

连续流反应器在 API 合成中的工艺强化

唐 勇

云南宗顺生物科技有限公司 云南昆明

【摘要】连续流反应器凭借独特的优势为 API 合成带来工艺革新。其高效传质传热特性显著提升反应效率与选择性，精准的反应条件控制增强了工艺稳定性与安全性，微通道结构也为危险反应提供了可靠实现途径。连续流反应器与在线分析技术的结合实现了实时监控与优化，连续化生产模式更契合绿色化学与可持续发展理念。通过剖析连续流反应器在 API 合成中强化工艺的关键要素，探索其在该领域深度应用的方向与潜力，为推动 API 合成技术升级提供理论与实践参考。

【关键词】连续流反应器；API 合成；工艺强化；微通道；绿色化学

【收稿日期】2025 年 5 月 6 日

【出刊日期】2025 年 6 月 13 日

【DOI】10.12208/j.jccr.20250019

Intensified process of continuous flow reactor in API synthesis

Yong Tang

Yunnan Zongshun Biotechnology Co. Ltd., Kunming, Yunnan

【Abstract】Continuous flow reactors bring about process innovation API synthesis with unique advantages. Its efficient mass and heat transfer characteristics significantly enhance the efficiency and selectivity of reactions, precise control of reaction conditions enhances the stability and safety of the process and the microchannel structure also provides a reliable way to achieve dangerous reactions. The combination of continuous flow reactors and online analysis technology has realized real-time monitoring and optimization, and continuous production mode is more in line with the concept of green chemistry and sustainable development. By analyzing the key elements of intensified process of continuous flow reactors in API synthesis, the direction potential of their in-depth application in this field are explored, and theoretical and practical references are provided for promoting the technological upgrading of API synthesis.

【Keywords】Continuous flow; API synthesis; Process intensification; Microchannel; Green chemistry

引言

随着医药行业对 API（活性药物成分）质量、成本及安全性要求的不断提高，传统间歇式生产工艺在传质传热效率、反应控制精度等方面的局限性日益凸显。连续流反应器以其高效传质传热、精确过程控制、连续化生产等特性，成为突破 API 合成技术瓶颈的重要方向。探索连续流反应器在 API 合成中的工艺强化，对提升制药行业技术水平、推动绿色制药进程具有重要意义。

1 工艺瓶颈剖析

API 合成犹如一场精密的化学舞蹈，每一个步骤都关乎着最终产品的质量与安全性。在传统的间歇反应釜体系中，反应路径的复杂性往往成为制约工艺发展的首要因素。复杂的反应步骤意味着需要在不同阶

段严格控制多种变量，而间歇式操作难以实现对这些变量的无缝衔接与精准调控。以多步有机合成反应为例，中间产物的分离与提纯过程繁琐，稍有不慎便会引入杂质，影响后续反应的进行，甚至导致整个合成路线的失败。这种复杂性不仅增加了生产难度，还使得工艺优化举步维艰，难以满足日益增长的市场需求。

传质传热效率低下是传统间歇反应釜的另一大顽疾。在反应釜内部，物料的混合依赖于搅拌器的机械作用，这种方式难以实现物料的均匀分散，尤其是对于高粘度物料或两相反应体系，传质效率的低下会导致反应速率缓慢，延长反应时间。反应釜的传热主要依靠夹套或盘管，传热面积有限，热量传递不及时，容易造成局部过热或过冷现象^[1]。温度控制不精准会引发一系列连锁反应，副反应的发生概率大幅增加，不仅降低了目

标产物的收率,还会产生难以分离的杂质,影响产品纯度,增加后续纯化成本。

批次间差异问题如同悬在 API 合成工艺头上的达摩克利斯之剑,严重影响产品质量的稳定性。由于间歇反应釜的操作过程依赖人工干预,不同批次之间的加料顺序、搅拌速度、反应时间等参数难以做到完全一致,这就导致每一批次的产品质量存在波动^[2]。在药品生产领域,这种波动可能会对患者的治疗效果产生不可预测的影响,严格控制批次间差异是保证药品质量的关键。然而,传统间歇反应釜的固有缺陷使得这一目标难以实现,限制了 API 合成工艺的进一步优化与发展。

2 技术核心优势

连续流反应器的出现,为 API 合成工艺带来了革命性的变革,其高效的传质传热性能成为突破传统工艺瓶颈的关键。微通道结构设计是连续流反应器的核心亮点,它将反应空间分割成无数个微小的通道,极大地增加了反应物之间的接触面积。这种设计使得反应物分子能够更快速、更充分地碰撞,从而显著加快反应速率,缩短反应时间。与传统间歇反应釜相比,连续流反应器能够在更短的时间内完成相同的反应,大大提高了生产效率。

精准的流量与温度控制是连续流反应器的另一大优势。通过先进的控制系统,连续流反应器能够精确调控物料的输入流量,确保反应物以最佳比例进入反应体系,避免因物料配比不当导致的反应不完全或副反应发生^[3]。在温度控制方面,微通道的高比表面积特性使得热量能够迅速传递,结合高精度的温度传感器与控制系统,反应温度能够被控制在极小的波动范围内,实现精准控温。这种稳定的反应条件不仅有利于提高产品质量,还能降低对反应设备的要求,延长设备使用寿命。连续化生产模式使得物料能够连续不断地输入与输出,消除了批次间的差异,确保每一批产品都具有相同的质量与性能,为药品生产的质量一致性提供了有力保障。

连续流反应器的安全性优势在高危反应中体现得尤为明显。由于其反应体积较小,持液量大幅降低,即使发生意外反应失控,产生的能量也相对有限,能够有效控制事故的影响范围^[4]。这种特性使得连续流反应器能够安全地处理一些传统间歇反应釜难以实现的高危反应,如强放热反应、易燃易爆反应等。连续流反应器的自动化程度较高,减少了人工操作环节,降低了操作人员接触危险化学品的风险,提高了生产过程的安全

性。这种安全性优势不仅有助于推动 API 合成工艺的创新,还能为企业节省大量的安全防护成本,提高经济效益。

3 技术实施路径

在 API 合成中实施连续流反应器工艺强化,首要任务是优化反应器设计与操作参数。反应器的设计需紧密围绕反应特性展开,不同的化学反应对微通道的结构与尺寸有着不同的要求。对于快速反应,需要选择具有较大传质面积的微通道结构,以确保反应物能够迅速混合并发生反应;而对于需要较长反应时间的反应,则需设计合适的通道长度与形状,保证物料在反应器内有足够的停留时间。操作参数的调控同样关键,流量、温度、压力等参数之间相互关联,需通过系统的实验与模拟,找到最佳的参数组合,以实现最佳反应效果。这一过程需要工程师具备扎实的化学工程知识与丰富的实践经验,不断尝试与优化,才能设计出高效、稳定的连续流反应系统。

将连续流反应器与在线分析技术深度融合,是实现工艺稳定运行的重要保障。在线分析技术能够实时监测反应进程与产品质量,为反应条件的调整提供及时、准确的数据支持。通过安装在线红外光谱仪、质谱仪等分析设备,可以实时检测反应物的浓度变化、中间产物的生成情况以及目标产物的纯度,一旦发现反应偏离预期,系统能够立即自动调整反应参数,确保反应始终在最佳条件下进行^[5]。这种闭环控制模式不仅提高了生产过程的自动化程度,还能有效减少因人工检测滞后导致的产品质量波动,提升产品质量的稳定性与一致性。在线分析技术还能对工艺优化提供大量的数据积累,通过对这些数据的分析与挖掘,可以进一步优化反应条件,提高工艺效率。

建立完善的工艺放大策略是推动连续流技术在 API 合成中规模化应用的关键环节。从小试到工业化生产的过程中,会面临诸多工程问题,如流体力学特性的变化、传热传质效率的差异等。为了解决这些问题,需要深入研究流体在不同尺寸微通道内的流动规律,以及传热传质过程的放大效应,建立可靠的放大模型^[6]。这需要多学科的交叉合作,包括化学工程、流体力学、传热学等领域的专家共同参与,通过理论分析、数值模拟与实验验证相结合的方法,逐步完善放大策略。在放大过程中,还需考虑设备成本、能耗、生产效率等因素,找到经济效益与技术可行性的最佳平衡点,确保连续流技术能够顺利从实验室走向工业化生产,为 API 合成工艺的革新提供有力支撑。

4 现存挑战应对

尽管连续流反应器在 API 合成中展现出显著优势,但其应用过程中仍面临诸多挑战,微通道堵塞与设备清洗困难便是其中突出的问题。微通道的尺寸通常在微米级别,当反应物料中含有固体颗粒、高粘度物质或易结晶成分时,极易发生堵塞现象。一旦堵塞,不仅会影响反应的正常进行,还可能导致系统压力升高,引发安全隐患。解决这一问题,需要从物料预处理环节入手,通过过滤、离心等手段去除物料中的杂质与固体颗粒,优化反应体系的配方,降低物料的粘度与结晶倾向。在设备设计方面,选择合适的材质与结构,如采用光滑内壁、易于拆卸的模块化设计,便于清洗与维护。开发高效的清洗工艺,利用化学清洗、高压清洗等方法,确保微通道在每次使用后都能得到彻底清洁,恢复其性能。

放大过程中的工程问题是制约连续流反应器规模化应用的另一大障碍。随着反应器尺寸的增大,流体力学与传热传质规律会发生显著变化,小试阶段的成功经验难以直接应用于工业化生产。为了攻克这一难题,需要深入研究不同尺度下的流体流动特性,建立可靠的放大模型。通过理论分析与数值模拟,预测放大过程中可能出现的问题,并通过实验验证进行修正与完善^[7]。在放大过程中,还需关注设备的制造工艺与安装精度,确保工业化设备能够达到设计要求。加强不同学科间的交叉合作,整合化学工程、机械设计、自动化控制等领域的技术力量,共同解决放大过程中的技术难题,为连续流反应器的工业化应用提供坚实的技术保障。

提高连续流反应器在 API 合成工艺强化中的适用性与可靠性,需要打破学科壁垒,促进多学科的深度融合。化学、化学工程、材料科学、自动化控制等学科的专家需协同合作,从反应机理研究、设备设计优化、过程控制改进等多个角度入手,共同攻克技术瓶颈。在研究过程中,应注重理论与实践相结合,通过建立中试平台,对新技术、新工艺进行验证与优化^[8]。加强产学研合作,推动科研成果的转化应用,加速连续流反应器在 API 合成领域的推广。建立完善的技术标准与规范,为连续流反应器的设计、制造、使用与维护提供指导,提高行业整体水平,确保连续流技术在 API 合成工艺强化中发挥更大的作用。

5 结语

连续流反应器在 API 合成工艺强化中展现出强大潜力,有效克服了传统工艺的弊端,提升了反应效率与产品质量。未来,随着材料科学、分析检测技术的不断进步,连续流反应器将在结构设计、过程控制等方面实现进一步优化。加强与人工智能、大数据等新兴技术的融合,有望实现更智能、高效的 API 合成工艺。持续探索其在复杂 API 合成体系中的应用,将为制药行业绿色化、智能化发展提供有力支撑。

参考文献

- [1] 徐友杰,张伟,王瑞,等.2-甲基-4(5)-硝基咪唑在微通道反应器中的连续流合成研究[J].天津化工,2025,39(02):60-63.
- [2] 徐友杰,张伟,王瑞,等.微通道反应器中合成 2-甲基咪唑连续流工艺研究[J].天津化工,2025,39(01):87-89.
- [3] 邓艾琳,胡云翔,杜昊展,等.振荡管式连续流反应器制备生物柴油[J].化学与生物工程,2025,42(02):59-62.
- [4] 刘少北,廖祥勇,柳忠彬,等.基于 RSM 和 NSGA-II 的连续流生物反应器多目标优化[J].机械设计与制造,2025,(05):7-11+17.
- [5] 张丹华,赵晨熙,董江湖,等.新型 β -内酰胺酶抑制剂关键中间体在连续流微反应器中的高收率工艺研究[J].华中师范大学学报(自然科学版),2024,58(06):661-667.
- [6] 安鹏鹏.连续流好氧颗粒污泥反应器影响因素研究[J].山东化工,2024,53(15):255-259.
- [7] 马琪琪,邓艾琳,胡建民,等.振荡管式连续流反应器酯化制备油酸甲酯的研究[J].中国粮油学报,2024,39(09):141-144.
- [8] 李轩杰,王文明,张芷琪,等.好氧颗粒污泥快速成粒的影响因素及在连续流反应器研究进展[J].应用化工,2024,53(06):1372-1376+1397.

版权声明: ©2025 作者与开放获取期刊研究中心(OAJRC)所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS