



Deák Péter<sup>1</sup> – Vörös Attila<sup>2</sup> – Mizsey Péter<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> BME Kémiai és Környezeti Folyamatmérnöki Tanszék – <sup>2</sup> EUROAPI Hungary Kft. – <sup>3</sup> Miskolci Egyetem, Kémiai Intézet Mizsey Péter | mizsey@edu.bme.hu

# Folyamatos áramlású reaktorok és folyamatos gyártások a gyógyszeriparban I.

## Elméleti áttekintés

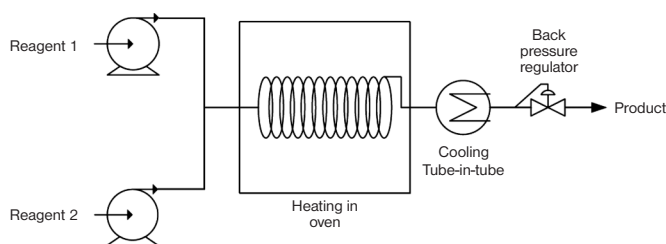
Háromrészes cikksorozatunk a kémia egy viszonylag új innovációjával foglalkozik, melynek alkalmazása teljesen átírhatja/átírja a kutatás és a vegyipari alkalmazások, jellemzően a gyógyszeripari alkalmazások területét és további új fejlesztési lehetőségeket nyit mind a kutatás, mind a technológiák területén.

Az „áramlásos kémia” (flow chemistry) számtalan új lehetőséget nyit a kémia területén. Forradalmasíthatja a vegyipar egyes ágazatait és új lehetőségeket is nyithat. A vegyipari és rokon ágazatokban kialakultak a hagyományosan szakaszos és folyamatos technológiákat alkalmazó iparágak, melyeket jellemzően a termelési mennyiség, és azok az iparágak, melyeket jellemzően a termelési mennyiség és az iparágak specifikus volta dönt el [1a]. Az áramlásos kémia azonban átalakíthatja ezeket a szokásokat.

Azt látjuk, hogy a hagyományosan szakaszos iparágak, például a gyógyszeripar, az elmúlt évtizedekben szintén átalakulnak. Ennek több oka is van. A gyógyszeriparban is elvárás olyan környezetbarát technológiák alkalmazása, melyek biztonságosak, illetve használatukkal kevesebb melléktermék keletkezik, mint a korábbi technológiákban, ugyanakkor a gazdaságosság is fontos szempont lett. Napjainkra ugyanis – az egyre növekvő költségek miatt – a kívánt molekulák gyorsabb és költséghatékonyabb előállítására egyre jelentősebb.

Az áramlásos kémia gyakorlati megvalósulása mikroreaktorok megjelenésével vált lehetővé, ugyanis kis mennyiségek gyártása is gazdaságosabbá és biztonságosabbá tehető. A gazdasági okokon felül jogszabályi igények is felmerültek. A biztonság és a minőség jegyében a gyógyszerhatóanyagok és -készítmények gyártása igen szigorúan szabályozott a világ minden országában. Ezek a szabályozások pedig okvetlenül változtatásra szorulnak, mert a folyamatos technológiák nem elégítik ki a szakaszos technológiák ellenőrzésére és szabályozására készített jogszabályi kereteket.

Ezt felismerve 2012 óta a világ legnagyobb gyógyszerpiacának felügyelője, az amerikai FDA kifejezetten támogatja a folyamatos technológiák (1. ábra) széles körű alkalmazásának elterjedését. Janet Woodcock vezető FDA-tisztviselő már 2011-ben egyértelműen a jövő útjaként nyilatkozott a folyamatos technológiákról: „[...] in the next 25 years as current manufacturing practices are abandoned in favor of cleaner, flexible, more efficient continuous manufacturing.” [1b, 2]

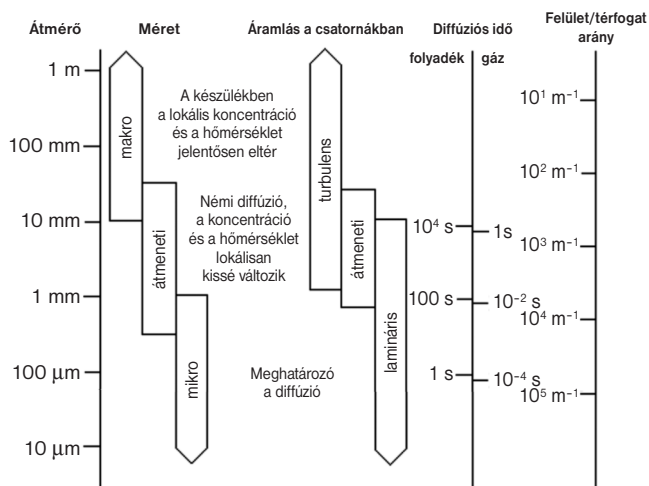


1. ábra. Folyamatos áramlású reaktor vázlatja gyógyszeripari gyártáshoz [2]

## A mikroreaktorok tulajdonságai

Az áramlásos kémiában leggyakrabban az egy milliméteres és ettől még kisebb belső átmérőjű csőreaktorokat nevezik mikroreaktoroknak. Az ilyen vékony csatornáknak az áramlás lamináris, ami mellett az anyagátadásban a diffúzió játszik jellemző szerepet.

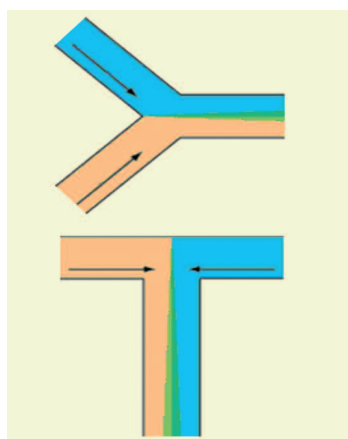
2. ábra. A reaktorméreték összehasonlítása [3]





Az átmérő csökkentésével – főképp egy milliméter alatt – a felület-térfogat arány igen jelentős mértékben növekszik, a hőátbocsátás is javul. A homogén, izoterm hőmérsékleteloszlás-profil kedvez a nemkívánatos mellékreakciók elkerülésének (2. ábra). Ennek különös jelentősége van a reakcióvezetés szempontjából is.

A kis belső átmérő, a vonalvezetés esetleges szisztematikus irányváltottatásai és a folyadék csőfállal érintkező felülete gyors és hatékony keveredést tesz lehetővé, akár mikroszekundumok alatt is; ezzel – és a hőcserére alkalmas nagy fajlagos felülettel együtt – elkerüli a lokális túlemelegedéseket. Ezt a keveredést segíthetik a megfelelő geometriájú, leggyakrabban „Y”, illetve „T” alakú statikus keverők (3. ábra).

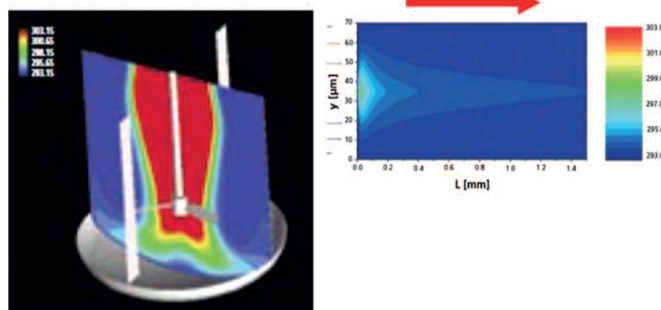
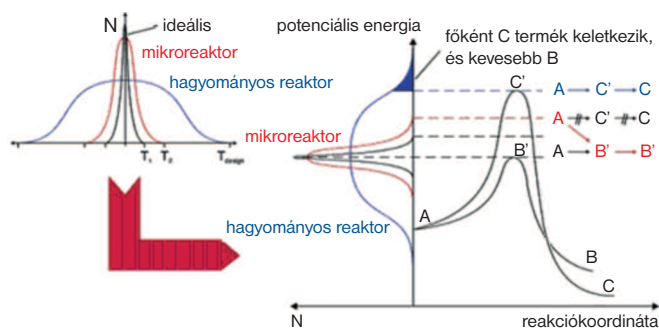


3. ábra. „Y” és „T” alakú statikus keverők [4]

A folyadék-halmazállapotú reakcióelegy longitudinális áramlását leggyakrabban hidrodinamikus módon valósítják meg, a folyadék a belépő oldalon alkalmazott nyomás hatására áramlik. Ez esetben a folyadék áramlása a reaktor falának környezetében kissé lelassul, az áramlási front parabolikus. Az áramláshoz szükséges nyomást gyakran dugattyús HPLC-pumpák biztosítják, melyek munkája nem tökéletesen pulzálásmentes, főképp alacsony áramlási sebességek alkalmazása mellett – ilyenkor fecskendő-pumpák használata célszerűbb.

Poláris oldószerek – gyakran víz, metanol, acetonitril, *N,N*-dimetil-formamid, tetrahidrofuran – esetében lehetőség van elektrokinetikus áramlás alkalmazására is. Ekkor a reaktor két vége között kialakított potenciálkülönbség okozza a töltött részecskék mozgását; valamint a konstans töltéssel bíró reaktorfal és az elektromos térerősség együtt hozza létre az ún. elektroosztatikus áramlást (a kapilláris elektroforézishez hasonlóan), amely az oldószert pulzálásmentes és közel egyenletes sebességprofilját eredményezi alacsony áramlási sebesség mellett is.

4. ábra. A mikroreaktor és a kevert tartály reaktor hőmérséklet-eloszlása, a kívánt és a nemkívánt reakció lefolyását szemlélítelve (a példában a kívánt termék kinetikailag kontrollált reakcióban keletkezik) [3]



5. ábra. Hőmérséklet-eloszlás sósav és nátrium-hidroxid reakciója során 5 m<sup>3</sup>-es kevert tartályban, illetve mikroreaktorban [3]

A mikroreaktorok széles hőmérsékleti tartományban használhatóak, leggyakrabban (–89) – (+350) °C között (4–5. ábra). Magas nyomás is könnyebben valósítható meg mikroreaktorokban, mint tartályreaktorokban, ráadásul nincs szükség nagyméretű nyomásálló tartályokra és azok kiegészítő védelmi berendezéseire (lefúvatószelepek, hasadótárcsák, vészhűtőkörök).

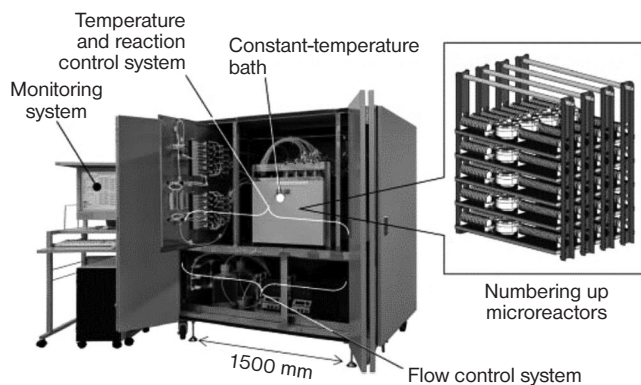
A reakciók méretnövelése biztonságosabb az áramlásos technológia alkalmazása esetében, mint duplikátorokban. Ennek oka a sokkal nagyobb fajlagos felület révén a jobb hőátbocsátás és az egyszerre jelen lévő veszélyes anyagok, reaktánsok, oldószerek, kisebb mennyisége.

A mikroreaktorok esetében ez az előny egyszerre jelent hátrányt is: kisebb termelési volument. Az ipari alkalmazások esetében ezt több reaktor soros és vagy párhuzamos kapcsolásával változtathatják (external numbering up), de ez a beruházási költségek növekedésével jár. Az esetleges magas beruházási költségek mellett még fontos az az ipari szempont is, hogy sok meglévő gyártást már jól kidolgozott és kiismert szakaszos technológiával végeznek, amit nem alakítanak már át. Ezért a mikroreaktorok alkalmazása elsősorban „zöld mezős” beruházásoknál jöhet szóba.

A reakciókörülmények (pl. nyomás, hőmérséklet, áramlási sebesség és ezáltal a tartózkodási idő, belépő oldatok koncentrációi stb.) változtatása könnyen kivitelezhető folyamatos technológia esetén, így egy kísérleti terv – esetleg számítógépes vezérléssel – sokkal időtakarékosabban hajtható végre, mint szakaszos reaktorokban; ráadásul az optimált körülményeket a méretnöveléshez nem kell újra kimérni, csak a párhuzamosan kapcsolt reaktorokat azonos módon kell beállítani.

A 6–7. ábra egy japán fejlesztésű és gyártott mikroreaktor mutat be.

6. ábra. Húsz párhuzamosan kapcsolt mikroreaktorból álló kísérleti készülék fenol nitrálásához; Hitachi, Ltd., Mechanical Engineering Research Laboratory, Japán, 2007 [4]





7. ábra. Egy mikroreaktor a 6. ábrán látható készülékből [4]

Mindezt valós idejű Process Analytical Technology, PAT-vel, [5] on- és inline spektroszkópiai analitikai eljárásokkal lehet nyomon követni, leggyakrabban UV-VIS, ATR-FTNIR, ATR-FTIR, Raman és NMR (8. ábra). Megfelelő szoftverek és analitikai módszerek segítségével a teljes reakcióoptimalás automatizálható, így költsége, ideje csökkenthető.



Gyémánt ATR feltét egy optikai szállal csatlakoztatható szonda végén

8. ábra. Bruker MATRIX-MF FT-IR spektroszkóp optikai szállal csatlakozó atr szondával [6]

A 1. táblázatban összefoglaltuk a mikroreaktorok alkalmazásának főbb előnyeit és hátrányait.

Előnyök	Hátrányok
<ul style="list-style-type: none"> <li>• kis belső átmérő (<math>d_i \leq 1 \text{ mm}</math>)               <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ gyors és hatékony keveredés</li> <li>◦ nagy fajlagos felület                   <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ gyors hőcsere</li> <li>▪ homogén, izoterm körülmények</li> </ul> </li> <li>◦ lamináris áramlás</li> <li>◦ kis belső térfogat                   <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ kisebb anyagmennyiségek                       <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ kevesebb vegyszer egyszerre a reaktorban, nagyobb biztonság</li> <li>◆ kevesebb energiafelhasználás</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• könnyen kivitelezhetőek másodpercnél rövidebb tartózkodási idővel gyors, <i>flash reakciók</i></li> <li>• reakciókörülmények pillanatszerűen változtathatóak</li> <li>• gyorsabb és akár automatizált kísérletterv-végrehajtás, reakcióoptimalás               <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ egyszerű, gyors és biztonságos méretnövelés                   <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ kevesebb hulladék, zöld(ebb) kémia</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• széles hőmérsékleti működési tartomány</li> <li>• magas nyomáson is alkalmazhatóak</li> <li>• már nagyon sokféle gyártó termékei elérhetőek</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• a bevezetendő oldatoknak homogéneknek kell lenniük               <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ a bennük lévő szemcsék tönkretelhetik a pumpákat: az oldatokat, oldószereket szűrni kell</li> </ul> </li> <li>• a reakcióelegynek homogénnek kell lennie, nem történhet anyagkiválás sem               <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ a mikroreaktor dugulásához vezet</li> </ul> </li> <li>• a beruházás ára nagyobb, mint a hagyományos technológia reaktorainak               <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ a mikroreaktor ára keverőelemekkel, pumpákkal, szelepekkel, áramlásszabályozókkal együtt jóval drágább, mint egy kevert tankreaktornak</li> <li>◦ méretnövelés során a költségek lineárisan nőnek ellentétben a hagyományos technológiákkal, ahol a duplikátor méretének növelése nincs ekkora hatással az ár növekedésére</li> </ul> </li> </ul>

1. táblázat. A mikroreaktorok alkalmazásának előnyei és hátrányai [3]

A 2. táblázatban néhány alkalmazást mutatunk be a mikroreaktorokra.

Reakciótípus	A reaktor anyaga
Heck-reakció	poli(metil-metakrilát)
Suzuki-reakció, nitrálás, enol- és enaminképzés, diazokapcsolás, fázistranszfer-katalízis	üveg
Kumada-kapcsolás	polipropilén
Click	réz
Friedel-Crafts-alkilezés	fém
fluorozás	nikkel, réz, szilikon, Pyrex-üveg
hidrogénezés, ozonolízis, amino-karbonilezés	szilikon
oxidáció	alumínium
fotokémiai reakciók	szilikon, kvarcüveg, üveg
fotocianálás	polimer
dehidratálás, észterképzés	üveg, poli(dimetil-sziloxán)

2. táblázat. Néhány mikroreaktorban megvalósított reakciótípus és az alkalmazott szerkezeti anyagok [3]

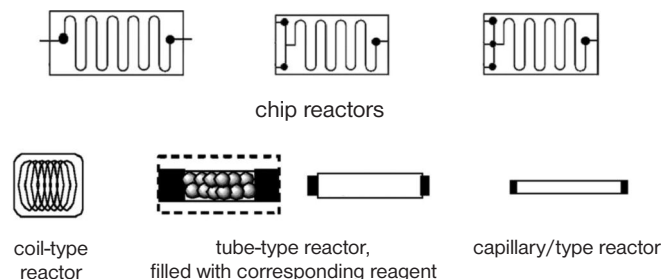


## A mikroreaktorok főbb típusai

A jelenlegi főbb mikroreaktor-típusok:

1. Kapilláris (cső)reaktor – capillary tube reactor
2. Feltekercselt reaktor – coiled tube reactor
3. Töltött reaktor – filled tube reactor
4. Chip-reaktor – chip reactor

A továbbiakban bemutatjuk ezeket a reaktorokat. Grafikus szimbólumaik a **9. ábrán** láthatók.

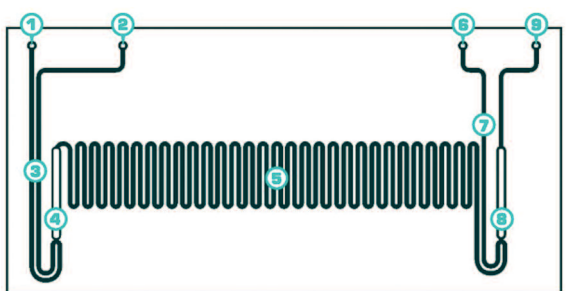


**9. ábra.** Különböző mikroreaktorok grafikus szimbólumai (7)

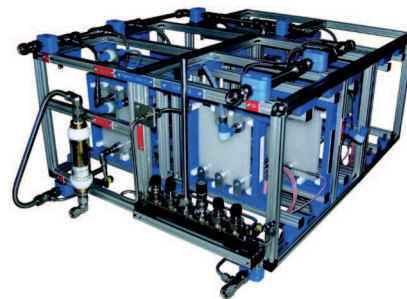
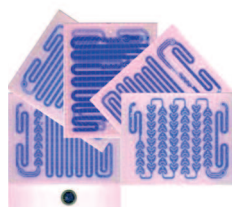
A kereskedelmi forgalomban kapható, előre gyártott mikroreaktorok legjelentősebb része a chip- (vagy másképp: plate designed) vagy a töltött reaktorok közé sorolható – ugyanis az egyszerűbb, kapillárisokból feltekercselt reaktorokat nem ritkán a kutatók gyakran egyedileg készítik vagy készíttetik el, speciálisan saját kísérleteikhez tervezve.

A legjelentősebb mikroreaktor-gyártók a német Chemtrix (plate designed reaktorok milligramm–tonna skálán üvegből vagy SiC-ből, **10. ábra**); az amerikai Corning (plate designed üveg reaktorok, **11. ábra**); a svájci Lonza (fémből készült cGMP reaktorokat gyárt); a svéd Alfa Laval (fém plate designed reaktorokat gyártott, de ezek ma már nem szerepelnek a kínálatában, **12. ábra**); a német Ehrfeld (lapra szerelt, moduláris mikroreaktor-rendszere-

**10. ábra.** A Chemtrix Labtrix üveg mikroreaktorjának sematikus rajza és fényképe a termosztáló interface készülékkel [8]



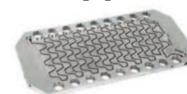
- |                            |                      |                           |
|----------------------------|----------------------|---------------------------|
| 1 Reactant A input         | 4 SOR mixer, A&B mix | 7 Quench pre-heating      |
| 2 Reactant B input         | 5 Residence time     | 8 SOR mixer, quench mixes |
| 3 Reactant A&B pre-heating | 6 Quench input       | 9 Product input           |



**11. ábra.** A Corning készüléke, üveg plate designed reaktorokkal [9]



**12. ábra.** Az Alfa Laval PR37 egy reaktor-tesztel [3]



**13. ábra.** Ehrfeld-reaktor [3]



**14. ábra.** Egy ThalesNano töltött oszlop [10]

rek auszternites rozsdamentes acélból vagy Hastelloyból, **13. ábra**); az angol Syrris (komplett készletek, üveg-, töltött és feltekercselt reaktor is található benne); az Uniqlis (feltekercselt reaktorok: perfluoropolimer, saválló acél, Hastelloy); az olasz Milestone és az amerikai CEM (mindkettő mikrohullámú áramlásos reaktorairól híres); és a magyar ThalesNano (töltött csőreaktorok, fotokémiai reaktorok, **14. ábra**). [3], [9]

Természetesen a felsorolt gyártók komplett rendszereket is eladásra kínálnak (pumpák, vezetékek, csapok stb.), melyek nemcsak számítógép-vezérléssel, de akár valamilyen automatikus analitikai eljárással is kapcsolhatók.

### IRODALOM

- [1a] Douglas, J. M., Conceptual chemical process design. Mc-Graw Hill Book Co., 1989.
- [1b] Részlet Dr. J. Woodcock, Director of the Center for Drug Evaluation and Research, FDA-előadásából, XXV. AAPS-találkozó, 2011. október. In: G. Subramanian (ed.), Continuous Biomanufacturing, Wiley, 2017, 514.
- [2] Nagy Z., A. El Hagrasy, J. Litster (eds), Continuous Pharmaceutical Processing, Springer, 2020, fig. 2.1.
- [3] Vörös A., Szerves kémiai reakciók megvalósíthatóságának vizsgálata folyamatos reaktorokban. Doktori értekezés, BME KKFT, 2014.
- [4] V. Hessel (ed.), Micro Process Engineering III, System, Process and Plant Engineering, Cap. XI: S. Togashi Development and Scale-up of a Microreactor Pilot Plant Using the Concept of Numbering-up, Wiley, 2009, 255–261. fig. 11.1., 11.6.
- [5] PAT – process analytical technology, vö. FDA Guidance for Industry PAT, 2004.
- [6] A Bruker cég honlapjáról.
- [7] T. N. Glasnov, C. O. Kappe, J. Heterocyclic Chem. (2011) 48/1, 11–30.
- [8] A Chemtrix honlapjáról.
- [9] D. M. Roberge et al., Org. Process Res. Dev. (2008) 12/5, 905–910.
- [10] <https://thalesnano.com/>