

结晶工艺在抗生素生产中的应用及市场前景

Application and market prospect of crystallization process in antibiotic production

胡丽丽（华北制药华胜有限公司，河北 石家庄 050000）

Hu Lili (North China Pharmaceutical Huasheng Co., LTD. Shijiazhuang, Hebei Province 050000)

摘要：抗生素是一种历史悠久的药物。从祖先使用霉菌治疗化脓感染，到弗莱明在研究葡萄球菌是无意发现青霉素，抗生素的出现是当时的细菌感染疾病的克星，从五十年代起已经显著延长了人类的生命。在漫长的历史长河中，抗生素的结晶技术在生产中逐渐应用广泛，已然成为重要的抗生素制备方法。抗生素的结晶工艺是使用结晶技术对抗生素进行分离提纯后，获得固体结晶的抗生素产品的方法。现在抗生素的结晶工艺有目的性，有计划性，有系统性。而结晶抗生素的纯度与抗生素晶体的质量，晶体形态等有密不可分的联系。由于抗生素类药品的制备工艺方法，化学结构和组分以及其他方面的特殊性质，因而决定了抗生素类药物的杂质研究及其控制具有有别于常规化学合成药物所不同的特点。本文论述了目前抗生素生产中常用的结晶工艺方法，结晶工艺常见流程，以及结晶工艺在抗生素生产中的市场前景。但是现在虽然研发出的抗生素品种已经接近5万中，但是实际上在临床中使用的抗生素种类缺不到500种。这表示我国抗生素结晶工艺仍然任重而道远。

关键词：抗生素；结晶工艺；应用；市场前景

Abstract: Antibiotics are a medicine with a long history. From the ancestors' use of molds to treat purulent infections, to Fleming's inadvertent discovery of penicillin in the study of staphylococci, the advent of antibiotics was the nemesis of bacterial infections at the time, and since the fifties have significantly extended human life. In the long history, the crystallization technology of antibiotics has gradually been widely used in the production and has become an important antibiotic preparation method. The crystallization process of antibiotics is a method of using crystallization technology to separate and purify antibiotics to obtain solid crystallized antibiotic products. At present, the crystallization process of antibiotics is purposeful, planned and systematic. The purity of crystalline antibiotics is inextricably related to the quality and morphology of antibiotic crystals. Due to the preparation process, chemical structure and composition of antibiotic drugs and other special properties, it is determined that the impurity research and control of antibiotic drugs are different from those of conventional chemical synthetic drugs. This paper discusses the crystallization process methods commonly used in the production of antibiotics, the common processes of crystallization process, and the market prospect of crystallization process in antibiotic production. However, although nearly 50,000 antibiotic varieties have been developed, there are less than 500 types of antibiotics used in clinical practice. This shows that there is still a long way to go in the crystallization process of antibiotics in China.

Keywords: antibiotics, crystallization process, application, market prospect

0 前言

结晶的本质是从熔融物质、溶液、蒸汽中，析出的晶体状的固体物质，具有固定的旋光度和熔点，结晶过程是一个物质形态的转变。在制药行业中，结晶作为制备纯物质的常用手段，因其很好的选择性，较

低的成本，操作方便，对设备要求低等明显优点被广泛使用。此工艺的市场前景广阔，发展较好。

1 药物的结晶

结晶技术是一种将晶体态的物质从均相稳定的溶液中析出的工业技术^[2]，其广泛用于化工，制药等重

要行业。因为只有同类分子或同类离子才能排列为晶体,所以晶体的晶型以及粒度及分布作为最终目标产品的关键属性受到了业内的极大重视。结晶技术作为一种有效的提纯技术和分离技术,在原料药的工业生产以及其他化学品的工业生产中普遍、大量地使用。甚至在原料药品的工业生产中,有80%的化学中间体都需要结晶纯化以进入下一道工序,所以结晶技术的水平在生产过程中起到至关重要的作用。

结晶是一个相对复杂的过程,它同时包含表面反应以及质量和热量的传导。晶体形成的主要过程为形成过饱和溶液、晶核生成,晶体生长。而对于抗生素晶体而言,其化学结构决定了它的物理性质和化学性质,之后进一步决定其药物性质。抗生素晶体作为固体药物,晶体分子的的空间结构和排列方式也同时影响着药物的药效。所以晶体的性质对于抗生素药物的稳定性,药物的释放性等密切相关。完整的结晶过程中,需要控制的参数很多。抗生素晶体的粒度及其分布存在着不确定性。结晶中微量的杂质都可能改变抗生素热力学相图曲线。结晶的含量也会影响晶核生成。现阶段抗生素结晶仍然处于经验与理论相互结合的阶段。

2 抗生素结晶的方法^[1]

抗生素结晶的方法分类现阶段仍然没有一个公认的标准,通常分为如下几大类。

2.1 方法 1: 冷却结晶

以溶解度随温度降低而减小为前提,将待结晶溶液加热使其温度升高,温度升高会提高其溶解度,在此状态下是溶液过饱和,再将过饱和的溶液冷却降温,使其过饱和度维持一定程度使结晶析出。此方法不用去除溶剂,操作容易,设备需求较低。但是带来的影响是结晶很难自动控制,并且结晶速率较慢,结晶的产率也相对较低。

2.2 方法 2: 蒸发结晶

将待结晶溶液中的部分溶剂蒸发^[3],方法可概述为在加压或减压甚至常压的环境中,加热蒸发的方法去除一部分的溶剂,使溶液的溶解度过饱和,从而析出晶体。蒸发结晶法主要适用于具有逆溶解度的物质,以及溶解度随温度降低没有明显变化的物质。

2.3 方法 3: 盐析结晶

其方法为在溶液中加入一种可溶于溶液的物质,是目标溶质的溶解度降低达到过饱和形成过饱和溶液,使其结晶。此方法中加入的物质可以使溶于此溶液的溶质,或者另外一种溶剂。

2.4 方法 4: 反应结晶

通过化学反应结晶^[4,7,8]。方法为在待结晶的溶液中加入反应剂,或用调节 pH 值的方法产生新物质。当新物质的浓度超过溶液溶解度达到过饱和状态时就会析出结晶。这种结晶方法相较于其他方法来说复杂度显著提高,是结晶与多相反应结合的反应技术。此种方法常用于精细化工中的催化剂,光敏材料,以及农业中农药的生产制备。同样可以用于制药工业,以制造抗生素结晶药为代表的各种药品,以及环境保护业中水的净化,采矿工业中的分离提纯,回收贵金属,回收矿石等。

在抗生素的结晶的生产中,最重要的指标为产出抗生素晶体的质量,以及收获率。若结晶方式单一或者结晶工艺粗制滥造,会使得结晶成品距离理想状态相差甚远。所以抗生素晶体的生产工艺有必要进行研究。

3 抗生素结晶产品质量的提高途径

工业中生产抗生素晶体的工艺为化工与生物工程兼备的过程。整条工艺生产线的特点为:菌种发酵,需氧发酵,有无法从原料投放计算的次级代谢产物,有效成分产量低,产出不稳定。生产的主要工艺过程为准备菌种→制备孢子→种孢子→菌种发酵→提取抗生素→精制→成品检测→投入使用^[11]。其中最重要的过程为产品结晶的提取。

结晶提取的工艺与晶种的质量直接影响到晶体的质量。质量不好的晶种结晶后产生的晶体晶粒不均匀,还会产生好多微小碎晶,贮藏中容易凝结为块状,杂质含量偏高,主要产出的晶体晶粒度很小导致的提取难度增加,即使产出晶体也难以有其他抗生素结晶产品的竞争力。还有在结晶过程中,待结晶溶液的过饱和度不稳定,有明显波动,这种情况也会影响到晶体产出的质量。因为伴随着结晶,溶液的过饱和度会逐渐下降,导致结晶产生的抗生素晶体纯度会梯度下降,最为致命的缺陷为时间成本,现阶段工艺现代化,市场的要求是在尽量压缩操作时间的情况下批量产出高质量的晶体抗生素药品。随意对于需要以分批次进行溶液析出结晶的源材料,首先应该明确一个性能最好的沉淀剂稳定维持溶液的极限过饱和度,在此条件下的晶体产生速度很均匀,没有先快后慢的情况,同时产出的晶体中晶粒分布均匀。但是现有条件下很难完美做到。因为在溶液中析出晶体的过程中,溶液浓度是一定会发生改变的,从而使得溶液的过饱和度难以

维持,理论上应该随着溶液过饱和度的降低提高溶液的流加速率,来维持住溶液的过饱和度。而现阶段文献暂时没有明确的方法表明此方法可行。

4 抗生素结晶工艺的市场前景

现阶段结晶工艺在抗生素的生产中已被广泛使用,经过不断探究以及实践得出的经验,通过结晶手段制备抗生素的技术已经逐渐成熟。市场需求量大。其明显优势为结晶纯度高,结晶过程中的选择性优秀,结晶方法所需要的成本低廉,操作难度低,设备要求简单。目前我国抗生素结晶水平虽然有显著进步,但仍与发达国家存在着一定差距。在当前的许多抗生素制造公司中,仍然存在着结晶工艺粗糙、手工操作等显著问题。他们生产的抗生素结晶在微观层面上与国外产品相比,仍有很大的差距,这包括晶体形态不完整,晶体粘结严重,以及由于结晶收获率偏低导致的结晶成本普遍偏高等明显问题。结晶工艺从纯度,颗粒度,晶体形态等各个方面决定着抗生素结晶生产的质量,所以对抗生素结晶工艺进行更细致的研究和试验优化对于提高我国抗生素结晶的工业水平具有重要的现实意义。

对于相较广阔的市场前景和有明显缺点的抗生素结晶工艺,我国对于抗生素的结晶工艺也存在着许多优化方法^[5,6]。首先就是抗生素结晶过程中,溶剂的选择优化。溶剂对于待结晶的药品溶质而言,其对溶质结晶时的晶型,结晶的纯度,结晶的色泽影响甚远。所以结晶时对于指定的溶质药品,应通过实验寻找并选择出更加适合的溶剂^[9,10]。在结晶时应选择无毒或低毒,结晶易于分离,结晶形态优秀,不利于杂质析出的合适溶剂以便于抗生素结晶。综上所述,因为结晶工艺在抗生素生产中使用广泛,具有各种优点使得市场前景广阔,但工艺过程中有明显缺点,其中工艺设备也决定了抗生素结晶产品的质量,更重要的是在结晶操作时,要根据药品所表现出的性质、目标药品的晶体粒度,生产能力的大小,将优化结晶工艺与优化结晶设备结合,生产高质量的抗生素结晶药品,以迅速赶上狂阔的市场前景和市场需求^[11]。

5 结论

结晶在抗生素的生产中是一个重要的化工反应过程。在结晶制备中,无数的化工产物和化工中间产物是以晶体形式出现。在不同抗生素的结晶制备过程中,因其在不同温度下的敏感度不同,在不同溶剂中的溶解度不同,使得溶液析出法成为了抗生素以结晶工艺

制备的主要方法。此方法是在水或者有机溶剂中加入沉淀剂。沉淀剂必须要可以溶解于原有溶剂,并且不可以溶解目标溶质。此步骤成为了抗生素结晶工艺中保证成品质量的关键步骤。但是溶液析出法伴随着结晶不稳定的风险,所以现阶段抗生素的结晶工艺要考虑使用更优秀的沉淀剂,稳定控制好待结晶溶液的过饱和度,解决产能低下的问题。最关键的步骤为在结晶过程中是溶液的过饱和度始终保持在一个期望的恒定数值,使晶体产出的质量和产量得到实质性的改善。对此目标可能还需要进行更多的试验获得数据,将理论与实际相结合,不要单纯依靠经验,努力创新抗生素结晶工艺的工序及高科技设备。

总而言之,现阶段化工业制药业以及医学研究对与抗生素的需求量越来越大,市场越来越广阔。伴随着时代发展,抗生素的结晶工艺势必要顺应时代变化进一步进行改良与探索。目前虽然我国抗生素结晶工艺没有完全匹配当前市场,但是抗生素工艺仍在蓬勃发展中。现阶段做好理论与设备共同进步是抗生素结晶工艺在现状中要突破的关键。

参考文献:

- [1] 赵茜,陈永泉,李秉滔. 抗生素结晶工艺优化方法[J]. 国外医药(抗生素分册),2001(05):207-210.
- [2] 王道社,孙佃振,张涛. 头孢西丁钠结晶工艺研究[J]. 化工管理,2021(18):117-118.
- [3] 张旭. 蒸发结晶工艺在煤化工高盐废水零排放中的应用[J]. 现代化工,2021,41(09):226-231.
- [4] 冷凤,赵静,任风芝等. 阿莫西林结晶工艺研究[J]. 化学与生物工程,2022,39(03):48-51+63.
- [5] 郝晓峰,侯权,曾霞等. 匹莫范色林晶型C的结晶工艺研究[J]. 中国医药工业杂志,2022,53(12):1788-1795.
- [6] 张霞,王建斌,张辉. 改变结晶工艺提高阿莫西林质量的分析[J]. 化工管理,2023,(01):149-151+159.
- [7] 王竞,孙华,杨梦德等. 头孢他啶双股进料结晶工艺的研究[J]. 化学工业与工程,2023,40(01):90-95.
- [8] 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(01):96-103.
- [9] 陈飞,江郡,刘丰. 新型低温常压蒸发结晶工艺模拟研究[J]. 化工设计通讯,2023,49(01):76-78.
- [10] 冀酉. 结晶工艺条件对二钼酸铵产量的影响[J]. 中国钼业,2023,47(02):56-59.
- [11] 吕春艳,厚晓庆,崔闻宇等. 药物晶型研究及其在临床和结晶工艺中的应用进展[J]. 医药导报,1-12[2024-03-25].