

MIKROREAKTORY A VÝVOJ NOVÝCH TECHNOLOGIÍ

JIŘÍ HANIKA

*Ústav chemických procesů AV ČR, v. v. i., Rozvojová 135,
165 02 Praha 6
hanika@icpf.cas.cz*

Úvod

Chemické inženýrství jako samostatná disciplína vzniklo z nutnosti zvětšování měřítka (scale-up) chemických aparátů a výrobních procesů. K tomu bylo zapotřebí pochopit nejen přenosové jevy, tedy poznat podstatu sdílení hmoty, tepla a hybnosti v homogenních i heterogenních systémech, ale zvláště pak jejich interakci s probíhající chemickou reakcí, doprovázenou ve většině případů změnou entalpie. Ne vždy bylo k dispozici dostatek fyzikálně chemických dat o daném systému a tedy bylo nezbytné, kvůli bezpečnému provozu zařízení a celého výrobního procesu budovat čtvrtprovozní a poloprovozní aparatury pro úspěšné převedení laboratorních poznatků do průmyslového měřítka. Je samozřejmě evidentní, že např. zvětšením charakteristického rozměru baňky či vsádkového aparátu bez vnitřních vestaveb o jeden řád se zvětší jeho objem o 3 řády, zatímco jeho teplosměnná plocha se zvětší jen o 2 řády. Uvážíme-li, poměr teplosměnného povrchu 100 ml baňky k jejímu objemu za jednotkový, pak u promíchávaného reaktoru (kotle) objemu 1 m³ dosahuje uvedený poměr hodnoty pouze 0,06. Je tedy jasné, že v případě rychlé reakce a silně exotermního procesu může dojít ve větším reaktoru ke značnému přehřátí reakční směsi, spojené se snížením selektivity reakce (tvorba vedlejších produktů při vyšší teplotě) a v některých případech až s havárií reaktoru s fatálními důsledky.

V poslední době byly hledány způsoby, jak přesně stanovit kinetiku chemické přeměny za definovaných podmínek, a hlavně, jak bezpečně provozovat chemický proces. Jednou z cest představuje postup zmenšování měřítka (scale-down), který současně předpokládá přeměnu vsádkového procesu na kontinuální režim. Je evidentní, že řízení kontinuálního procesu v ustáleném stavu je jednodušší a současně zajišťuje časově konstantní, přesně definovanou kvalitu produktu. Výhodné řešení takového uspořádání představují mikrotechnologie, mikroreaktory a další aparáty malých rozměrů, provozované v průtočném, kontinuálním režimu s intenzivním přenosem hmoty, tepla a hybnosti. Předností je evidentně velmi vysoký poměr povrchu individuálního kanálku k jeho objemu, který dosahuje až 200krát větší hodnoty než má např. baňka objemu 100 ml.

Vývoj procesu

V případě rychle probíhající reakce, která je navíc silně tepelně zabarvena, není možné v nedokonalé promíchávané baňce, či reaktorovém kotli dosáhnout homogenního teplotního pole. V důsledku toho se reakční směs přeměňuje v různých místech různě rychle, reakční produkty mohou reagovat s výchozí surovinou a dá se v případě existence následných reakcí očekávat nižší selektivita procesu, která značně komplikuje vyvíjenou technologii (nároky na čištění/separaci produktu, recyklace nezreagovaných komponent, problémy s odpady, atd.).

V poslední době se vývoj chemických procesů soustřeďuje na výrobu chemikálií s vysokou přidanou hodnotou za současného zvýšení jejich čistoty. Tento trend představuje velkou výzvu pro chemické inženýry, přičemž mikroaparáty představují slibné řešení, jak tomuto trendu vyhovět. Tomu odpovídá velká pozornost věnovaná v současnosti tomuto tématu na řadě významných pracovišť, viz např.^{1–7}.

Mikroreaktorové technologie jsou založeny na aparáttech, jejichž typická šířka či výška je menší než 1 mm a délka dosahuje od několika centimetrů do rozměru cca 1 m. Chemické reakce se tak kontinuálně odehrávají v těchto malých mikrostrukturách, reaktory takových rozměrů, kombinovaných paralelně ve velkém počtu (numbering-up) mohou produkovat až tisíce kilogramů za hodinu, takže se hodí rovněž pro komerční výrobu chemických specialit ve velkém měřítku. Eliminace gradientů koncentrace a teploty v reakčním prostoru usnadňuje přesné stanovení kinetiky reakce. Je příznačné, že firma Sigma-Aldrich přišla na trh s atraktivní novinkou – sadou mikroreaktoru s čerpadly a příslušnými tlakovými čidly pro laboratorní syntézu a výzkum kinetiky náročných reakcí⁶. Je ovšem evidentní, že „bezhlavé“ použití mikroreaktorové techniky bez termodynamického rozboru a kinetického posouzení dané reakce nemusí být vždy výhodné.

Intenzifikace procesů a jejich bezpečné řízení

Intenzifikace procesů, založená na mikroaparáttech, představuje nový koncept v oboru chemického inženýrství. Co je ale podstatné, je to, že mikroaparáty se hodí zvláště pro vysoce hořlavé, explosivní či toxické reaktanty, lze v nich provozovat problémové reakce (oxidace, nitrace, fluorace, syntézy s organokovovými činidly, epoxidace, cyklizační reakce, adice azidů či diazo-reagentů, Grignardovy reakce, syntézy iontových kapalin, apod.) za netradičních podmínek, např. bez rozpouštědla, s vyloučením vlivu přenosových jevů na průběh procesu.

Zmenšení rozměru zařízení o několik řádů má vedle ekonomických výhod také výhodu v podstatném zvýšení

vnitřní bezpečnosti procesu, neboť se sníží riziko expozice toxickými či nebezpečnými látkami při případném selhání/havárii procesu. Hlavním cílem je snížení investičních a energetických nákladů spolu s podstatnou redukcí rozměru chemické jednotky, což má rovněž významný dopad na ochranu životního prostředí. Přitom lze snadno využít výhod kontinualizace procesu v porovnání s tradičním vsádkovým uspořádáním, neboť mikroreaktorové technologie jsou typické značnými rychlostmi promíchání reakční směsi a sdílení tepla. Jsou také flexibilní, což je velká výhoda v případě multi-produktových výrob. Významné aktivity v tomto směru vyvíjí v současné době např. Centre for Process Innovation UK⁹.

Mikroreaktory pro syntézu chemických specialit

Technologie mikroreaktorů byla nedávno představena jako slibná varianta také pro kontinuální výrobu farmaceutických produktů v komerčním měřítku³. Přestože mikroreaktorové technologie mají mnoho předností ve srovnání se vsádkovými operacemi, bude nutné změnit myšlení a zvyklosti producentů, aby byly všeobecně akceptovány. Americký úřad pro kontrolu léčiv FDA (cit.¹⁰), který je příkladnou autoritou pro většinu národních úřadů, např. v Evropě i u nás (Státní úřad pro kontrolu léčiv), vyjádřil před několika lety podporu inovacím a zvyšování efektivity farmaceutického vývoje, výroby a řízení kvality výrobků cestou „návrhu a vývoje procesů, které umožní trvale zajistit předem definovanou kvalitu na konci farmaceutického procesu“. Výrobci léčiv bylo doporučeno:

- snížit dobu produkčního cyklu s použitím nepřetržitého měření a kontroly výroby,
- potlačit produkci zmetků a/nebo nutnost přepracování produktů,
- posílit využití automatizace výroby pro zlepšení její bezpečnosti a snížení možných chyb operátora,
- snížit spotřební normy materiálu a energie a posílit nárůst výrobní kapacity,
- zajistit kontinualizaci procesu pro zvýšení efektivity s použitím zařízení malého měřítka,
- usnadnit variabilitu výrobní linky,
- potlačit nejistotu při zvětšování měřítka.

Dobrým příkladem průmyslové aplikace mikroreaktorové techniky je selektivní nitrace farmaceutického meziproductu (za podmínek GMP – správné výrobní praxe) čistou kyselinou dusičnou s navazující neutralizací a zpracováním konečného produktu, vyvinuté společným úsilím firem DSM a Corning (producent mikroreaktorové techniky)^{3,8}. Na zařízení se zpracovávají várky v objemu 25 tun, přičemž je dosahováno vysoké chemické selektivity, minimum odpadů při krátké době zdržení reakční směsi v zařízení.

Integrovaný EU projekt IMPULSE

V letech 2005–2009 se týmy z Ústavu chemických procesů AV ČR, v.v.i. a VŠCHT Praha účastnili integrovaného evropského projektu, který byl „vlajkovou lodí“ evropského výzkumu a vývoje v oblasti nových chemických procesů, řešeného v rámci 7. Rámcového programu výzkumu EU (cit.^{6,7}). Projekt „IMPULSE – Integrated Multiscale Process Units with Locally Structured Elements“ se věnoval výzkumu mikrotechnologie jako vhodného nástroje pro příští inovace v chemickém průmyslu zejména se zaměřením na bezpečnější a čistší výrobní procesy. Význam této evropské iniciativy podtrhuje skutečnost, že chemický průmysl Evropy nabízí 2 miliony bezprostředních pracovních příležitostí a zajišťuje 25 % celosvětové produkce chemických výrobků.

Evropské konsorcium řešitelů projektu bylo sestaveno jednak z vedoucích výzkumných a univerzitních center Evropy v oblasti chemického inženýrství, mikrotechnologie a inovace procesů (Nancy, Toulouse, Lyon, Paříž, Manchester, Aachen, Mainz, Karlsruhe, Apeldoorn, Tarragona, Varšava a Praha), servisních společností Britest (UK), Dechema (D) a Arttic (F) a dále se ho účastnili čtyři průmyslové koncerny, které projekt spolufinancovaly:

- GlaxoSmithKline – druhý největší producent farmaceutik na světě,
- Degussa – největší výrobce chemických specialit na světě,
- Procter & Gamble – vedoucí dodavatel produktů spotřební chemie,
- Siemens – vedoucí firma v oblasti automatických systémů řízení procesů.

Výsledkem intenzivní spolupráce několika mezinárodních pracovišť (VŠCHT Praha, ÚCHP AV ČR, CNRS Nancy Francie, IMM Německo) je zcela nový elektrochemický mikroreaktor, navržený pro elektrochemickou methoxylaci 4-methylanisolu, který umožňuje dosažení vysoké konverze a selektivity při jednom průchodu reakční směsi reaktorem. Tím se odstraní nutnost recyklu nezreagovaných reakčních složek v současném výrobním postupu při výrazném snížení nákladů na čištění a separaci výsledných produktů. Nově navržený štěrbinový elektrochemický reaktor s úzkou štěrbinou (0,1 mm) spolu se segmentovanou elektrodou kombinuje využití bipolárních elektrod a paralelního uspořádání štěrbin. Tento způsob umožňuje jednoduché, ale účinné zvýšení výrobní kapacity mikroreaktorů (scale-up), které je v případě komplexních procesů prováděných v tradičních reaktorech poměrně náročné.

Tým ÚCHP AV ČR byl dále také zapojen v dílčím demonstračním projektu zaměřeném na aplikaci mikroreaktorů pro výrobu meziproductů pro mycí prostředky a aviváže. Cílem bylo aplikovat laboratorní výsledky do poloprovozní praxe s využitím paralelizace statických mikromísiců použitých pro výrobu newtonských kapalin s komplexní vnitřní strukturou.

Poloprovodní výsledky ukázaly, že navržený postup je vhodný pro zvětšování výrobní kapacity mikroreaktorů a přináší řadu dalších výhod. Jedná se především o dlouhodobé udržení identických procesních podmínek a tím o zaručení konstantních vlastností výsledných produktů. Další výhodou je kompaktnější velikost zařízení a také kratší doba potřebná na spuštění a odstavení zařízení, které snižují výrobní náklady. S jistotou lze říci, že mikrotechnologie jsou slibnou cestou k vytvoření nových, bezpečnějších a čistších výrobních procesů. Více informací o projektu a výsledcích lze získat na web portálu projektu IMPULSE⁷.

Závěr

Trendem poslední doby se tedy stávají mikroreaktorové technologie, které představují překonávání paradigmatu o tom, že pro laboratorní experimenty se hodí hlavně vsádkové reaktory a další aparáty. Významnou roli ve vývoji a výrobě mikroelementů v evropském teritoriu představují Institut fuer Mikrotechnik Mainz, Forschungs Zentrum Karlsruhe a koncern Siemens. Velkou výzvou pro chemické inženýrství a chemickou technologii je v dané chvíli hledání způsobů, jak integrovat nově navrhované mikroelementy s mimořádnými parametry do stávajících chemických, či biochemických výrob. K tomu účelu bude samozřejmě nezbytné využít interdisciplinární výměnu zkušeností a kooperaci se synergetickým efektem na ekonomický profit syntézy či výroby. Přitom se očekává, že aplikace mikroreaktorové techniky usnadní a urychlí přenos výzkumných výsledků do výrobního měřítka.

Mikroreaktorové technologie lze aplikovat nejen na reakce, probíhající v homogenní kapalně fázi. Pro reakce mezi plynnou a kapalnou komponentou lze volbou pracovního tlaku potlačit komplikovaný dvoufázový tok mobilních fází úzkým kanálem mikroreaktoru. Podobně, zvýšením tlaku v reaktoru lze snadno nastavit objemový průtok obou fází, pokud je jedním z produktů reakce plynná komponenta. V této souvislosti je zajímavé, že firma Applikon Biotechnology vyvíjí dokonce mikro-bioreaktory pro aerobní fermentace³.

Otevřenou otázkou však zůstává, zda je současný chemický průmysl připraven přijmout popisované koncepční změny. Na uvedenou otázku se snaží odpovědět konsorcium řešitelů projektu „F³ Factory, (Flexible, Fast and Future Factory)“, v rámci 7. Rámcového programu EU. Projekt, jehož řešení bylo zahájeno v polovině roku 2009, koordinuje firma Bayer Technology Services GmbH (Leverkusen, Německo) a mezi 25 týmy z 9 zemí EU (B, CZ, DK, F, D, NL, PL, S, UK) z průmyslu (15) i z akademických pracovišť (10) je také ÚCHP AV ČR.

Text článku vznikl při formulaci části „Nové typy reakcí a procesů“ Strategické výzkumné agendy České technologické platformy pro udržitelnou chemii – SusChem, (projekt OPPI), ustavené při Svazu chemického průmyslu ČR.

LITERATURA

1. Charpentier J.C.: Chem. Eng. Technol. 28, 255 (2005).
2. Van Gerven T., Mul G., Moulijn J., Stankiewicz A.: Chem. Eng. Process. 46, 781 (2007).
3. Pavlou F.: Pharmaceutical Technology EUROPE 21, 22 (2009).
4. Pohar A., Plazl I.: Chem. Biochem. Eng. Q. 23, 537 (2009).
5. Sigma-Aldrich Co.: *Microreactor Technology*, Chem-Files 9, 2 (2009).
6. Matlosz M.: Project 6th FP EU: Integrated Multiscale Process Units with Locally Structured Elements, <http://impulse.inpl-nancy.fr/>; staženo 16.9.2008.
7. Kříšťál J., Jiříčný V.: Chem. Listy 103, 352 (2009).
8. Braune S., Pöchlauer P., Reintjens R., Steinhof S., Winter M., Lobet O., Guidat R., Woehl P., Guermeur C.: Chemistry Today 27, 26 (2009), http://chemistry-today.teknoscienze.com/testata.asp?id_testata=157&folder=backissue#MICROREACTORS; staženo 28.5.2010.
9. <http://www.pharmtech.com/cpi>; staženo 31.10.2009.
10. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070305.pdf>; staženo 28.5.2010.