

连续结晶技术研究进展

龚伟中¹, 秦春曦¹, 赵佳帅¹, 高振国^{2*}

(1. 中石化(上海)石油化工研究院有限公司, 上海 201208;

2. 天津大学国家工业结晶工程技术研究中心, 天津 300072)

摘要:结晶技术是化工和制药领域至关重要的分离纯化单元之一, 相比于间歇结晶, 连续结晶拥有生产规模更大、产品质量均一和投资与维护成本较低等优点。近年来, 连续结晶技术已逐渐成为实现高效、灵活、可持续制药生产的关键技术。常用的连续结晶器主要分为以连续管式为主的平推流结晶器和以连续釜式为主的混合悬浮混合出料结晶器(MSMPRC)。连续管式结晶器拥有停留时间窄、产品粒径分布和粒径更均一的优势, 而连续釜式结晶器则拥有不易堵塞、放大结构更为简单、操作便捷的优势。然而, 由于缺乏标准化的小试连续结晶小试研究设备、下游间歇过滤干燥设备与上游不匹配以及小试研究过程中和小试结晶机理研究不准确等问题, 目前连续结晶技术尚未得到大规模推广。随着过程分析技术和各类过程强化手段的耦合, 连续结晶生产过程的放大难度也将逐渐降低, 连续结晶技术必将在未来迅速发展并得到广泛应用。

关键词:连续结晶; MSMPRC; 平推流结晶器

中图分类号: TQ026.5

文献标志码: A

文章编号: 0253-4320(2026)S2-0039-05

DOI: 10.16606/j.cnki.issn0253-4320.2026.S2.008

Development of continuous crystallization technology

GONG Wei-zhong¹, QIN Chun-xi¹, ZHAO Jia-shuai¹, GAO Zhen-guo^{2*}

(1. Sinopec Shanghai Research Institute of Petrochemical Technology Co., Ltd., Shanghai 201208, China; 2. National Engineering Research Center of Industry Crystallization Technology, Tianjin University, Tianjin 300072, China)

Abstract: Crystallization is one of the most important techniques for purification and separation in chemical and pharmaceutical industries. Compared to the batch crystallization, continuous crystallization owns advantages of large-scale production, uniform product quality, and low investment and maintenance cost. Currently, continuous crystallization has become a key pathway for achieving efficient, flexible and sustainable drug production. Commonly used continuous crystallizers are mainly classified into plug flow crystallizers (PFCs) based on continuous tubular systems and mixed suspension mixed product removal crystallizers (MSMPRCs) based on continuous stirred-tank systems. Continuous tubular crystallizers offer the advantages of narrow residence time distribution and more uniform crystal size distribution and product size, while continuous stirred-tank crystallizers are less prone to blockage, simpler to scale up, and easier to operate. However, due to the lack of standardized laboratory-scale continuous crystallization equipment, the mismatch between downstream batch filtration and drying equipment and upstream continuous operation, and inaccurate crystallization mechanism studies during laboratory-scale research, continuous crystallization technology has not yet been widely adopted. With the coupling of process analytical technology and various process intensification methods, the scale-up difficulty of continuous crystallization production will gradually decrease, and continuous crystallization technology is bound to develop rapidly and be widely applied in the future.

Key words: continuous crystallization; MSMPRC; plug flow crystallizer

在制药和化工领域中, 结晶技术通常作为调控产品物理化学性质的手段而被广泛应用于分离纯化阶段。作为一个受传质所控制的相变过程, 其推动力为溶质瞬时的液相浓度与热力学平衡下溶解度的差值, 即过饱和度。根据过饱和度的形成方式不同, 溶液结晶过程通常被分为蒸发结晶、冷却结晶、反溶剂结晶和反应结晶^[1]。根据操作方式的不同, 结晶过程也分为连续结晶和间歇结晶。在上述方法中, 间歇冷却结晶具有易于调控晶体的晶习和晶型、产品粒径均匀、设备构造简单等优势, 是目前工业中使用最广泛的溶液结晶技术^[2]。然而, 间歇结晶存在

不同批次间的产品差异大、单釜生产周期长, 釜体设备体积庞大进而导致投资成本巨大等劣势; 与之相对的, 连续结晶拥有可大规模生产、产品质量均一、投资与维护成本相对较低的优势^[3]。近年来, 随着美国食品药品监督管理局及欧洲药品管理局大力推动连续制造的理念, 连续结晶已成为实现高效、灵活、可持续制药生产的关键技术。连续结晶器主要分为以连续釜式为主的混合悬浮混合出料结晶器和以连续管式为主的平推流结晶器。随着结晶技术和设备的不断发展, 结晶过程连续化是一个重要趋势。

本文中以连续釜式为主的 MSMPRC 和以连续

收稿日期: 2026-03-26; 修回日期: 2026-06-11

作者简介: 龚伟中(1997-), 男, 博士, 助理研究员, 研究方向为精细化学品的结晶分离, gongwzh2007.sshy@sinopet.com; 高振国(1989-), 男, 博士, 副教授, 研究方向为结晶过程分析与控制、结晶过程连续化与过程强化等, 通讯联系人, zhenguogao@tju.edu.cn。

管式为主的平推流结晶器的实现形式及数学模型进行综述,并概述了当前连续结晶技术发展的难点和方向。

1 连续混合悬浮混合出料结晶

1.1 动力学模型

Randolph 等^[4]针对连续 MSMPRC 提出了理想动力学模型,模型基于以下假设:结晶器出料的粒径分布与结晶器内的相同,晶体无论大小均以相同的概率被排出;晶体数量仅通过成核增加,晶体尺寸仅通过生长而变大;第三,结晶器内的浆液混合均匀,结晶器内部不存在浓度或温度梯度。基于以上假设,Randolph 建立了单级 MSMPRC 内的粒数衡算模型 PBE^[4-6]:

$$V\Delta n\Delta L = (Q_i\bar{n}_i\Delta L\Delta t + Vn_1G_1\Delta t) - (Q\bar{n}\Delta L\Delta t + Vn_2G_2\Delta t) + V(B-D)\Delta L\Delta t \quad (1)$$

式中, V 为 MSMPRC 内浆液的体积; L 为晶体特征粒径长度; n_1 、 n_2 分别为长入、长出特征尺寸 L 的晶体粒数密度函数; Q_i 、 Q 分别为 MSMPRC 进料、出料体积流量; G_1 、 G_2 分别为长入、长出特征尺寸 L 的晶生长速率; B 为晶体的出生速率; D 为消亡速率; t 为时间。

等式两边同时对 L 和 t 求微分可得:

$$\partial n/\partial t + \partial(Gn)/\partial L + (Q/V)n = (Q_i/V)n_i + (B-D) \quad (2)$$

假设上游进料为清母液($n_i=0$),定义 $Q/V=\tau$ (停留时间)并假设不考虑晶体间的团聚、破碎和磨损,即 $B=D=0$,有瞬态下的 PBE:

$$\partial n/\partial t + \partial(Gn)/\partial L + n/\tau = 0 \quad (3)$$

当系统达到稳态后, $\partial n/\partial t=0$:

$$d(Gn)/dL + n/\tau = 0 \quad (4)$$

而对于多级 MSMPRC 串联的粒数衡算方程则有:

$$\partial n_k(t,L)/\partial t + \partial[G(t,L)n_k(t,L)]/\partial L = [(n_{k-1}(t,L) - n_k(t,L))/\tau_k, k > 1 \quad (5)$$

式中, k 为对应的结晶器级数。

1.2 MSMPRC

MSMPRC 是目前应用最多的连续结晶器形式。当实验规模较小时,浆液在使用蠕动泵的运输过程中易在管内发生沉降和堵塞。针对这一现象目前研究提出了 2 种解决方法:采用脉冲式间歇出料的方式,每隔 $1/20 \sim 1/10$ 个停留时间以蠕动泵最大转速排出对应体积的浆料^[7-8];或采用溢流出料的设计,通过结晶器的位差利用重力进行浆液输送^[9]。

1.2.1 单级 MSMPRC

Lai 等^[5]在 2015 年搭建了实验室规模的单级 MSMPRC,以 L -谷氨酸作为研究对象考察了停留时间和工作温度对 L -谷氨酸产品多晶型组成的影响。研究发现,结晶器的工作温度是影响水中 L -谷氨酸单级连续结晶晶型的决定因素,在较高的工作温度($>45^\circ\text{C}$)下, L -谷氨酸产品为稳定晶型 β ,产品晶型受热力学控制;而当工作温度低于 25°C 时,由于系统内过饱和度较大,产品晶型受生长和成核速率影响,为亚稳晶型 α 。该工作还证明了引入初始晶种无法在单级 MSMPRC 中起效,因为初始晶种会在连续出料的过程中被逐渐排出,无法实现间歇结晶中促进二次成核和晶种生长的效果。

Lin 等^[6]通过一维 PBE 模型的数值模拟研究了不同成核和生长动力学下 MSMPRC 工艺参数对产品多晶型结果的影响。结果显示,生长速率对多晶型结果的影响大于成核速率,高结晶器工作温度、低入口浓度和长停留时间有利于稳定晶型的生成;而低温和短停留时间则会促进亚稳晶型的生成。Lin 等^[6]基于此提出了一个无量纲数: $Rk_g \cdot Rk_b^{1/3}$ ($Rk_g = k_{g\text{stable}}/k_{g\text{metastable}}$, $Rk_b = k_{b\text{stable}}/k_{b\text{metastable}}$)。通过调整单级 MSMPC 的工艺参数使 $Rk_g \cdot Rk_b^{1/3}$ 大于 1 或小于 0.1 即可稳定得到对应的稳定晶型或亚稳晶型的产品。

单级连续结晶只能达到动力学稳态而无法到达热力学平衡,浆料出口的过饱和度尚未释放完全,产品收率低,且浆料的停留时间分布呈现指数衰减形式的宽分布,晶体停留时间差异较大。结晶过程中成核与生长同步发生,在单级结晶器中无法控制,晶体产品的 CSD 分布较宽。对于硬度较大的无机盐晶体如磷酸二氢钾^[10],较短的单级停留时间造成的高过饱和度会显著增加晶体的团聚程度,造成晶体内部的母液包藏,无法通过洗涤和干燥去除。

1.2.2 多级 MSMPRC

多级 MSMPRC 串联能够有效调控各级的过饱和度和温度梯度,从而限制成核的发生以及促进晶体的生长,使产品的粒径更大,粒径分布更窄。对于涉及多晶型化合物或高纯度要求的复杂体系,这些转变尤为关键^[11]。

Lai 等^[7]设计了两级 MSMPRC 串联系统,通过调控各级温度和停留时间,实现了在第一级 MSMPRC 稳定生成对氨基苯甲酸特定晶型的浆液,并持续送入第二级 MSMPRC 中作为晶种,解决了单级 MSMPRC 中晶种会被冲出的问题,进而实现了对

氨基苯甲酸的晶型控制。这一研究证实了单级 MSMPRC 的局限性,并证明多级串联设计可灵活切换目标产品的晶型,适用于原料药的连续生产。

Gong 等^[8]在 Lai 等的研究基础上设计了一套脉冲式间歇出料的两级 MSMPRC,并利用狄拉克脉冲函数预测了脉冲式引入晶种对连续结晶晶型的调控效果,揭示了只要连续结晶器内可以保证目标晶型的长期停留,即可实现对产品晶型的调控。

为进一步调控产品质量,MSMPRC 还可与超声强化、湿磨、浆液回用等过程强化手段相耦合。Li 等^[3]发现多级串联的 MSMPRC 并不能有效提升拥有缓慢生长速率的环孢素的收率。与间歇结晶相比,连续结晶生产的环孢素收率显著偏低。他们提出增设固体循环,将部分产品出料浓缩后从下游回送至上游进料,从而增加结晶器内的晶体表面积,促进釜内环孢素的二次成核和生长,提升产率的同时也维持了产品纯度。研究发现当 MSMPRC 串联级数增加到四级并增设固体循环后,环孢素收率可达 79.8%,且产品纯度保持在 96%,接近间歇生产工艺。

1.2.3 超声强化

Liu 等^[12]为了避免单级 MSMPRC 生产宽 CSD 产品造成下游过滤、干燥单元的操作困难,提出将超声反馈回路控制与湿磨耦合。产品浆液经湿磨破碎产生细晶碎片,通过将细晶碎片作为二次成核晶种或生长表面通过循环管路送回至 MSMPRC 中,实现成核与生长的动力学的调控,进而调控产品的 CSD。

Ma 等^[13]引入脉冲超声作为过程强化手段强化碳酸锂的连续反应结晶。通过超声促进体系内的二氧化碳排出加速碳酸氢锂的分解,并增强局部混合避免过饱和度过高导致的粒径不均,改善了产品碳酸锂的晶体形貌。研究发现,在一级结晶器中应用超声后,在相同停留时间下,应用脉冲超声的设计使产品收率提升了 23.4%~42.9%。同时,相比连续超声,脉冲超声既能起到过程强化的效果,又有效避免连续超声产生的局部过热从而引发系统内溶剂挥发和运行能耗过高的问题。

1.2.4 膜分离强化

Ferguson 等^[14]为了提升产品纯度及收率,将有机溶剂纳滤膜耦合在单级 MSMPRC 结晶母液回收的回路中。通过纳滤膜浓缩母液中的高分子质量 API 并排出低分子质量杂质,再将母液循环送回结晶器,有效提升地拉罗司的收率至 98% 以上,高于单级连续 70% 的收率及间歇工艺 92% 的收率,且产

品中的杂质 4-HBA 含量显著降低。

Wang 等^[15]设计了一套连续膜分离辅助结晶装置,通过膜分离移除溶剂,为系统提供除降温外的产生过饱和度的手段。研究发现,与传统的多级串联 MSMPRC 结晶相比,应用了膜分离的结晶过程在相同的停留时间内可以获得更大的晶体产品,且系统操作弹性更宽。这一方面是因为膜分离的引入增加了系统的过饱和度用于晶体成核和生长;另一方面为了避免膜结垢,采用过热的溶液进料,促进了循环液中的细晶溶解。

1.2.5 连续结晶控制

Nagy 团队^[16]聚焦通过先进的控制策略实现将过程控制应用于结晶过程的设计、建模、优化和自动化。结晶过程的关键控制目标一般为晶体产品的粒径分布 CSD、产品晶型和晶体粒径与形貌,目前有 3 种主要控制手段。①浓度反馈控制:通过实时监测溶液浓度和温度使得结晶过程在介稳区内移动;②直接成核控制:利用原位颗粒在线监测,直接对浆液内的晶体数量进行控制;③模型预测控制:通过预设的过程动态模型,基于当前目标参数的测量值求解有限时域内的最优控制问题,得到优于直接反馈控制的执行动作。

Yang 等^[17-18]将这些控制策略应用在连续结晶过程中。对于扑热息痛在乙醇中的结晶过程^[17],利用 FBRM 实时监测结晶器内的晶体数量,设定需要控制的 FBRM 测得的颗粒总弦数的上下限,通过 PID 反馈控制对结晶工艺参数进行实时调控。当测量值高于上限时,系统触发加热以促进细晶的溶解,而当测量值低于下限时,系统快速降温促进体系内晶体成核,从而实现釜内晶体的成核和生长,成功缩短了两级 MSMPRC 串联连续结晶到达稳态所需的启动时间。

Yang 等^[18]还提出一种溶析-降温耦合的结晶系统(CCAC)用于提升产品收率,并便于控制产品晶型和晶体形貌。研究采用矩量法求解阿司匹林-乙醇-水耦合结晶的 PBE,通过优化多级串联的 MSMPRC 结晶器中各级结晶工作温度和反溶剂的添加流量,有效地减少将近 50% 的到达稳态所需的启动时间。搭建了多元输入多元输出的控制策略^[19],比较了传统的分散式 PID 控制和非线性模型预测控制的性能表现。相较于 PID 控制,NMPC 能够更快地给出控制响应进行温度和反溶剂流量的调节,展现出更优的鲁棒性。

2 连续管式结晶

2.1 动力学模型

连续管式结晶中物料流动趋近于平推流,使过饱和度可以在结晶器不同位置被精准控制,有效区分结晶器内的成核段和生长段,从而获得粒径分布更窄和粒径更均一的晶体产品。管式结晶中的低剪切应力还有利于晶体在浆液中持续生长不被磨损,得到平均粒径更大的产品。

单级 PFC 内的晶体数量在结晶器内特定位置 z 处有:

$$A\Delta n\Delta L\Delta z = uAn(z)\Delta L - uAn(z+\Delta z)\Delta L + n_1G_1\Delta tA\Delta z - n_2G_2\Delta tA\Delta z + A(B-D)\Delta L\Delta t\Delta z \quad (6)$$

等式两边同时对 L, t, z 求微分可得:

$$\partial n/\partial t + \partial(Gn)/\partial L + u(\partial n/\partial z) = (B-D) \quad (7)$$

假设不考虑晶体间的团聚、破碎和磨损,则有瞬态下的 PBE:

$$\partial n/\partial t + \partial(Gn)/\partial L + u(\partial n/\partial z) = 0 \quad (8)$$

当系统达到稳态后,结晶器内的晶体粒数不再变化,即 $\partial n/\partial t = 0$,有稳态下方程^[20]:

$$\partial(Gn)/\partial L + u(\partial n/\partial z) = 0 \quad (9)$$

受层流速度分布、颗粒沉降、结垢等因素的限制,理想平推流难以实现,因此需要增加振荡挡板等内构件搭建连续振荡挡板结晶器(COBC)或采用段塞流(Slug Flow)的方式使浆料流动接近平推流。

Zhao 等^[21]发现由于实际操作中的弥散效应,使用平推流模型预测 COBC 结晶的准确性并不高。他们建立了非理想平推流微分布模型,通过增加晶体数量轴向弥散: $\partial N/\partial t = D_s[\partial^2(n)/\partial z^2] - u(\partial n/\partial z)$; 晶体数量速度弥散: $G[\partial(n)/\partial L] + u(\partial n/\partial z) + \partial n/\partial t = D_s[\partial^2(n)/\partial z^2]$; 和生长速率弥散: $G[\partial(n)/\partial L] + u(\partial n/\partial z) + \partial n/\partial t = D_G[\partial^2(n)/\partial L^2]$ 3 个扩散方程,提升了 COBC 结晶模型的准确性。

2.2 段塞流结晶器

为使管式结晶器内的浆液流动状态接近平推流,实验室常通过向管内通入惰性气体,促使浆液被气体均匀分段形成液塞-气泡交替的段塞流流动结构,在促进液体湍动提升传热和传质效果的同时,减缓了晶体在实验室结晶管内的沉积与结垢问题。

Neugebauer 等^[22]通过管式段塞流结晶实现了晶体成核与生长的分段,成功在实验室生产出粒径大小 15~40 μm 的蛋白质晶体产品,有效解决了搅拌釜内高剪切应力导致的蛋白质晶体破碎,产品粒径过小的问题。

Mozdzierz 等^[23]将非接触式的超声探头与段塞流结晶器耦合,通过调节超声功率实现对 L -天冬酰胺单水合物初级成核的控制。Liao 等^[24]在这一基础上开发了一种超声辅助的段塞流结晶器。通过将卡维地洛的乙酸乙酯溶液注入低温超声水浴中的 U 型玻璃管内,利用在线拉曼光谱实时监测产品晶型,确保浆液在结晶器内流动时不会发生晶型转变。相比常规的段塞流结晶器,超声辅助有效避免了长时间运行后晶体在结晶管内壁的黏着,解决了过去管式连续结晶固有的结垢堵塞和晶型转变的问题^[25]。

Zhang 等^[26]为了避免晶种添加过程中存在的诸如晶种制备、晶种引入在管道中易沉积堵塞等困难,提出了利用超声波稳定诱导芳香胺成核控制产品质量。相比引入晶种,超声诱导结晶产生的晶体颗粒具有更窄的单峰粒径分布。在相同的实验条件下,超声结晶的收率更高,且实验数据的标准差更小,证明其工艺稳定性优于传统引入晶种结晶的方法。

2.3 连续振荡挡板结晶器

另一种常用的管式结晶为连续振荡挡板结晶器(continuous oscillatory baffled crystallizer, COBC)。通过结晶管内挡板、振荡和浆液的相互作用,流体在结晶器内形成周期性循环的涡流,从而加强固液均匀混合。

Zhang 等^[27]利用 CFD 对不同结晶腔体的结构和连接管结构的 COBC 进行了数学模拟,评估了 6 种不同挡板链接结构的 COBC 设计的传热和传质性能,并优化了结晶操作参数。研究证实了相比腔室形状,连接管的几何形状对颗粒的悬浮影响更大,而具有上下对称结构的弯曲连接管产生的径向动量增强了湍流强度,从而提升了结晶器壁面的努塞尔数,产生更均匀的径向传递速度和固液分散效果。对于新型的 COBC 结晶器设计,研究指出操作参数在 $Re_0 = 5\ 100$ 附近时,COBC 整体的传热性能、功耗和颗粒悬浮的均匀性最佳。

3 连续结晶难点与发展方向

Aprile 等^[28]在 2025 年发表了一篇关于连续结晶的评述,阐述了连续结晶尚未实现大规模应用的原因主要归为以下几个原因:①缺乏标准化的实验室级连续结晶小试成套研究设备(200 mL)。受限于浆液输送的难度,目前小试结晶仍以间歇设备为主,导致放大到连续生产时出现困难。②大部分下游过滤干燥设备仍采用间歇操作,导致上游连续结晶的经济效益降低。③对于制药工艺常出现油析、

多晶型和胶化等复杂行为,这些行为发生的机理有时并不明确,造成连续化时的不可控。④API 药品的产能通常较小,且产品附加值极高使得制药行业的项目周期极短,在专利保护期内新药上市的压力大,容易产生对现有间歇工艺的路径依赖。⑤小试研究过程中,在线分析的探头安装空间受限,且极易结垢,影响监测数据的准确性,导致结晶机理在放大过程中可靠性降低。不难看出,如何搭建可靠的小规模连续结晶设备是推广连续结晶工业化的难点与重点。进一步地,实现连续结晶与上游连续合成及下游连续化的过滤-洗涤-干燥过程的耦合,开发端到端的成套小试连续装置,确保 API 的连续生产工艺开发过程不在中间体转移、溶剂切换和干燥制剂等环节存在脱节,导致放大出现困难。对于特定的晶体产品,将膜分离、超声强化等过程强化手段耦合至全流程生产工艺中,提升产品的纯度及收率。通过将可靠的在线图像、粒径监测仪器等过程分析技术(PAT)应用于小试的结晶机理研究中,结合飞速发展的人工智能算法获得准确的数据驱动为主的数学模型。再将设备放大与 CFD 耦合,辅以模型预测控制或直接成核控制等过程控制的手段,提升生产过程的鲁棒性,真正实现质量源于设计(QbD)和质量源于控制(QbC)。

4 总结与展望

结晶技术作为化工及制药行业的核心单元操作之一,目前已逐步从简单的间歇生产转向智能化、自动化、连续化的高精尖生产演进。由于连续结晶独有的经济成本低、产品质量一致性高、生产周期短及过程稳定性高等特点,目前正处于间歇制造向连续制造转变的关键期。当前连续结晶仍亟需攻克成套小试研究设备的开发、下游固体处理不匹配、药物连续生产许可批准等多个难点。尽管如此,随着 AI 辅助的在线监测手段的发展,对于结晶机理的研究也将更为精确、科学。伴随着过程分析技术和各类过程强化手段的耦合,连续结晶生产过程的放大难度在未来也将逐渐降低,连续结晶技术必将在未来迅速发展并得到广泛应用。

参考文献

- [1] Myerson A S, Erdemir D, Lee A Y. Handbook of industrial crystallization[M/OL]. 3 版. Cambridge University Press; 2019[2020-03-24]. <https://www.cambridge.org/core/product/identifier/9781139026949/type/book>.
- [2] Lewis A, Seckler M, Kramer H J M, et al. Industrial crystallization: Fundamentals and applications[M]. Cambridge: Cambridge University Press, 2015.
- [3] Li J, Trout B L, Myerson A S. Multistage continuous Mixed-Suspension, Mixed-Product Removal (MSMPR) crystallization with Solids Recycle[J]. Organic Process Research & Development, 2016, 20(2): 510-516.
- [4] Randolph A D, Larson M A. Transient and steady state size distributions in continuous mixed suspension crystallizers[J]. AIChE Journal, 1962, 8(5): 639-645.
- [5] Lai T T C, Ferguson S, Palmer L, et al. Continuous crystallization and polymorph dynamics in the l-glutamic acid system[J]. Organic Process Research & Development, 2014, 18(11): 1382-1390.
- [6] Lin M, Wu Y, Rohani S. Identifying the polymorphic outcome of hypothetical polymorphs in batch and continuous crystallizers by numerical simulation[J]. Crystal Growth & Design, 2020, 20(11): 7312-7319.
- [7] Lai T T C, Cornevin J, Ferguson S, et al. Control of polymorphism in continuous crystallization via Mixed Suspension Mixed Product Removal systems cascade design[J]. Crystal Growth & Design, 2015, 15(7): 3374-3382.
- [8] Gong W, Wu Y, Lin M, et al. Polymorphism control of l-Glutamic acid in a single-stage and a two-stage MSMPR crystallizer by different seeding strategies[J]. Chemical Engineering Research and Design, 2021, 170: 23-33.
- [9] Tacsı K, Galata D L, Domokos A, et al. Development and integration of a continuous horizontal belt filter into drug production procedure[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2024, 666: 124729.
- [10] Miki H, Terashima T, Asakuma Y, et al. Inclusion of mother liquor inside KDP crystals in a continuous MSMPR crystallizer[J]. Separation and Purification Technology, 2005, 43(1): 71-76.
- [11] 丁泽卫, 胡涛涛, 张勇耀, 等. 连续结晶器研究进展[J]. 浙江化工, 2024, 55(8): 28-36.
- [12] Liu F, Li H, Li Y. Breakage-Facilitated Mixed-Suspension-Mixed-Product-Removal (MSMPR) crystallization of pharmaceutical compounds[J]. Crystal Growth & Design, 2024, 24(4): 1591-1602.
- [13] Ma Y, Li Z, Shi P, et al. Enhancing continuous reactive crystallization of lithium carbonate in multistage mixed suspension mixed product removal crystallizers with pulsed ultrasound[J]. Ultrasonics Sonochemistry, 2021, 77: 105698.
- [14] Ferguson S, Ortner F, Quon J, et al. Use of continuous MSMPR crystallization with integrated nanofiltration membrane recycle for enhanced yield and purity in API crystallization[J]. Crystal Growth & Design, 2014, 14(2): 617-627.
- [15] Wang J, Lakerveld R. Continuous membrane-assisted crystallization to increase the attainable product quality of pharmaceuticals and design space for operation[J]. Industrial & Engineering Chemistry Research, 2017, 56(19): 5705-5714.
- [16] Nagy Z K, Braatz R D. Advances and new directions in crystallization control[J]. Annual Review of Chemical and Biomolecular Engineering, 2012, 3(1): 55-75.

- [13] Fischer S, Sturm M, Schlosser M, *et al.* Laser raman spectroscopy for Katrin[J]. Nuclear Physics B, 2012, 229/230/231/232:492.
- [14] Hans K, Reinhard K, Rolf H. Tritium inventory measurements using calorimetry[J]. Fusion technology, 1992, 21(2P2):412-418.
- [15] Dörr L, Besserer U, Grunhagen S, *et al.* High resolution vacuum calorimeter[J]. Fusion Science and Technology, 2005, 48(1):358-361.
- [16] Alecu C G, Besserer U, Bornschein B, *et al.* Reachable accuracy and precision for tritium measurements by calorimetry at TLK[J]. Fusion Science and Technology, 2011, 60(3):937-940.
- [17] Bükki-Deme A, Alecu C G, Kloppe B, *et al.* Current status of tritium calorimetry at TLK[J]. Fusion Science and Technology, 2015, 67(2):282-285.
- [18] 王国庆, 柴爱民, 王世克, 等. 自动化量热测氚装置研制[J]. 原子能科学技术, 2011, 45(9):1141-1146.
- [19] 刘丽飞, 武超, 胡石林, 等. 放射性核素量热计研制[J]. 核技术, 2022, 45(2):47-54.
- [20] Raja V, Babu D A R, Sharma D N. Low level current measurements for tritium monitor[C]. Proceedings of the symposium on advanced measurement techniques and instrumentation. Mumbai: Bhabha Atomic Research Centre, 2011:42.
- [21] 孟丹, 陈志林, 常瑞敏, 等. 离线产氚实验中氚在线监测系统的研制[J]. 原子能科学技术, 2014, 48(3):528-531.
- [22] Ebenhöch S, Niemes S, Priester F, *et al.* Investigations of the applicability of a new accountancy tool in a closed tritium loop[J]. Fusion Engineering and Design, 2016, 109:1376-1379.
- [23] Reynolds G T, Harrison F B, Salvini G. Liquid scintillation counters[J]. Physical Review, 1950, 78(4):488.
- [24] Benson R H. Limitations of tritium measurements by liquid scintillation counting of emulsions[J]. Analytical Chemistry, 1966, 38(10):1353-1356.
- [25] 杨海兰, 戴军, 侯雪莉. 氚自发光标志牌韧致辐射特性的实验测定[J]. 辐射防护, 2015, 35(6):381-384.
- [26] Matsuyama M, Torikai Y, Hara M, *et al.* New technique for non-destructive measurements of tritium in future fusion reactors[J]. Nuclear Fusion, 2007, 47(7):S464.
- [27] 郭一帆, 刘志珍, 吉晓梅, 等. 含氚气体中氚分压 BIX 在线测量方法研究[J]. 原子能科学技术, 2016, 50(2):363-368.
- [28] 毛莉, 安竹, 邬琦琦, 等. 成像板对含氚钛膜的氚分析研究[C]. 全国核技术与应用学术研讨会, 2012.
- [29] Kang K, Bae J W, Kim H R. Detection of tritium generated by proton exchange membrane electrolysis by optimization of electrolysis conditions[J]. Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry, 2019, 322(3):1417-1421.
- [30] Li Q, Chu S N, Wang C L, *et al.* Development of continuous measurement method for tritium in water based on $\text{CaF}_2(\text{Eu})$ particles and wavelength shift fibers[J]. Journal of Instrumentation, 2025, 20(3):P03022. ■

(上接第 43 页)

- [17] Yang Y, Song L, Nagy Z K. Automated direct nucleation control in continuous Mixed Suspension Mixed Product Removal cooling crystallization[J]. Crystal Growth & Design, 2015, 15(12):5839-5848.
- [18] Yang Y, Nagy Z K. Combined Cooling and antisolvent crystallization in continuous Mixed Suspension, Mixed Product Removal cascade crystallizers; Steady-state and startup optimization[J]. Industrial & Engineering Chemistry Research, 2015, 54(21):5673-5682.
- [19] Yang Y, Nagy Z K. Advanced control approaches for combined cooling/antisolvent crystallization in continuous mixed suspension mixed product removal cascade crystallizers[J]. Chemical Engineering Science, 2015, 127:362-373.
- [20] Alvarez A J, Myerson A S. Continuous plug flow crystallization of pharmaceutical compounds[J]. Crystal Growth & Design, 2010, 10(5):2219-2228.
- [21] Zhao M, Liu T, Song B, *et al.* Kinetic modelling and steady-state optimization of cooling crystallization by continuous oscillatory baffled crystallizer[J]. Chemical Engineering Journal, 2025, 519:164978.
- [22] Neugebauer P, Khinast J G. Continuous crystallization of proteins in a tubular Plug-Flow crystallizer[J]. Crystal Growth & Design, 2015, 15(3):1089-1095.
- [23] Mozdierz N J, Lee Y, Hong M S, *et al.* Mathematical modeling and experimental validation of continuous slug-flow tubular crystallization with ultrasonication-induced nucleation and spatially varying temperature[J]. Chemical Engineering Research and Design, 2021, 169:275-287.
- [24] Liao H, Huang W, Zhou L, *et al.* Ultrasound-assisted continuous crystallization of metastable polymorphic pharmaceutical in a slug-flow tubular crystallizer[J]. Ultrasonics Sonochemistry, 2023, 100:106627.
- [25] Darmali C, Mansouri S, Yazdanpanah N, *et al.* Mechanisms and control of impurities in continuous crystallization; A review[J]. Industrial & Engineering Chemistry Research, 2019, 58(4):1463-1479.
- [26] Zhang B, Stefanidis G D, Van Gerven T. Can Ultrasound replace seeding in flow reactive crystallization of an aromatic amine? [J]. Organic Process Research & Development, 2024, 28(12):4431-4443.
- [27] Zhang C, Huang W, Li C, *et al.* Numerically investigating the effects of geometry on hydrodynamics and particle suspension performance in continuous oscillatory baffled crystallizers[J]. Chemical Engineering Science, 2022, 249:117352.
- [28] Aprile G, Devos C, Vetter T, *et al.* Reflecting on barriers to continuous pharmaceutical crystallization[J]. Nature Chemical Engineering, 2025, 2(9):520-523. ■