

制药工程中连续反应技术的应用与优化路径研究

秦真强 黄文静

山东齐都药业有限公司 山东淄博 255400

摘要: 连续反应技术在制药工程中的应用日益广泛, 其对药品质量控制、工艺安全保障与绿色制造体系构建发挥着重要作用。与传统间歇式反应相比, 连续反应具备反应效率高、操作过程可控、副产物生成少等优势, 更符合现代药品制造对质量一致性与资源节约的双重要求。在原料药与中间体合成过程中, 该技术已实现多级耦合与流程集成, 部分关键反应模块可实现自动调节与动态反馈, 有效增强了流程稳定性与环境友好性, 在此基础上, 结合设备适配、智能控制与工艺柔性设计等维度持续优化反应系统结构, 有望推动制药工业在降本增效的同时达成本质安全与绿色生产目标。

关键词: 制药工程; 连续反应; 过程控制; 绿色制造; 工艺优化

现代制药生产正处于由批量式制造向连续化、集成化模式转型的关键阶段。受限于传统工艺在反应稳定性、能耗控制与安全防护方面的不足, 越来越多企业开始重视连续反应技术的引入与深化, 该技术以其精准的参数调控能力与系统化工艺协同机制, 在提升药品纯度、减少污染物排放方面展现出显著优势。连续反应过程中的停留时间、温度分布与混合状态均可实现高度控制, 便于对反应路径进行动态调整与风险隔离, 使其在合成高附加值药物时更具适配性。尤其在全球范围对药品绿色制造水平要求不断提升的背景下, 连续工艺正逐步成为兼顾效率、质量与环保的解决方案。

一、连续反应技术在制药工程中的典型应用

1. 嵌入原料药合成路径的连续结构

化学制药工业是集中度高、利润率高、专利保护周密、竞争激烈的知识密集型高技术工业^[1]。在原料药合成工艺路径中, 连续反应系统往往嵌入至对反应条件极度敏感、且产物结构稳定性要求较高的关键步骤。特别是在构建杂环骨架或含氮官能团时, 常涉及醚化、氨解等放热型反应, 原料性质不稳定、传热要求严格, 一旦控温延迟或搅拌不均, 极易导致副反应加剧, 生成杂质峰或导致晶型漂移。传统釜式模式受限于反应体系放大后的热惰性与流场不均, 难以支撑高重复性的工业化生产。工程人员在反应开发阶段, 围绕反应物活性与动力学参数, 构建以时间—温度—流量为核心变量的反应窗口图谱, 借助螺旋管道反应器形成恒定滞留曲线, 将反应过程划分为三个阶段: 原料预活化、主反应区反应

物快速混合与反应生成、副反应抑制与温区冷却。系统控制模块设有双泵分流机制与温度分段设定程序, 在反应切换点自动调整夹套温区与通道背压值, 使混合行为精准对应反应进程, 避免了批式操作中“热前移、料后进”的时差问题。

为应对原料波动与反应偏移的风险, 工程端在反应出口端设有气液联动分离系统与微孔过滤组件, 对未转化物料进行路径回流; 系统内部流路具有自动旁通功能, 当检测信号偏离浓度标准时, 控制逻辑将指令反馈至入口供料段, 实时调整原料比及流速分布, 构建出“精控投料—限时反应—分段导出—动态闭环”的稳定运行机制。目前该类型系统已成功嵌入某头孢类抗感染药物的中间体合成平台中, 用于取代原先串联式釜反应架构。连续系统不仅压缩了操作空间, 还弱化了“反应中断—转运—清釜”模式中对人工干预的依赖, 使合成区间更具系统连贯性与反应结果重复性。对于制剂企业而言, 该方式在提高批次质量一致性的同时, 也为不同生产厂区之间的反应工艺复制提供了标准化模板, 有助于注册备案、跨地转产等后续环节高效展开^[2]。

2. 贯通多级反应序列的集成系统

当原料药或关键中间体的合成路径涉及多个连续反应步骤时, 单一反应单元的连续化已难以支撑整体效率, 工艺组织的重点随之转向多级反应序列的系统贯通。此类合成路线通常包含缩合、取代、官能团转化等多种反应类型, 各步骤对溶剂体系、反应温区与停留时间的要求存在显著差异, 若仍采用分釜操作, 往往需要反复清

洗、转运与等待，导致节奏割裂并增加交叉污染风险。在连续化改造过程中，工程团队通常以反应顺序为主线，将各步骤拆分为功能明确的反应模块，并依托模块间的流体调度逻辑完成整体串联。每一反应模块独立配置控温单元与背压调节装置，原料在完成上一步反应后直接进入下一段反应腔体，中间不再设置储存缓冲环节。此类结构下，反应推进不再依赖人为判定反应终点，而是依托流速与停留时间的设定，使物料在限定路径内自然完成结构转化。

为应对不同反应段对分离条件的差异需求，系统常在关键节点嵌入在线萃取或相分离单元，并将分离结果作为下一段反应的输入条件^[3]。比如在包含酯交换与氨解的连续路径中，萃取模块会根据相界面变化自动调节溶剂比例，确保进入下游反应腔体的物料组成保持稳定。若监测信号显示中间体转化不足，系统将指令反馈至前段模块，调整停留时间或反应温区，使整体路径维持协同状态。在工艺运行的动态演进中，该类集成系统展现出较强的适配能力。当原料批次发生变化或催化活性出现波动时，控制逻辑可借助光谱或电导信号对前置反应模块进行微调，避免偏差在多级反应中被放大。

3. 在高敏反应与危险品处理中的安全替代

某些制药反应本身就具备高热释放速率、易失控反应或原料剧毒等高风险特性，即便反应条件温和，一旦出现反应物滞留、局部过热或投料偏差，也极易引发安全事故。连续反应系统并不是简单替代反应器设备，而是通过限体积、定流量、短滞留的方式，对这些高敏反应建立起过程本身的“风险抑制机制”，比如在硝化反应路径中，传统釜式操作需在搅拌强度、反应温度与酸混合比例间取得临界平衡，一旦搅拌效率下降，易出现热量积聚与中间体积液爆发。连续系统在部署时，将反应设计为双通道滴加+多段换热+背压稳控的组合结构。硝化剂与底物分别由高精度泵计量进入微管混合段，在有限反应腔内完成主反应，伴随物料向后段移动，反应热迅速散出，不留残余反应混合物形成局部聚集。

更关键的是，连续结构将危险反应从“高能大体积”转变为“低量快速流通”，使得即便发生异常，其可释放的反应热或毒性物质仍处于安全阈值之内。在某些涉及氯磺化、光敏环化或重氮化等操作的中间体合成环节，系统会配合气液分离器、旁通泄压管与红外监测单元，一旦检测到出口物料组分变化偏移设定范围，自动引导物料转入旁路冷却段，阻断反应推进链条，从反应

物层面打断事故诱因链。这些反应路径之所以逐步被连续模式所接收，并不在于“速度更快”或“效率更高”，而在于其在源头阶段解构了高风险反应的能量结构与行为空间，使原本依赖防护与规避的操作逻辑，转为设计内嵌的“不可形成事故”的工艺逻辑。

二、连续反应技术的优化路径构建

1. 构建基于反应属性的装备配置路径

连续反应工艺的优化，首要环节在于设备结构与反应过程之间的属性耦合。不同类型的药物合成反应在混合速率、换热效率与滞留时间分布上的要求并不相同，路径设计需以具体反应特征为核心，组合形成精准匹配的反应单元结构，从而为连续系统生成稳定的运行基础。在部署过程中，工程团队通常借助物料物性数据、反应动力学曲线与放热特征图谱，对反应过程进行阶段划分，并按段构建通道微结构与热量释放界面。例如在醇解类反应路径中，反应初期混合主导、后段传热占优，系统将入口段设置为变径扰流通道，出口段则配置高密度夹套导热片，并引入分区温控与流速调节功能，使前后段运行逻辑保持响应匹配，不因步骤特性差异而产生系统内节奏错位。

在模块连接设计上，系统配置多通道接口平台，将不同类型反应器以插拔式方式集成至统一控制平台，设备更替不再依赖拆解与重构，而是借助流路切换器完成路径自适应调整。每一模块单元均预设标准背压阀接口、快装卡扣与独立故障旁路，使反应设备具备灵活组合、快速切换与高频运转条件下的维护能力，便于实现多品种药物合成路径的交替生产。反应结构配置完成后，系统需配合排布相应的通用功能单元，如微混模块、中间冷却段与旁通管线，确保不同反应节段的传递过程中物料状态平稳转换。针对中间体气液比敏感的反应序列，工程人员将气液均质器与微孔稳压阀预设于模块之间，借助界面流态控制提升物料过渡过程的顺畅度，构建完整连续反应链条的物质行为衔接机制。

2. 构建基于数据反馈的控制系统路径

连续反应系统的路径构建不仅依赖物理结构的精密部署，更需形成一套围绕数据反馈与过程感知展开的自动控制体系。与间歇式操作依靠经验设定与静态阈值不同，连续系统更强调参数波动下的即时感知、动态调节与多变量联动。控制系统的设计思路，需以“响应延迟最小化—变量干扰隔离—工艺结果闭环”为导向，逐步构建适配连续流动特性的反馈机制。系统构建初期，工

程端需以目标反应路径为参考,划定关键工艺节点的监测窗口。以氨解类合成反应为例,其反应速率对温度与pH变化敏感,系统通常选取停留段前端与出口处作为双点监测区域,分别嵌入微型热电偶与在线电导仪,并辅以光谱传感装置识别中间体浓度变化趋势。

反馈路径并非仅限于单模块之间的参数调节,更关键在于多段工艺结构间的协同逻辑。在涉及还原—缩合一提纯三段反应的连续路径中,第一段的压力变化往往会通过流量扰动影响后续步骤的传质效率。系统可构建跨模块参数关联模型,以压力、浓度、流量三变量为核心,依托预测算法提前识别反应趋势,并触发前置模块的微幅调整,从系统层级完成干扰吸收,保障整条反应链条在稳态区运行。此类控制系统的路径构建,还需配合标准化数据模板与自诊断程序。

3. 构建面向绿色目标的过程资源路径

连续反应工艺路径的绿色优化,并不依赖末端治理或废弃物回收,而需在反应结构、能量利用与物料循环等环节提前设定资源消解与损耗压降机制^[4]。路径设计围绕“输入精准—过程压缩—产出纯净”展开,使绿色特性不作为附加任务嵌入,而在反应系统内部自发生成节能与减排逻辑。在热敏性反应体系中,物料对温度响应区间窄,传统釜式需长时间升温与缓慢冷却,换热效率低、能耗密度高。工程端在路径构建阶段,通常依据比热参数与反应峰温设定多段换热接口,将微反应器与换热器一体化集成至模块结构中。反应通道外设夹套与螺旋流冷却通道,夹套层中流体温度受中央控制器统一调节,使物料在反应通道内维持热平衡而不依赖批量循环加热,避免“热量错峰”现象出现,节约基础热能输入。

在溶剂使用路径中,系统不再采用“一次性—排出一处理”的传统逻辑,而通过串联膜分离与溶剂闪蒸模块构建封闭回用路径。以芳香族亲核取代反应为例,反应结束后物料进入微波辅助萃取段,溶剂—产物—副反应杂质经差异挥发速率调节后导入分离腔体,挥发后

溶剂迅速冷凝,重新进入前端溶剂投料腔。此类路径避免了反应结束后额外加入洗脱剂稀释,降低溶剂浓度波动对主反应的反向干扰,使反应系统保持物质组成的自洽闭环。对反应废热与气体的路径管理亦融入系统构建过程。在涉及气态副产物释放的路径中,设备模块间配置气液分离器与恒压尾气引导通道,气相物经密闭管道直接导入冷凝收集段,并配合微负压系统防止逸散。各节点压强、温度、浓度数据同步上传至过程资源管理平台,形成过程能量与排放数据的横向对照图谱,为后续优化设定结构参数提供动态参考,促使资源路径从“用后评价”转为“用前结构化”。

结语

连续反应技术正在制药工程体系中逐步构建起以结构匹配、控制协同与资源闭环为核心的工艺运行逻辑。其价值不再限于产率参数或设备更替,而在于重新组织反应路径与系统响应机制,使质量稳定、过程安全与绿色集成并行生成。伴随自动化控制与模块化设备协同程度的增强,连续反应已由实验平台向产业结构深入拓展,其路径建构更倾向于模块适配与场景复用的协同演进,推动药物制造体系向精细、高效与低碳方向内生转化。

参考文献

- [1]程荡,陈芬儿.连续流微反应技术在药物合成中的应用研究进展[J].化工进展,2019,38(01):556-575.
- [2]李晓佳,李松.微通道反应器在药物产业化中的应用前景[J].中国医药工业杂志,2023,54(03):320-329.
- [3]李印秋,刘玉成,陈晓亭,等.颗粒剂连续制造工程设计实践探讨[J].山东化工,2024,53(01):230-232+241.
- [4]胡海霞,吴波,李传润,等.制药类专业教学中培养绿色制药能力的设计与实践——以《制药工艺学》课程为例[J].广东化工,2024,51(05):195-196+159.