

微反应器技术及其研究进展

张恭孝,王者辉

(泰山医学院化工学院,山东泰安271016)

摘要:对微反应器的结构、主要特点进行了概述介绍,并以多功能集于一体的微反应器、康宁公司的无缝扩型的连续流动反应器为例,重点讨论了微反应器研究的最新进展及工业应用。

关键词:微反应器;多功能一体;无缝扩型;连续流动

中图分类号:TQ052

文献标志码:A

文章编号:0253-4320(2015)02-0052-05

Research progress in microreactor technology

ZHANG Gong-xiao, WANG Zhe-hui

(Institute of Chemical Engineering, Taishan Medical College, Taian 271016, China)

Abstract: The structure and main features of microreactors is introduced. Taking a multi-function set in the integration of microreactor and Corning's seamless scale-up continuous flow reactor as an example, the recent progress of microreactor and its industrial applications are focused.

Key words: microreactor; multi-function integrated; seamless scale-up; continuous flow

微化工技术是化工学科的前沿,以微反应器、微混合器、微分离器、微换热器等设备为典型代表,着重研究微时空尺度下“三传一反”特征与规律;采用精细化、集成化的设计思路,力求实现过程高效、低耗、安全、可控的现代化工技术,成为国内外学术界和工业界的研究热点。进入21世纪,微化工技术进入快速发展期,国内外研究者们开发了多种新型微化工设备,通过对其内部微结构构型、特征尺度及表/界面效应的研究,为从新视角认识微化工过程共性规律和实现微尺度下“三传一反”耦合过程的理性解耦和建立微化学工程理论体系提供了借鉴与指导。微反应器是微化工技术重要的核心之一,是一类新型的反应设备,一般通过微加工技术和精密加工技术制造的带有微结构(通道、筛孔及沟槽等)的反应设备,在微结构的作用下,可形成微米尺度分散的单相或多相体系的强化反应过程。近年来与微反应器相关的流动、混合、反应等方向的研究工作发展十分迅速,带动了微反应器技术的快速发展^[1]。

有机合成中常用的反应釜等传统间歇反应器。在微型反应器中有大量的以精密加工技术制作的微型反应通道,可以提供极大的比表面积,传质传热效率极高。另外,微型反应器以连续流动代替间歇操作,使准确控制反应物的停留时间成为可能。这些特点使有机合成反应在微观尺度上得到精确控制,为提高反应选择性和操作安全性提供了可能。

微反应器在结构上常采用一种层次结构方式^[2],先以亚单元形成单元,再以单元来形成更大的单元,依此类推,如图1。这种特点与传统化工设备有所不同,便于微反应器以“数增放大”的方式对生产规模进行方便地扩大和灵活地调节。

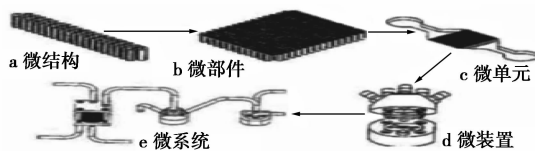


图1 微反应系统的层次结构

1 微反应器的结构

微反应器具有分立的三维结构,具有多个直径为几微米至几百微米的反应通道,反应体积范围为几纳升至几微升,反应通道的总长度通常为几厘米,是一种建立在连续流动基础上的微管道式反应器,用以替代传统反应器,如玻璃烧瓶、漏斗,以及工业

2 微反应器的主要特点

(1) 对反应温度的精确控制

微型反应设备极大的比表面积决定了微型反应器有极大的换热效率,即使是反应瞬间释放出大量热量,微型反应器也可及时将其导出,维持反应温度稳定。而在常规反应器中的强放热反应,由于换热

效率不够高,常常会出现局部过热现象。

(2) 对反应时间的精确控制

常规的批次反应往往采用将反应物逐渐滴加的方式来防止反应过于剧烈,这就使一部分物料的停留时间过长。而微型反应器技术采取的是微管道中的连续流动反应,可以精确控制物料在反应条件下的停留时间。一旦达到最佳反应时间就立即将物料传递到下一步反应,或终止反应,这样就有效避免了因反应时间长而导致的副产物。

(3) 物料以精确比例瞬间均匀混和

在那些对反应物料配比要求很严格的快速反应中,如果混合不够好,就会出现局部配比过量,导致产生副产物,这一现象在批次反应器中很难避免,而微型反应器的反应通道一般只有数十微米,物料可以按配比精确快速均匀混和,从而避免了副产物的形成。

(4) 结构保证安全

与间歇式反应釜不同,微型反应器采用连续流动反应,因此在反应器中停留的化学品数量总是很少的;而且由于微型反应器换热效率极高,即使反应突然释放大热量,也可以被迅速导出,从而保证反应温度的稳定,减少了发生安全事故和质量事故的可能性。

(5) 无放大效应

利用微型反应器技术进行生产时,工艺放大不是通过增大微通道的特征尺寸,而是通过增加微通道的数量来实现的,所以小试最佳反应条件不需做任何改变就可直接用于生产,不存在常规批次反应器的放大难题,从而大幅缩短了产品由实验室到市场的时间。

3 微反应器的研究进展

3.1 多功能集于一体的微反应器

微反应器目前研究的热点是在一块平板上集成1种以上的功能,如混合功能、驻留时间功能与热交换功能等集成在一起,可以实现特殊的反应效果。根据不同的反应要求(反应类型)设计不同的平板,以模块形式执行化工过程中的不同的单元操作^[3]。

3.1.1 反应类型

基于经验,根据反应的快慢可以将微型反应器反应动力学分为2类^[4]。

(1) A型反应,速度很快(以毫秒计算),主要由混合过程控制。一般采用微型反应器可以通过强力

混合和换热提高反应产率。

(2) B型反应,速度快(几秒至30 min),主要由动力学控制。精确控制驻留时间和温度可以提高产率,同时避免反应过度。

通过调整反应参数,包括温度、压力、溶剂和反应投料,实现连续生产,改进工艺性能。根据反应类型确定反应器设计选型。图2为满足2类不同化学反应要求开发的反应器。



模块 A 超强混合和换热
流板多级注射流板

模块 B 多型级设计(大容
积)高效混合,压力降减小

模块 A 和 B 均为 Lonza FlowPlate 微型反应器

图2 Lonza 和 Ehrfeld Mikrotechnik 针对 2 类
化学反应开发的反应器

模块 A 和 B 为高换热效率平板反应器,匹配流速通道设计效率,不损失换热。A 型平板反应器具有超强混合和换热功能^[5]。

B 型平板反应器根据反应的不同要求,采用不同的通道宽度,逐级过渡的结构^[6]。例如,入口端产热多,采用的通道宽度窄,随着反应速度的逐渐降低,通道宽度逐步变大^[7]。

采用这种设计,压力降最小,传热最佳,同时反应器容积增大(几毫升),这是采用其他技术(如玻璃)所达不到的。另外,该反应器可以组合常规换热器,又可以使容积增大几升,驻留时间达到几分钟。

Lonza 流板型微型反应器采用单板法,具有模块化和多功能的特点,能适于多种用途,已经开发了适用于气液用途和多级注射用途的流板。哈氏合金单板位于高导热铝板夹心内,结构紧凑,用作热流体通道。因此,热流体层不束缚在器板上,便于进行接口处理,产品价低质高。

研发的 FlowPlate Lab 为小流板设备,适用于小流量的工艺研发,试剂用量少,用于临床前和 I 期的药品生产。该反应器类似于毛细管,其优点在于反应区便于直观观察;同时适于开发气-液或液-液反应的新型通道结构,可以在后期集成于大一点型号的反应器。

3.1.2 扩型概念

平板上多功能基于一微反应器的主要优点在于可以扩型。基于欧洲 DIN A4、A5、A6 和 A7 标

准,从实验室用的 A7 到生产用的 A6、A5、A4,通道尺寸可以保证混合,换热和驻留时间上具有同样的效果。

这种标准化设计方法的优点之一在于每大一个型号,流板面积翻倍,因而换热面积和反应容积也翻倍。实验室用 A7 的流速为 1~10 mL/min。生产用 A6、A5、A4 的流速为 50~600 mL/min,可以在 2 个月内生产 100 g 到 5 t 的纯药。

扩型概念与反应类型有关。对于 A 型反应,要保证流板之间冷却充分,混合点处充分混合,或者要使用大压力降的混合器;对于 B 型反应有所不同,反应的面积体积比不变,在压力降尽可能小的选择条件下,使混合质量最佳。

因此对于 A 型和 B 型反应,采用 A6 型反应器在 100 mL/min 速度下运行,利用大一点的型号 A5 和 A4 就可以分别在 200 mL/min 和 400 mL/min 速度下运行。然而对于 A 类反应,由于混合和换热是主导因素,所有的流板均要求具有微结构;对于 B 类反应,不同的板型均采用相同的通道宽度,面积容积比为常数。事实上,反应器流板尺寸逐步增大,通道尺寸适中,可以在流速高达 600 mL/min 的条件下运行。

多数情况下,尤其是高黏度低温体系,高流速下的压力降会很大。另外,混合区域通常位于流板上压力降较大的部位。因此改进高流速条件下的混合元件可以明显降低总的压力降。

3.1.3 工业应用

图 3 为实现 Li-H 交换的多功能连续性小型生产装置,它是一个三进料单元, Li-H 交换器为 A 类反应,绝热过程,温升超过 75℃。测试了 3 种反应器,固定式混合器、玻璃微型反应器以及 FlowPlate。

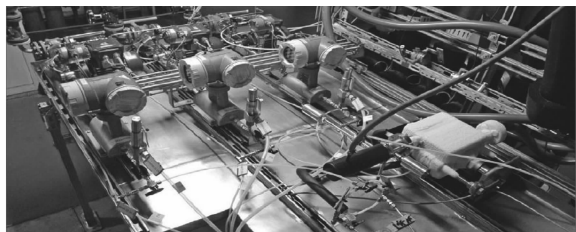
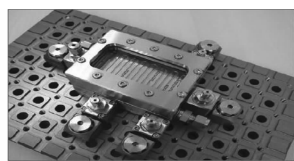


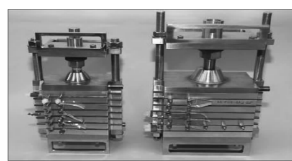
图 3 实现 Li-H 交换的多功能连续性小型生产装置

FlowPlate 是唯一能够完成换热的微型反应器,如图 4。

工业级别小型号 A6 和大一点的型号 A5 具有完全等效性。微型反应器 A5 可以在 237 g/min,总



(a) 实验室级别 A7 反应器



(b) 工业级别 A6 和 A5 反应器

图 4 FlowPlate 微型反应器技术

流速在 700 g/min 以上条件下运行,而压力降可以很好地控制(相同流速条件下 A5 为 0.2 MPa, A6 为 0.88 MPa)。该小型反应器装置生产出了 2 t 纯净材料,处理溶液超过 20 m³。该设备能连续稳定运行几个星期,其关键技术在于使用了一种超声装置,如图 5 所示。这是与另一家专业生产厂联合开发的。该装置采用外部连接,在流体内部产生超声空化作用。对于堵塞部位明确,如混合区,该体系使用效果较佳。这对于丁基锂类金属有机物的反应是必需的^[8]。

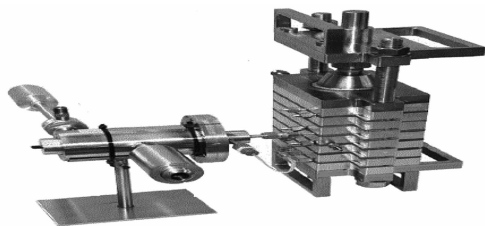


图 5 避免通道堵塞的超声装置图

Lonza 的 FlowPlate 技术实现了由实验室向大型工业生产的转型,完全避免了采用其他技术方案所带来的技术难题。该微型反应器平台采用微米结构和毫米结构元件,有助于快速开发工艺,实现连续生产。研发的微型反应器结实耐用,具有多功能可扩型的优点。经产品测试,可稳定运行数周,处理数吨材料。

3.2 无缝扩型的连续流动反应器

康宁公司研制了一种先进流动反应器 AFR,液缸直径为几毫米,相对于常规批量工艺来说,能够快速且稳定地实现从实验室到量产的转变,能实现连续地无缝扩型。

3.2.1 连续流动反应器 AFR 的结构

连续流动反应器 AFR 由多个互联的流体模块组成,能完成的几个单元操作包括预混、预热、试剂混合、驻留时间、热和或化学淬灭。图 6 为其结构示意图。

流体模块是较宽相容范围内由玻璃或陶瓷做成的多层平板结构组成的。2 个外层通道用于换热流体循环,内层是毫米级反应通道。

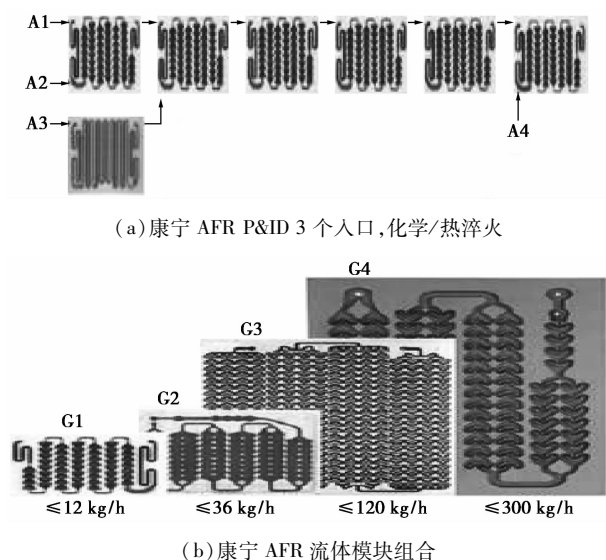


图 6 康宁连续流动反应器 AFR 结构示意图

康宁的连续流动反应器 AFR 设计为独特的心型结构,具有优越的混合、换热功能,尤其适用于不相容液体和气液的多相体系^[9]。单个装置集成了混合和换热的功能,运行条件具有压力范围宽(1.8 MPa)和温度范围宽(-60~200℃)的特点。

提高单个反应器流量,减少反应器数量的简便方法是增大流体模块的尺寸和内部容积。然而这样的扩型仅仅靠增大容积是不够的,还要考虑到效能参数,如驻留时间、驻留时间分布、混合质量、换热以及压力降不能受到影响。

放大通道尺寸,可以提高反应器的流量,一般会出现可能的效能损失,采用这种设计可以避免。通道互联的另一个优点在于当一个通道堵塞时,流体仍然可以通过其他平行通道实现连续流动。采用这种数量放大的方法,康宁公司的 G1 到 G2、G2 到 G3 的流量提高了 3 倍。

为了达到单反应器更大的流量(300 kg/h),康宁与莫森合作研制了 G4 陶瓷(碳化硅)反应器。康宁采用多级放大设计,结合了通道组合的内部分流设计与通道高度和宽度尺寸的放大设计。因此,产品的混合、体积传热系数和驻留时间分布与其他玻璃反应器相比在同一个数量级上。

3.2.2 连续流动反应器 AFR 主要参数

(1) 混合质量

混合质量是反应器技术的重要参数,是反应开始前的状态参数。在分子层面上表征混合状态的方法有多种,如化学法,采用快速的多试剂化学反应,利用生成的对混合状态敏感的产物分布进行表征,如 Villermaux-Dushman 法。实验结果表

明,使用康宁 AFR 扩型反应器不会造成混合质量的下降^[10]。

对于不相容液体,可以通过某一组分从水相到油相的萃取效率实验进行混合质量的定量表征,康宁 AFR 反应器的体积传质系数比标准填充柱大 1 000 倍。

对于多相体系,采用常规批量法很难进行扩型,主要是因为随着批量法反应器尺寸上的放大,用传质系数表示的混合质量一般会下降。

(2) 高效的热管理

高效的热管理是使用毫米级及以下内部尺寸的流动反应器的主要好处之一。优越的传热控制要求精准的温度控制和热管理,这对于快速高热反应很关键。

康宁流体模块的优势在于具有高的面积容积比,因此化学反应产生的热量可以通过反应器空腔的大的表面积释放出去,而且器壁的热阻与有机流体的热阻在同一数量级,玻璃材料也是如此。由于康宁反应器采用了玻璃材质(G1、G3)内部放大数量和心型细胞结构,和大多数批量法和连续法设备相比,具有较高的体积传热系数。康宁研发的 G4 反应器采用陶瓷材质,通道尺寸明显放大,面积容积比虽然减小,但由于陶瓷材料的导热系数很高,约是玻璃的 100 倍,反应器传热得到补偿,这一点可以通过流动分布模型和实验数据得到证实,工业应用表明该反应器高效且结实耐用。

(3) 驻留时间

驻留时间是反应物在反应器内的平均停留时间。反应颗粒会由于存在通道效应而使驻留时间变长,或者由于存在黏滞区、返混效应而使驻留时间变短。所有这些因素都会影响到工艺性能,比如转化不完全,连锁反应甚至是生成有害产物。驻留时间分布指的是驻留时间的差异,理想状况为反应器内部完全均匀地流动(柱塞流)。驻留时间的分布越窄表示反应器内的流动质量越高。康宁 AFR 反应器的驻留时间分布较窄,不同量级反应器的分布曲线类似。甚至对于低容积的流体单元 G1 来说,由于可观光谱细胞的相对贡献,分布也宽不了多少。

(4) 反应器内部的压力降

反应器内部的压力降是工艺的制约因素,一般受通道的几何形状和尺寸、处理介质的流速和物理性质的影响。康宁微型反应器能够保证所有产品在可控范围内具有同一量级上的压力降。

3.2.3 工业应用

康宁 AFR 反应器能够实现不同生产层级之间的无缝转变,具有一致的生产工艺参数,得到的产品工艺性能相差无几,因此采用反应器处理更复杂的多化学反应体系,另外还可以用于多相体系,如烷基化、酰胺化、溴化、缩合、金属有机物、氢化、氧化和硝化反应^[11-12]。

一个成功的案例是对反应非常复杂的多相液-液-气体系,用康宁流动反应器实现了从实验室到工业量产的轻而易举地转变。G1 反应器完成了最初的工艺开发和过程优化。完成小规模优化后,将工艺直接用于 G4 反应器,流速达到 300 kg/h,这一切仅仅用了 2 d 时间,且没有进行细调。采用 2 台康宁 AFR 反应器使用相同运行条件,可以得到相同的效果。这都说明康宁反应器能够实现无缝扩型,产量扩大 30~40 倍,且体系性能不下降。

4 结语

化学合成由传统批量间歇生产转变为连续流动生产,具有重要的意义,降低成本,简化扩型过程的复杂性和风险。制药和精细化工行业市场需求和产品要求瞬息万变,产品质量是 CRO(代研发机构)和 CMO(代工厂)成功的关键。在短时间内将产品产量由几克提高到几千克、几吨,甚至是几千吨,使用传统的批量法技术不可能得到优化的产品质量。

连续流动法生产 cGMP API 和医药中间体,从原材料出发,采用连续工艺生产,物料在设备的固定入口和出口进出,中间过程则按照预定路径依次连续流经设备的各个部位,经历一系列严格控制的状态变化。反应条件参数包括温度、压力、催化剂浓度、反应物和溶剂。选择不同的参数进行化学反应,伴随某些物理变化,如蒸发、相分离或流体中某些组分的沉淀。最关键的是,使用连续流动技术易于实现符合 PAT 和 QbD 原则的生产。DSM 制药化工是一家早期开发并实施 cGMP API 及中间体连续流动生产技术的公司,DSM 将连续流动工艺应用于 API 和中间体的生产,强化了下游工艺的单元操作,使用了离心萃取、薄膜蒸发和带式过滤等装置。连续流动工艺重复性好,易于由实验室设备扩型,可直接由小容量研发设备扩型投产。建立一条生产线后,不仅该线可以扩型升级,还可以通过添加同型号连续流动反应器,即放大

数量的方法,扩大产量,反应器运行状态相同,重复性好,这类生产线采用模块方式,可以使用相同的设备在不同的地理位置进行同样的生产。这些技术正在用于越来越多种类的化学反应、加工及纯化工序。

使用康宁 AFR 反应器,产品扩产方法直截了当,标准化强,这正是由于 AFR 从实验室规模(LFR、G1)到工业化(G3、G4)量产转变过程在传质传热上的一致性造成的。使用连续流动技术进行扩型,相比于传统批量工艺,能够显著缩短市场投放时间。另外,该技术还可以有效地减少产品研发和生产成本。

参考文献

- [1] 张龙,贡长生. 绿色化学[M]. 2 版. 武汉:华中科技大学出版社,2014.
- [2] 郑津洋. 过程设备设计[M]. 北京:化学工业出版社,2010.
- [3] Roberge D M, Zimmermann B, Rainone F, et al. Microreactor technology and continuous processes in the fine chemical and pharmaceutical industry: Is the revolution underway? [J]. *Org Process Res Dev*, 2008, 12: 905-910.
- [4] Roberge D M, Ducry L, Bieler N, et al. Microreactor technology: A revolution for the fine chemical and pharmaceutical industries[J]. *Chem Eng Technol*, 2005, 28: 318-323.
- [5] Roberge D M, Bieler N, Mathier M. Development of an industrial multi-injection microreactor for fast and exothermic reactions-part II [J]. *Chem Eng Technol*, 2008, 31: 1155-1161.
- [6] Roberge D M, Bieler N, Zimmermann B, et al. Micro-reactor system; WO, 2007112945 [P]. 2007-10-11.
- [7] Renken A, Hessel V, Lob P, et al. Ionic liquid synthesis in a microstructured reactor for process intensification [J]. *Chem Eng Process*, 2007, 46: 840-845.
- [8] Roberge D M, Rainone F, Quirtmann F, et al. Method for preventing plugging of a continuous-reaction channel-system and micro-reactor for carrying out the method; WO, 2011023761 [P]. 2011-03-03.
- [9] Chevalier B, Lavric D E. Corning[®] advanced-flow[™] reactors for intensifying two-phase processes[J]. *Chemistry Today*, 2008, 26(2): 38-42.
- [10] Zhang F, Cerato-Noyerie C. Intensified liquid/liquid mass transfer in Corning[®] advanced-flow[™] reactors [J]. *Chemical Engineering Transactions*, 2011, 24: 1369-1374.
- [11] Wirth T. Microreactors in organic synthesis & catalysis [M]. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2007: 240.
- [12] Guerneur C, Jorda J. Two approaches to green chemistry in industrially driven processes[J]. *Chemistry Today*, 2009, 27: 6-10. ■