

原料药生产中结晶工艺研究

刘代云

宜昌东阳光生化制药有限公司 湖北宜昌 443000

摘要: 随着国内的经济和社会发展迅速, 制药产业也在这几年得到了飞速的发展, 而原料药生产是制药工业中的关键环节, 最近几年来, 人们越来越注重对原料药生产期间结晶技术的研究。本文主要分析了当前原料药生产现状, 阐述结晶问题的重要性, 指出原料药生产中的结晶问题及产生原因, 并结合具体实践提出了相应的控制措施, 旨在给有关医药企业提供参考及帮助。

关键词: 原料药生产; 结晶工艺; 控制措施

结晶工艺是原料药生产中一个非常重要的研究领域。结晶工艺不仅关系到原料药的质量与产量, 而且关系到生产成本及环境保护。因此, 进一步研究并优化结晶工艺是十分必要的。结晶工艺研究的目的在于探索原料药结晶过程中的结晶形态、晶体结构、晶体大小等关键参数, 实现原料药的精准控制。通过优化结晶工艺, 可提高原料药的纯度、溶解性及稳定性, 提升原料药的药效及生产效率。随着原料药产业竞争的日趋激烈, 对结晶工艺的研究已不只是技术问题, 而是一项战略性问题。通过对结晶工艺的持续改进与创新, 可降低生产成本, 增强市场竞争能力, 达到可持续发展的目的。

一、结晶工艺的定义

结晶工艺是利用溶液中物质溶解、结晶的特点, 通过控制温度、压强、浓度等条件, 使溶质逐步形成结晶的过程。在结晶过程中, 溶质分子在溶液中逐步聚集, 形成有序的晶体结构, 并最终形成具有特定形状、大小的晶体颗粒。结晶技术在化工、医药和食品工业中得到了广泛的应用, 用来生产高纯度化合物、医药及食品添加剂等。通过对结晶条件及工艺参数的精确调控, 获取所需的结晶形貌、尺寸及纯度, 提高产品质量与产率。结晶工艺不仅能实现物质的分离及纯化, 而且能提高产品的理化性能及稳定性, 以满足不同行业对产品品质与性能的要求。在此基础上, 对结晶过程进行持续地优化与优化, 以提高生产效率, 降低生产成本, 促进工业生产朝着更加高效、绿色、可持续发展的方向发展^[1]。

二、原料药生产现状及结晶问题的重要性

原料药制造是将药品中最基本的原材料经过处理和净化, 而得到用于制成药品的原料药。原料药制造工艺

的品质将直接影响到成品药物的质量, 这是由于高品质的成品药品是通过高纯度优质的原料药进行加工而获得的。原料药生产工艺的好坏, 将会直接关系到药品的最终生产, 因此, 原料药的生产是制药工业今后发展和研究的关键。最近几年, 国内的制药产业得到了飞速发展, 目前已是全球的原料药制造大国, 所以, 确保优质的原料药生产是非常必要的, 也是推动国家社会经济可持续发展的重要因素。在原料药的制造中, 结晶工艺是最关键的一步, 由于目前许多医药药品都要在特定的晶型下, 才能达到治疗疾病的目的, 这就是生产原理, 也是对原料药进行晶体工艺的重要原因。而且, 在制药的过程中, 药品的功效与自身分子机制以及排列结构密切相关, 许多药品尽管具有多种不同的晶型, 并且分子结构相同, 但并不能达到实际的治疗效果, 唯有在药物的分子排列结构上维持特定的晶型, 这样药物疗效才能得到充分发挥。因此, 在现阶段的制药工业中, 原料药结晶工艺具有十分重要的作用, 有关制药企业应当加强对结晶工艺的研究, 从而使国内制药产品的质量得到大幅度提升, 更好地推动我国制药工业的可持续发展^[2]。

三、原料药生产中的结晶问题产生原因

(一) 温度控制不当

温度变化会引起结晶过程不稳定。在结晶过程中, 温度的改变直接影响溶液中物质的溶解度, 进而影响结晶的速率及形态。若温度波动过大, 则会造成结晶速率快慢不一, 甚至结晶不完全, 结晶物形状不规则, 影响成品纯度及品质。另外, 温度波动也会给结晶工艺控制带来困难。在生产过程中, 为了保证结晶过程的顺利进行, 必须严格控制温度。然而, 当温度剧烈波动时, 操

作人员难以将温度维持在理想范围内,进而影响结晶过程的调控,导致产品的产量与品质降低。

(二) 搅拌速度不恰当

搅拌速率过大或过小都会影响结晶过程。如果搅拌速率太快,溶液中结晶颗粒将承受过大的剪切力,易发生断裂或变形,影响结晶均匀性。另外,过快的搅拌速度还会使晶体间碰撞更加频繁,造成晶体间的碰撞破坏,从而影响结晶速率与品质。反之,如果搅拌速度太慢也会产生问题。若搅拌速率过低,溶质分子在溶液中聚积的速度就会减慢,结晶速度也会变慢,从而造成结晶不均匀、大小不一、甚至混入杂质等现象。另外,过低的搅拌速率也会使结晶在溶液中停留太久,使结晶再溶解的可能性增大,从而使结晶产率下降。

(三) 溶剂选择不当

溶剂对原料药结晶过程起到了关键作用,可以溶解原料药中的组分,并在合适的条件下促进结晶。但是,如果所选用的溶剂不符合原料药性质,则可能造成结晶过程中的问题。如溶剂性质与原料药性质的不匹配,将使结晶速率过快或过慢,影响结晶的纯度及产率。同时,溶剂挥发性对结晶过程的稳定性也有很大影响。如果溶剂挥发性太强,在结晶时易造成溶剂损失,影响结晶质量及产量。另外,溶剂的溶解度,溶解温度等物理特性,也会影响结晶过程。

(四) 晶种质量不佳

晶种质量不佳也会影响结晶过程,降低结晶的质量及速率。晶种质量差可能表现为晶种纯度不高、形状不规则、大小不一。这将直接影响结晶过程中晶体的生成与生长,进而影响产物质量。比如,由于晶种纯度较低,结晶产品中含有杂质,影响产品纯度及稳定性;晶种形态的不规则将影响晶体的排列方式,进而影响产品的结构与性能;晶种大小的差异会造成结晶产物粒度分布不均,从而影响药物的溶解性与稳定性。

(五) 结晶条件不符合要求

在结晶过程中,如果压力和酸碱度等条件不符合要求,都会对结晶效果产生直接影响。结晶压力是影响结晶质量的重要因素,压力过大或过小都会使结晶速率过快或过慢,影响结晶形貌及纯度。此外,在结晶过程中,pH值也是非常重要的,不仅会影响结晶的生成与稳定性,还会影响产品的品质与产量。当结晶条件不能满足要求时,将导致结晶不完全,晶粒尺寸不均匀,形状不规则。这不仅会影响产品的品质、稳定性,还会对后续

生产过程及产品的性能产生影响。

四、原料药生产中结晶工艺研究与控制措施

(一) 结晶温度的有效控制

有关研究认为,结晶过程是通过使溶液温度下降,使有效成分在溶剂中溶解,从而达到晶体析出。一般来说,在低温下进行结晶过程,更利于化工原料的晶体析出及提升结晶收率。但是,也不能总是追求低温,太低会浪费能源,有些药剂也会由于低温而出现晶体变小,无法达到所需的晶型要求。为克服此问题,有关单位和操作人员可采取二次冷却法和快速冷却两种方式加以治理。二次冷却法利用二次降温技术,避免急冷、急热,因此可以改善快速冷却法存在的缺陷,得到适宜的结晶形态。比如,在对乙酰氨基酚的制备中,可以使用这种方式,就是用20℃的水把溶液降温到25℃,然后再用零下2~5℃的冷冻水迅速冷却结晶。这样得到的晶体尺寸较大,结晶均匀,便于过滤,烘干后不易破裂。而快速冷却法则是利用低温、大温差迅速冷却溶液的方法,能够迅速减少溶剂中的可溶性并使晶体快速沉淀,从而有效地克服了生成缓慢、不沉淀等问题,当前已被制药企业普遍使用^[3]。

(二) 结晶溶剂的优选

在结晶过程中,选择合适的结晶溶剂对产品质量及收率有很大影响。因此,对结晶溶剂的优选是一个必须认真考虑的问题。一方面,在选择结晶溶剂时,要综合考虑其溶解性和选择性。结晶性溶剂应具有较高的溶解性,以保证原料药在结晶过程中能充分溶出,有利于结晶过程的顺利进行。同时,结晶性溶剂还必须要有较好的选择性,可以使目标产物与杂质有效分离,保证结晶产品的纯度与质量。另一方面,结晶溶剂的挥发性也是一个要考虑的因素。结晶性溶剂挥发性小,可减少溶剂损耗,提高结晶率,对环保、安全生产具有重要意义。同时,结晶溶剂的价格和可获得性,也是需要纳入优选考虑因素中的^[4]。

(三) 添加晶种提高结晶稳定性

选择适当的晶种类型及品质非常重要。晶种的选择要考虑其与目标产品的晶体结构是否接近,从而保证晶种对结晶过程的催化作用。此外,还应注意晶种的质量,保证晶种的纯度与稳定性,以免影响结晶过程。晶种加入量的控制也很重要。晶种加入量过多,易使结晶速率过快,晶种细小,影响产品纯度及结晶质量;但如果晶种加入量过少,则可能不能有效地催化结晶过程,造成晶体的不稳定性。因此,在实际生产中,应根据实际情

况对晶种添加量进行精确控制，才能达到最佳的结晶效果。同时，对晶种加入时间的控制也是一个重要影响因素。为保证晶种能充分发挥催化作用，促进溶质快速析出，获得高品质结晶产品，应在溶液达到适当的过饱和状态后加入晶种。

（四）结晶设备结构的优化

为提高结晶设备的运行效率与稳定性，有必要采取一系列的控制措施：第一，结晶设备的设计应考虑结晶溶液的流动性与均匀性。通过优化设备内流体力学设计，保证溶液在结晶过程中均匀混合，提高结晶效率。第二，结晶设备温度的控制十分重要。合理设置温控系统，可保证结晶过程温度的稳定性，防止温度波动引起结晶质量降低。第三，还需要优化结晶设备的搅拌系统。通过对搅拌器形状及位置的合理设计，可有效促进溶液中结晶的形成与生长，从而提高结晶率。第四，结晶设备中过滤系统优化也是重要环节。通过优化过滤系统设计，可使结晶与母液得到有效分离，从而提高结晶产物的纯度与质量^[5]。

（五）结晶设备材质的优选

为了保证结晶过程的稳定性及有效性，下面是关于结晶设备材质优选的若干措施：首先，选择抗腐蚀材料。由于结晶过程中可能会用到各种各样的酸、碱、有机溶剂，所以结晶设备材质必须有很好的抗腐蚀性能，这样才能保证长时间运行时设备不被腐蚀，从而影响结晶效果。其次，考虑材质的热传导性。结晶过程需要对温度及降温速率进行严格控制，因此，结晶设备所用材质必须具备优良的热导率，以保证析晶过程中温度分布均匀、冷却迅速，有利于结晶产物的生成与纯度的提高。再次，选择力学性能好的材质也很重要。由于结晶设备在运行过程中会承受一定的机械应力，所以材质的强度及耐用性也应考虑在内。选用力学性能优良的材质，能保证设备长时间运行不受损伤，保证结晶过程的稳定性。最后，考虑到材质的易洁性也很重要。由于结晶设备需要经常进行清洗与保养，所以材质的易洁性直接影响结晶设备的清洗效果及寿命。

五、结晶工艺研究的发展趋势及未来展望

结晶工艺研究一直是化学领域中的热点问题，随着

科学技术的进步，人们对产品质量的要求越来越高，结晶过程也出现了一些新变化。一方面，随着人工智能、大数据等技术的广泛应用，结晶过程研究将向数据分析、仿真模拟等方向发展。通过建立准确的数学模型，结合大数据分析，能够更加精确地预测结晶过程中各参数的变化，进而优化生产工艺，提高产品质量与产量。另一方面，绿色环保是结晶技术发展的一个重要方向。随着环境保护意识的提高，传统结晶法生产的废水排放量大，能耗大。开发环境友好型结晶过程，降低环境污染，实现可持续发展，是今后研究的重点。同时，结晶过程和其他领域的交叉融合是未来结晶技术发展方向。例如，将结晶过程与生物技术和纳米技术相结合，使产品具有更强的创新能力和竞争能力。这一交叉融合，不仅能拓展结晶技术的应用范围，而且能促进多个领域的技术交流与合作^[6]。

结束语

总之，为了更好地解决国内原料药的结晶问题，并对原料药结晶进行高效改进，可以通过合理的结晶技术和设备装置，来解决目前的结晶问题。除此之外，国内的医学研究工作者应该对原料药结晶过程给予更多关注，改进和创新现有的结晶技术，使其更加完善。

参考文献

- [1] 沈敏, 黄逸文, 鲁辉等.天然冰片、艾片、合成冰片中残留溶剂测定及风险分析[J].中成药, 2023, 45(6): 1914-1920.
- [2] 刘晶.煤化工高盐废水的蒸发结晶工艺技术研究[J].化工管理, 2023, (6): 162-164.
- [3] 解晨新, 杜雪, 苑梦洁等.头孢拉定连续结晶工艺研究[J].化学工业与工程, 2023, 40(1): 96-103.
- [4] 李丽, 刘宝树, 郑学明等.舒巴坦钠溶析结晶工艺优化[J].化工进展, 2019, 38(6): 2905-2914.
- [5] 杨世颖, 周健, 张丽等.我国化学药物晶型研究现状与进展[J].医药导报, 2019, 38(2): 177-182.
- [6] 蒋翠媛, 王平, 刘宝树等.头孢拉定双股进料结晶新工艺[J].化学工业与工程, 2018, 35(3): 43-49.