



Research  
Green Chemical Engineering—Review

## 药物连续结晶进展

张得江<sup>a,b</sup>, 许史杰<sup>a,b</sup>, 杜世超<sup>a,b</sup>, 王静康<sup>a,b</sup>, 龚俊波<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup> School of Chemical Engineering and Technology, State Key Laboratory of Chemical Engineering, Tianjin University, Tianjin 300072, China

<sup>b</sup> Collaborative Innovation Center of Chemical Science and Chemical Engineering, Tianjin University, Tianjin 300072, China

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 25 March 2017

Revised 10 May 2017

Accepted 11 May 2017

Available online 19 June 2017

#### 关键词

连续结晶

药物

混合悬浮混合出料结晶器 (MSMPR)

管式结晶器

控制方案

### 摘要

结晶是药物工业中重要的单元操作。现阶段大部分的药物结晶过程都是间歇的,但是由于间歇产品的批间差异以及低的生产效率,连续结晶越来越受到人们的重视。在过去的几年中,连续结晶已经取得了一些进展以使其能够满足不同的需求。本文将从产品工程的角度总结药物连续结晶的进展。不同形式结晶器的主要区别在于其停留时间分布的不同。文中比较了不同连续结晶形式的优点和缺点,总结了使用连续结晶满足不同质量需求的方法。发现连续结晶在粒度和形状控制上有优势,但是在过程收率上低于间歇结晶过程,特别是在生产手性晶体时。最后对不同的控制方案进行了比较。

© 2017 THE AUTHORS. Published by Elsevier LTD on behalf of the Chinese Academy of Engineering and Higher Education Press Limited Company. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## 1. 引言

结晶是一种能够决定很多产品特性的分离过程,它不仅仅是分离纯化的过程,也是药物工业中很重要的精制过程[1–3]。对于药物活性组分(API)产品来说,90%都是小分子晶体[4]。目前,药物工业中的结晶过程大部分都是间歇操作的[5]。虽然对于间歇结晶的研究很充分,但批间差异和过程效率不高的问题仍然存在[6]。作为能够解决上述问题的一种方法,连续结晶由于其在稳态时恒定的操作条件和高的生产效率已经越来越受到人们的重视[7–9]。连续结晶是一种母液持续流入、浆料持续流出的单元操作。根据Schaber等[10]的分析,连续结晶可以降低

9%~40%的生产成本。在本文中,我们讨论了如何使用连续结晶来满足不同的药物质量要求,并概述了在连续结晶中使用的不同控制方案。

## 2. 两种不同连续结晶器的对比

连续结晶器主要有两种:混合悬浮混合出料结晶器(MSMPR)以及连续管式结晶器[11]。图1展示了两种结晶器的示意图。

在MSMPR中,物料的停留时间分布相对宽并且停留时间长,而在管式结晶器中的停留时间分布相对窄且停留时间短。表1[6]展示了两种结晶器的对比。

\* Corresponding author.

E-mail address: [junbo\\_gong@tju.edu.cn](mailto:junbo_gong@tju.edu.cn)

### 3. 晶体产品的一般要求

关于如何将间歇结晶过程转化为连续结晶过程的研究已经有很多[6,11,12]。为了能使连续结晶过程替代间歇结晶过程,连续结晶的产品质量应与间歇过程的产品质量一致[13]。

如图2所示,药物结晶过程的一般要求包括收率、纯度、粒度、形态、多晶型和手性[11]。但是连续结晶过程和间歇结晶过程不同,连续结晶必须经过仔细的设计和控制[14]。总体来说,在将连续过程应用于药物结晶时必须解决两个问题:第一是设计问题,这决定了一个新设计的结晶过程是否有能力生产所需的晶体;第二个是控制问题,这决定了连续结晶过程能否稳定地生产所需的晶体。在过去的几年中,连续结晶的研究已经有很多进展,连续结晶的产品已经能够满足上文提到的那些要求。下文将从产品工程角度来讨论这些进展。

### 4. 药物结晶过程中的连续 MSMPR

MSMPR是一种最常用的连续结晶器。一般来说,在MSMPR中浆料被认为是均匀混合的。在这种结晶器中,由降温、蒸发或者反应产生的过饱和度是晶体成核

和生长的推动力。高过饱和度将加速成核、提高生长速率,这样将会增加结晶器内部的总晶体表面积。随后,高的晶体表面积又会加速过饱和度的消耗速率,这样就会产生一个反馈回路,除了一些特殊的情况,最终MSMPR将会达到一个稳态。

关于MSMPR已有许多研究,这种形式的结晶器已经被用于无机盐的生产。由于无机盐相对比较简单,多晶型和手性问题在这种结晶过程中可能并不重要或者根本不存在。除此之外,对于无机盐晶体的要求,如粒度分布、纯度和收率等,可能也与药物结晶的不一样。因此药物连续结晶的设计和控制过程往往与连续无机盐结晶不一样。

#### 4.1. 使用 MSMPR 来满足药物结晶的纯度和收率要求

纯度和收率是结晶过程中的基本要求,因为它们直接影响过程的经济性。但是作为连续结晶的一大特征,结晶过程必须在某一过饱和度下操作。因此连续结晶的单程收率会低于间歇过程的收率[15]。为了克服这个问题,许多研究人员对MSMPR做了不同形式的转变。表2 [7,13,15-18]对比了各种提升产品收率的方法。

为了降低过程的过饱和度,最简单的办法就是延长

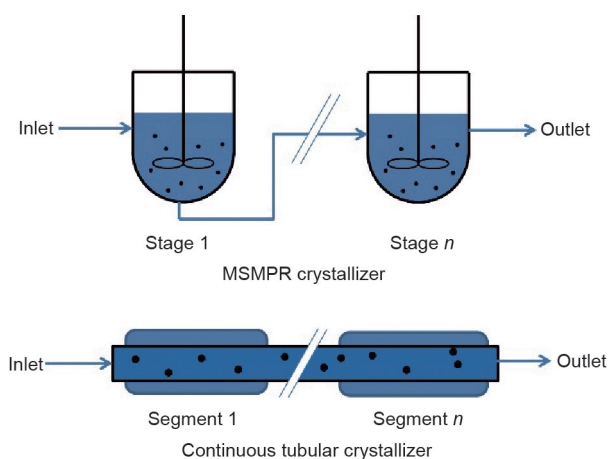


图1. 两种连续结晶器的示意图。

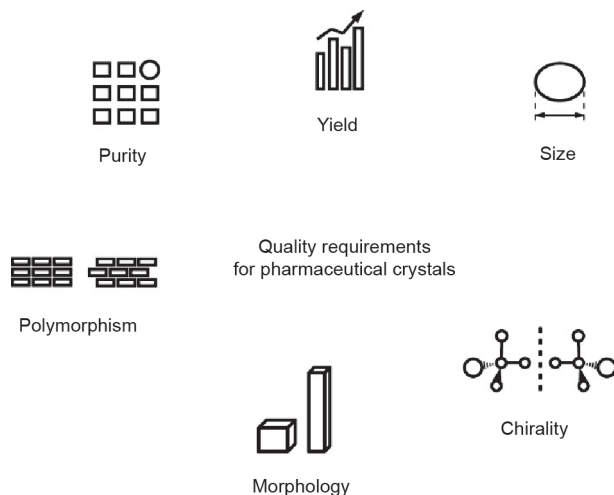


图2. 药物晶体的一般质量要求。

表1 MSMPR和管式结晶器的对比[6]

Type	Advantages	Disadvantages
MSMPR crystallizer	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Easier to convert from batch crystallizer</li> <li>• Lower maintenance cost</li> <li>• Equipment is simpler</li> <li>• Easier maintenance</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Less efficient than tubular crystallizer</li> <li>• May lead to non-stable behavior</li> <li>• Startup process may be relatively long</li> <li>• Relatively hard to scale up</li> </ul>
Tubular crystallizer	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Higher efficiency than an MSMPR crystallizer of the same volume</li> <li>• Narrow residence time distribution</li> <li>• Easier to scale up</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maintenance is expensive and complex</li> <li>• Easier to cause fouling</li> <li>• Equipment is relatively complex</li> </ul>

表2 提升产品收率的方法

Approach	Yield (wt%)	Purity (%)	Compound	Ref.
Extend residence time	93.6	97.6	Aliskiren hemifumarate	[16]
	91.0	91.6	Compound A	[17]
Mother liquid recycling	87.0	94.0	Cyclosporine	[15]
	91.8	94.3	Cyclosporine	[18]
	89.1	—	Deferasirox	[18]
Solvent nanofiltration membrane	98.7	—	Deferasirox	[13]
Solid recycling	79.8	96.0	Cyclosporine	[7]

停留时间。通过粒数衡算和质量衡算能计算出可获得的收率[11,16,17,19]。但是这个方法导致生产效率低。除此之外,长的停留时间可能导致低的纯度,如文献[16]所示,在足够长的停留时间下可以获得最大的收率,但是纯度却是最低的(大约为97.6%)。

另一种广泛使用的提升收率的方法是母液循环。在母液循环操作时,浆料经过过滤后被提浓,然后重新回流进结晶器。Alvarez等[15]使用母液循环来提升环孢霉素冷却结晶的收率。与间歇结晶过程相比,他们能够将收率由74%提升到87%,但是产品的纯度由95%降低到94%。Alvarez等[15]也建立了一个经验性的杂质分布模型,使用这个模型与粒数衡算和质量衡算联立,能够模拟操作条件对产品纯度和粒度的影响。在他们的工作中,他们使用一个分散系数(DC)来表征杂质浓度的分布。DC可以由方程(1)来表示:

$$DC = \frac{(C_{\text{imp}}/C_{\text{CycA}})_{\text{solid}}}{(C_{\text{imp}}/C_{\text{CycA}})_{\text{liquid}}} \quad (1)$$

其中,  $C_{\text{imp}}$  为杂质的浓度;  $C_{\text{CycA}}$  为主组分的浓度。

根据Alvarez等[15]的结论,DC是初始溶液中杂质浓度的线性函数。Alvarez和Myerson的实验测定了DC与初始溶液中杂质之间的关系。他们认为在第三级的温度是控制最终纯度和收率的主要因素。基于这个工作,Alvarez等将阿利克仑半富马酸盐转化为了一个连续反应/冷却结晶过程[16],同时他们可以确定操作条件与产品质量之间的关系。Zhang等[17]开发了一个二级溶析/冷却结晶过程,他们对比了溶析剂在不同级结晶器的添加效果,确定了最优的溶析剂加入方式。他们的结论表明溶析剂在第二级加入会有一个比较好的效果。在随后的工作中,Wong等[18]简化了环孢霉素多级连续结晶,使其能够在耦合了连续提浓和连续母液循环的一级MSMPR内操作,并且能够获得一个更好的纯度和收率(纯度为94.3%、收率为91.8%)。在地拉罗斯连续溶

析/冷却结晶过程中[18],循环母液经过蒸发与溶析剂混合,然后返回结晶器中。这一过程的最大收率可以达到89.1%,杂质的最小浓度为0.2 ppm。

母液循环是一种有效的提升收率的方法。但是这个方法依然有三个主要的缺点[13]:首先,对于热敏型的API物质不适用,特别是当溶剂沸点高的情况;其次,母液循环会改变结晶器内的溶液组成,特别是对于溶析结晶;再次,循环率受限于杂质的积累量。为了在选择性地提浓API的同时降低杂质组分,Ferguson等[13]将有机溶剂纳滤膜应用在了母液循环中。使用了这种方法之后,在收率显著提升的同时纯度并没有降低(收率为98.7%、杂质浓度为0.15 ppm),同时这个方法也降低了能量消耗。另一个由Li等[7]提出的方法是使用固体循环来提升二级环孢霉素连续结晶的收率。在他们的研究中,晶体经过过滤之后返回到了结晶器中。这个方法主要应用在晶体生长速率相对较低的系统中。提升结晶器内部的晶体量将提供更多的晶体表面积来消耗溶液的浓度,同时提升收率,这个方法的最大收率为79.8%。

总的来看,除非使用新的方法,同时提升收率和纯度从某种意义上说是矛盾的。由DC模型建立的纯度和收率之间的关系对于连续结晶过程设计非常有帮助。虽然粒度分布往往被认为会影响晶体的纯度,小的粒度分布往往会使晶体的总表面积增大[20],并使附着在晶体表面上的杂质增多,但是就笔者所知这个因素还没有被定量地考察。在今后,可能会考虑粒度大小对纯度的影响。除此之外,能够同时提升纯度和收率的方法一直都很受关注。

#### 4.2. 使用 MSMPR 来满足药物结晶的粒度要求

晶体的粒度是晶体产品的另外一个重要性质,因为它能显著地影响API的物理化学性质[21–23]。许多因素都能影响晶体的粒度分布,包括但不限于停留时间、温度和杂质。

本文概述了在使用MSMPR生产所需粒度晶体的

大致的两个研究方向：第一个是获取较小的粒度分布[24-26]，这主要是使药物有一个快速的释放速率；第二个是获取较大的粒度分布[27,28]，这主要是为了提升下游操作的效率。粒数衡算模型是预测晶体粒度分布的基本模型。

在多级MSMPR结晶中，主要的操作变量是温度、停留时间和溶析剂加入量等。对于一个给定的操作条件，基于粒数衡算模型可以计算出能够获取的最大和最小粒度分布。Vetter等[29]构建了三种不同药物(扑热息痛冷却结晶、L-天冬酰胺溶析结晶、阿司匹林冷却/溶析结晶)在MSMPR多级结晶器内可达到的平均粒度分布-总停留时间的区域图。如图3所示，提升MSMPR的级数可以获得一个大的可生产粒度区域，但是可获得的平均最大粒径的增量在逐渐减少。在随后的研究中，Vetter等[30]考虑了动力学参数中的不确定性，并构建了一个更加合理的扑热息痛冷却MSMPR多级结晶的可达区域。然而在某些情况下，获取最大或者最小粒径的条件可能不容易实现，如停留时间太短以至于传热不能很好地进行。Power等[31]在构建扑热息痛连续冷却MSMPR多级结晶中考虑了能量平衡限制和操作体积限制。总体来说，可达到区域可以被认为是结晶流程设计

的一个指导，因为它能帮助工程师避免一些不可行的方案[32]。

在某些情况下，MSMPR结晶中可达到的最小粒度仍然比需要的大，为了应对这种问题，必须对连续结晶做一些改进。与细晶消除的方法不同，为了能够获得小的平均粒径，Griffin等[24]提出了一个大晶体溶解的操作形式。使用这个方法能够在工业尺度的阿司匹林连续结晶中降低产品粒度。通过这个方法，在分割粒径为120  $\mu\text{m}$ 时，晶体体积平均粒径从224.2  $\mu\text{m}$ 降低到了60  $\mu\text{m}$ 。但是由于过饱和度的提升，使用这种方法时必须要小心避免结晶器的不稳定行为和结垢的可能性。另一种由Yang等[25,26]提出的能够降低粒度的方法是在连续结晶过程中加入湿磨。有趣的是湿磨添加的位置不同将会对粒度产生不同的影响。在他们的工作中，Yang等对比了湿磨整合位置不同对于MSMPR晶体粒度分布的不同影响。当湿磨在上游时，其可以被认为是一个晶种产生器，这样可能会产生较大平均粒径的晶体。当湿磨在下游时，其可以被认为是一个连续的粒度降低工具(将平均弦长由71  $\mu\text{m}$ 降低至55  $\mu\text{m}$ )。除此之外，不管湿磨在哪里加入，使用湿磨操作都可以获得一个窄的粒度分布。Narducci等[33]将超声和己二酸MSMPR结合。在

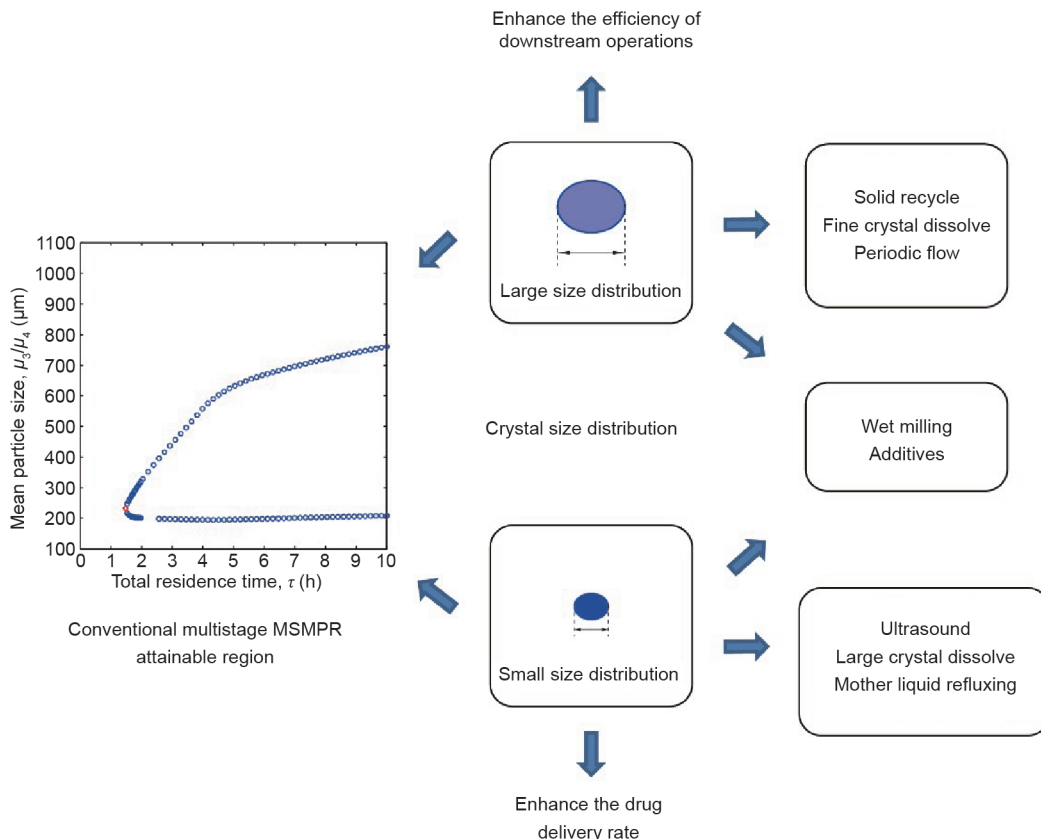


图3. 在药物结晶中使用MSMPR来满足粒度要求。

超声的存在下, 己二酸的粒度(约60  $\mu\text{m}$ )大大小于没有超声时的粒度(约500  $\mu\text{m}$ )。与超声的影响相比, 停留时间的影响就小得多了。Powell等[34]研究了扑热息痛连续结晶在有添加剂羟丙基甲基纤维素(HPMC)的情况下的形态转变。与没有加入HPMC的各种形态对比, 有HPMC时晶体产品呈棒状并且小。此外, 使用在4.1.1节内提出的母液循环也能降低颗粒的粒径。

在某些情况下, 需要获取的粒度高于可达到区域计算的最大粒度。为了实现这个目标, 细晶消除是很常用的手段[35,36]。但是使用这种方法时必须注意, 因为这可能导致连续结晶的非稳态行为。Su等[27]和Powell等[28]描述了一种周期流的方法来延长停留时间分布并最终提升晶体粒度。在甘氨酸的连续结晶中他们将MSMPR转变为一个新型的周期流结晶, 停留时间分布可以明显地提升, 同时可以避免堵管。与没有使用周期流的操作相比, 体积平均粒径 $D_{43}$ 从342.16  $\mu\text{m}$ 上升到了696.76  $\mu\text{m}$ 。此外, 4.1.1节提出的固体循环操作也能够提升颗粒的粒径。

为了在连续结晶中获取想要的晶体尺寸, 可达到区域将是一个很有帮助的指导。如果根据可达到区域, 控制操作条件(如温度和停留时间)不能实现粒度分布的要求, 那么这个问题可以通过增加附加设备(如湿磨、细晶消除或者超声)或者转变操作模式(如周期流)的方式来解决。

#### 4.3. 使用 MSMPR 来满足药物结晶的形状要求

晶体形态的不同是不同面的生长速率不同的结果[37]。在MSMPR结晶过程中生产所需的晶体形态比生产所需的粒度要复杂, 因为这个过程包括了形状演化、多维粒数衡算和质量衡算等多个问题。因为在连续过程中稳态下的过饱和度是恒定的, 所以在MSMPR中模拟晶体形态相对间歇过程要简单些。

Borchert等[37]模拟了单个晶体的演化轨迹。由于过饱和度恒定, 晶体的形态将沿着相同的轨迹变化, 如图4所示。晶体形态的不同可以被看做晶体在结晶器内存在时间的不同。在MSMPR结晶器中稳态晶体的存在时间分布等于在全混釜中的停留时间分布。由此, 连续结晶过程的形态分布可以通过迭代求解晶体存在时间分布以及质量衡算和 multidimensional particle counting 获得。Kwon等[36]将细晶消除和MSMPR耦合起来以控制四方蛋白溶菌酶的晶体形状分布。他们将晶体的形状演化简化为晶体的长径比的变化。使用动态的蒙特卡罗模拟结合热量、多维粒

数衡算来模拟结晶过程。通过将夹套温度调整到一个合适的值可以获得想要的晶体。然而与间歇过程不同, 在连续结晶中通过加入添加剂的方法来改变晶体形态的研究很少。Gerard等[38]在碳酸氢钠反应连续结晶中加入了钙基添加剂, 以改变晶体形状。上文中提到的在扑热息痛连续结晶过程中加入HPMC也能改变晶体的形状。

球形是一种很有吸引力的晶体外态。由于具有很好的流动性以及后处理性能, 球形的晶体能够提升下游的过程效率[39]。然而很多因素都会影响球形晶体的品质[40]。在连续结晶中稳态的操作条件是恒定的, 因此有部分研究人员尝试使用连续结晶来生产球形晶体。

Tahara等[41]使用了单级MSMPR来生产硫酸沙丁醇球形晶体。水作为溶剂, 乙酸乙酯和乳化剂(普朗尼克L-121)的混合液作为溶析剂。由于在球形结晶过程中使用了大量的溶剂, Tahara使用了一个连续的溶剂回收过程来提升过程的经济性。他们发现在乳化剂浓度较低(2%)、结晶器体积小(50 mL)以及一个长的停留时间(60 min)时能够获得大颗粒粒径。Peña和Nagy[42]将连续苯甲酸球形结晶分成了两个步骤。第一步是成核和生长控制的步骤, 这一步主要在第一级结晶器内完成, 使用乙醇为溶剂、水为溶析剂。第二步是聚结控制步骤, 这一步在第二级结晶器内进行, 使用甲苯作为架桥剂。这个操作的显著优点是将不同步骤分开, 这能够提升过程的可控性。使用这个步骤, Peña和Nagy能够连续生产粒径为1 mm的球形晶体。

在药物连续结晶的晶体形状控制问题方面仍然有很多工作需要完成。由于晶体形状演化轨迹在MSMPR中是一样的, 所以多维粒数衡算有可能可以转化为一维粒数衡算, 这样就能简化设计和控制步骤。

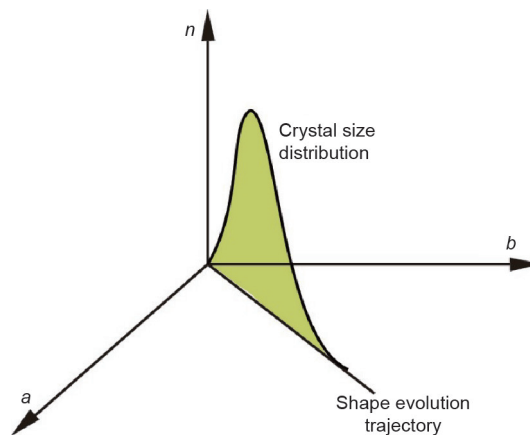


图4. 连续MSMPR中的晶体形态分布。

#### 4.4. 使用 MSMPR 来满足药物结晶的晶型要求

由于不同的多晶型对于一个物质的物理和化学性质有重大影响，因此控制药物的晶型是药物结晶过程的关键目标[43]。在间歇结晶过程中，有许多可以用于控制药物晶型的方法[44,45]。但是由于间歇结晶和连续结晶的操作条件完全不同，间歇过程的晶型控制策略很难应用在连续结晶上[46]。就笔者所知，关于连续结晶过程的晶型控制研究还很少。为了能够使药物生产过程由间歇转为连续过程，晶型控制问题不能避免。

Lai等[46]证实了通过控制结晶器的温度和停留时间，可以使用连续结晶过程生产想要的L-谷氨酸多晶型。他们发现如果一个单釜结晶过程的终点温度是25℃，为了获得纯的β晶型，停留时间应该是900 min，然而这么长的停留时间对于连续结晶过程是不可行的。另一个重要的发现是初始加入晶种的方法不能够控制产品的多晶型。此外，控制多晶型的主要因素是两种多晶型的相对成核和生长动力学。此外，Lai等表明同时满足多晶型和收率要求可能很困难。在他们随后的工作中[47]，他们将一级连续结晶过程拓展为多级连续结晶。使用多级连续结晶，Lai等可以在控制氨基苯甲酸晶型的同时获取高的收率。基于获得的动力学参数，他们构建了一个连续结晶过程的晶型粒数衡算模型；通过这个模型，模拟了在不同操作条件下的连续结晶过程；使用这个模拟结果，他们可以通过改变操作条件来获取想要的晶型。

受到上面提到的研究的启发，Farmer等[48]完成了一项很有意义工作，他们分析了稳态操作条件对多晶型的影响，并将粒数衡算模型转变为无量纲形式。使用这个无量纲形式的模型，两个无量纲数决定了连续结晶稳态能够生产的晶型，如图5所示[45,46,48]。Farmer等认为不稳定晶型的溶解对于稳态的晶型是没有影响的。他们系统地分析了操作条件对连续结晶过程多晶型的影响，并且获得的结论与Lai等[47]的实验结果吻合。

共晶是一种提高药物质量的方法。药物共晶是一种配体分子与药物通过氢键结合的多组分系统[49]。Powell等[49]使用了一个新型的周期流MSMPR来生产尿素-巴比土酸共晶，并且他们对比了在不同操作条件对于共晶晶型的影响。他们的结果显示纯的晶型I可以通过优化操作条件来获得。但是纯的晶型III是不容易获得的。Lee等[50]使用连续共晶来分离香兰素。这个方法通过加入吩嗪，与香兰素生成1:2的共晶来分离香兰素。生成的吩嗪-香兰素共晶随后在丙酮中重结晶获得α晶型的

香兰素晶体。这个过程使用连续结晶的原因主要是在低的停留时间下，系统内的过饱和度较高，这样能够促进共晶的成核和生长。这个过程的收率是51.2%。

总的来说，连续结晶和间歇结晶在晶型控制方面的不同在于：①晶种不能控制连续结晶过程的晶型；②控制晶型的主要方法是控制两种晶型的相对成核生长速率；③连续结晶中，不稳定晶型的溶解对于稳态的多晶型是没有影响的。虽然使用连续结晶生产多晶型与共晶在其他物质中的应用还较少，但这个方法已经引起了越来越多的关注。

#### 4.5. 使用 MSMPR 来满足药物结晶的手性要求

分离手性化合物是晶体工程中的另一个要求，特别是对于药物[51,52]。因为优先结晶能从消旋体中获取纯手性药物，所以它是一个很吸引人的技术[53]。但是传统的连续结晶方法不能够解决这个问题，因此为了解决这个问题必须对连续结晶过程进行一些修改。对于手性物质可以分为三类：①混合物形式；②化合物形式；③固体溶液形式。大部分有机物属于混合物形式和化合物形式，并能够获得纯的R和S的手性对映体[54]。

第一个将优先结晶由间歇过程转变为连续过程的研究由Qamar等[53]发表。在这篇研究论文中，连续加入晶种的MSMPR耦合细晶消除过程被用于连续的优先结晶。连续加入晶种是为了将溶液的浓度控制在介稳区内，在这个浓度范围内自发的初级成核能够被压制。因为不良手性分子的浓度并不会被消耗，所以操作必须非常小心。过程的收率为6.6%。基于这个工作，Qamar等

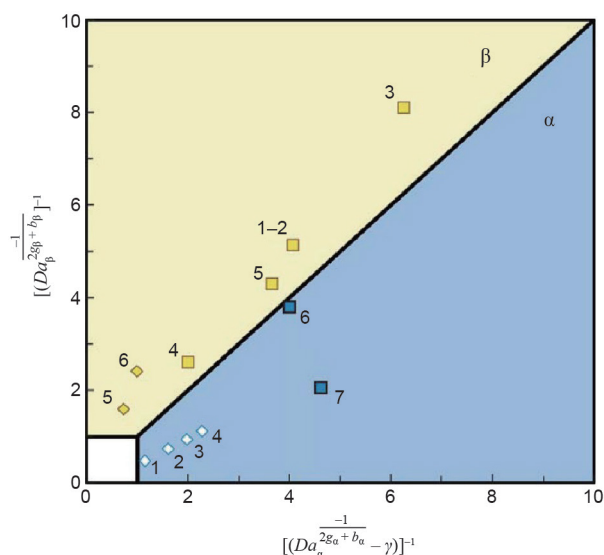


图5. 连续结晶多晶型的三种稳定区域[48]。方形数据点来自文献[45]，菱形数据点来自文献[46]。

[55]理论性地研究了使用对釜结晶器(coupling crystallization)形式进行连续优先结晶。在他们的操作方式中,两个理想混合的结晶器通过管道相互连接,并且耦合了细晶消除装置。这两个结晶器连续地交换无晶体的母液。同时,两个结晶器持续地加入不同手性的晶种。使用这个操作模型,产率、收率以及纯度都能明显提升。Chaaban等[56]将对釜结晶器应用在了天冬酰胺一水合物晶体的结晶过程。当使用的晶种的平均粒径小、表面平滑时能够提升产率、收率以及纯度。但是由于晶体的生长速率小,收率仍然不理想。Galan等[57]同样使用这种方式生产D-/L-苏氨酸。他们的纯度能够大于99%。由于连续加入晶种对于工业应用过于复杂, Vetter等[51]使用了湿磨来进行连续优先结晶(图6)。晶体被持续地湿磨以提供足够的表面供晶体生长。这个过程的一个优势是该过程是稳健的。如果过程的参数选择正确,即使是不良手性的晶体产生了,系统最终仍然会回到原来的状态。

Temmel等[58]提出了固体溶液系统分离的稳态模型。在随后的工作中,他们将逆流(counter-current)过程引入了固体溶液物质的分离中[54]。

总的来说,为了生产出想要的手性,压制自发生成核是主要的思路。但是这个方法往往导致收率低。Rougeot和Hein发表的综述里有更多的关于连续优先结晶的细节[59]。

## 5. 药物结晶过程中的连续管式结晶

连续管式结晶是另一种常用的连续结晶形式。在管式结晶器中,溶液在进口处加入并流过管道。结晶过程

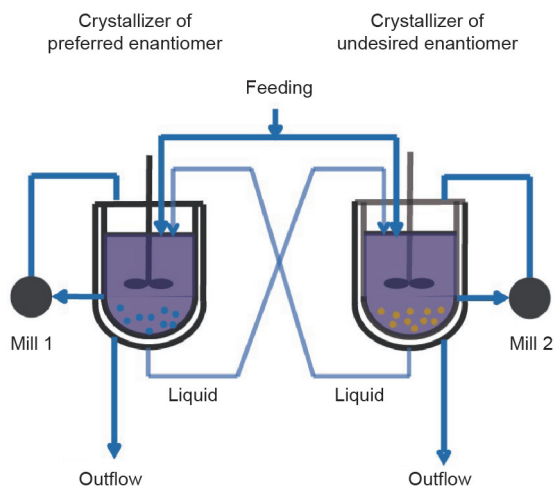


图6. 一个新型连续优先结晶流程图[51]。

的过饱和度由冷却或者溶析产生,产品在出口处流出。理论上说,无限的多级MSMPR在数学上应该是等价于连续的管式结晶器的[29]。

对于有高的转化率和需要低停留时间的物质来说,连续管式结晶更加适合[6]。根据操作的方式,连续管式结晶可以大致被分为活塞流结晶、分割流结晶以及振荡挡板流结晶,如图7所示。与MSMPR相比,管式结晶器的优势在于停留时间分布窄以及放大容易[60]。但是该过程也有温度不易控制、系统易堵塞的缺点[6,61]。这些特点使得对管式结晶器的研究主要集中于粒度的控制。就笔者所知,目前使用管式结晶器来满足其他要求的研究还很少[62]。

### 5.1. 使用管式结晶器来满足药物结晶的粒度要求

由于停留时间分布窄,理论上说晶体的粒度在管式结晶器中会比较容易控制。如上所述,管式结晶器中的两个问题是易堵塞和不易控制。堵塞问题主要是由结垢以及颗粒沉积引起的。不易控制主要是由于:①过饱和度以及混合不易控制;②过程很难使用在线分析技术(PAT)。

#### 5.1.1. 活塞流结晶器

活塞流结晶器是连续管式结晶器的常见形式。与MSMPR不同,活塞流结晶器在入口处没有晶体表面来消耗过饱和度。因此许多研究都在活塞流结晶器的入口处持续地加入晶种。此外,多级冷却和多级溶析也被用于活塞流中以控制粒度。

在Eder等[62]的工作中,阿司匹林晶种和阿司匹林母液持续地泵入一个活塞流结晶器中。Eder等研究了流速对最终晶体粒度分布的影响,并总结出使用高的流速会降低体积平均粒径,以及通过控制晶种流率可以防治管道的堵塞。通过这个方法,他们可以获得体积平均粒径为325  $\mu\text{m}$ 的晶体。在随后的研究中,Eder等[63]研究了晶种加入量以及多级冷却对阿司匹林最终平均粒度的影响。为了在没有晶种条件下控制成核,Majumder和Nagy[64]将细晶消除装置用在了活塞流结晶当中。在他们的实验中,活塞流结晶器被分割为多段。其中的某些段用来冷却浆料,而另一些段加热溶液来溶解细晶。Majumder和Nagy建立了包含成核、生长以及溶解动力学的粒数衡算方程,并且系统地研究了决定细晶消除的主要因素。他们确定了使用细晶消除能够在晶体比小晶体生长速率高以及大晶体比小晶体溶解速度慢的情况

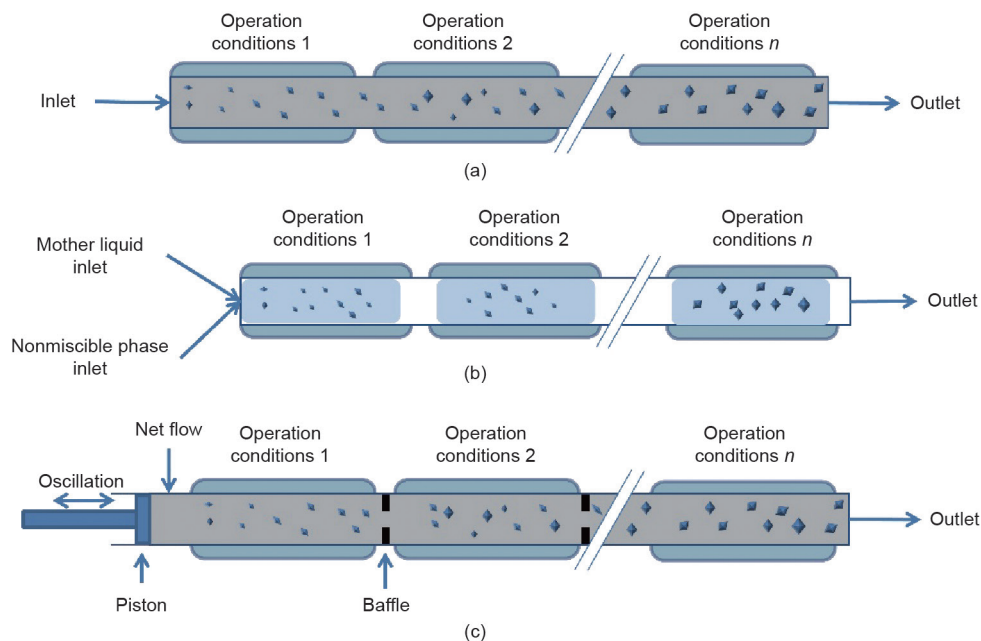


图7. 管式结晶示意图。(a)活塞流结晶器；(b)分割流结晶器；(c)振荡挡板流结晶器。

下产生作用。

为了简化加入晶种的操作，研究人员使用了各种方法来产生一致的晶种。根据研究[65]，接触成核能够生产均一粒径的晶种。Wong等[66]使用了接触成核设备来制备统一的晶种。晶种的粒径可以通过控制过饱和度以及晶种发生装置中的晶种停留时间来控制。Cui等[67]系统地研究了成核速率和晶种粒径在不同接触力、接触面积和频率下的关系。他们总结出在一个确定的范围内，成核速率与上述三个因素都是线性关系并且粒径与这些关系都无关。超声是另一个能够分离成核和生长的方法，Furuta等[60]论证了在活塞流中使用超声的影响。他们的结果表明使用这种方法能够显著地降低晶体的粒径(降至1~7  $\mu\text{m}$ )。

活塞流结晶的停留时间分布与间歇结晶过程的类似。但是与传统的间歇结晶过程的粒度控制操作不一样，在活塞流结晶中曲线降温很难实现。但是Hohmann等[68]使用了一个螺旋逆流设计的空气冷却连续管式结晶器。使用这个设备，管式流结晶器在保证窄停留时间的同时，可以实现线性或者曲线降温，他们生产的晶体粒径在20~80  $\mu\text{m}$ 之间。

传统管式流结晶器的可达粒径范围可以使用粒数衡算耦合质量衡算获得[29]。但是这个模型主要决定的是理想混合条件下的粒径，如果结晶过程使用了大量的溶剂，那么可能会遇到非理想混合。为了解决这个问题，Ferguson等[69]使用了一个Roughton形式的旋转混合装置来增强混合效果。使用这个设备，粒径可以从

152  $\mu\text{m}$ 降低至52  $\mu\text{m}$ 。

Ridder等[70]建立了粒数衡算模型来优化多级分割多级加料的连续管式溶析结晶器(MSMA-PFC)。与间歇过程中使用的模型不同，活塞流结晶器内的粒数衡算模型是与结晶器的长度相关的。使用多目标优化来确定每一段内溶剂加入的速率，以获得最大的粒径和最窄的分布范围。他们典型的优化溶剂操作是将溶液在生长控制和成核控制区切换。基于这个工作，Su等[71]优化了MSMA-PFC总的溶剂加入量、位置以及分布。

### 5.1.2. 分割流结晶器

另一种常用的管式结晶器是分割流结晶器。图7展示了分割流结晶器的示意图。与活塞流结晶器不同，流体在分割流结晶器内被分为许多独立的液滴。由于这个特征，分割流结晶器内的停留时间分布窄[72]。这种操作模式的另一个特征是晶体可以被固定在液滴中，这样可以通过控制液滴大小来控制晶体粒度的上限[73]。

Neugebauer和Khinast[74]研究了使用这种结晶器来生产蛋白质晶体，并且能够在113.4 min的停留时间内获得粒径为15~40  $\mu\text{m}$ 的溶菌酶晶体。Jiang等[61]使用了相同形式的结晶器来生产L-天门酰胺一水合物。在他们的研究中，为了提升对每个单独结晶过程的控制，成核和生长是分开的。通过控制气体和液体的流速并调节用于产生晶种的冷热流体混合方式，Jiang等[75]能够在5 min停留时间内获得最大粒径为588  $\mu\text{m}$ 的晶体。在随



后的工作中，他们使用超声成核设备来替代传统的成核装置，使用非直接的超声，Jiang等能够在8.5 min内产生粒径为321  $\mu\text{m}$ 的晶体。Rossi等[76]在微流体结晶过程中使用超声，并且能够在保证高产率和窄粒度分布的条件下，生产最小粒径为15  $\mu\text{m}$ 的己二酸晶体。除此之外，许多研究人员也使用分割流结晶器来研究结晶机理。

### 5.1.3. 振荡挡板流结晶器

另一种广泛使用的活塞流结晶器形式是振荡挡板流(COBC)。图7展示了振荡挡板流结晶器的示意图。与分割流结晶器相比，振荡挡板流结晶器的直径较大，这样能够实现较大的产率。与活塞流结晶器相比，振荡挡板流结晶器可以在避免堵塞的同时在一个较低的母液净流率下操作。振荡操作也可以在一个较短的结晶器内，延长晶体的停留时间。

操作振荡挡板结晶器比上面两种结晶器都要复杂。频率和振幅都对产品有影响。总的来说，在连续操作模式下，最大的振荡速率应该至少是净流率的两倍[77]。

Lawton等[78]研究了在药物结晶中使用COBC的效果。通过使用COBC，他们能够获得弦长约150  $\mu\text{m}$ 的产品。Brown等[79]在水杨酸的溶析结晶中使用COBC，但是由于混合器内的流速不均匀，未能获得均一粒径的产品。Siddique等[80]使用COBC结合超声来生产 $\alpha$ -乳糖一水合物。超声被用于引发成核。在4 h停留时间内，产品的粒径能够达到1500  $\mu\text{m}$ 。McGlone等[77]发表的综述对COBC有更详细的说明。

## 5.2. 使用管式结晶器来满足药物结晶中的其他要求

为了能够生产想要的晶体形态，Kwon等[81]研究了使用活塞流结晶器生产四方溶菌酶晶体的形状。

为了获得想要的收率，Cogoni等[82]将母液回流应用在了药物活塞流结晶器中。他们系统研究了浓缩位置和循环率对收率和最终粒径的影响。使用30%母液回流的活塞流结晶器能使收率达到50%。这个收率还能通过增加循环量来进一步提升。

为了能够生产想要的多晶型和共晶，Briggs等[83]研究了使用COBC生产L-谷氨酸的多晶型，并且考察了初始溶液浓度和晶种加入量对产品多晶型的影响。他们的结果显示过饱和度是产品晶型控制的主要操控手段。当过饱和度低于3时，生产的是热力学稳定的 $\beta$ 晶型；过饱和度为3~8时，生产的则是介稳的 $\alpha$ 晶型和 $\beta$ 晶型的混

合晶型。Zhao等[84]使用COBC生产 $\alpha$ -硫辛酸-烟酰胺共晶，并且过程产率达到了350  $\text{g}\cdot\text{h}^{-1}$ ，产品纯度为99%。

## 6. 连续结晶中的控制策略

过程控制一直是结晶过程中的重要事项。连续结晶的优势在于稳态时，所有的操作条件(温度、停留时间、浓度等)都不变，这使得连续结晶的控制相对间歇的要容易些[85]。

连续结晶过程控制主要有两种控制策略：基于模型的方法和不基于模型的方法。基于模型的方法主要包含三个部分：①用于描述结晶过程并且预测产品质量的过程模型，这个模型通常由一系列方程(粒数衡算、质量衡算、热量衡算、溶解度以及结晶动力学表达式)组成；②用于检测系统实际状态是否与设定值一致的检测器；③用于优化操作变量并在最低消耗的条件下使最终系统达到设定值的优化器。不基于模型的控制策略就是基于PAT结果的比例积分微分控制(PID)方法。

连续结晶过程控制的总体目标是稳定生产符合要求的晶体产品。Yang和Nagy[32]对比了PID方法和非线性模型预测控制方法(NMPC)。基于预测系统未来的变化，NMPC是一种使用在线检测数据结合数学模型来优化操作条件的方法。虽然建立NMPC方法相对复杂，但与PID控制相比，这个方法能够显著地提升控制效果。使用连续的两级MSMPR结晶器，结果显示，由于过程的非线性，PID控制方法在粒度和收率控制方面并不方便。相反，NMPC方法在随动控制和主动控制上都显示出了优势。

Yang等[85]提出了一个无模型的自动直接成核控制方法(automated direct nucleation control, ADNC)。这个方法的发展是基于PAT技术的发展。ADNC使用由聚焦光束反射测量(FBRM)提供的总颗粒数来创造一个过程的反馈控制回路。这个方法主要用于粒度作为主要控制变量时。Yang等[85]使用这个方法来控制扑热息痛连续结晶过程的粒度。当停留时间和连续结晶过程的进料浓度不变时，稳态产品的粒径应该是总颗粒数的函数。因此，如果在这个设定条件下的总颗粒数已知，那么晶体的粒径在这个设定值下应该是一致的。最终的操作条件由系统达到稳态时的控制结果的条件来给出。这个方法可以实现一个“质量源于控制”(QbC)的理念。在Yang等[25]随后使用的单级扑热息痛连续结晶过程中，他们将湿磨加入了ADNC控制系统中。湿磨的速率作为另一

个可以将成核和生长分离的操作条件。当湿磨加在系统上游时,可以作为初级成核的控制方案。当湿磨在下游时,可以认为是一个二次成核的控制方案。Su等[11]在扑热息痛连续结晶系统中使用浓度作为控制指标使系统达到设定值。通过调节溶剂加入量和新鲜浆料量,系统可以保证固含量和过饱和度在设定值。

对于在活塞流结晶器中的粒度控制, Besenhard等[86]发展了一个无模型的反馈控制器来控制阿司匹林的冷却结晶产品的粒度。通过调整晶种加入速率,晶体产品的粒径可以稳定在90~140  $\mu\text{m}$ 。

另一个在MSMPR中的控制问题是启动优化。连续结晶在到达稳态前是波动态的,这导致了产品质量的不稳定。Yang和Nagy[87]对比了不同的启动方案对启动时长的影响。其结果显示使用一个合适的启动方案能够使二级阿司匹林连续冷却/溶剂结晶过程的启动时间减少大约50%。

结垢是连续结晶的一个重要问题。由于连续结晶过程的溶液是过饱和的,因此结垢会持续地生长。在没有反结垢操作的情况下,结垢会增加热阻、减少停留时间甚至导致系统停车。为了模拟结垢对于过程过饱和度、温度以及晶体粒度分布的影响, Majumder和Nagy[88]提出了一个结合粒数衡算和结构模型的数学模型,也给出了结垢厚度随时间变化的动态行为。基于这个模型, Koswara和Nagy[89]提出了一个反结垢控制方法,这个方法是通过加热和冷却循环进行的。连续活塞流结晶器被分为两个对称的区域。在每一段,周期性地加热和冷却晶体。根据这个模型,结垢和溶解都会导致低粒度。因此如果晶体粒度低于设定值,那么就变换操作。

PAT技术可以获得溶液中结晶过程模拟控制的重要信息。很多商业PAT设备已经用于结晶[32,85,90],包括FBRM、在线颗粒图像测量仪(PVM)、衰减全反射傅里叶变换红外光谱(ATR-FTIR)、衰减全反射紫外光谱(ATR-UV)等。除此之外,还有很多正在研发的PAT技术,包括超声测量[91]和图像分析技术[92-95]。随着PAT技术的发展,结晶过程开发会显著地缩短并且系统的稳健性会提高。

## 7. 结论

连续药物结晶有易于控制和产率高的优势。随着这方面研究的深入,连续结晶技术已经能够被用于生产一些想要的药物晶体。与间歇过程相比,连续结晶过程能

够提供潜在的经济价值。但是现阶段并不是所有的过程都适合连续结晶。例如,在生产手性晶体上,连续结晶的收率仍然很低。除此之外,适合MSMPR结晶的不一定适合管式结晶。例如,MSMPR在生产大粒径的晶体方面有优势。PAT和基于模型的控制策略都被用于连续结晶过程的控制,虽然主要是粒度和浓度的控制。在将来,以下这些领域可能会促进药物连续结晶过程的发展:①先进的控制技术(如神经网络模型);②连续结晶与其他单元操作的耦合(如纳滤);③集成的过程模型的发展(如纯度预测模型)。

## 致谢

作者诚挚地感谢国家自然科学基金(81361140344, 21676179, 21376164)、“863”项目(2015AA021002)、天津重大专项(15JCZDJC33200)、国家重大科研仪器研制项目(21527812)以及国家重大水专项基金(2015ZX07202-13)的支持。

## Compliance with ethics guidelines

Dejiang Zhang, Shijie Xu, Shichao Du, Jingkang Wang, and Junbo Gong declare that they have no conflict of interest or financial conflicts to disclose.

## References

- [1] Childs SL, Chyall LJ, Dunlap JT, Smolenskaya VN, Stahly BC, Stahly GP. Crystal engineering approach to forming cocrystals of amine hydrochlorides with organic acids. Molecular complexes of fluoxetine hydrochloride with benzoic, succinic, and fumaric acids. *J Am Chem Soc* 2004;126(41):13335-42.
- [2] Vishweshwar P, McMahon JA, Bis JA, Zaworotko MJ. Pharmaceutical co-crystals. *J Pharm Sci* 2006;95(3):499-516.
- [3] Blagden N, de Matas M, Gavan PT, York P. Crystal engineering of active pharmaceutical ingredients to improve solubility and dissolution rates. *Adv Drug Deliv Rev* 2007;59(7):617-30.
- [4] Alvarez AJ, Myerson AS. Continuous plug flow crystallization of pharmaceutical compounds. *Cryst Growth Des* 2010;10(5):2219-28.
- [5] Sen M, Rogers A, Singh R, Chaudhury A, John J, Ierapetritou MG, et al. Flow-sheet optimization of an integrated continuous purification-processing pharmaceutical manufacturing operation. *Chem Eng Sci* 2013;102(15):56-66.
- [6] Chen J, Sarma B, Evans JMB, Myerson AS. Pharmaceutical crystallization. *Cryst Growth Des* 2011;11(4):887-95.
- [7] Li J, Trout BL, Myerson AS. Multistage continuous mixed-suspension, mixed-product removal (MSMPR) crystallization with solids recycle. *Org Process Res Dev* 2016;20(2):510-6.
- [8] Leuenberger H. New trends in the production of pharmaceutical granules: Batch versus continuous processing. *Eur J Pharm Biopharm* 2001;52(3):289-96.
- [9] Anderson NG. Using continuous processes to increase production. *Org Process Res Dev* 2012;16(5):852-69.
- [10] Schaber SD, Gerogiorgis DI, Ramachandran R, Evans JMB, Barton PI, Trout BL. Economic analysis of integrated continuous and batch pharmaceutical manufacturing: A case study. *Ind Eng Chem Res* 2011;50(17):10083-92.
- [11] Su Q, Nagy ZK, Rielly CD. Pharmaceutical crystallisation processes from batch to continuous operation using MSMPR stages: Modelling, design, and control. *Chem Eng Process: Process Intens* 2015;89:41-53.

- [12] Byrn S, Futran M, Thomas H, Jayjock E, Maron N, Meyer RF, et al. Achieving continuous manufacturing for final dosage formation: Challenges and how to meet them. *J Pharm Sci* 2015;104(3):792–802.
- [13] Ferguson S, Ortner F, Quon J, Peeva L, Livingston A, Trout BL, et al. Use of continuous MSMMPR crystallization with integrated nanofiltration membrane recycle for enhanced yield and purity in API crystallization. *Cryst Growth Des* 2014;14(2):617–27.
- [14] Myerson AS, Krumme M, Nasr M, Thomas H, Braatz RD. Control systems engineering in continuous pharmaceutical manufacturing. *J Pharm Sci* 2015;104(3):832–9.
- [15] Alvarez AJ, Singh A, Myerson AS. Crystallization of cyclosporine in a multi-stage continuous MSMMPR crystallizer. *Cryst Growth Des* 2011;11(10):4392–400.
- [16] Quon JL, Zhang H, Alvarez A, Evans J, Myerson AS, Trout BL. Continuous crystallization of aliskiren hemifumarate. *Cryst Growth Des* 2012;12(6):3036–44.
- [17] Zhang H, Quon J, Alvarez AJ, Evans J, Myerson AS, Trout B. Development of continuous anti-solvent/cooling crystallization process using cascaded mixed suspension, mixed product removal crystallizers. *Org Process Res Dev* 2012;16(5):915–24.
- [18] Wong SY, Tatusko AP, Trout BL, Myerson AS. Development of continuous crystallization processes using a single-stage mixed-suspension, mixed-product removal crystallizer with recycle. *Cryst Growth Des* 2012;12(11):5701–7.
- [19] Wierzbowska B, Hutnik N, Piotrowski K, Matynia A. Continuous mass crystallization of vitamin C in *L*(+)-ascorbic acid ethanol water system: Size-independent growth kinetic model approach. *Cryst Growth Des* 2011;11(5):1557–65.
- [20] Mersmann A. Crystallization technology handbook. 2nd ed. New York: Marcel Dekker Inc.; 2001.
- [21] Wu C, Xie Y. Controlling phase and morphology of inorganic nanostructures originated from the internal crystal structure. *Chem Commun* 2009;(40):5943–57.
- [22] Yang H, Sun C, Qiao S, Zou J, Liu G, Smith S, et al. Anatase TiO<sub>2</sub> single crystals with a large percentage of reactive facets. *Nature* 2008;453(7195):638–41.
- [23] Variankaval N, Cote AS, Doherty MF. From form to function: Crystallization of active pharmaceutical ingredients. *AIChE J* 2008;54(7):1682–8.
- [24] Griffin DW, Mellichamp DA, Doherty MF. Reducing the mean size of API crystals by continuous manufacturing with product classification and recycle. *Chem Eng Sci* 2010;65(21):5770–80.
- [25] Yang Y, Song L, Zhang Y, Nagy ZK. Application of wet milling-based automated direct nucleation control in continuous cooling crystallization processes. *Ind Eng Chem Res* 2016;55(17):4987–96.
- [26] Yang Y, Song L, Gao T, Nagy ZK. Integrated upstream and downstream application of wet milling with continuous mixed suspension mixed product removal crystallization. *Cryst Growth Des* 2015;15(12):5879–85.
- [27] Su Q, Rielly CD, Powell KA, Nagy ZK. Mathematical modelling and experimental validation of a novel periodic flow crystallization using MSMMPR crystallizers. *AIChE J* 2016;63(4):1313–27.
- [28] Powell KA, Saleemi AN, Rielly CD, Nagy ZK. Periodic steady-state flow crystallization of a pharmaceutical drug using MSMMPR operation. *Chem Eng Process: Process Intens* 2015;97:195–212.
- [29] Vetter T, Burcham CL, Doherty MF. Regions of attainable particle sizes in continuous and batch crystallization processes. *Chem Eng Sci* 2014;106:167–80.
- [30] Vetter T, Burcham CL, Doherty MF. Designing robust crystallization processes in the presence of parameter uncertainty using attainable regions. *Ind Eng Chem Res* 2015;54(42):10350–63.
- [31] Power G, Hou G, Kamaraju VK, Morris G, Zhao Y, Glennon B. Design and optimization of a multistage continuous cooling mixed suspension, mixed product removal crystallizer. *Chem Eng Sci* 2015;133:125–39.
- [32] Yang Y, Nagy ZK. Advanced control approaches for combined cooling/antisolvent crystallization in continuous mixed suspension mixed product removal cascade crystallizers. *Chem Eng Sci* 2015;127:362–73.
- [33] Narducci O, Jones AG, Kougoulos E. Continuous crystallization of adipic acid with ultrasound. *Chem Eng Sci* 2011;66(6):1069–76.
- [34] Powell KA, Saleemi AN, Rielly CD, Nagy ZK. Monitoring continuous crystallization of paracetamol in the presence of an additive using an integrated PAT array and multivariate methods. *Org Process Res Dev* 2016;20(3):626–36.
- [35] Lakatos BG, Sapundzhiev TJ, Garside J. Stability and dynamics of isothermal CMSMPR crystallizers. *Chem Eng Sci* 2007;62(16):4348–64.
- [36] Kwon JSI, Nayhouse M, Christofides PD, Orkoulas G. Modeling and control of crystal shape in continuous protein crystallization. *Chem Eng Sci* 2014;107:47–57.
- [37] Borchert C, Nere N, Ramkrishna D, Voigt A, Sundmacher K. On the prediction of crystal shape distributions in a steady-state continuous crystallizer. *Chem Eng Sci* 2009;64(4):686–96.
- [38] Gerard A, Muhr H, Plasari E, Jacob D, Lefaucheur CE. Effect of calcium based additives on the sodium bicarbonate crystallization in a MSMMPR reactor. *Powder Technol* 2014;255:134–40.
- [39] Garg J, Arora SKS, Garg J. Spherical crystallization: An overview. *Int J Pharm Technol* 2014;4(1):1909–28.
- [40] Kovacic B, Vrecer F, Planinsek O. Spherical crystallization of drugs. *Acta Pharm* 2012;62(1):1–14.
- [41] Tahara K, O'Mahony M, Myerson AS. Continuous spherical crystallization of albuterol sulfate with solvent recycle system. *Cryst Growth Des* 2015;15(10):5149–56.
- [42] Peña R, Nagy ZK. Process intensification through continuous spherical crystallization using a two-stage mixed suspension mixed product removal (MS-MPR) system. *Cryst Growth Des* 2015;15(9):4225–36.
- [43] Lee AY, Erdemir D, Myerson AS. Crystal polymorphism in chemical process development. *Annu Rev Chem Biomol Eng* 2011;2:259–80.
- [44] Hermanto MW, Chiu MS, Braatz RD. Nonlinear model predictive control for the polymorphic transformation of *L*-glutamic acid crystals. *AIChE J* 2009;55(10):2631–45.
- [45] Yang X, Sarma B, Myerson AS. Polymorph control of micro/nano-sized mefenamic acid crystals on patterned self-assembled monolayer islands. *Cryst Growth Des* 2012;12(11):5521–8.
- [46] Lai TTC, Ferguson S, Palmer L, Trout BL, Myerson AS. Continuous crystallization and polymorph dynamics in the *L*-glutamic acid system. *Org Process Res Dev* 2014;18(11):1382–90.
- [47] Lai TTC, Cornevin J, Ferguson S, Li N, Trout BL, Myerson AS. Control of polymorphism in continuous crystallization via mixed suspension mixed product removal systems cascade design. *Cryst Growth Des* 2015;15(7):3374–82.
- [48] Farmer TC, Carpenter CL, Doherty MF. Polymorph selection by continuous crystallization. *AIChE J* 2016;62(9):3505–14.
- [49] Powell KA, Bartolini G, Wittering KE, Saleemi AN, Wilson CC, Rielly CD, et al. Toward continuous crystallization of urea-barbituric acid: A polymorphic co-crystal system. *Cryst Growth Des* 2015;15(10):4821–36.
- [50] Lee T, Chen HR, Lin HY, Lee HL. Continuous co-crystallization as a separation technology: The study of 1:2 co-crystals of phenazine-vanillin. *Cryst Growth Des* 2012;12(12):5897–907.
- [51] Vetter T, Burcham CL, Doherty MF. Separation of conglomerate forming enantiomers using a novel continuous preferential crystallization process. *AIChE J* 2015;61(9):2810–23.
- [52] Lorenz H, Seidel-Morgenstern A. Processes to separate enantiomers. *Angew Chem Int Ed* 2014;53(5):1218–50.
- [53] Qamar S, Peter Elsner M, Hussain I, Seidel-Morgenstern A. Seeding strategies and residence time characteristics of continuous preferential crystallization. *Chem Eng Sci* 2012;71:5–17.
- [54] Temmel E, Wloch S, Müller U, Grawe D, Eilers R, Lorenz H, et al. Separation of systems forming solid solutions using counter-current crystallization. *Chem Eng Sci* 2013;104:662–73.
- [55] Qamar S, Galan K, Peter Elsner M, Hussain I, Seidel-Morgenstern A. Theoretical investigation of simultaneous continuous preferential crystallization in a coupled mode. *Chem Eng Sci* 2013;98:25–39.
- [56] Chaaban JH, Dam-Johansen K, Skovby T, Kiil S. Separation of enantiomers by continuous preferential crystallization: Experimental realization using a coupled crystallizer configuration. *Org Process Res Dev* 2013;17(8):1010–20.
- [57] Galan K, Eicke MJ, Elsner MP, Lorenz H, Seidel-Morgenstern A. Continuous preferential crystallization of chiral molecules in single and coupled mixed-suspension mixed-product-removal crystallizers. *Cryst Growth Des* 2015;15(4):1808–18.
- [58] Temmel E, Müller U, Grawe D, Eilers R, Lorenz H, Seidel-Morgenstern A. Equilibrium model of a continuous crystallization process for separation of substances exhibiting solid solutions. *Chem Eng Technol* 2012;35(6):980–5.
- [59] Rougeot C, Hein JE. Application of continuous preferential crystallization to efficiently access enantiopure chemicals. *Org Process Res Dev* 2015;19(12):1809–19.
- [60] Furuta M, Mukai K, Cork D, Mae K. Continuous crystallization using a sonicated tubular system for controlling particle size in an API manufacturing process. *Chem Eng Process: Process Intens* 2016;102:210–8.
- [61] Jiang M, Zhu Z, Jimenez E, Papageorgiou CD, Waetzig J, Hardy A, et al. Continuous-flow tubular crystallization in slugs spontaneously induced by hydrodynamics. *Cryst Growth Des* 2014;14(2):851–60.
- [62] Eder RJP, Radl S, Schmitt E, Innerhofer S, Maier M, Gruber-Woelfler H, et al. Continuously seeded, continuously operated tubular crystallizer for the production of active pharmaceutical ingredients. *Cryst Growth Des* 2010;10(5):2247–57.
- [63] Eder RJP, Schmitt EK, Grill J, Radl S, Gruber-Woelfler H, Khinast JG. Seed loading effects on the mean crystal size of acetylsalicylic acid in a continuous-flow crystallization device. *Cryst Res Technol* 2011;46(3):227–37.
- [64] Majumder A, Nagy ZK. Fines removal in a continuous plug flow crystallizer by optimal spatial temperature profiles with controlled dissolution. *AIChE J* 2013;59(12):4582–94.
- [65] Reyhani MM, Parkinson GM. Source of nuclei in contact nucleation as revealed by crystallization of isomorphous alums. In: Botsaris GD, Toyokura K, editors Separation and purification by crystallization. Washington, DC: American Chemical Society; 1997. p. 28–35.
- [66] Wong SY, Cui Y, Myerson AS. Contact secondary nucleation as a means of creating seeds for continuous tubular crystallizers. *Cryst Growth Des* 2013;13(6):2514–21.
- [67] Cui Y, Jaramillo JJ, Stelzer T, Myerson AS. Statistical design of experiment on contact secondary nucleation as a means of creating seed crystals for continuous tubular crystallizers. *Org Process Res Dev* 2015;19(9):1101–8.
- [68] Hohmann L, Gorny R, Klaas O, Ahlert J, Wohlgemuth K, Kockmann N. Design of a continuous tubular cooling crystallizer for process development on lab-scale. *Chem Eng Technol* 2016;39(7):1268–80.
- [69] Ferguson S, Morris G, Hao H, Barrett M, Glennon B. *In-situ* monitoring and characterization of plug flow crystallizers. *Chem Eng Sci*, 2012;77:105–11.
- [70] Ridder BJ, Majumder A, Nagy ZK. Population balance model-based multiobjective optimization of a multisegment multiaddition (MSMA) continuous plug-flow antisolvent crystallizer. *Ind Eng Chem Res* 2014;53(11):4387–97.

- [71] Su Q, Benyahia B, Nagy ZK, Rielly CD. Mathematical modeling, design, and optimization of a multisegment multiaddition plug-flow crystallizer for antisolvent crystallizations. *Org Process Res Dev* 2015;19(12):1859–70.
- [72] Eder RJP, Schrank S, Besenhard MO, Roblegg E, Gruber-Woelfler H, Khinast JG. Continuous sonocrystallization of acetylsalicylic acid (ASA): Control of crystal size. *Cryst Growth Des* 2012;12(10):4733–8.
- [73] Dombrowski RD, Litster JD, Wagner NJ, He Y. Crystallization of alpha-lactose monohydrate in a drop-based microfluidic crystallizer. *Chem Eng Sci* 2007;62(17):4802–10.
- [74] Neugebauer P, Khinast JG. Continuous crystallization of proteins in a tubular plug-flow crystallizer. *Cryst Growth Des* 2015;15(3):1089–95.
- [75] Jiang M, Papageorgiou CD, Waetzig J, Hardy A, Langston M, Braatz RD. Indirect ultrasonication in continuous slug-flow crystallization. *Cryst Growth Des* 2015;15(5):2486–92.
- [76] Rossi D, Jamshidi R, Saffari N, Kuhn S, Gavriilidis A, Mazzei L. Continuous-flow sonocrystallization in droplet-based microfluidics. *Cryst Growth Des* 2015;15(11):5519–29.
- [77] McGlone T, Briggs NEB, Clark CA, Brown CJ, Sefcik J, Florence AJ. Oscillatory flow reactors (OFRs) for continuous manufacturing and crystallization. *Org Process Res Dev* 2015;19(9):1186–202.
- [78] Lawton S, Steele G, Shering P, Zhao L, Laird I, Ni XW. Continuous crystallization of pharmaceuticals using a continuous oscillatory baffled crystallizer. *Org Process Res Dev* 2009;13(6):1357–63.
- [79] Brown CJ, Adelakun JA, Ni Xw. Characterization and modelling of antisolvent crystallization of salicylic acid in a continuous oscillatory baffled crystallizer. *Chem Eng Process: Process Intens* 2015;97:180–6.
- [80] Siddique H, Brown CJ, Houson I, Florence AJ. Establishment of a continuous sonocrystallization process for lactose in an oscillatory baffled crystallizer. *Org Process Res Dev* 2015;19(12):1871–81.
- [81] Sang-Il Kwon J, Nayhouse M, Orkoulas G, Christofides PD. Crystal shape and size control using a plug flow crystallization configuration. *Chem Eng Sci* 2014;119:30–9.
- [82] Cogoni G, de Souza BP, Frawley PJ. Particle size distribution and yield control in continuous plug flow crystallizers with recycle. *Chem Eng Sci* 2015;138:592–9.
- [83] Briggs NEB, Schacht U, Raval V, McGlone T, Sefcik J, Florence AJ. Seeded crystallization of  $\beta$ -L-glutamic acid in a continuous oscillatory baffled crystallizer. *Org Process Res Dev* 2015;19(12):1903–11.
- [84] Zhao L, Raval V, Briggs NEB, Bhardwaj RM, McGlone T, Oswald IDH, et al. From discovery to scale-up:  $\alpha$ -lipoic acid: Nicotinamide co-crystals in a continuous oscillatory baffled crystalliser. *CrystEngComm* 2014;16(26):5769–80.
- [85] Yang Y, Song L, Nagy ZK. Automated direct nucleation control in continuous mixed suspension mixed product removal cooling crystallization. *Cryst Growth Des* 2015;15(12):5839–48.
- [86] Besenhard MO, Neugebauer P, Ho CD, Khinast JG. Crystal size control in a continuous tubular crystallizer. *Cryst Growth Des* 2015;15(4):1683–91.
- [87] Yang Y, Nagy ZK. Combined cooling and antisolvent crystallization in continuous mixed suspension, mixed product removal cascade crystallizers: Steady-state and startup optimization. *Ind Eng Chem Res* 2015;54(21):5673–82.
- [88] Majumder A, Nagy ZK. Dynamic modeling of encrust formation and mitigation strategy in a continuous plug flow crystallizer. *Cryst Growth Des* 2015;15(3):1129–40.
- [89] Koswara A, Nagy ZK. Anti-fouling control of plug-flow crystallization via heating and cooling cycle. *IFAC-PapersOnLine* 2015;48(8):193–8.
- [90] Ferguson S, Morris G, Hao H, Barrett M, Glennon B. *In-situ* monitoring and characterization of plug flow crystallizers. *Chem Eng Sci* 2012;77:105–11.
- [91] Razavi SM, Callegari G, Drazer G, Cuitino AM. Toward predicting tensile strength of pharmaceutical tablets by ultrasound measurement in continuous manufacturing. *Int J Pharm* 2016;507(1–2):83–9.
- [92] Tachtatzis C, Sheridan R, Michie C, Atkinson RC, Cleary A, Dziewierz J, et al. Image-based monitoring for early detection of fouling in crystallisation processes. *Chem Eng Sci* 2015;133:82–90.
- [93] Brown CJ, Ni XW. Determination of metastable zone width, mean particle size and detectable number density using video imaging in an oscillatory baffled crystallizer. *CrystEngComm* 2012;14(8):2944–9.
- [94] Brown CJ, Ni XW. Evaluation of growth kinetics of antisolvent crystallization of paracetamol in an oscillatory baffled crystallizer utilizing video imaging. *Cryst Growth Des* 2011;11(9):3994–4000.
- [95] Brown CJ, Ni X. Online evaluation of paracetamol antisolvent crystallization growth rate with video imaging in an oscillatory baffled crystallizer. *Cryst Growth Des* 2011;11(3):719–25.