



Research
Green Chemical Engineering—Review

制药工业中结晶过程的最新进展

高振国^{a,b}, Sohrab Rohani^{a,*}, 龚俊波^b, 王静康^b

^a Department of Chemical and Biochemical Engineering, The University of Western Ontario, London, ON N6A 5B9, Canada

^b School of Chemical Engineering and Technology, Tianjin University, Tianjin 300072, China

ARTICLE INFO

Article history:

Received 17 April 2017

Revised 14 May 2017

Accepted 15 May 2017

Available online 8 June 2017

关键词

结晶

晶体工程

多晶型

结晶过程设计和控制

晶体粒度分布

摘要

结晶是古老的分离与提纯单元操作之一，如今已发展成为生产具有特定性质的高附加值产品以及建立高效制造过程的技术。本文中，我们综述了制药工业中晶体工程以及结晶过程设计和控制的最新研究进展，系统地总结了理解和开发新型晶体如共晶、多晶型、溶剂化物的方法，包括一些重要的进展，如第一个共晶药物 Entresto (诺华) 的诞生以及 Orkambi (福泰) 连续制造过程获批。与不同的过程控制策略和新型的结晶器相结合，传统的釜式和日渐成熟的连续结晶过程正不断地满足制药工业的需求。结晶过程的设计和控制已使几种创新型结晶器的设计实现连续操作且性能良好。本文还综述了过程分析技术最新的重要研究进展。

© 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

过去的几十年中一些著名的案例推动了制药工业中结晶过程的重大进步。例如，沙利度胺在20世纪50年代末、60年代初作为一种镇静剂或催眠剂投放市场，很多孕妇用来缓解妊娠反应。然而，*R*构型可以作为镇静剂，其光学异构体*S*构型则是致畸剂，从而导致了近万名婴儿畸形[1,2]。另外一个案例发生在利托那韦药物上市18个月以后的1998年。利托那韦出现了更为稳定的晶型(晶型 II)[3]，此晶型与原研晶型相比溶解度更低，从而导致了口服药物的生物利用度问题[4]。2008年的另外一个案例中，美国和欧洲召回了罗替戈汀，因为其在存储的过程中出现了新的晶型。因此研究存储过程中固

体药物的稳定性以保证药品质量引起了广泛关注[5–7]。固体的不同晶型会使产品有不同的效果，如降低溶解度、溶解速率或增加片剂硬度。因此，作为关键环节的结晶技术被用来控制影响固态转变的因素[8]。美国食品药品监督管理局(FDA)以及其他管理机构设定了严格的标准来保证药物的安全性和稳定性。自上而下的深入监管为药品的生产提出了更高的标准，特别是对结晶过程。基于这些案例以及分子尺度成核和生长的理论进展[9–12]，结晶过程正在从基于经验的技术向基于事实和理论的方向进步。

由于对药物性质和药效的迫切需求，药物生产环节正考虑使用自动化过程以及连续生产设备[13–15]。釜式过程的精确调控以及连续过程的设计使得产品质

* Corresponding author.

E-mail address: srohani@uwo.ca

量和生产效率得以提高。结晶过程控制的巨大进步提高了晶体产品的不同方面的性质，如晶体粒度分布、晶型、形貌、纯度、振实密度、流动性、可压缩性、溶解度和溶解速率[16–19]。结晶过程中的粒数衡算模型的建立使得人们对主要的变量如聚接、破碎、添加剂和杂质以及过程控制策略、晶体材料的性质有更好的理解[20]。以下两个因素推动了结晶过程控制的研究进展：一是结晶过程机理的进展；二是过程分析技术的出现[20–23]。

近些年，连续结晶过程已经吸引了越来越多的关注。混合悬浮混合出料(MSMPR)结晶器是广泛应用的连续结晶器类型，它可与不同的控制策略相结合，包括非模型控制和模型控制策略[24,25]。最近开发的平推流结晶器(PFC)、段塞流结晶器(SFC)、微通道结晶器、气升式结晶器、喷射流混合结晶器对优化晶体质量表现出了良好的效果。振荡挡板式结晶器(OBC)已经实现了实际的应用[26–29]。此外，将其他单元操作与结晶过程相结合以及引入新的设计增强了过程的效率[30–33]。

在本文中，将有助于制药结晶过程发展的因素分成了两部分：晶体工程及溶液结晶过程设计与控制。

2. 晶体工程

“晶体工程”概念是Schmidt于1971年首次提出的

[34]。如今晶体工程已经成为设计固体药物特定性质的有效工具[35]。正如Cherukuvada和Nangia所指出的(图1)[36]，药物固体结构的多样性给产品质量的优化提出了很多可行性。不同分子间作用力和排列方式可以用于在分子水平上细微地调整晶体结构，从而获得理想的物理和化学性质[34,37]。“微调”包括引入客体分子形成多组分的晶体，筛选结晶条件找到不同的排列结构或构型，使用特制的添加剂或固液界面促使晶体成核和生长。

2.1. 多晶型

1998年的利托那韦事件给药剂师以及晶体工程师以警示[3]。多晶型在基础研究和知识产权领域越发引起重视。随着多项原研药专利到期，仿制药市场出现很大的扩张，除了对药物安全的影响，多晶型还是仿制药开发中的关键因素。

如何使用科学系统的方法而不是偶然的机会筛选多晶型成为很重要的课题。Llinàs和Goodman[38]总结了不同结晶实验的时间尺度。结晶过程越快，越容易得到不稳定的晶型(图2)[38]。Mirmehrabi和Rohani[39]开发出了基于原子电负性选择溶剂来制备所期望晶型的方法。氢键的形成能力可以通过计算溶剂、溶质的局部电荷分布来预测。Allesø等[40]开发了详细的数据库，包括218种有机溶剂的24种性能指标。主元素分析和自组织图谱分析使得溶剂选择更方便快捷。除了溶剂数据

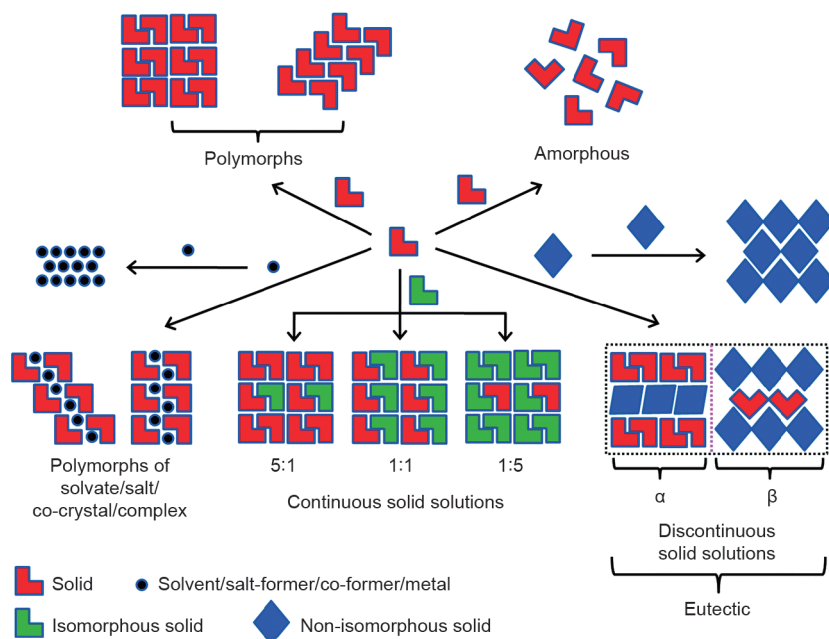


图1. 药物固体结构的多样性[36]。

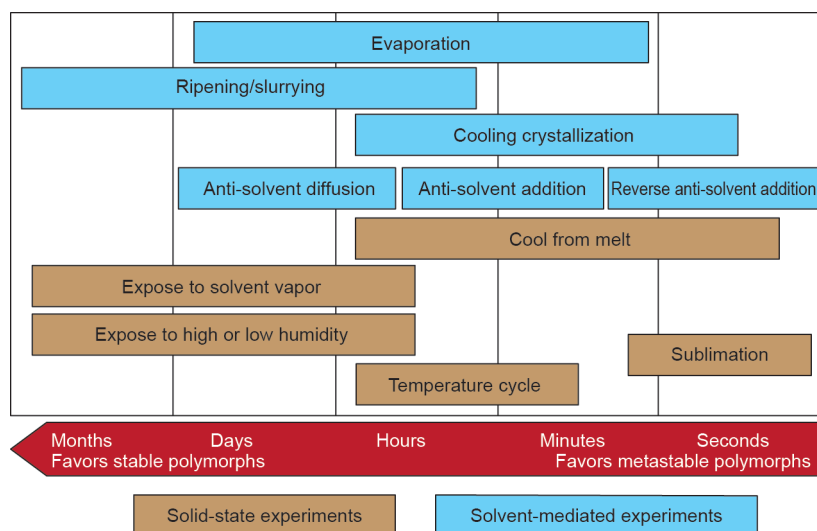


图2. 结晶过程中的时间尺度及其对晶型稳定性的影响[38]。

库，高通量的结晶平台，如CrystalMax (TransForm制药公司) 和Crystal16™ (Avantium技术公司)可以高效地辅助给定药物的活性成分多晶型的筛选。Pfund和Matzger[41]建立了一种高密度形式聚合物诱导的异相成核平台，其中，288种不同的聚合物作为结晶的引导剂来获得新晶型。基于溶剂筛选和高通量结晶平台进行系统的晶型筛选的进步为制备目标晶型提供了帮助。多变量控制系统的发展(如控制溶剂、温度和过饱和度)以及与高通量X射线衍射仪或拉曼检测仪相结合进行自动测样是制药工业中迫切需求的[41,42]。通过对比所有可能晶型的药效，可以筛选出最好的备选晶型并进一步开发利用。

近年来药物有效成分的晶型转变引起了很大关注，研究者正寻求生产或保持药物特定晶型稳定性的方法。很多报道对晶型转变的机理和条件进行了研究。在制药工业中，研究已经报道了影响药物特定晶型生产和稳定性的两种转晶机理，即溶液介导转晶和固态转晶。由溶解度差所驱动溶液介导转晶通常可以分为三个步骤：①介稳晶型的溶解；②稳定晶型的成核；③稳定晶型的生长[43]。在过去的几年中，转晶模型和在线的组成分析仪器有助于对转晶机理的研究和不同体系中转晶条件的优化[44-46]。研究者通过对成核过程中的温度、搅拌速率、溶液类型、酸度、晶种添加和其他变量进行了研究。成核速率或者新晶体形式的生长速率通常被指认为速率决定步骤。Takeguchi等[47]在放大生产过程中一步成功制得高纯度目标晶型。通过溶剂和温度筛选实验，较高的温度和具有氢键供体的溶剂更容易促进氢键的形成，对晶型的优化和实验设计提供了指导。固态晶

型的转变会在制剂和药物存储过程中发生。影响因素包括干燥、研磨、制剂、压片以及存储过程中的温度和湿度。对这些影响因素的大量研究为制剂和存储过程中的条件要求给出了指导意见。添加剂和赋形剂具有抑制晶型转变的作用，这为保持晶型稳定提供了有效的可研方法。

对“多晶型”的研究表明，无定形可以被认为是一种特殊的晶型[48]。对无定形药物的研究开发重点在于对溶解度和溶解速率优势的利用以及对其不稳定性的避免。对无定形药物的开发是一种提高水溶性差的药物的口服给药利用度的有效方法，如图3所示[49-52]。现在已有很多成功应用的例子，对溶解度的提高可以通过热力学的方法进行定量的测定[53,54]。然而，由于无定形药物过高的热力学活性，其稳定性是一个巨大的挑战。为了克服无定形药物容易转变及重结晶的性质，对其制备和存储条件以及相应的添加剂和赋形剂进行了研究。药物无定形分散剂可以通过稳定剂保持稳定，稳定剂可以改变玻璃态转化温度或形成非共价键从而改变其结晶的速率[55]。作为单一相的混合物，共无定形制剂可以通过小分子量的配体制备。与聚合物及介孔氧化硅相比，小分子量的配体可以有效地减少稳定剂的使用量[56,57]。

2.2. 客体分子修饰

通过引入客体分子，晶体工程提供了优化药物有效成分性质的方法，并且在药物开发中可以用作延长(或避开)专利的策略。客体分子如成盐剂、配体、溶剂等可以进入晶格，在不改变药物化学成分以及生物活性的

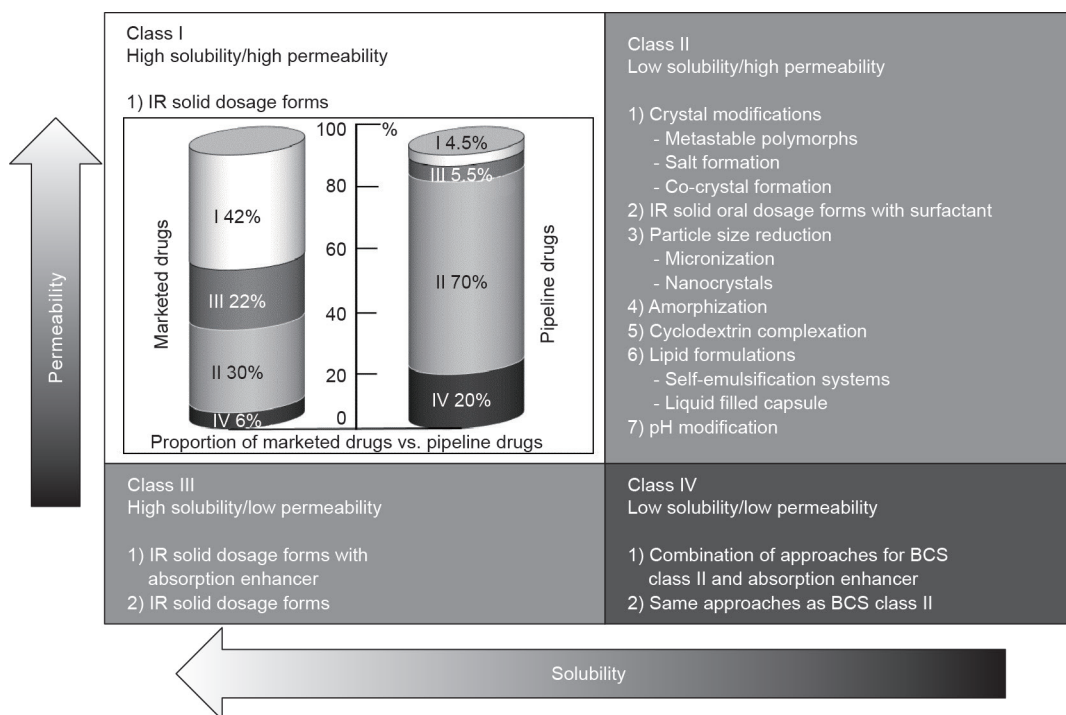


图3. 由Amidon等[51]所定义的生物药剂分类系统(BCS)。不同类别药物可行剂型以及市场药物和研发中药物中的不同分类份额(柱状插图)[49,52]。

前提下对其晶体的缺陷进行改善。所关注的晶体性质主要包括晶体粒度、形状、稳定性和水溶性，因为90%的新候选API在研药物不具有良好的水溶性[57]。

2.2.1. 盐

成盐被广泛应用于离子型药物，FDA所批准的超过半数的药物有效成分是药物盐。离子化的药物成分通常有更大的溶解度和溶解速率，这可以通过成盐或改变溶液pH实现。为了增加药物的溶解度和稳定性或延长专利保护，已成功开发了越来越多的药物盐[58–62]。API与对应的酸或碱之间存在两个单位的pKa差值来确保质子传递，是筛选药物成盐剂的一个重要的指标，为此已开发了高通量的筛选技术。同时还应该考虑安全性和同离子效应。典型的实例表明同离子效应会降低盐的溶解速率并且降低其溶解度。Thackaberry[63]对药物盐中反离子的非临床毒性进行了评述。对典型反离子（尤其是常用的阴/阳离子）的研究，将有助于在后续研究中对药物成盐及制剂的优化。

2.2.2. 共晶

共晶于2000年初被引入制药领域，目前药物共晶已经取得了巨大的进展。2015年诺华上市了第一个共晶药物Entresto，之后越来越多的相关研究得以发表 [64–66]。现在已明确共晶是单一相晶态固体，其包含有一定化学

计量比的两个或两个以上的分子或离子[67]。FDA近期概括了开发药物共晶的标准和指导原则，并提供了开发和测试共晶药物的说明[68]。多种药物共晶模型化合物的开发证明其提高了物理化学性质(如稳定性与溶解度等)，从而有益于制药工业的开发应用。研究表明共晶对溶解度、溶解速率、稳定性、生物利用度、熔点、粉体性能以及渗透性等有提高作用[69–73]。

通常来讲，在最终通过批准前，开发共晶药物有三个主要步骤：① 设计、选择配体并进行实验筛选；② 评价固体性质及临床表现；③ 制剂及过程放大[74]。表1给出了近期开发的配体选择方法和实验筛选技术[74,76,77]。Lin等[75]开发出了一种差示扫描量热傅里叶转变红外光谱(DSC-FTIR)技术，可以实时对共晶进行筛选和定量检测。将理论预测和高通量、快速检测的方法相结合促进了共晶制备研究过程。

多种药物活性成分共晶的研究促进了有效联合给药的发展[76]。随着文献和专利中报道的共晶越来越多，共晶制备过程的放大以及在赋形剂存在下共晶的稳定性都为其进一步的利用提出了挑战。

2.2.3. 溶剂化物

当溶剂分子和药物活性分子在同一个晶格中存在时，无论是否具备一定的化学计量比，一种新的固相即溶剂化物便形成了。溶剂化物通常与原药物晶体表现出

不同的物理化学性质。水合物是最为重要的一种溶剂化物，因为其无毒和性质稳定[78]。水合物具有较高的稳定性是由于水分子相比于其他的有机溶剂分子更容易形成氢键。越来越多的研究聚焦于溶质分子和溶剂分子之间促进溶剂化物形成的相互作用力，并尝试建立溶剂化物制备、储存和溶剂筛选的准则。考虑到的最主要的因素是溶剂的氢键供体和氢键受体以及溶剂的极性 [79]。溶剂化物开发利用的两个挑战是：①溶剂化物制备、转化、储存条件的筛选和探究需要较长的时间和较高的花费[80]；②难以有效地鉴别具有相同成分的溶剂化物是否具有一定的化学计量比。这些挑战在专利申请以及制备溶剂化物中会引起争议。

2.3. 晶体结构预测

晶体结构预测(CSP)可以在分子层面补充过程实验对热力学稳定性和多晶型的研究，进而指导实验研究。结合实验过程中的结果，在过去的十几年中，晶体能量图的计算取得了很大的进步[81,82]。自1999年，剑桥晶体数据库(CCDC)就对晶体结构预测进行了一系列的测试[82]。现在所具备的共识是，实验结果分析和模型计算优化是基于紧密堆积、构象取向及药物有效成分分子与客体分子之间的作用力。晶体结构预测可以通过晶格能垒对晶型的稳定性提供有效的指导。然而，仍然有几个因素限制了晶型预测的准确性：①在处理晶包结构参数和多变的旋转角度时面临着大量的晶体结构的可能性，为其计算量提出了挑战；②真实温度下存在的晶体自由能与绝对零度条件下的晶体自由能不同；③晶体成核和生长的动力学数据缺乏以及热力学和动力学模拟没有充分结合[83]。

2.4. 晶体工程的其他发展

在过去的几十年中，研究者致力于探究晶体成核和形貌的理论和应用。两步成核理论和晶型预测在近年得以开发，并且在多种实例中得到应用[84,85]。开发出的特制的或具有功能性的添加剂和纳米孔道模型可以选择特定的晶型成核生长，以此显著地影响晶体过程和产物特性[86,87]。Diao等[88,89]系统地研究了表面化学和各种聚合物模板对异相成核的影响。超声和微波辅助结晶则表现出对成核和生长过程的强化[90]。最近报道的不易结晶的系统中胶体形成或似胶状物的转晶提供了一种制备晶体的新方法[91,92]。然而，结晶过程中仍然存在着不利的现象，如液液相分离、类似胶状物的形成以及高黏性结晶体系。

3. 溶液结晶过程控制及设计

在20世纪90年代以前，溶液结晶因为对过程的控制因素以及缺乏准确有效的在线探头(如浓度、粒度、晶型)而受到限制[23]。在过去的20多年中结晶过程的控制得以发展，其取决于在线设备的监测以及商业化的控制软件，如gCRYSTAL[®]，DynoChem[®]和COMSOL Multiphysics[®]等。过程模拟软件可以更有效地设计和操作结晶器，更易于优化晶种添加、过程操作路线以及过程放大。例如，计算流体力学模拟使得研究人员深入理解结晶过程放大中的流体力学和结晶动力学，帮助结晶过程放大设计。此外，过程分析技术可以更好地设计和控制制药过程，其致力于质量源于设计(QbD)和质量源于控制(QbC)的理念，有助于提高制药工业的效率、降低管理风险。

表1 共晶配体选择方法和实验筛选技术(由文献[74,76,77]总结)

	Selection/screening methods	Key notes
Co-former selection methods	Supramolecular compatibility	Based on Cambridge Structural Database or Hansen solubility parameter prediction
	Shape and polarity analysis	Based on shape and polarity of co-former and API
	Lattice energy calculation	Based on lattice energy minimization methodology
	Virtual co-crystal screening	Based on molecular electrostatic potential surfaces
	Conductor-like screening	Fluid-phase thermodynamics theory conductor-like screening model
Experimental screening technologies	Solvent evaporation	The most widely used, cost-efficient method
	Solution co-crystallization	Cooling, anti-solvent, slurry, ultrasound-assisted, and microwave-assisted crystallization
	Mechanical grinding	Neat solvent/polymer-assisted grinding
	Supercritical fluid technology	Co-crystallization with supercritical solvent
	DSC-FTIR micro spectroscopy	Simultaneous DSC-FTIR micro spectroscopic system
	High-throughput technology	Using <i>in situ</i> Raman microscope and a multi-well plate, high efficiency
	Spray drying	A promising method for large-scale co-crystal generation
	High-shear granulation	High-shear wet granulation

3.1. 过程分析技术

过程分析技术的概念是FDA于2004年提出,旨在通过实时监测、分析、控制过程参数来确保最终产品的质量。在过去的十几年中,在线监测技术的广泛应用如衰减全反射傅里叶红外光谱(ATR-FTIR)、聚焦光谱反射测量技术(FBRM)、拉曼光谱和颗粒可视测量技术(PVM)等有效地提高了数据的质量和灵敏度,同样提高了过程的可靠性和效果。ATR-FTIR可以准确地监测控制溶液浓度。通过对背景的吹扫以及应用化学计量的方法提高了测量浓度的准确度和灵敏度。光纤的使用提高了过程使用的灵活性,促进了过程分析技术在科学研究和工业中的应用。通过FBRM对颗粒数目和粒度的在线跟踪测量使得开发准确的结晶模型进而对其计算得以实现。最新一代的FBRM克服了前端探头容易粘壁的问题,免除了在测量过程中经常清洗的问题[93]。作为一个开发完备的技术,拉曼光谱已经被用于鉴定不同晶型的区别,测定溶液介导的晶型转变、溶液浓度以及固体混合物中晶型的百分率[94]。PVM则可以实时可视跟踪颗粒的进展过程,提供基于图像的粒子过程、晶体生长、晶型转变、聚结以及结晶过程中的油析过程等。结合拉曼光谱FBRM,基于图像的追踪可以有助于监测和控制晶型、大小和形状[94]。基于这些技术,在线测量溶液以及固体颗粒的性质得以实现。

近些年,科研人员试图开发高质量的探测器以及监测和控制方法。文献[95]是一篇多作者的综述论文,从多学科的角度清晰地阐述了过程分析技术的最新进展和应用。不同的在线监测技术分别基于图像、光谱、声信号和电信号。光谱是在过程分析技术中应用最广泛的技术,基于图像的监测和分析技术展现出了应用潜力。Simon等[96]将医学诊断中的内窥镜技术应用到结晶过程探测中,获得更为丰富的信息,如颗粒颜色、透明度、形状和大小。Arnaout等[97]应用在线的成像探头结合图像分析算法提供高质量的颗粒信息。然而,在图像识别(颗粒重叠)和数学模型分析颗粒特征中仍然存在挑战。结合超声的速度和衰减,一种新型的基于超声的技术可以同时测量溶液浓度、颗粒大小和悬浮密度[98]。声场辐射已经开发为非接触的在线技术,用于追踪悬浮液中液相和固体的性质[99],其具有先于成核前的声场信号以及可以实时测量结晶过程中晶体纯度的优势。

基于在线过程分析技术的制造过程可以控制过程变量和最终产品的质量。然而,过程分析技术的发展面临着如下挑战:①整合来自不同在线检测器的信号,这就

要求应用化学计量分析而且可能影响控制策略;②开发高精度多组分监测系统应用于多组分系统,如存在杂质和其他组分等;③高质量的固相性能测试与分析,特别是悬浮液浓度较高的案例;④将多种在线探测器应用于日渐涌现的连续结晶过程中。

3.2. 溶液结晶过程控制

3.2.1. 非模型控制策略

非模型控制策略是通过设定好的温度或溶剂/反溶剂轨迹实现。它基于设定点和实际测量点的不同而进行反馈控制。实际测量变量包括浓度、过饱和度、颗粒数、温度/浓度控制、直接成核控制或它们的组合。温度控制通过设定好的温度轨迹来控制成核和生长。然而,这一策略会受到过程中的不确定因素以及扰动的影响[100]。浓度控制在过去的十几年中的发展得益于在线浓度测量技术如ATR-FTIR、ATR-UV/Vis的发展。基于化学计量学的ATR-FTIR策略成功地应用于构建结晶操作区域,这一操作区域通常介于溶解度和超溶解度曲线之间[17,101]。相比于基于液相的温度/浓度控制策略,直接成核控制则是基于测量固体颗粒数来控制成核和溶解的反馈调节方法[102]。直接成核控制表现出可应用于消除小颗粒、制备连续晶种、控制晶体粒度以及优化晶体粒度分布的潜力。Yang等[25]第一次将直接成核控制应用于一级和二级混合悬浮混合出料的连续结晶器中,得到了期待的晶体粒度分布并可以有效地抑制不稳定因素。直接成核控制和温度/浓度控制的结合优于单一的直接成核控制和单一的温度/浓度控制,但这也无疑增加了系统的复杂性。

3.2.2. 基于模型的控制策略

通过将结晶过程模型和优化算法相结合,基于模型的控制策略可以提供即便存在不确定因素和扰动情况下的准确控制。图4[103]给出了非模型控制和基于模型控制方法的对比。基于模型的优化控制可以基于实时测量的数据计算和优化实现。

基于模型的优化控制服从于系统的限制条件。为保证过程模型的一致性,特别是对于模型预测控制,一个状态观测器可以通过过程输入量和输出量的实时对比对实际的结晶过程进行评价。基于模型控制的目标变量包括增加产量和晶体平均粒度,或减小停留时间和粒度分布等。科研工作则试图更好地理解结晶过程机理、限制条件、扰动和过程非确定性的影响,以及模型和过程的

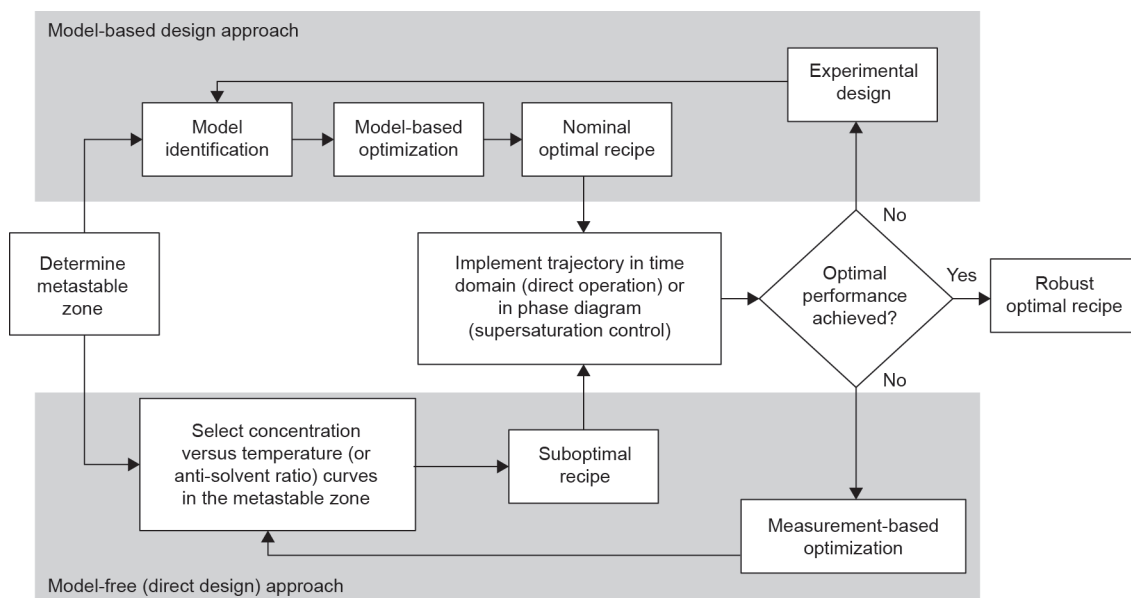


图4. 结晶过程中非模型和基于模型控制方法的对比[103]。

不匹配等。Mesbah等[104]开发了一种基于模型控制的方法使生长速率低于一个确定值。晶体生长速率通过一个Luenberger观测器关联了测得的晶体粒度分布，实现对过程产量和晶体质量的有效控制。溶质的浓度可以通过晶体粒度分析辅助的相图进行控制[105]，或应用分层控制中浓度控制策略[106]。Trifkovic等[107]提出了一种计算成核和生长速率的新方法，即应用FBRM测得的颗粒密度的矩进行计算。通过将结晶模型与粒子数和质量衡算方程相结合，应用单一或多目标的优化算法优化得到了反溶剂的溶析速率。成核速率和生长速率得以控制。继续这一研究思路，Sheikhzadeh等[108]实现了这些目标的实时优化。模型预测控制显示出在多元变量体系中的优越性[109,110]。多变量的分析将具有更高的要求，统计过程分析中的数据分析方法在此领域也有潜在的应用前景[20]。

3.3. 新型溶液结晶过程的设计

3.3.1. 基于 APIs 特征的溶液过程设计

传统的结晶技术分为溶液结晶、熔融结晶、反应结晶。新型的结晶技术包括膜结晶、超临界流体结晶等。对结晶技术的选择主要取决于研究物系的特征。例如，氯化钠的溶解度对温度不敏感，所以倾向于使用蒸发结晶。相反，药物活性成分通常是热敏性的物质，更倾向于冷却结晶或冷却结晶和反应结晶相结合的方法。特定的操作策略被开发用于优化过程和产品，如加晶种、小颗粒消除、优化冷却速率或蒸发速率，以及控制反溶剂流体的加入速率。然而，不同APIs的性质可能导致结晶

过程中不同的现象，如油析、胶凝等。

油析在结晶过程中通常是不期望出现的现象[111]。De Albuquerque和Mazzotti[112]开发出了一种稳定的过程来避免沃尼妙林和水体系中的油析现象。通过使用热力学模型和相图对操作曲线进行优化，提高了产量和晶体纯度。更有趣的是，Takasuga和Ooshima[113]设计了油析结晶过程来控制晶体大小，解决了在单一相中晶体收率低的问题。晶体颗粒的大小可以通过调节油滴的大小来控制，油滴的大小受搅拌速率和组成的影响。胶凝现象会中断结晶过程。Yin等[114]报道了胶凝的原因并且研究了极性和Hanson溶解度参数对胶凝过程的影响。Bao等[91,92]开发了头孢噻肟钠和沃尼妙林酒石酸胶体介导的结晶过程制备晶体产品。

即便晶体粒度和形状可以通过过程控制的方法进行优化，但一些结晶产品的性质仍然取决于其自身的性质。例如，头孢类晶体大小通常不会大于100 μm。为了避免产品粒度小和针状或片状晶型的问题，球形聚结或球形结晶得以成功地开发利用。Yang等[115]用明胶作为诱发剂实现了L-色氨酸的球形生长，克服了其片状形貌的不利特征。应用诱发剂以及优化浓度和温度极大地提高了L-色氨酸的粉体性质，如粒度分布、堆密度、流动性。模型化合物的特殊性质对结晶过程设计、提高产品质量以及过程的效率起至关重要的作用。

3.3.2. 新型结晶器

结晶操作可以分为连续和间歇，其各有优缺点。连续结晶器，如Oslo结晶器适用于脆弱的晶体，因为其倾

向于晶体生长过程中没有强烈的搅拌。Rohani[111]以及Paroli[116]等详细地综述了其他种类的结晶器，如强制循环结晶器、导流筒结晶器等。本部分将讨论新型的结晶器及其优缺点。

最近开发的微流体结晶技术可以适用于样品量较少的案例，具有良好的质量和热量传递效果，而且在实验中具有高效准确性的特点。图5(a)展示了一个典型的微流体结晶器[117]，其通道为几十至几百微米，其结晶过程发生在纳升尺度的体积内。这一方法在筛选结晶条件、测量溶解度以及成核和生长速率上具有较高的准确度[118–120]。微流体结晶器可以生长单一的大颗粒晶体并研究结晶过程机理，但受限于工业结晶中的过程放大应用。此外，应用微流体混合，喷射流混合结晶器可以高效地混合溶液和反溶剂或反应物从而获得均一的高度过饱和溶液。这一方法适用于制备小颗粒(具有较小粒度分布)的晶体产品[121,122]。最近，Liu等[123]展示了一种反应结晶(reactive crystallization)的喷射釜式混合与管式相结合的结晶器，这一技术可以很容易地放大。为了降低晶体粒度分布，设计开发了微波或超声辅助的结晶器和气升式结晶器来消除细晶影响[31,90,124–126]。微波加热可以很快地溶解细晶，减少釜式结晶过程中细

晶消除的循环[90]。超声可以有效地诱发成核，减小晶体粒度分布和介稳区宽度[124]。因此微波和超声都可以有效地降低停留时间，提高产品质量。不同于传统的搅拌浆混合或Oslo型结晶器中移动内部部件进行混合，气升式结晶器[图5(c)]应用气体混合可以有效地降低晶体的碰撞，抑制二次成核[31]。

相比于间歇操作，连续过程具有较高的生产效率，可以无间隔生产，降低产品质量的波动性。FDA于2015年7月和2016年4月分别批准了依伐卡托连续生产线和达芦那韦间歇转型为连续的生产线。平推流管式结晶器促使结晶过程沿着管长进行，使其时间变量类似于间歇结晶过程中的时间变量。平推流管式结晶器消除了返混，有效地降低了聚结和二次成核，得到较小的晶体粒度分布。由于搅拌强度较小，应当考虑促进成核的方法。Raphael和Rohani[26]应用静态混合器促进了管式结晶器入口处的混合效果。Alvarez和Myerson[27]结合了静态混合器和多点添加反溶剂的策略优化晶体粒度分布。Eder等[128]开发了在管式结晶器中连续加晶种过程制备APIs晶体。图6展示了一种在双层夹套管式结晶器中将Kenics静态混合器与反溶剂进料管结合的思路来提高均相混合的效果。不同于平推流

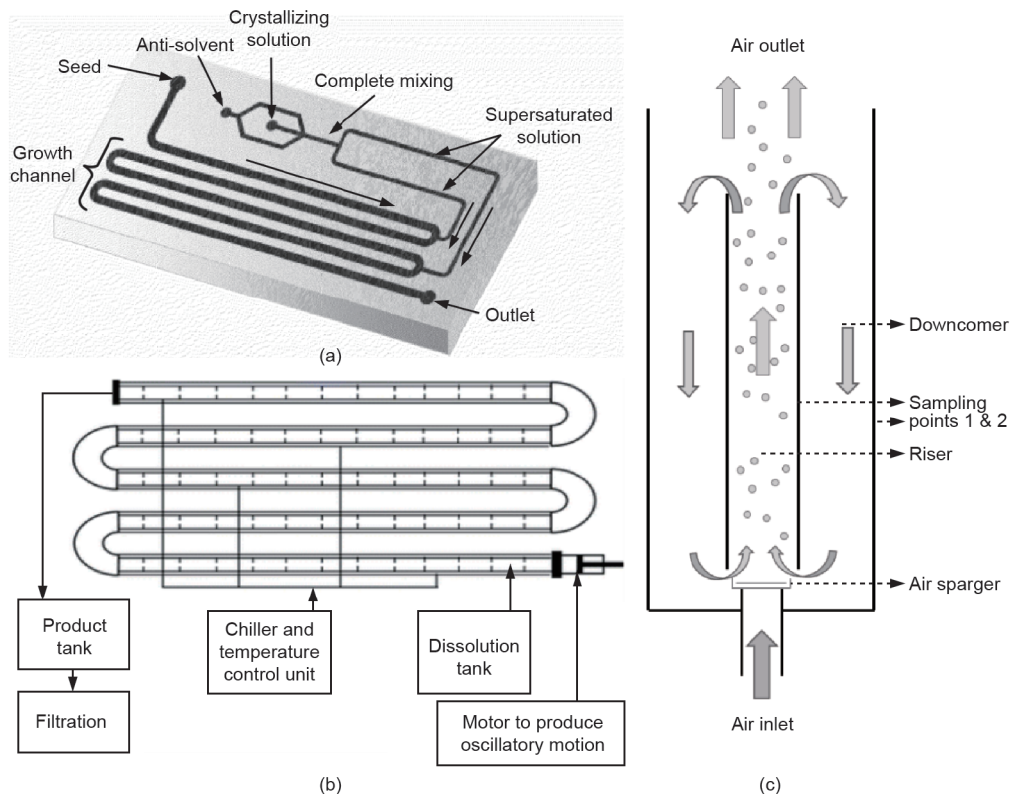


图5. (a)微流体结晶器；(b)振荡挡板式结晶器；(c)内循环气升式结晶器。(a)和(b)改编自文献[117,129]。

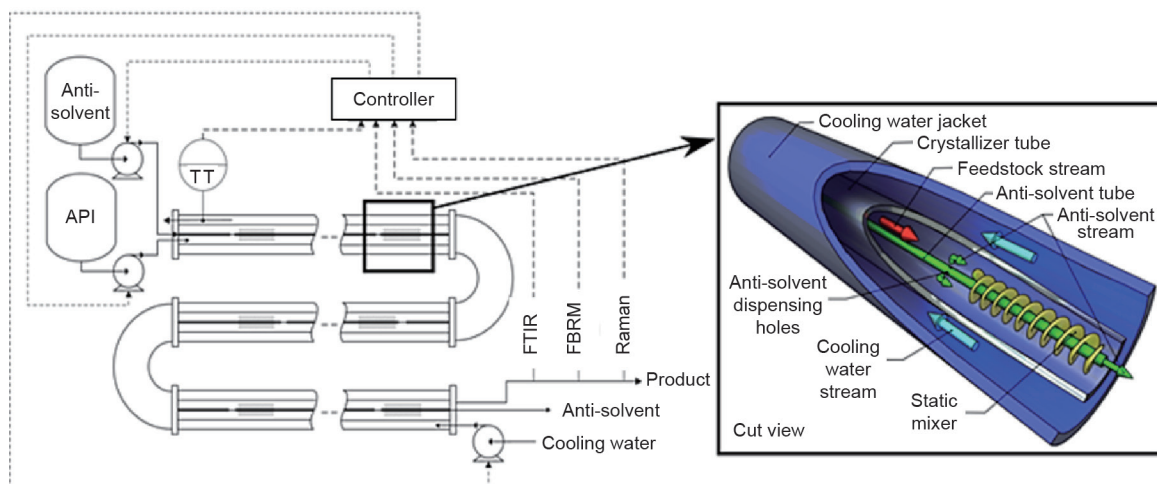


图6. 带有反溶剂进料管和Kenics静态混合器的双层夹套管式结晶器示意图。

管式结晶器，图5(b)中的振荡挡板式结晶器通过间歇的振荡使溶液混合，其优点在于强化了传热和传质，减少了诱导期和停留时间，减小了介稳区宽度和晶体粒度分布[29,129]。NiTech 公司将振荡挡板式结晶器商业化并推动了其在工业中的应用。

4. 结论

本文综述了医药工业中结晶过程的最新进展，聚焦于晶体工程和结晶过程的设计与控制。对晶体工程的理解以及新型结晶器和结晶过程的设计有助于开发科学的方法进行晶型筛选和产品性能优化。然而，挑战仍然存在。例如，需要开发高通量在线的方法筛选、测试晶体性质，对晶体结构进行预测，解决结晶过程中的油析以及胶凝现象。在晶体工程方面，存在的挑战是不同溶剂以及添加剂对晶体成核、晶型转变过程的理解和控制。虽然在共晶领域已经有大量的报道，但是将共晶推向市场仍有安全性和管控方面的挑战。此外，共晶药物的稳定性及其实际生产应用仍然是一个瓶颈。间歇结晶器通过不同的控制策略可以使其更加灵活和经济，连续结晶器具备更高的过程效率以及稳定的产品质量。实验室以及工业规模的结晶过程在流体力学、传热和传质方面具有较大的差异，给放大过程提出了挑战。过程放大导致结晶过程中成核、生长、破碎和聚结的变化，从而影响晶体的质量。过程放大中的优化策略，如加晶种、控制冷却速率、反溶剂流体的加入速率等至关重要。在新型的结晶过程和结晶器的设计方面实现精准过程控制、稳定的产品质量以及稳健高效的过程，仍然具有机遇和挑战。

致谢

作者感谢中国国家留学基金管理委员会及加拿大自然科学基金与研究委员会(NSERC)的资助。

Compliance with ethics guidelines

Zhenguo Gao, Sohrab Rohani, Junbo Gong, and Jingkang Wang declare that they have no conflict of interest or financial conflicts to disclose.

References

- [1] D'Amato RJ, Loughnan MS, Flynn E, Folkman J. Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91(9):4082–5.
- [2] Wnendt S, Finkam M, Winter W, Ossig J, Raabe G, Zwigenberger K. Enantioselective inhibition of TNF- α release by thalidomide and thalidomide-analogues. *Chirality* 1996;8(5):390–6.
- [3] Bauer JF, Saleki-Gerhardt A, Narayanan BA, Chemburkar SR, Patel KM, Spivek HO, et al., inventors; Abbott Laboratories, assignee. Polymorph of a pharmaceutical. United States patent US 8193367 B2. 2012 Jun 5.
- [4] Bauer J, Spanton S, Henry R, Quick J, Dziki W, Porter W, et al. Ritonavir: An extraordinary example of conformational polymorphism. *Pharm Res* 2001;18(6):859–66.
- [5] Huang LF, Tong WQ. Impact of solid state properties on developability assessment of drug candidates. *Adv Drug Deliv Rev* 2004;56(3):321–34.
- [6] Lee AY, Erdemir D, Myerson AS. Crystal polymorphism in chemical process development. *Annu Rev Chem Biomol Eng* 2011;2:259–80.
- [7] Sood J, Sapra B, Bhandari S, Jindal M, Tiwary AK. Understanding pharmaceutical polymorphic transformations I: Influence of process variables and storage conditions. *Ther Deliv* 2014;5(10):1123–42.
- [8] Wu JX, Xia D, van den Berg F, Amigo JM, Rades T, Yang M, et al. A novel image analysis methodology for online monitoring of nucleation and crystal growth during solid state phase transformations. *Int J Pharm* 2012;433(1–2):60–70.
- [9] Wallace AF, Hedges LO, Fernandez-Martinez A, Raiteri P, Gale JD, Waychunas GA, et al. Microscopic evidence for liquid-liquid separation in supersaturated CaCO₃ solutions. *Science* 2013;341(6148):885–9.
- [10] Kuhs M, Zeglinski J, Rasmuson AC. Influence of history of solution in crystal nucleation of fenoxycarb: Kinetics and mechanisms. *Cryst Growth Des* 2014;14(3):905–15.
- [11] Ito F, Suzuki Y, Fujimori J, Sagawa T, Hara M, Seki T, et al. Direct visualization of the two-step nucleation model by fluorescence color changes during evaporative crystallization from solution. *Sci Rep* 2016;6:22918.
- [12] Srisanga S, Flood AE, Galbraith SC, Rugmai S, Soontaranon S, Ulrich J. Crystal growth rate dispersion versus size-dependent crystal growth: Appropriate modeling for crystallization processes. *Cryst Growth Des* 2015;15(5):2330–6.

- [13] Mascia S, Heider PL, Zhang H, Lakerveld R, Benyahia B, Barton PI, et al. End-to-end continuous manufacturing of pharmaceuticals: Integrated synthesis, purification, and final dosage formation. *Angew Chem Int Ed* 2013;52(47):12359–63.
- [14] Myerson AS, Krumme M, Nasr M, Thomas H, Braatz RD. Control systems engineering in continuous pharmaceutical manufacturing. May 20–21, 2014 Continuous Manufacturing Symposium. *J Pharm Sci* 2015;104(3):832–9.
- [15] Adamo A, Beingsessner RL, Behnam M, Chen J, Jamison TF, Jensen KF, et al. On-demand continuous-flow production of pharmaceuticals in a compact, reconfigurable system. *Science* 2016;352(6281):61–7.
- [16] Woo XY, Tan RB, Braatz RD. Precise tailoring of the crystal size distribution by controlled growth and continuous seeding from impinging jet crystallizers. *CrystEngComm* 2011;13(6):2006–14.
- [17] Kee NC, Tan RB, Braatz RD. Selective crystallization of the metastable α -form of *L*-glutamic acid using concentration feedback control. *Cryst Growth Des* 2009;9(7):3044–51.
- [18] Singh MR. Towards the control of crystal shape and morphology distributions in crystallizers [dissertation]. West Lafayette: Purdue University; 2013.
- [19] Wang Y, Chen A. Crystallization-based separation of enantiomers. In: Andrushko V, Andrushko N, editors *Stereoselective synthesis of drugs and natural products*, two volume set. 1st ed. Hoboken: John Wiley & Sons, Inc.; 2013. p. 1663–82.
- [20] Nagy ZK, Fevotte G, Kramer H, Simon LL. Recent advances in the monitoring, modelling and control of crystallization systems. *Chem Eng Res Des* 2013;91(10):1903–22.
- [21] US Food and Drug Administration. Pharmaceutical cGMPs for the 21st century—A risk based approach. Final report. US Food and Drug Administration; 2004 Sep.
- [22] Chew W, Sharratt P. Trends in process analytical technology. *Anal Methods* 2010;2(10):1412–38.
- [23] Nagy ZK, Braatz RD. Advances and new directions in crystallization control. *Annu Rev Chem Biomol Eng* 2012;3:55–75.
- [24] 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.
- [25] 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.
- [26] Raphael M, Rohani S. Sunflower protein precipitation in a tubular precipitator. *Can J Chem Eng* 1999;77(3):540–54.
- [27] Alvarez AJ, Myerson AS. Continuous plug flow crystallization of pharmaceutical compounds. *Cryst Growth Des* 2010;10(5):2219–28.
- [28] 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.
- [29] McGlone T, Briggs NE, 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.
- [30] Jiang X, Lu D, Wu X, Ruan X, Fang J, He G. Membrane assisted cooling crystallization: Process model, nucleation, metastable zone, and crystal size distribution. *AIChE J* 2016;62(3):829–41.
- [31] Lakerveld R, van Krochten JJ, Kramer HJ. An air-lift crystallizer can suppress secondary nucleation at a higher supersaturation compared to a stirred crystallizer. *Cryst Growth Des* 2014;14(7):3264–75.
- [32] Liu WJ, Ma CY, Wang XZ. Novel impinging jet and continuous crystallizer design for rapid reactive crystallization of pharmaceuticals. *Procedia Eng* 2015;102:499–507.
- [33] Yazdanpanah N, Ferguson ST, Myerson AS, Trout BL. Novel technique for filtration avoidance in continuous crystallization. *Cryst Growth Des* 2016;16(1):285–96.
- [34] Schmidt GM. Photodimerization in the solid state. *Pure Appl Chem* 1971;27(4): 647–78.
- [35] Mahata G, Dey S, Chanda J. Crystal engineering: A powerful tool towards designing pharmaceutical solids with desirable physicochemical properties. *Am J Drug Dis* 2014;1(1):1–9.
- [36] Cherukuvada S, Nangia A. Eutectics as improved pharmaceutical materials: Design, properties and characterization. *Chem Commun* 2014;50(8):906–23.
- [37] Desiraju GR. Crystal engineering: A holistic view. *Angew Chem Int Ed* 2007;46(44):8342–56.
- [38] Llinàs A, Goodman JM. Polymorph control: Past, present and future. *Drug Discov Today* 2008;13(5–6):198–210.
- [39] Mirmehrabi M, Rohani S. An approach to solvent screening for crystallization of polymorphic pharmaceuticals and fine chemicals. *J Pharm Sci* 2005;94(7):1560–76.
- [40] Allesø M, van den Berg F, Cornett C, Jørgensen FS, Halling-Sørensen B, de Diego HL, et al. Solvent diversity in polymorph screening. *J Pharm Sci* 2008;97(6):2145–59.
- [41] Pfund LY, Matzger AJ. Towards exhaustive and automated high-throughput screening for crystalline polymorphs. *ACS Comb Sci* 2014;16(7):309–13.
- [42] Storey R, Docherty R, Higginson P, Dallman C, Gilmore C, Barr G, et al. Automation of solid form screening procedures in the pharmaceutical industry—How to avoid the bottlenecks. *Crystallogr Rev* 2004;10(1):45–56.
- [43] Kralj D, Brečević L, Kontrec J. Vaterite growth and dissolution in aqueous solution III. Kinetics of transformation. *J Cryst Growth* 1997;177(3–4):248–57.
- [44] Sheikholeslamzadeh E, Rohani S. Modeling and optimal control of solution mediated polymorphic transformation of *L*-glutamic acid. *Ind Eng Chem Res* 2013;52(7):2633–41.
- [45] Trifkovic M, Rohani S, Sheikhzadeh M. Kinetics estimation and polymorphic transformation modeling of buspirone hydrochloride. *J Cryst Process Technol* 2012;2(2):31–43.
- [46] Simone E, Saleemi AN, Nagy ZK. *In situ* monitoring of polymorphic transformations using a composite sensor array of Raman, NIR, and ATR-UV/vis spectroscopy, FBRM, and PVM for an intelligent decision support system. *Org Process Res Dev* 2015;19(1):167–77.
- [47] Takeguchi K, Obitsu K, Hirasawa S, Orii R, Ieda S, Okada M, et al. Effect of temperature and solvent of solvent-mediated polymorph transformation on ASP3026 polymorphs and scale-up. *Org Process Res Dev* 2016;20(5):970–6.
- [48] US Food and Drug Administration. Guidance for industry: ANDAs: Pharmaceutical solid polymorphism: Chemistry, manufacturing, and controls information. Silver Spring: Center for Drug Evaluation and Research, US Food and Drug Administration; 2007 Jul.
- [49] Kawabata Y, Wada K, Nakatani M, Yamada S, Onoue S. Formulation design for poorly water-soluble drugs based on biopharmaceutics classification system: Basic approaches and practical applications. *Int J Pharm* 2011;420(1):1–10.
- [50] Lindenberg M, Kopp S, Dressman JB. Classification of orally administered drugs on the World Health Organization Model list of Essential Medicines according to the biopharmaceutics classification system. *Eur J Pharm Biopharm* 2004;58(2):265–78.
- [51] Amidon GL, Lennernäs H, Shah VP, Crison JR. A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: The correlation of *in vitro* drug product dissolution and *in vivo* bioavailability. *Pharm Res* 1995;12(3):413–20.
- [52] Lin SY. Molecular perspectives on solid-state phase transformation and chemical reactivity of drugs: Metoclopramide as an example. *Drug Discov Today* 2015;20(2):209–22.
- [53] Almeida e Sousa L, Reutzel-Edens SM, Stephenson GA, Taylor LS. Assessment of the amorphous “solubility” of a group of diverse drugs using new experimental and theoretical approaches. *Mol Pharm* 2015;12(2):484–95.
- [54] Skrdla PJ, Floyd PD, Dell’orco PC. Practical estimation of amorphous solubility enhancement using thermoanalytical data: Determination of the amorphous/crystalline solubility ratio for pure indomethacin and felodipine. *J Pharm Sci* 2016;105(9):2625–30.
- [55] Yu L. Amorphous pharmaceutical solids: Preparation, characterization and stabilization. *Adv Drug Deliv Rev* 2001;48(1):27–42.
- [56] Dengale SJ, Grohgan H, Rades T, Löbmann K. Recent advances in co-amorphous drug formulations. *Adv Drug Deliv Rev* 2016;100:116–25.
- [57] Löbmann K, Grohgan H, Laitinen R, Strachan C, Rades T. Amino acids as co-amorphous stabilizers for poorly water soluble drugs—Part 1: Preparation, stability and dissolution enhancement. *Eur J Pharm Biopharm* 2013;85(3 Pt B):873–81.
- [58] US Food and Drug Administration. Naming of drug products containing salt drug substances; guidance for industry; availability. Silver Spring: Center for Drug Evaluation and Research, US Food and Drug Administration; 2015 Jun.
- [59] Fernández Casares A, Nap WM, Ten Figás G, Huizenga P, Groot R, Hoffmann M. An evaluation of salt screening methodologies. *J Pharm Pharmacol* 2015;67(6):812–22.
- [60] Serajuddin AT. Salt formation to improve drug solubility. *Adv Drug Deliv Rev* 2007;59(7):603–16.
- [61] Saal C, Becker A. Pharmaceutical salts: A summary on doses of salt formers from the Orange Book. *Eur J Pharm Sci* 2013;49(4):614–23.
- [62] Prohotsky DL, Zhao F. A survey of top 200 drugs—Inconsistent practice of drug strength expression for drugs containing salt forms. *J Pharm Sci* 2012;101(1):1–6.
- [63] Thackaberry EA. Non-clinical toxicological considerations for pharmaceutical salt selection. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2012;8(11):1419–33.
- [64] Bolla G, Nangia A. Pharmaceutical cocrystals: Walking the talk. *Chem Commun* 2016;52(54):8342–60.
- [65] Remenar JF, Morissette SL, Peterson ML, Moulton B, MacPhee JM, Guzmán HR, et al. Crystal engineering of novel cocrystals of a triazole drug with 1,4-dicarboxylic acids. *J Am Chem Soc* 2003;125(28):8456–7.
- [66] Wang JR, Yu Q, Dai W, Mei X. Drug-drug co-crystallization presents a new opportunity for the development of stable vitamins. *Chem Commun* 2016;52(17):3572–5.
- [67] Aitipamula S, Banerjee R, Bansal AK, Biradha K, Cheney ML, Choudhury AR, et al. Polymorphs, salts, and cocrystals: What’s in a name? *Cryst Growth Des* 2012;12(5):2147–52.
- [68] US Food and Drug Administration. Guidance for industry: Regulatory classification of pharmaceutical co-crystals. Silver Spring: Center for Drug Evaluation and Research, US Food and Drug Administration; 2013 Apr.
- [69] Chen Y, Li L, Yao J, Ma YY, Chen JM, Lu TB. Improving the solubility and bioavailability of apixaban via apixaban-oxalic acid cocrystal. *Cryst Growth Des* 2016;16(5):2923–30.
- [70] Chatteraj S, Shi L, Chen M, Alhalaweh A, Velaga S, Sun CC. Origin of dewatered crystal plasticity and compaction properties of a 1:1 cocrystal between piroxicam and saccharin. *Cryst Growth Des* 2014;14(8):3864–74.
- [71] Weyna DR, Cheney ML, Shan N, Hanna M, Zaworotko MJ, Sava V, et al. Improving solubility and pharmacokinetics of meloxicam via multiple-component crystal formation. *Mol Pharm* 2012;9(7):2094–102.
- [72] Aakeröy CB, Forbes S, Desper J. Using cocrystals to systematically modulate

- aqueous solubility and melting behavior of an anticancer drug. *J Am Chem Soc* 2009;131(47):17048–9.
- [73] Steed JW. The role of co-crystals in pharmaceutical design. *Trends Pharmacol Sci* 2013;34(3):185–93.
- [74] Duggirala NK, Perry ML, Almarsson Ö, Zaworotko MJ. Pharmaceutical cocrystals: Along the path to improved medicines. *Chem Commun* 2016;52(4):640–55.
- [75] Wu TK, Lin SY, Lin HL, Huang YT. Simultaneous DSC-FTIR microspectroscopy used to screen and detect the co-crystal formation in real time. *Bioorg Med Chem Lett* 2011;21(10):3148–51.
- [76] Thipparaboina R, Kumar D, Chavan RB, Shastri NR. Multidrug co-crystals: Towards the development of effective therapeutic hybrids. *Drug Discov Today* 2016;21(3):481–90.
- [77] Fábrián L. Cambridge structural database analysis of molecular complementarity in cocrystals. *Cryst Growth Des* 2009;9(3):1436–43.
- [78] Hilfiker R, editor. *Polymorphism: In the pharmaceutical industry*. Hoboken: John Wiley & Sons, Inc.; 2006.
- [79] Berziņš A, Skarbulis E, Rekis T, Actiņš A. On the formation of droperidol solvates: Characterization of structure and properties. *Cryst Growth Des* 2014;14(5):2654–64.
- [80] Ulrich J, Froberg P. Problems, potentials and future of industrial crystallization. *Front Chem Sci Eng* 2013;7(1):1–8.
- [81] Ismail SZ, Anderton CL, Copley RC, Price LS, Price SL. Evaluating a crystal energy landscape in the context of industrial polymorph screening. *Cryst Growth Des* 2013;13(6):2396–406.
- [82] Reilly AM, Cooper RI, Adjiman CS, Bhattacharya S, Boese AD, Brandenburg JG, et al. Report on the sixth blind test of organic crystal structure prediction methods. *Acta Crystallogr B Struct Sci Cryst Eng Mater* 2016;72(Pt 4):439–59.
- [83] Price SL, Braun DE, Reutzel-Edens SM. Can computed crystal energy landscapes help understand pharmaceutical solids? *Chem Commun* 2016;52(44):7065–77.
- [84] Myerson AS, Trout BL. Chemistry. Nucleation from solution. *Science* 2013;341(6148):855–6.
- [85] Dandekar P, Kuvadia ZB, Doherty MF. Engineering crystal morphology. *Annu Rev Mater Res* 2013;43:359–86.
- [86] Shtukenberg AG, Lee SS, Kahr B, Ward MD. Manipulating crystallization with molecular additives. *Annu Rev Chem Biomol Eng* 2014;5:77–96.
- [87] Diao Y, Harada T, Myerson AS, Hatton TA, Trout BL. The role of nanopore shape in surface-induced crystallization. *Nat Mater* 2011;10(11):867–71.
- [88] Diao Y, Myerson AS, Hatton TA, Trout BL. Surface design for controlled crystallization: The role of surface chemistry and nanoscale pores in heterogeneous nucleation. *Langmuir* 2011;27(9):5324–34.
- [89] Diao Y, Whaley KE, Helgeson ME, Woldeyes MA, Doyle PS, Myerson AS, et al. Gel-induced selective crystallization of polymorphs. *J Am Chem Soc* 2012;134(1):673–84.
- [90] Kacker R, Salvador PM, Sturm GS, Stefanidis GD, Lakerveld R, Nagy ZK, et al. Microwave assisted direct nucleation control for batch crystallization: Crystal size control with reduced batch time. *Cryst Growth Des* 2016;16(1):440–6.
- [91] Ouyang JB, Wang JK, Huang X, Gao Y, Bao Y, Wang YL, et al. Gel formation and phase transformation during the crystallization of valnemulin hydrogen tartrate. *Ind Eng Chem Res* 2014;53(43):16859–63.
- [92] Gao ZG, Li L, Bao Y, Wang Z, Hao HX, Yin QX, et al. From jellylike phase to crystal: Effects of solvent on self-assembly of cefotaxime sodium. *Ind Eng Chem Res* 2016;55(11):3075–83.
- [93] Zhou G, Moment A, Cuff J, Schafer W, Orella C, Sirota E, et al. Process development and control with recent new FBRM, PVM, and IR. *Org Process Res Dev* 2015;19(1):227–35.
- [94] Simone E, Saleemi AN, Nagy ZK. Raman, UV, NIR, and Mid-IR spectroscopy with focused beam reflectance measurement in monitoring polymorphic transformations. *Chem Eng Technol* 2014;37(8):1305–13.
- [95] Simon LL, Pataki H, Marosi G, Meemken F, Hungerbühler K, Baiker A, et al. Assessment of recent process analytical technology (PAT) trends: A multi-author review. *Org Process Res Dev* 2015;19(1):3–62.
- [96] Simon LL, Merz T, Dubuis S, Lieb A, Hungerbühler K. *In-situ* monitoring of pharmaceutical and specialty chemicals crystallization processes using endoscopy—Stroboscopy and multivariate image analysis. *Chem Eng Res Des* 2012;90(11): 1847–55.
- [97] El Arnaout T, Cullen PJ, Sullivan C. A novel backlight fiber optical probe and image algorithms for real time size-shape analysis during crystallization. *Chem Eng Sci* 2016;149:42–50.
- [98] Pertig D, Buchfink R, Petersen S, Stelzer T, Ulrich J. Inline analyzing of industrial crystallization processes by an innovative ultrasonic probe technique. *Chem Eng Technol* 2011;34(4):639–46.
- [99] Gherras N, Serris E, Févotte G. Monitoring industrial pharmaceutical crystallization processes using acoustic emission in pure and impure media. *Int J Pharm* 2012;439(1–2):109–19.
- [100] Nagy ZK, Chew JW, Fujiwara M, Braatz RD. Comparative performance of concentration and temperature controlled batch crystallizations. *J Process Contr* 2008;18(3–4):399–407.
- [101] Duffy D, Barrett M, Glennon B. Novel, calibration-free strategies for supersaturation control in antisolvent crystallization processes. *Cryst Growth Des* 2013;13(8):3321–32.
- [102] Abu Bakar MR, Nagy ZK, Saleemi AN, Rielly CD. The impact of direct nucleation control on crystal size distribution in pharmaceutical crystallization processes. *Cryst Growth Des* 2009;9(3):1378–84.
- [103] Nagy ZK, Fujiwara M, Braatz RD. Modelling and control of combined cooling and antisolvent crystallization processes. *J Process Contr* 2008;18(9):856–64.
- [104] Mesbah A, Landlust J, Huesman AE, Kramer HJ, Jansens PJ, Van den Hof PM. A model-based control framework for industrial batch crystallization processes. *Chem Eng Res Des* 2010;88(9):1223–33.
- [105] Aamir E, Rielly CD, Nagy ZK. Experimental evaluation of the targeted direct design of temperature trajectories for growth-dominated crystallization processes using an analytical crystal size distribution estimator. *Ind Eng Chem Res* 2012;51(51):16677–87.
- [106] Nagy ZK. Model based robust control approach for batch crystallization product design. *Comput Chem Eng* 2009;33(10):1685–91.
- [107] Trifkovic M, Sheikhzadeh M, Rohani S. Kinetics estimation and single and multi-objective optimization of a seeded, anti-solvent, isothermal batch crystallizer. *Ind Eng Chem Res* 2008;47(5):1586–95.
- [108] Sheikhzadeh M, Trifkovic M, Rohani S. Real-time optimal control of an antisolvent isothermal semi-batch crystallization process. *Chem Eng Sci* 2008;63(3):829–39.
- [109] Moldovány N, Lakatos BG, Szeifert F. Model predictive control of MSMPR crystallizers. *J Cryst Growth* 2005;275(1–2):e1349–54.
- [110] Chianese A, Kramer HJ, editors. *Industrial crystallization process monitoring and control*. Hoboken: John Wiley & Sons, Inc.; 2012.
- [111] Lu J, Li YP, Wang J, Ren GB, Rohani S, Ching CB. Crystallization of an active pharmaceutical ingredient that oils out. *Separ Purif Tech* 2012;96:1–6.
- [112] De Albuquerque I, Mazzotti M. Crystallization process design using thermodynamics to avoid oiling out in a mixture of vanillin and water. *Cryst Growth Des* 2014;14(11):5617–25.
- [113] Takasuga M, Ooshima H. Control of crystal aspect ratio and size by changing solvent composition in oiling out crystallization of an active pharmaceutical ingredient. *Cryst Growth Des* 2015;15(12):5834–8.
- [114] Yin YH, Gao ZG, Bao Y, Hou BH, Hao HX, Liu D, et al. Gelation phenomenon during antisolvent crystallization of cefotaxime sodium. *Ind Eng Chem Res* 2013;53(3):1286–92.
- [115] Yang JX, Wang YL, Hao HX, Xie C, Bao Y, Yin QX, et al. Spherulitic crystallization of *L*-tryptophan: Characterization, growth kinetics, and mechanism. *Cryst Growth Des* 2015;15(10):5124–32.
- [116] Paroli F. Industrial crystallizers design and control. In: Chianese A, Kramer HJ, editors. *Industrial crystallization process monitoring and control*. Weinheim: Wiley-VCH; 2012. p. 203–24.
- [117] Sultana M, Jensen KF, inventors; Massachusetts Institute of Technology, assignee. Systems and methods for microfluidic crystallization. United States patent US 20100298602 A1. 2010 Nov 25.
- [118] Teychené S, Biscans B. Crystal nucleation in a droplet based microfluidic crystallizer. *Chem Eng Sci* 2012;77:242–8.
- [119] Ildefonso M, Candoni N, Veessler S. A cheap, easy microfluidic crystallization device ensuring universal solvent compatibility. *Org Process Res Dev* 2012;16(4):556–60.
- [120] Ildefonso M, Revalor E, Punniam P, Salmon JB, Candoni N, Veessler S. Nucleation and polymorphism explored via an easy-to-use microfluidic tool. *J Cryst Growth* 2012;342(1):9–12.
- [121] Liu WJ, Ma CY, Liu JJ, Zhang Y, Wang XZ. Analytical technology aided optimization and scale-up of impinging jet mixer for reactive crystallization process. *AIChE J* 2015;61(2):503–17.
- [122] Woo XY, Tan RB, Braatz RD. Modeling and computational fluid dynamics–population balance equation–micromixing simulation of impinging jet crystallizers. *Cryst Growth Des* 2009;9(1):156–64.
- [123] Liu WJ, Ma CY, Liu JJ, Zhang Y, Wang XZ. Continuous reactive crystallization of pharmaceuticals using impinging jet mixers. *AIChE J* 2017;63(3):967–74.
- [124] Kaur Bhangu S, Ashokkumar M, Lee J. Ultrasound assisted crystallization of paracetamol: Crystal size distribution and polymorph control. *Cryst Growth Des* 2016;16(4):1934–41.
- [125] Soare A, Lakerveld R, van Royen J, Zocchi G, Stankiewicz AI, Kramer HJ. Minimization of attrition and breakage in an airlift crystallizer. *Ind Eng Chem Res* 2012;51(33):10895–909.
- [126] Leonelli C, Mason TJ. Microwave and ultrasonic processing: Now a realistic option for industry. *Chem Eng Process: Process Intensification*. 2010;49(9):885–900.
- [127] Soare A, Lakerveld R, van Royen J, Zocchi G, Stankiewicz AI, Kramer HJ. Minimization of attrition and breakage in an airlift crystallizer. *Ind Eng Chem Res* 2012;51(33):10895–909.
- [128] Eder RJ, 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.
- [129] Lawton S, Steele G, Shering P. Continuous crystallization of pharmaceuticals using a continuous oscillatory baffled crystallizer. *Org Process Res Dev* 2009;13(6):1357–63.