

化工制药连续流工艺替代间歇反应的可行性与效益评估

黄玲玲 叶城轩

中国医药集团联合工程有限公司 广东 广州 510000

【摘要】：化工制药行业属于精细化工的核心领域，传统间歇反应工艺一直占据主导地位，但是存在生产效率低、安全风险可控性差、能耗物耗大、产品质量稳定性差等缺陷。连续流工艺用微通道反应器、管式反应器等主要设备作为载体，使物料连续进料、反应处于稳态、产物连续流出，是化工制药工艺绿色化、高效化、智能化升级的重要途径。本文根据化工制药行业的生产特点，从技术适应性、经济合理性和安全环保效益等方面对连续流工艺代替传统间歇反应进行系统的分析，并对其产生的综合效益进行量化评价，梳理出工艺实施过程中的主要难题并提出相应的对策建议，给化工制药企业的工艺更新、行业高质量发展提供一定的理论依据和实际指导。

【关键词】：化工制药；连续流工艺；间歇反应；可行性分析；效益评估

DOI:10.12417/2811-0536.26.07.040

引言

化工制药行业生产的活性药物成分、精细化工中间体大多需要经过多步有机合成反应，其中一些反应是强放热、高危试剂参与或者具有高选择性的反应。传统的间歇反应是以反应釜为反应装置，在反应中采用批次式的操作方式，即每批都要经过加料、升温、反应、降温、出料、清釜等一系列的过程，其中非生产所占的耗时占比例较高，而且在反应时由于各种参数的变化也会造成一些副反应的发生，进而导致产品的收率和纯度受到一定影响。间歇反应设备体积大、物料持液量高，对于高危反应的安全控制难度大，能耗、溶剂消耗和废弃物排放都处于较高的水平上，与目前行业绿色低碳、安全生产的要求背道而驰。连续流工艺依靠微尺度反应空间来实现传质传热效率的量级提高，反应参数可以达到精确的闭环控制状态，反应时间可以从传统间歇式几小时缩短到几分钟甚至秒级，设备占地面积小、自动化程度高，可以较好地解决间歇工艺的主要问题。近些年来，伴随着微反应器制造技术、在线监测技术和流体输送技术日趋完善，连续流工艺被应用于布洛芬、抗艾滋病药物、丹参酮类制剂等多款化工制药产品的生产当中，证明了其代替间歇反应的实际意义。本文从化工制药行业的生产实际出发，对连续流工艺替代间歇反应的可能性进行全方位分析，并且精确评价各项效益，为化工制药企业工艺改造决策提供支持。

1 连续流工艺与间歇反应的核心特性对比

1.1 传统间歇反应工艺核心特性

传统间歇反应是化工制药行业中的经典工艺，主要设备为搅拌反应釜，操作灵活，适合生产多种品种、

小批量的产品，工艺开发难度低、设备投入成本少，适合产品迭代快、生产规模小的医药中间体及原料药生产场景。但是该工艺有明显的缺点，即生产效率低，批次间非生产时间超过30%，设备利用率低，大规模生产需要设置多台反应釜并行工作；反应可控性较差，搅拌混合有死角，传热效果差，强放热反应容易造成局部过热，副反应发生率高，产品收率的波动范围一般在5%以上；安全风险较大，单台反应釜物料持液量可达数十立方米（ m^3 ），如果出现反应失控、物料泄漏等情况，很容易造成爆炸、火灾等重大安全事故的发生；环保成本高，溶剂回收效率低，废弃物产生量大，单位产品的能耗和水耗都比较高。

1.2 连续流工艺核心特性

连续流工艺冲破了批次式的操作观念，塑造出连续化、稳态化的反应体系，主要设备有微通道反应器、管式反应器、静态混合反应器等，物料经由准确计量泵持续输送至反应单元，于密闭且微型的反应通道里完成混合、反应、传质、传热的全部过程，产物同时连续流出，可以达成24小时的连续不间断生产。其主要优点是微尺度反应空间使传质传热效率提高10到100倍，反应温度、压力、停留时间等可以达到 $\pm 0.5^\circ C$ 、 $\pm 0.01 MPa$ 、秒级的精准控制，从源头上抑制了副反应的发生，设备物料持液量只有间歇反应釜的十分之一到百分之一，本质安全水平大幅度提高，无批次间非生产耗时，设备利用率接近100%，生产效率呈倍数提高，溶剂和原料的利用率高，废弃物和能耗显著降低，符合绿色生产的要求。

2 连续流工艺替代间歇反应的可行性分析

2.1 技术可行性

从化工制药反应类型的适配性上看,连续流工艺可以处理大部分的有机合成反应,包括氧化、还原、偶联等常规反应,以及硝化、磺化、叠氮化等强放热、涉高危试剂的高选择性特殊反应,适配范围和间歇反应基本相同。对于行业常见的液液均相反应、液液非均相反应、气液两相反应,可以采用连续流反应器进行结构上的优化来实现高效的混合和反应,少量含有固体颗粒的反应体系也可以通过流体流速的调整、反应器通道结构的优化来实现连续稳定的运行。从设备和关键技术成熟度来说,国内微反应器、计量泵、在线监测仪表等核心设备已经实现了国产化,设备性能完全可以满足工业生产的要求,并且配套的自动化控制系统、工艺模拟软件也日趋完善,可以对反应参数进行实时监测、闭环调节以及异常预警。目前,连续流工艺已经应用于抗艾滋病药物、非甾体抗炎药、中药提取物等多品种的工业化生产中,工艺放大逻辑清楚,采用数增放大模式,无需像间歇工艺那样进行小试到工业化的大量参数重构,能大幅减少放大过程中的反应效果波动,技术落地可行性得到了充分验证。此外,从工艺改造的实操灵活性来看,根据生产规模和产品特性可以采取全流程连续化改造或者关键反应单元连续化替换的方式进行改变,不需要对现有的生产体系做整体的推翻工作。

2.2 经济可行性

经济可行性是企业工艺改造的重要考虑因素,连续流工艺的前期设备投资比单台间歇反应釜要高一些,但是从全生命周期的成本来看,连续流工艺有明显的经济优势。间歇工艺大规模生产需要配以较多大型反应釜和相应的储运、温控等设备,占地面积大、厂房建设费用高;连续流设备结构紧凑,占地面积只有间歇工艺的1/10到1/13左右,年产500吨原料药的车间,间歇工艺需要占地2000多平方米,连续流工艺只需200多平方米,厂房投资和土地成本可以大大减少。根据相关数据,化工制药连续流项目的固定资产投资比间歇式工艺低10%-50%,高附加值项目可减少50%以上。

从运营成本来说,连续流工艺的能耗、物耗、人工成本等各项成本都大大减少。从能源消耗角度来说,连续流工艺的能耗比间歇式工艺低一个数量级,平均能耗降低约78%,布洛芬等产品的能耗降低97%;在原料和溶剂利用率上,反应的选择性提高了使得产品

的收率提高了5%到15%,溶剂的用量减少了30%到60%,原料的损耗降低了40%以上,单吨产品的原料成本降低了15%到20%;在人工成本方面,连续流工艺具有很高的自动化水平,不需要人工做批次加料、出料、清釜等工作,因此可以大大减少操作人员的数量,人工成本得到大幅度的压缩。从以上分析可以看出,连续流工艺年均运行成本比间歇工艺低8%~15%,投资回收期一般在1.5~3年之间,比间歇工艺的4~6年要短得多,长期经济效益好于间歇工艺。

2.3 安全与环保可行性

连续流工艺的本质安全特点与化工制药行业安全生产要求完全吻合。设备物料持液量非常少,即使发生反应失控,所参与的反应物量很小,不会引起大规模的安全事故,热失控风险降低到传统的间歇工艺的1/1000以下,可以安全处理叠氮化、硝化等危险反应。密闭化反应体系可以防止有毒有害物料的泄露,使操作人员和危险物料不直接接触,从而大大降低职业健康风险。连续流工艺属于绿色制药的关键途径。单位产品的水消耗降低了50%到90%,废弃物的产生量大幅减少,E因子即生产每千克产品所产生的废弃物的千克数,平均降低了87%,碳排放平均下降了79%,符合国家双碳目标以及行业的绿色发展要求。

3 连续流工艺替代间歇反应的综合效益评估

3.1 生产效率效益

连续流工艺可以完全消除间歇工艺批次间非生产时间的浪费,使设备利用率达到95%以上,生产效率成倍提高。反应时间大大缩短,传统的间歇工艺需要数小时乃至数日的反应时间,而连续流工艺只需要几分钟,抗艾滋病药物叠氮化反应的间歇工艺要用60小时,但连续流工艺只要十分钟,反应速率提高三倍多;丹参酮II A磺酸钠磺化反应,间歇工艺要花120分钟,连续流工艺只需2.5分钟,生产效率提高50倍。另外连续流工艺可以进行连续、不间断的生产,在相同的产能下需要的设备数量大大减少,企业不需要为了扩大生产规模而增加设备的数量,就可以满足市场的需求,具备很强的产能弹性,可以灵活应对市场订单的变化,缩短产品的生产周期。

3.2 产品质量效益

化工制药产品的纯度高、杂质含量低,特别是原料药以及制剂产品,质量稳定程度直接影响到药品的安全性以及有效性。连续流工艺可以精准地控制反应参数来消除间歇式工艺中由于物料混合不均匀、温度不稳定、停留时间不同等引起的种种问题,副反应发

生率大大降低,产品收率和纯度明显提高,批次间质量差异很小。有关工业化案例表明,连续流工艺生产的制品纯度波动范围能够保持在±1%之内,明显优于间歇工艺±5%的波动状况,产品合格率由间歇工艺的90%左右提高到99%以上,削减了不合格产品返工费用,并且提升了产品市场竞争地位,使企业能顺利达到高端市场认证。

3.3 安全环保效益

安全效益上,连续流工艺实现了对高危反应本质的控制,根本上解决了间歇式生产过程中强放热反应失控、有毒物泄露等安全方面的问题,企业的安全事故发生概率降低90%以上,大大缩减了由于安全事故造成的经济和声誉损失,减少安全管理费用,简化安全管理工作程序。环保效益上除了废弃物和能耗降低以外,连续流工艺还可以实现溶剂的在线回收和循环利用,溶剂回收率由间歇工艺的70%多提高到现在的95%以上,大大减少了资源浪费。

3.4 长期发展效益

连续流工艺具有智能化、自动化特点,符合化工制药行业数字化转型的发展方向,可以和工业互联网平台相结合,完成对生产数据的即时搜集、剖析以及改善工作,为工艺优化、质量追溯、能耗管控提供数据支持。另外连续流工艺具有很强的柔性生产特点,能够适应化工制药行业多品种、小批量生产的需求,可以迅速调整产品的种类,缩短新工艺由研究到工业化生产的时长,提升企业产品研发与产业化的效率。另外,采用连续流工艺的企业更容易满足行业监管要求,从环保、安全、质量等各方面获得核心竞争优势,抢占高端市场,实现可持续发展。

4 连续流工艺替代间歇反应的实施难点与对策

4.1 核心实施难点

一是前期投入成本高,中小化工制药企业的资金压力大,特别是微反应器等核心设备的购买价格比传

统反应釜高,一些企业无法承受一次性的改造费用;二是工艺适应性不够好,对于含有高浓度固体颗粒、高粘度物料的反应体系,连续流反应器容易产生堵塞、物料流通不畅的问题,应用场景有限;三是缺少技术人才,连续流工艺需要自动化控制、微反应技术等多方面知识,目前的操作人员没有专业的技能,工艺运维困难;四是已有工艺改造衔接问题,部分老厂区厂房布局、公用工程配套不能满足连续流设备要求,改造过程中要同步调整公用工程,增大改造复杂程度。

4.2 针对性解决对策

为解决资金问题,可以采取分步改造的方式,先对高危、高耗能、高附加值的反应单元实施连续化改造,逐步实现全流程升级,争取国家绿色制造、工艺升级相关政策补贴和税收优惠来减轻资金负担;针对物料适配问题,研发团队可以根据反应物料的特点来改进反应器通道结构、优化物料预处理工艺,并合理调整流体流速,开发出适合防堵塞、高粘度物料的专用连续流设备,扩大使用场景;面对人才短缺的问题,企业加强同高校、科研院所合作,开展定向人才培养工作,企业还需对操作人员开展系统性的专业培训,从而提高他们的连续流工艺操作及运维水平;就厂房以及公用工程的衔接问题而言,应尽早完成现场勘测并开展工艺布局设计工作,充分挖掘已有的厂房资源潜力,并改善公用工程的配套方案,缩减改造工程规模与成本。

5 结论

综上所述,化工制药领域连续流工艺代替传统间歇反应有技术可行、经济可行、安全可行和环保可行这四个方面的条件,取代之后能够达成生产效率、产品质量、安全管控、绿色低碳等各方面的综合改善效果,是行业转型发展的必然走向。连续流工艺既可克服间歇工艺的固有缺陷,削减企业的生产运作费用和安全环保隐患,也能促使企业达成数字化、智能化、绿色化的革新进程,改善自身的竞争优势。

参考文献:

- [1] 苏为科,余志群.连续流反应技术开发及其在制药危险工艺中的应用[J].中国医药工业杂志,2017,48(04):469-482.
- [2] 王珍玉,秦家峰,赵胜.制药行业大品种中药颗粒剂的标准化生产与质量管控——以感冒灵颗粒连续制造技术应用为例[J].中国品牌与防伪,2025,(04):53-56.
- [3] 张盛雄.均质乳化机在制药行业连续制造模式中的应用与研究[J].流程工业,2024,(10):19-23.