

# 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<sup>[1]</sup>。



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<sup>[2]</sup>。

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<sup>[3]</sup>。

#### 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

的影响,想要确保晶体粒径适中、具备良好的流动性,就必须加强粒度与形貌调控。在粒度调控上可通过平衡成核与生长达到预期目标,在该环节搅拌起到了十分重要的作用,可通过搅拌来推动传质传热,确保体系均匀。但是需要注意剪切力过高可能会导致正在生长的晶体被打碎产生二次晶核,致使粒度变小。因此需要在结晶初期提高转速,确保溶解和混合效果,在生长阶段则需要降低转速,为晶体生长提供温和稳定的生长环境。若晶体形貌不佳这时则可通过温度循环技术对晶体形状进行优化,即可通过周期性小幅度升降温度,借助奥斯特瓦尔德熟化原理溶解尖锐细小的晶体,使溶质沉积至较大晶体的凹陷处,让晶体更加饱满、规整<sup>[4]</sup>。

### 3.2.4 杂质去除

结晶的目的是为了提纯,保障药品纯度,进而提高药品质量,而在结晶的过程中晶体内也很有可能存在杂质。一般情况下这些杂质会吸附于晶体表面或通过母液包裹的形式影响晶体质量。若杂质在晶体表面吸附,其去除难度是相对较低的,可通过洗涤步骤的适当优化,使用冷溶剂对晶体进行洗涤,置换掉吸附于晶体表面的母液去除杂质。但是母液包裹的杂质在清理上较为困难,这类杂质往往是在晶体生长过程中出现的,如果晶体生长速度过快,母液来不及从晶体表面排开,就会存留于晶格内部难以去除。因此想要更好的去除杂质就需要在晶体生长期间加强生长速率的管控,通过缓慢的降温速率或反溶剂滴加速率的调节,让晶体能够有充足的时间进行有序排列,将杂质分子排斥在晶格之外。此外获得粒度较大、形貌完整的晶体,其表面积更小,也可以减少表面吸附杂质的总量,有利于固液分离,提高产品纯度<sup>[5]</sup>。

### 3.3 新技术应用

就现阶段来看常见的药物合成结晶技术主要包含降温法、蒸发法、盐析法等等,而随着技术研究的不断深化和发展,新型结晶技术不断涌现,为药物合成结晶提供了更多的技术选择,较为常见的主要包含准乳化结晶技术、超临界流

体结晶技术等相应的结晶技术。准乳化结晶技术可以先将药物溶液分散在连续的小液滴内均相成核,为非均匀成核提供了新的技术选择,保障了成核效果。超临界流体结晶技术则是利用超临界药物溶液快速膨胀或气体抗溶剂过程,加速溶液饱和度达到结晶成核的目标。此外微重力结晶技术、超重力结晶技术、高通量结晶技术等相应药物合成结晶技术的应用也可以更好地保障药物生产质量,需根据实际情况进行科学选择<sup>[6]</sup>。

## 4 结语

药物合成结晶技术的合理应用是确保药物生产质量和生产品质的重要基石,必须引起关注和重视,紧抓测定溶解度曲线、测定介稳区宽度、研究结晶动力学完成过程控制,在此基础之上合理选择结晶技术,并通过过饱和度控制、多晶型管理、粒度与形貌调控、杂质去除提高结晶质量。

## 参考文献

- [1] Paul, E. L., et al. (2005). "Organic crystallization processes." *Powder technology* 150(2): 133-143.
- [2] Nordstrom, F. L., et al. (2023). "Prevalence of Impurity Retention Mechanisms in Pharmaceutical Crystallizations." *Organic Process Research & Development* 27(4): 723-741.
- [3] Herman, C., et al. (2012). "Use of in Situ Raman, FBRM, and ATR-FTIR Probes for the Understanding of the Solvent-Mediated Polymorphic Transformation of II-I Etiracetam in Methanol." *Organic Process Research & Development* 16(1): 49-56.
- [4] 刘培鸿,丁朝旺,石艳彩,等. 基于连续流微反应-结晶耦合技术的阿托伐他汀钙母核绿色合成工艺研究 [J]. *化学研究与应用*, 2026, 38 (02): 450-455.
- [5] 张苗苗,何惠利,屈撑囤. 碳酸氢钠结晶抑制剂的合成与性能评价 [J]. *石油化工应用*, 2025, 44 (12): 6-9.
- [6] 杨超,刘红宇,钟家春,等. 高分子量结晶性聚芳醚腈的合成与性能 [J]. *塑料工业*, 2025, 53 (10): 13-18+70.