

了关键角色。文化契合推动了技术领域之间的顺畅连接还有组织之间的协作。企业内部文化的开放性和适应性变成驱动跨界协同的核心动力。开放的企业文化激励创新,提升员工于技术融合环境中的接纳度和投入度。此种文化环境给员工给予了钻研与掌握的空间,提升了跨学科团队的交流与领会能力。跨界协同仍需处理差异文化之间的矛盾,借助构建一致的目标和认同的价值观,企业可以降低冲突,达成更加高效的交流与协作。一个优秀的文化契合环境不但提升了协同创新的效率,并且为智能制造的顺利执行筑牢了基础。企业在推动智能转型之际,应当强化文化建设,促进协同效应的极致化。

5 实施障碍与对策探索

5.1 技术瓶颈与管理难题

汽车工业里面推进智能制造工作时候,技术障碍和管理困难构成非常突出的挑战。技术障碍最主要表现就是智能制造系统跟现在使用的技术结合起来特别难。各个技术平台之间接口标准完全不一样,造成数据实时获取和互相分享出现很大阻碍,信息处理速度无法得到明显提高。先进自动化设备跟传统生产线存在配合不好情况,直接引发生产过程经常发生中断并且大量资源白白消耗掉。管理困难主要表现在企业内部文化能不能跟得上、不同部门之间合作是不是高效顺畅。处于快速变动技术环境当中,企业内部文化对于新技术接受水平显得特别关键,员工掌握并熟练使用智能制造系统能力成为系统顺利实施最重要条件。

管理层处理人力资源和技术资源方面的困难时会遇到很多麻烦,因为智能制造系统需要不同部门之间的密切合作和共同努力,所以搭建一套顺畅的沟通方式来确定信息能够准确无误地传递出去,这是一个非常重要的难题。不同区域之间的产业链合作效率比较低,严重阻碍了智能制造系统走向国际市场的步伐。有些公司没有采用创新思维来管理,使得新技术的接受和使用速度变得很慢,反应也显得特别迟缓,这种情况让技术实施过程中遇到的困难变得更加严重。想要解决这些难题,必须从技术标准制定、管理体系更新、企业文化塑造等多个方面全面进行改进,只有这样才能让智能制造技术在汽车行业中得到顺利推广和发展。这样做可以大幅提升生产效率和产品质量水平,提供非常稳固的支持基础,同时还能有效促进整个汽车行业的高质量发展和转型升级目标的实现。

5.2 组织变革与跨域协作机制

智能制造环境里面,汽车工业内部组织调整以及跨行

业协作方式面对全新困难。组织调整成为企业适应智能制造需求最重要因素,具体表现转变传统层级分明结构成为扁平并且网络形式结构。这种转变加快消息传递速度,提高反应效率,并且支撑创造能力。这种转变通常伴随管理复杂程度增加以及权力分配重新安排。跨行业协作方式建设成为缩小技术跟实际使用之间差异最重要路径,具体做法整合各个专业领域资源跟知识,实现价值链条联合产生更大效果。协作过程需要消除传统部门界限,加大公开交流与资源共同利用,从而增强整体竞争实力。成功跨行业协作依靠企业彼此信赖建立跟维持,这个过程必须包含共同目标跟相互帮助原则,还要涵盖文化认同跟沟通渠道优化。

6 结语

深入研究智能制造的核心思想在汽车工业里面的使用方法,完整整理出从整体设计规划、信息整合连接到设备互连接这些重要部分,清楚说明了技术结合、团队合作以及组织方式改变里面遇到的主要困难。研究得出的结论显示,智能制造可以大幅提高生产速度并且明显提升产品品质,同时给汽车工业完成高水平转变提供了理论基础和具体操作例子。研究同时也指出,跨系统数据合并、企业文化互相融合以及不同行业之间合作创新这些方面仍然面临很大困难,特别是在技术标准统一、信息安全保护以及知识产权维护这几个具体领域,目前应用还没有完全解决这些问题。接下来研究建议应该集中力量在以下三个方面开展工作,第一,把智能制造技术真正深入融入到传统制造方式里面去;第二,建立覆盖多个层次、涉及不同领域的合作管理机制;第三,积极寻找一套完整的政策支持体系和标准规范体系,来帮助智能制造技术能够更加顺利地更大范围内得到应用和推广。继续深入开展研究将会推动汽车产业以更快的速度、更可靠的方式完成智能化转变,为相关的理论研究和实际操作探索提供全新的发展方向 and 宝贵经验。

参考文献

- [1] 伊万.智能汽车产业链如何协同融合[J].汽车纵横,2021,(07):51-55.
- [2] 李锦程.装备智能制造5G技术在汽车工业制造中的应用[J].中文科技期刊数据库(文摘版)工程技术,2022,(02):0260-0262.
- [3] 左常宁.智能制造在汽车制造业中的应用[J].汽车测试报告,2023,(11):4-6.
- [4] 马庭松.智能制造在汽车总装专业的应用[J].汽车工艺师,2023,(03):6-9.
- [5] 陈健华王孝勇.汽车产业智能制造转型升级建议[J].汽车知识,2023,23(02):10-12.

Research on Crystallization Technology for Drug Synthesis

Guangming Sang

Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co., Ltd., Lianyungang, Jiangsu, 222062, China

Abstract

The rapid development of socio-economic progress and continuous advancement in scientific research have significantly propelled pharmaceutical production technologies. As a critical component in drug manufacturing, drug synthesis crystallization plays a pivotal role in determining therapeutic efficacy and patient outcomes. Consequently, this technology has become a key focus in pharmaceutical industry research in recent years. Key challenges in crystallization technology include achieving higher purity crystals and ensuring drug activity. Effective process control can be achieved through three critical steps: dissolution curve analysis, mesophilic zone width measurement, and crystallization kinetics studies. Integrating crystallization techniques with precision process controls will enhance the practical application outcomes of pharmaceutical synthesis crystallization technologies.

Keywords

Drug synthesis crystallization technology; Technical process; Technical control; Drug production

药物合成结晶技术相关研究

桑光明

正大天晴药业集团股份有限公司, 中国·江苏连云港 222062

摘要

经济社会的迅速发展以及科技研究的不断深入使得药物生产技术也得到了长足发展。药物合成结晶作为药物生产中十分重要的组成部分, 结晶质量直接影响药物疗效与临床应用, 因此近几年来药物合成结晶技术也成为了医药行业研究的技术重点。如何合成更高纯度的结晶、保障药物活性是药物合成结晶技术研究中需主要分析的问题, 可以从测定溶解度曲线、测定介稳区宽度、研究结晶动力学三个环节做好药物合成结晶过程的把控, 配合结晶技术的应用和技术控制提高药物合成结晶技术的应用成效。

关键词

药物合成结晶技术; 结晶过程控制; 结晶工艺优化; 药物纯度

1 引言

药物合成结晶技术是采用结晶处理的方式提取出药物成分, 借助结晶法分离并提纯药物, 保证药品药效。近几年来制药行业对于药物纯度的要求在不断上升, 药物合成结晶技术的科学应用更是成为了相关企业及研究人员关注的焦点问题, 了解药物合成结晶过程、常用的药物合成结晶技术及其技术控制方法是十分必要的。

2 药物合成结晶过程

以某药物合成结晶为例, 可从如下几个环节出发加强过程控制, 保障药物合成结晶效果, 如图 1 所示。首先应测定溶解度曲线, 对结晶溶解度作出适当调整。在溶解度曲线测定的过程中可向三角瓶中加入适量溶剂, 密封后通过恒温水浴来进行测定, 测定期间应确保溶剂使用过量, 待固液平

衡并静置一天以上取上层饱和清液稀释定容, 落实吸光度检测, 确定溶剂含量, 绘制溶解度曲线。

其次需要测定介稳区宽度, 介稳区宽度可有效分析药物合成结晶时溶液过饱和度和结晶体的关联性, 可通过介稳区宽度测定来更好地确保后续合成结晶的稳定性, 保障结晶质量。因在药物合成结晶中晶体、温度、搅拌力度等相应因素都很有可能会影响结晶效果和结晶质量, 而介稳区宽度测定则可以为后续各参数的调整提供参考, 保障合成结晶的效果。在介稳区宽度测定期间需要引入药物合成结晶时使用的饱和溶液, 将其倒入到三角瓶内, 同样通过水浴的方式进行检测。在检测中需要调节冷却水, 控制温度变化速率, 饱和溶液需要在高于恒定温度的条件中, 恒温维持 10 分钟以后快速冷却至饱和温度, 将相同药物结晶体放置于溶液当中至溶液析出大量晶体记录温度数据, 计算该温度和饱和温度的最大差值, 绘制溶解度曲线, 分析介稳区宽度。

最后需要研究结晶动力学, 悬浮密度、过饱和度、粒度是结晶动力学研究的核心和重点, 做好这三个要素的控制

【作者简介】桑光明 (1985-), 男, 中国江苏连云港人, 硕士, 高级工程师, 从事药物研发研究。

可更好地保障药物合成结晶的速率和稳定性。悬浮密度是指在同等单位体积的溶液中能够析出的药物结晶体质量，悬浮密度对于药物合成结晶的速率影响是相对较大的，可通过悬浮密度测试对药物合成结晶技术参数作出调整，确保药物合成结晶处于最佳状态。过饱和度主要分析的是药物合成晶体在结晶时的溶液体系，分析结晶所用溶液，可采用粒度分析仪进行检测，明确结晶体的粒度大小及结晶时的分布状态。



图 1: 药物合成结晶过程

3 药物合成结晶技术

3.1 结晶技术

就现阶段来看，在制药的过程中常用的药物合成结晶技术主要为近平衡态结晶和远平衡态结晶，近平衡态结晶是指在药物合成结晶的过程中需确保在近平衡态条件下完成药物合成，通过结晶技术应用生成非均匀或均匀的结晶体。在药物合成过程中形成结晶的场所内出现均匀结晶体的概率会大大增加，且能够有序均匀的排列。一般情况下药物合成结晶受多重因素的影响，生成均匀结晶体的难度较高，且排列顺序也是相对而言较为混乱的，可借助容器壁、杯体等相应基质将晶体排列在介质表面。为了进一步提高药物合成结晶效果，在实践操作中可选用较为粗糙的介质体，使药物结晶体能够在介质体中生长。当然若想使结晶药物更加光滑，在介质体选择的过程中则应当倾向于材质细腻的物品。

远平衡态结晶是指在药物结晶的过程中打破近平衡态的结晶体系，提高药物结晶的效率和稳定性。可以在药物结晶前期借助高浓度生长体系缓慢破坏药物溶质，同时生长体系中的外部压力也会随之发生变化，逐渐增大，以此来满足药物结晶需求。在药物结晶期间还会受到周期张力的影响，药物结晶会随着时间的推移向生长体系中心点方向移动，并由内而外的扩散。若药物结晶体在生长体系范围内进行扩散同时会带动一些小晶体形成大量药物结晶体。

3.2 技术控制

药物合成结晶技术的干扰因素是相对较多的，想要保证结晶体的药效就必须加强技术控制，做好药物合成结晶技术过程的管控。在技术控制上可以紧抓过饱和度、多晶型管理、颗粒度与形貌调控、杂质去除四大关键点展开分析，如图 2 所示。

3.2.1 过饱和度

过饱和度是结晶的根本驱动力，也是控制结晶体成核和生长的关键变量，当溶液浓度超过其平衡溶解度时系统就会处于过饱和状态，存在晶体析出的趋势，这时如何释放能

量、保障最终晶体品质则成为了十分关键的问题。在结晶的过程中介稳区是十分重要的区域，在该区域内溶液虽然已经达到饱和状态但却不会自发成核。在技术控制期间可通过控温或反溶剂滴加等多种方式使体系的过饱和度维持在该区间，为晶体生长提供较好的环境。但是若控制不当则会导致过饱和度瞬间飙升，越过介稳区上限进而产生大量细小且不规则的晶体，难以过滤洗涤，还很有可能会包裹母液和杂质影响产品质量^[1]。



图 2: 药物合成结晶技术控制要点

而就现阶段来看在过饱和度控制上可供借鉴和选择的方法是相对较多的。例如聚焦光束反射测量技术的应用则可以实时监测体系内颗粒数量和尺寸的变化，若发现颗粒数量急剧增加则意味着可能出现了二次成核问题，系统会自动发出反馈信息，并通过降温速率或搅拌速度调节拉回至可控范围，确保晶体能够平稳且有序的生长。

3.2.2 多晶型管理

同一化学物质可能会有不同的晶体结构存在，而不同晶型在溶解度、熔点、密度和稳定性上存在着鲜明差异，会影响药物的溶出速率和生物利用度，因此做好多晶型管理、锁定目标晶型也是药物合成结晶过程中十分重要的一环。多晶型控制的本质是通过热力学和动力学的分析精准控制结晶路径。一般情况下在药品制作的过程中稳定的晶型溶解度更低，但在某些条件下亚稳态的晶型可能会优先析出^[2]。

在多晶型管理中控制要点在于分析如何利用不同晶型的溶解度曲线，精确控制结晶方向，绕过亚稳态晶型的析出区。例如可借助精准技术在介稳区内向体系中投入目标晶型的纯品作为种子，引导溶质分子在较低过饱和度下，优先在晶体表面进行有序排列和生长，遏制其他晶型的成核。此外在晶型管理中溶剂的科学应用与选择也是十分重要的，部分溶剂分子可能会嵌入晶格中生成溶剂化物或改变晶面的生长速率进而生成特定晶型。在工艺开发及技术管理中可通过晶型筛选，配合在线拉曼光谱等 PAT 工具监控晶型转变过程，确保晶型的单一性和稳定性，避免混晶导致药品质量受到冲击^[3]。

3.2.3 粒度与形貌调控

药物的粒度分布和晶体形貌对于药物后续的过滤、干燥、混合、压片等相应工序的质量和效率也会产生至关重要