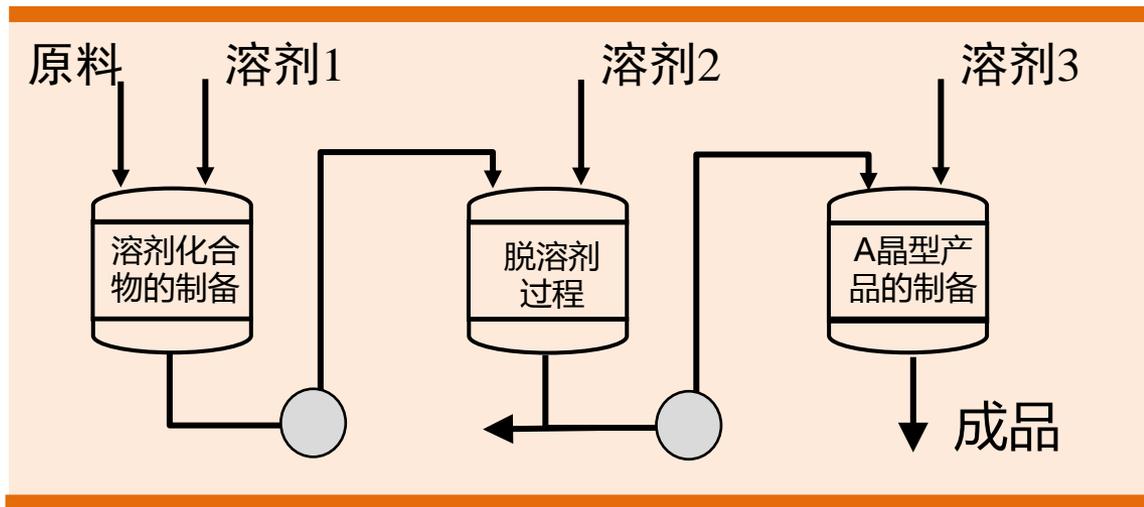
包装

- **反应 - 溶析耦合结晶**：头孢唑林钠等
- **溶析 - 冷却耦合结晶**：头孢哌酮钠、头孢曲松钠等
- **反应 - 结晶耦合技术**：7-ADCA、普鲁卡因青霉素等
- **蒸发 - 冷却耦合结晶**：L-苏氨酸等

耦合结晶智能设备

A晶型盐酸帕罗西汀

- 可用于治疗抑郁症，为抗抑郁新药

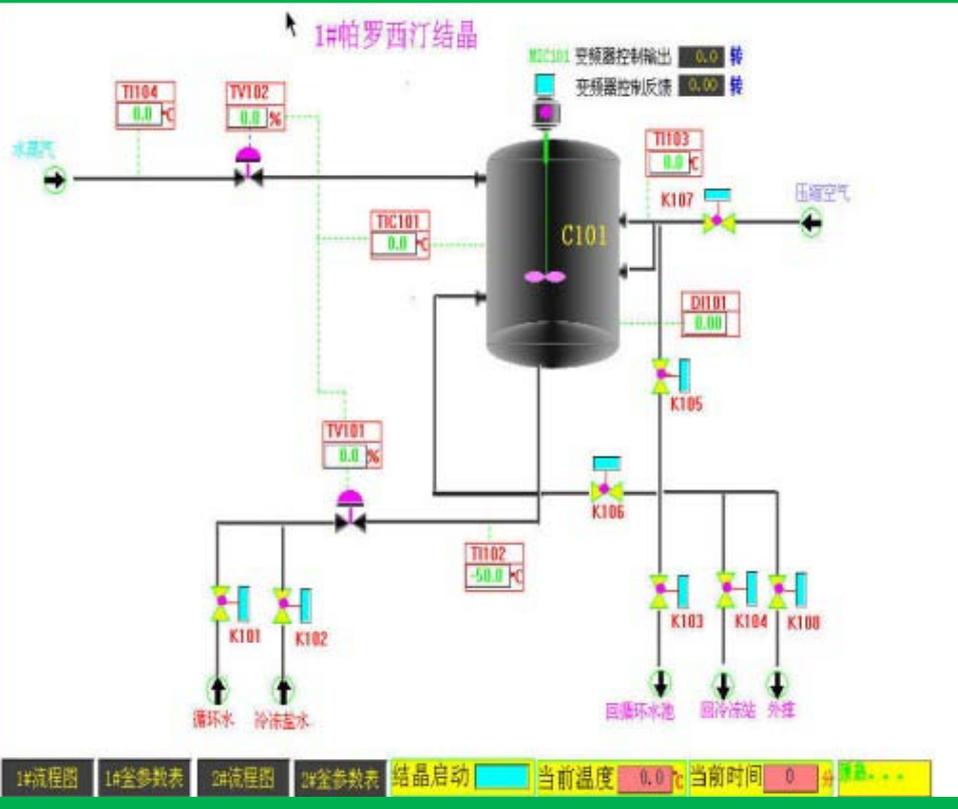


国外专利技术
3步法制备工艺

绿色高效

天津大学发明专利技术
一步法耦合结晶工艺

耦合结晶智能设备



A晶型盐酸帕罗西汀一步法耦合结晶智能化工业结晶装置

耦合结晶智能设备

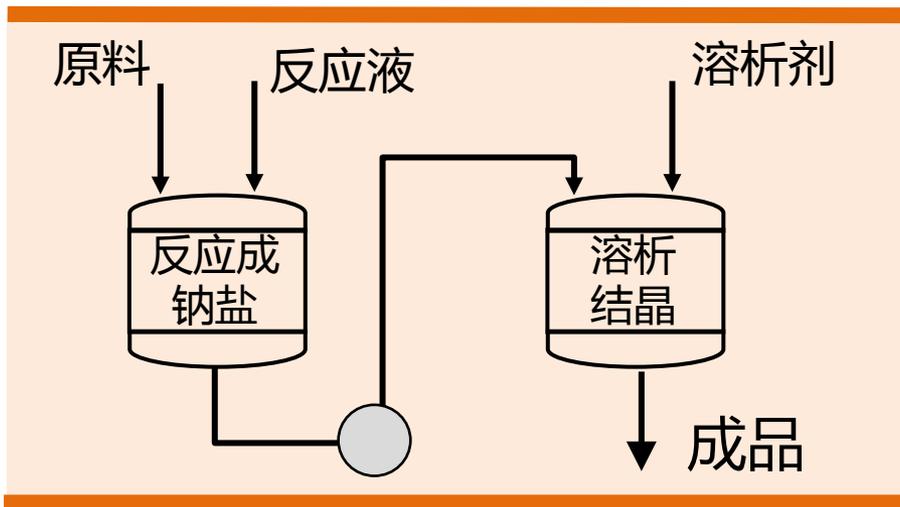
A晶型盐酸帕罗西汀制备工艺与产品的比较

	发明专利新工艺	国外工艺 (US5856493; ZL96103526.9)
过程步骤	一步(降耗)	三步
溶剂	1种 (减排、绿色)	3 种
晶型	稳定的A晶型	A晶型为主 (两种晶型的混晶，含量有波动)
DSC分析	单峰	双峰
残留溶剂	<2.0%	≥4.12%

耦合结晶智能设备

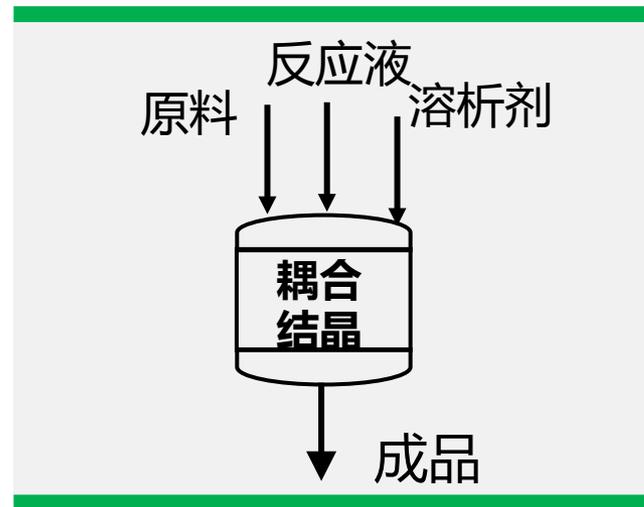
地塞米松磷酸钠

- 肾上腺皮质激素类药物，常用于过敏及自身免疫性疾病。



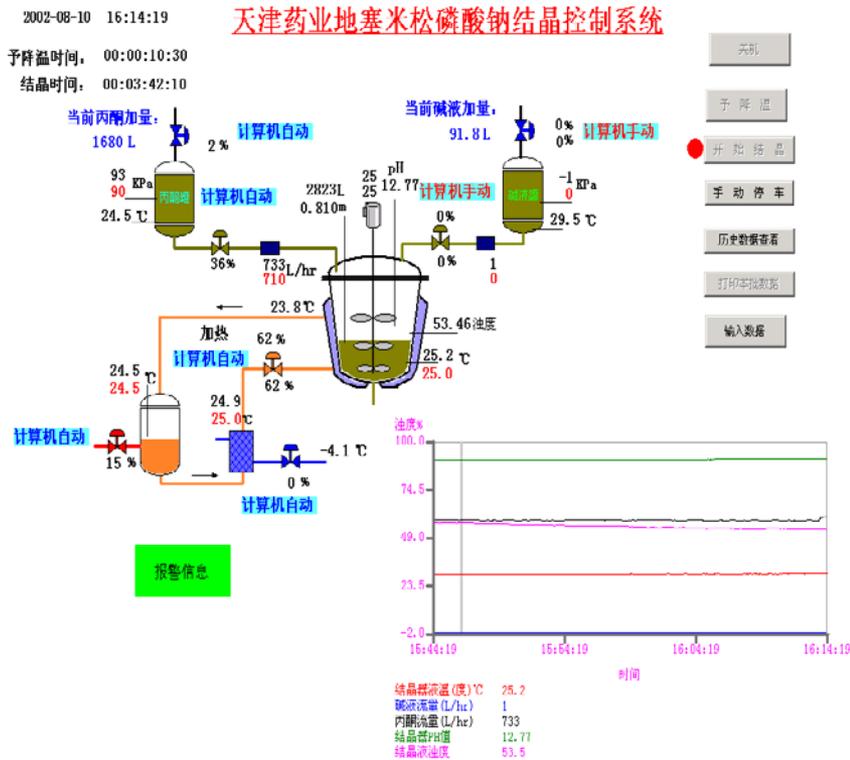
国外专利技术
两步法制备工艺

环境友好
绿色高效



天津大学发明专利技术
反应-溶析耦合结晶工艺

耦合结晶智能设备



地塞米松磷酸钠**反应溶析耦合结晶**智能化工业结晶装置

耦合结晶智能设备

地塞米松磷酸钠产品质量指标的比较

	发明专利新工艺产品	原国内工艺产品
规格	优于中国药典、EPIV、USP24指标	中国药典
晶习外观	类白色棒状晶体	类白色粉末
晶型	优于法国罗素公司产品	无定形
液相含量	>99.2%	97.0-99.0
残留水分	2%	4%
残留甲醇	0	>270ppm
残留乙醇	<2000 ppm	>18000ppm
粒度分布	$L_d=48.6\mu\text{m}$, C.V.=1.33 ,	$L_d=9.8\mu\text{m}$, C.V.=2.31
质量收率	>102% (降耗、减排)	≤99.9%
过滤时间	<2小时 (节能)	>12小时
生产周期	40小时 (节能)	60小时

耦合结晶设备及技术推广

科研成果在不同企业成功应用推广情况

序号	应用单位名称	应用时间	产业化规模（共17条生产线）
1	浙江华海药业股份有限公司	2005.03	年产5吨A晶型盐酸帕罗西汀生产线1条
2	天津天药药业股份有限公司	2002.07	年产50吨地塞米松磷酸钠生产线1条
3	华北制药集团倍达有限公司	2002.08	年产500吨7 - ADCA生产线1条
4	天津天安药业股份有限公司	2003.07	年产200吨药用氨基酸生产线5条（共1000吨/年）
5	山东鲁抗医药股份有限公司	2001.07	年产30吨盐酸大观霉素生产线1条

耦合结晶设备及技术推广

科研成果在不同企业成功应用推广情况

序号	应用单位名称	应用时间	产业化规模（共17条生产线）
6	山东瑞阳制药有限公司	2004.05	年产125吨头孢哌酮钠生产线2条（共250吨/年）
7	山东瑞阳制药有限公司	2005.05	年产125吨头孢曲松钠生产线2条（共250吨/年）
8	河北华日药业有限公司	2000.01	年产300吨普鲁卡因青霉素生产线1条
9	河北宝硕股份有限公司糖醇分公司	2004.01	年产1000吨木糖醇生产线2条（共2000吨/年）
10	江西赣江制药有限责任公司	2000.07	年产1000吨维生素C生产线1条

综合评价

耦 合 结 晶 智 能 设 备

- ✓ 上述产业化生产线均通过国家与部委级验收与鉴定，质量及技术经济指标 **节能、降耗、减排**，均达到并部分超过了国际先进水平。
- ✓ 直接经济效益显著，2004-2006年新增产值 **12.44亿元**，新增利税 **2.86亿元**，创收外汇 **3171万美元**。
- ✓ 发明技术产业化后，显著地促进了相关行业科技进步。
- ✓ **2008年获国家发明二等奖**

现代制药结晶

1. 绿色结晶
2. 晶体工程
3. 连续制造
4. 智能装备
5. 研发前沿

制药结晶面向清洁生产的挑战

绿色结晶

- 高通量溶剂筛选，含盐废水中盐的分离结晶

晶体工程

- 晶体形态与粒度的调控，球形结晶与聚晶技术。

连续制造

- 连续制造的过程合成有待分离精制技术的进一步研发，制药工业中的连续结晶设计尚无可靠的软件辅助。

智能装备

- 灵巧化、大型化的智能结晶装备目前基本依赖进口。

目 录

1.

工业结晶与清洁生产

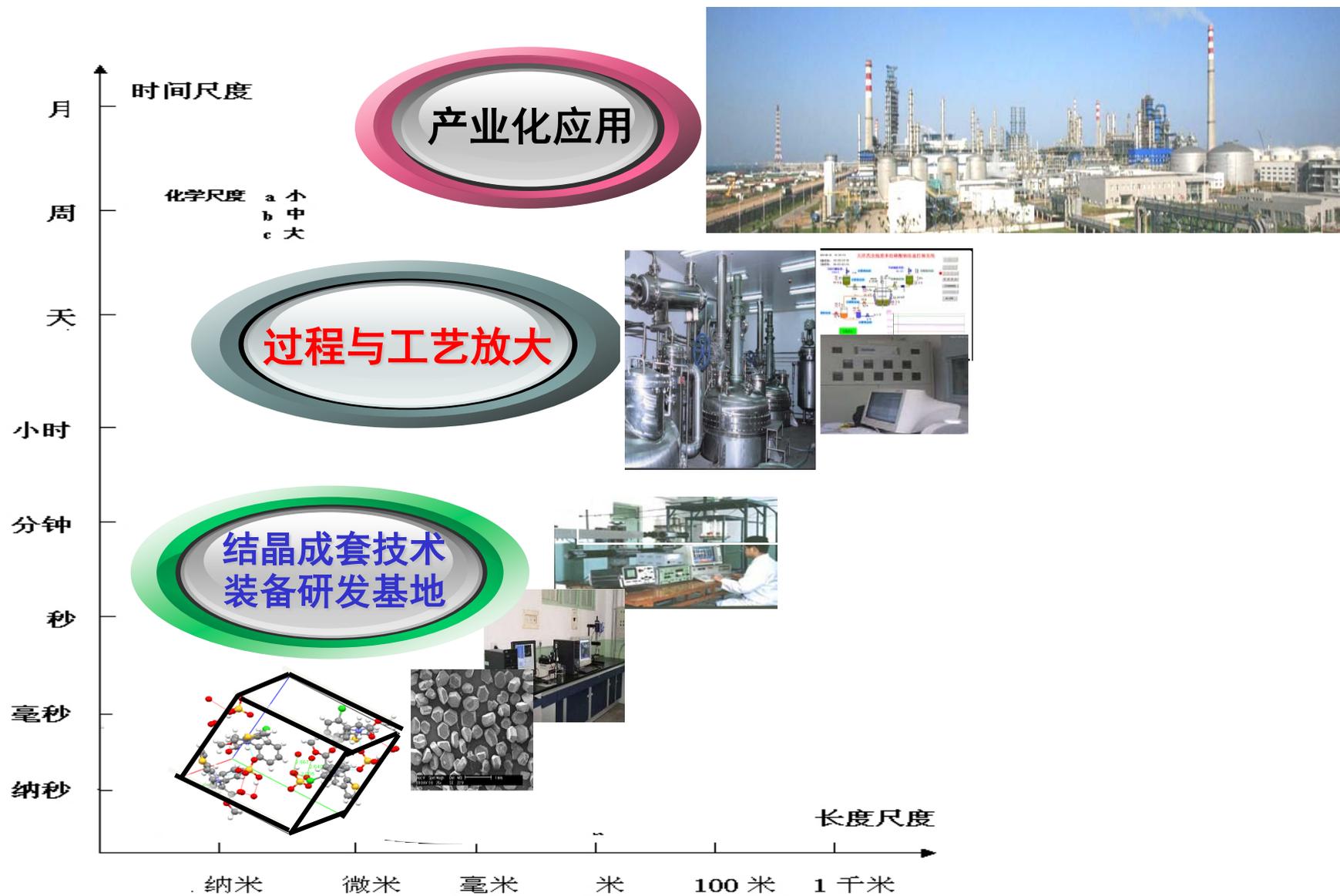
2.

现代制药结晶技术发展趋势

3.

国家工业结晶工程技术研究中心简介

基础研究直至产业化开发应用



国家重点科技攻关项目

1	“八五” (1991~1995)	青霉素结晶新工艺与设备在生产中的应用开发	(医药)	产业化验收
2	“九五” (1996~2000)	医药产品结晶关键技术的研究开发	(医药)	产业化验收
3	“九五” (1996~2000)	Vc生产中的关键技术—新型结晶技术的开发应用	(维生素)	产业化验收
4	“九五” (1996~2000)	β 内酰胺类抗生素新型结晶技术与设备	(医药)	产业化验收
5	“十五” (2001~2005)	氨基酸与抗生素新技术新工艺	(氨基酸与医药)	产业化验收
6	“十五” (2001~2005)	重大抗生素生产新工艺新技术与产业化	(医药)	产业化验收
7	“十一五” (2006~2010)	药物晶型及其产业优化技术	(医药)	产业化验收

■ 省部级攻关和产学研等项目 150多项

■ 国家及地方基金资助项目 30多项

■ 国家重点推广项目 2 项

■ 国际合作项目 12 项

30年来共承担

近200项工业结晶项目(180多种产品)

团队合作取得的成果

成果类别	成果名称	时间
国家级科技奖励	国家科技进步二等奖	2010
	国家技术发明二等奖	2008
	国家科技进步二等奖	1999
	国家科技进步二等奖	1996
	国家技术发明三等奖	1995
国家级教学奖励	国家教学成果一等奖	2009
省部级科技奖励	天津市科技进步一等奖	2014
	第十三届中国专利优秀奖	2011
	第十一届中国专利优秀奖	2009
	(首届)中国产学研合作创新奖	2009
	天津市技术发明一等奖	2007
	教育部科技进步一等奖	2006, 1998, 1995

与华北制药25年的产学研合作

人才培养

- 上世纪90年代初以来，联合培养近10位工程硕士，在企业培训上百位科研工程技术人员。

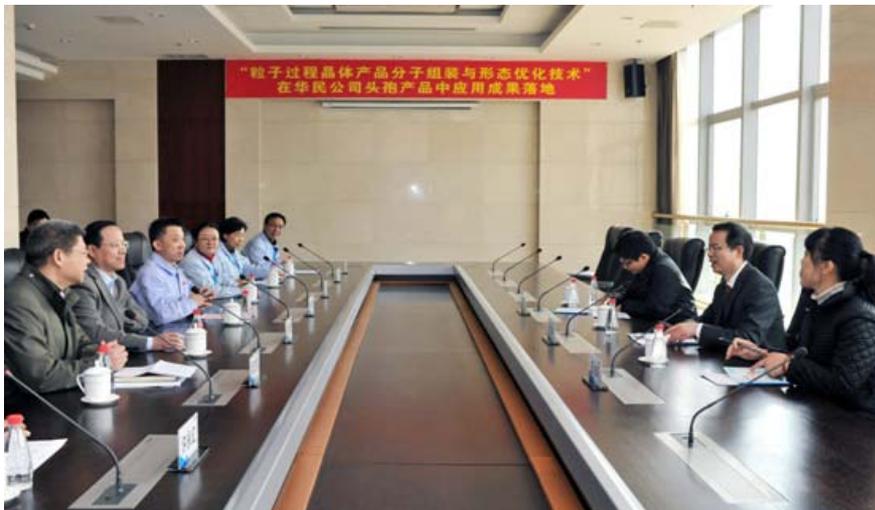
项目合作

- 上世纪90年代初以来，青霉素G钾盐、青霉素G钠盐、青霉素V钾盐、6APA、7ADCA、普鲁卡因青霉素、氯唑西林钠等近10个品种实现产业化，头孢羟氨苄等近20个品种完成工艺优化。

平台建设

- 2015年3月12日，河北省与天津大学共建的“天津大学-华北制药医药结晶工程技术联合实验室”挂牌成立。

天津大学-华北制药医药结晶工程技术联合实验室



敬请批评指正，谢谢！

—— 龚俊波 ——



国家工业结晶工程技术研究中心

National Engineering Research Center of Industry Crystallization Technology