

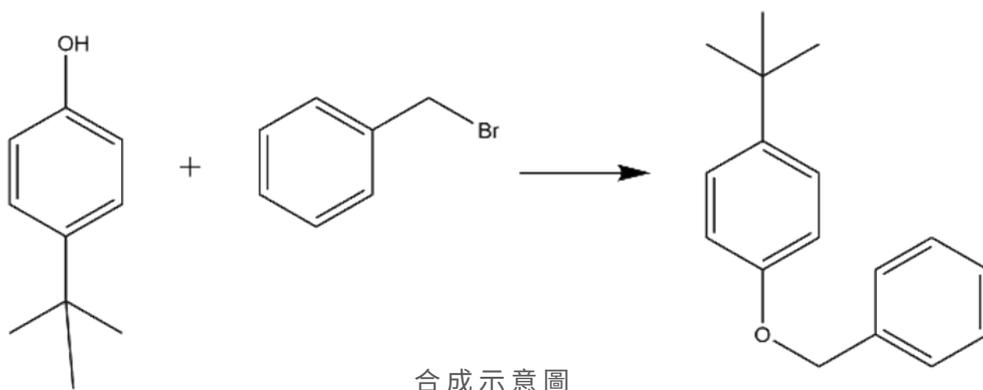
## 研究背景

微通道連續流技術在醫藥化工行業的應用越來越廣泛。**微反應程序控制和監控技術是通向醫藥化工智慧化的重要基石。**

UK Perceptive Engineering 有限公司過程創新中心，發表了一種使用**康寧反應器**生產醚類化合物的方法，通過線上紅外和HPLC關聯，監測產品收率。作者設計的**MPC控制模型**和**PCA監控模型**相輔相成，提供了一種穩定的連續生產控制方案。

今天，小編就帶您看看他們是如何做到的。

## 實驗設計



2台計量泵分別將水溶液和有機溶液注入反應器。水溶液由氫氧化鉀和4-叔丁基苯酚組成，有機試劑由二氯甲烷(DCM)、苄溴和四丁基溴化銨(TBAB)。

TBAB有著至關重要的作用，由於反應體系的雙相性質和試劑不互溶，如果沒有該催化劑，很少或不發生反應。**TBAB的濃度直接影響反應速率和收率。**

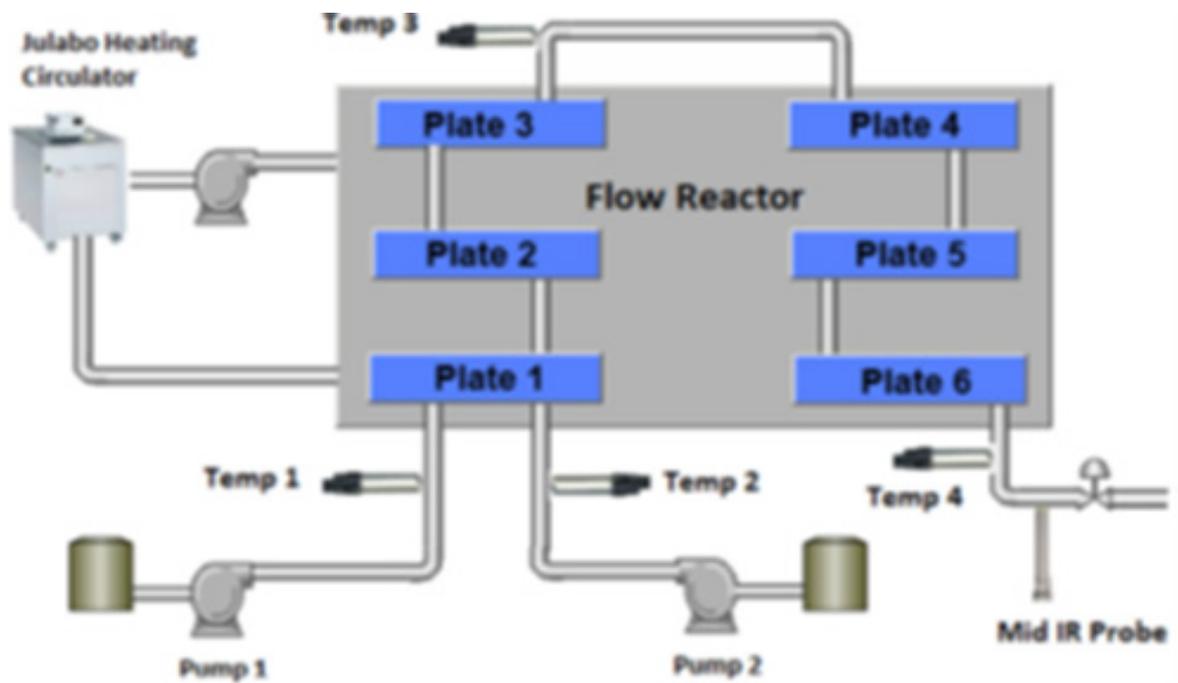


圖1. 實驗流程圖

## 實驗中

- 使用OPC（用於程序控制的一個工業標準）介面建立**反應器裝置、泵和溫度探頭之間的通信**；
- 通過OPC，利用Pharma AV軟體收集所有過程資料，如溫度和壓力，並即時寫入各種設定點，如泵速和迴圈器溫度SP；
- 收集FT-IR資料，以使設計的PLS（偏最小二乘法）校準模型能夠預測產品收率；
- 同時反向在MPC方案中用於即時控制和過程監控。



圖2. 康寧反應器裝置圖

### 程序控制與監控方案設計

在程序控制與監控方案中，MPC控制模組，將來自PLS校準模型的即時康寧微通道反應器中醚收率，預測控制到期望的設定值。

此外，該收率預測與連續流工藝過程資料一起，用於開發的PCA監測器中，以檢測並指示工藝/反應相關的故障。



圖3. 先進程序控制與監控方案流程

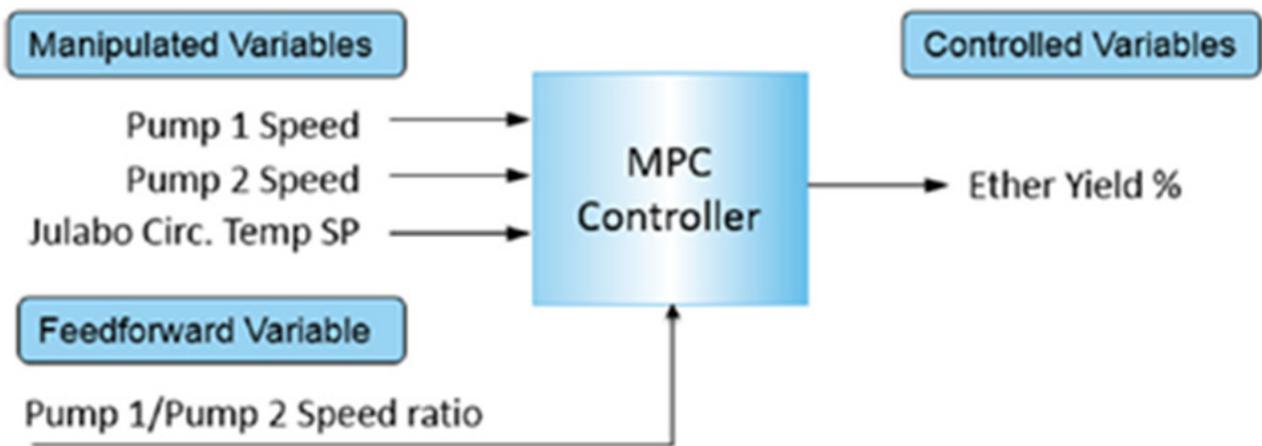


圖4. MPC控制器構成

## 1 PLS校準模型設計

以泵1和泵2轉速以及溫控器溫度為因素，在反應器中進行了實驗設計(DOE)。泵的轉速在200到425 rpm之間，來調節水相與有機相的比例。

當反應穩定後，在反應器出口收集樣品，使用HPLC進行定量分析，後端裝備FT-IR探針用於醚的紅外光譜測定。

HPLC所測定的定量收率與線上FT-IR光譜即時預測醚的收率相關聯，並建立校準模型。

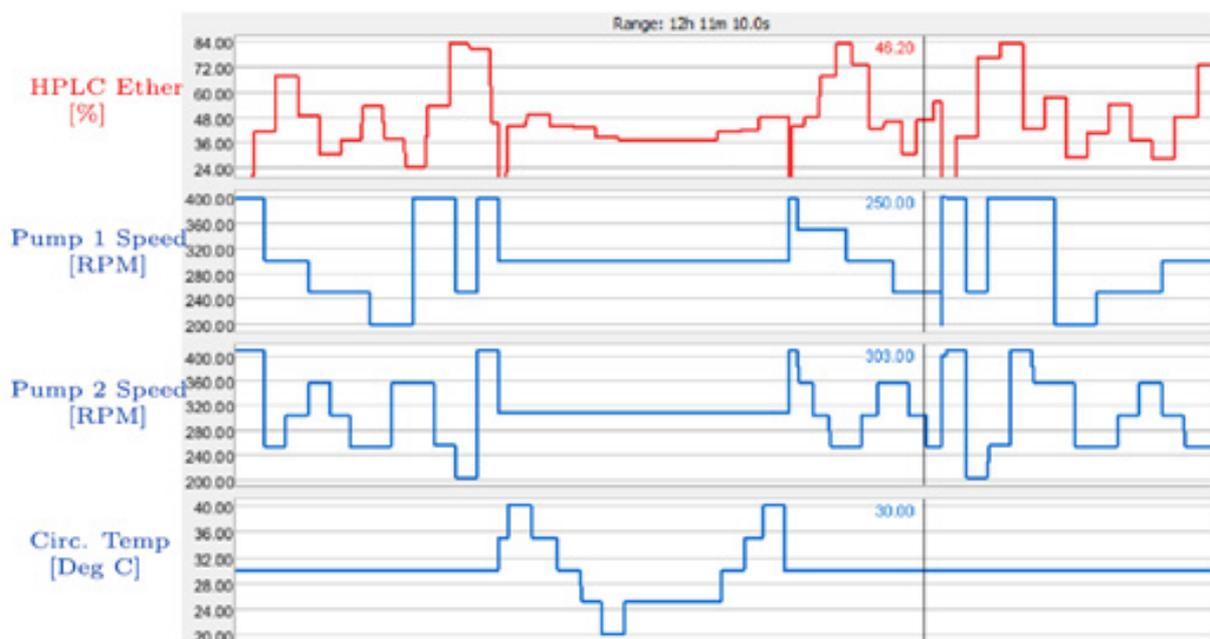


圖5. 泵速、溫度和醚收率的即時變化

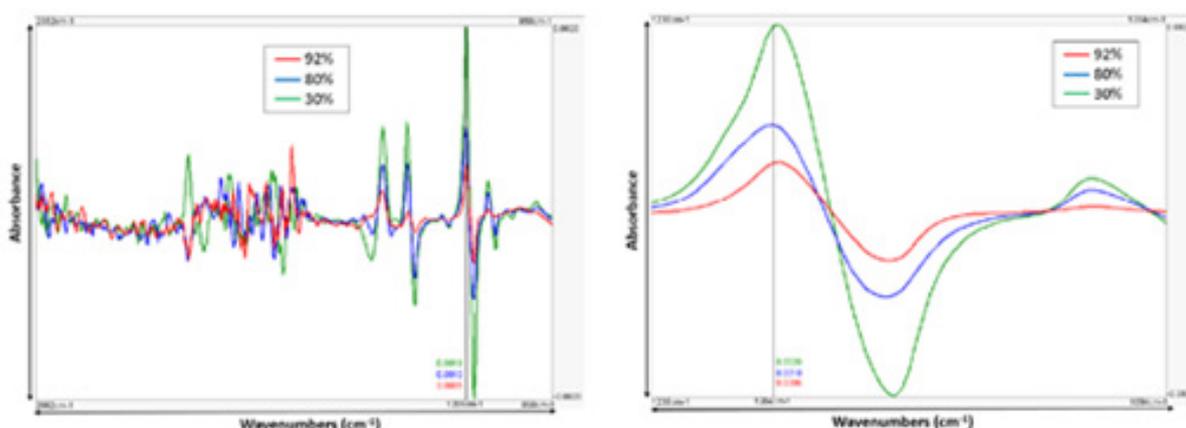


圖6. FT-IR光譜（左）以及在 $1204\text{ cm}^{-1}$ 左右，收率不同的醚吸收峰

對實驗過程中採集的線上FT-IR光譜進行預處理後，得到FT-IR光譜圖和一個醚光譜峰值約 $1204\text{ cm}^{-1}$ (圖6右側圖)。從HPLC資料可知，**FT-IR的醚峰和HPLC百分比產率之間有很強的相關性。**

## 總結

- 針對連續流動微反應器生產醚類化合物的過程，作者提出了一種先進的即時程序控制和監控方案；
- 作者設計的MPC控制模型和PCA監控模型相輔相成，提供了一種穩定的連續生產控制策略；
- 通過即時結果，證明MPC方案可將醚收率調整至所需設定值。此外，所開發的PCA過程監控模型能夠有效地檢測工藝/反應故障。

參考文獻：Control Engineering Practice 77 (2018) 225-234

## Advanced-Flow<sup>®</sup> Reactors : Disrupting the Industry, Changing Lives

康寧反應器在具有天然的安全優勢，質傳與熱傳效率相較傳統反應器有百倍到千倍的提升，在許多製程上也有很好的應用案例，歡迎感興趣的客戶電話或郵件諮詢。



- ✓ 質傳效率 ↑ 100X
- ✓ 熱傳效率 ↑ 1000X
- ✓ 達到反應極限而非設備限制

- ✓ 減少反應器佔地 1/1000
- ✓ 實現未來工廠的可能

- ✓ 減少50%時間於工業化放大製程的開發

- ✓ 在中國與其他區域已經有整合完成年產萬噸之工廠連續生產中(>500天)

- ✓ 各國制定的安全規範引領產業朝向使用更安全有效率的生產技術



## 2 MPC 控制模型開發

MPC 控制方案是控制兩個泵速度和迴圈器溫度SP，以將醚收率控制在所需的設定點。

PCA (Principal Component Analysis, 主成分分析, 一種統計方法) Process Monitor 利用醚的產率預測值和反應器過程資料, 來監控反應過程中的故障。

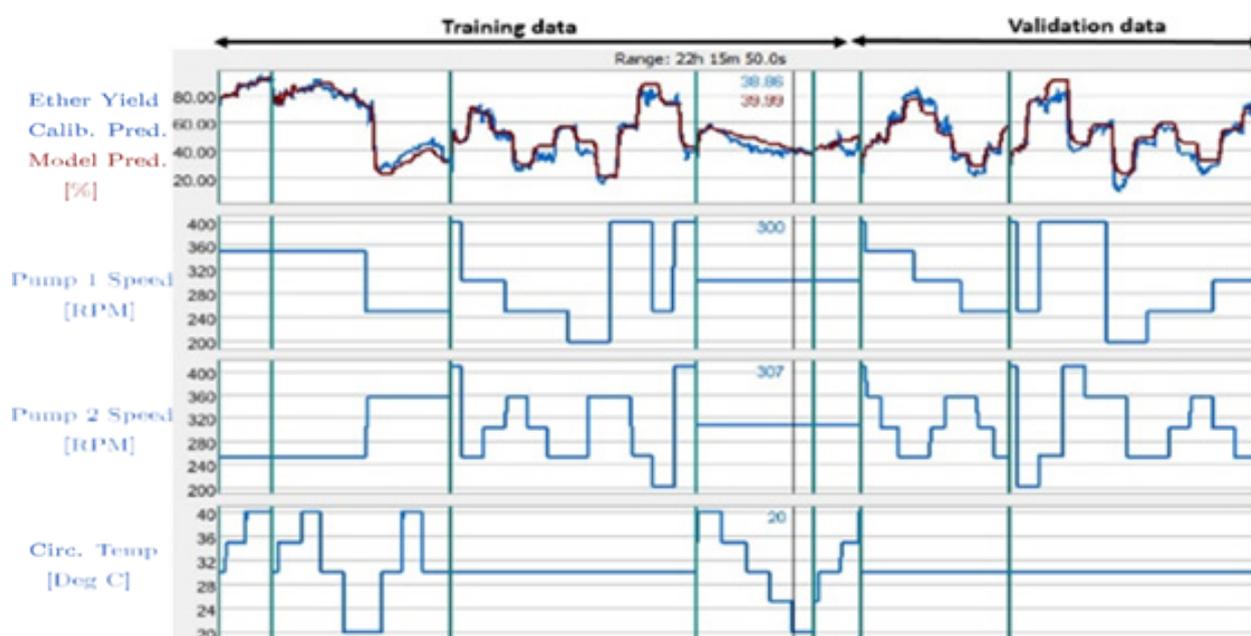


圖7. MPC 控制模型的開環資料

(藍色：校準模型預測乙醚收率，紅色：驗證的控制模型乙醚收率)

## 3 過程監控PCA模型開發

PCA (Principal Component Analysis, 主成分分析統計法) 利用醚的收率預測值和反應器過程資料, 來監控反應過程中的故障。



圖8. PCA 監控的2個參數

**SPE 值** (平方預測誤差奇異值分解) 高於95% 閾值, 表明資料相關性出現故障。而  $T^2$  超過其閾值, 反映了過程偏離其多元平均值。

## 4 方案的有效性和穩定性實驗

為了驗證模型的有效性和穩定性，作者實驗了三種連續化反應：**100%催化劑濃度**的標準化學反應工藝，以及**2種不規則化學反應工藝**（分別具有**75%**和**50%**催化劑濃度），均在三個不同醚收率設定值下，評估MPC和PCA控制性能。

以**100%催化劑濃度標準化學工藝**為例。

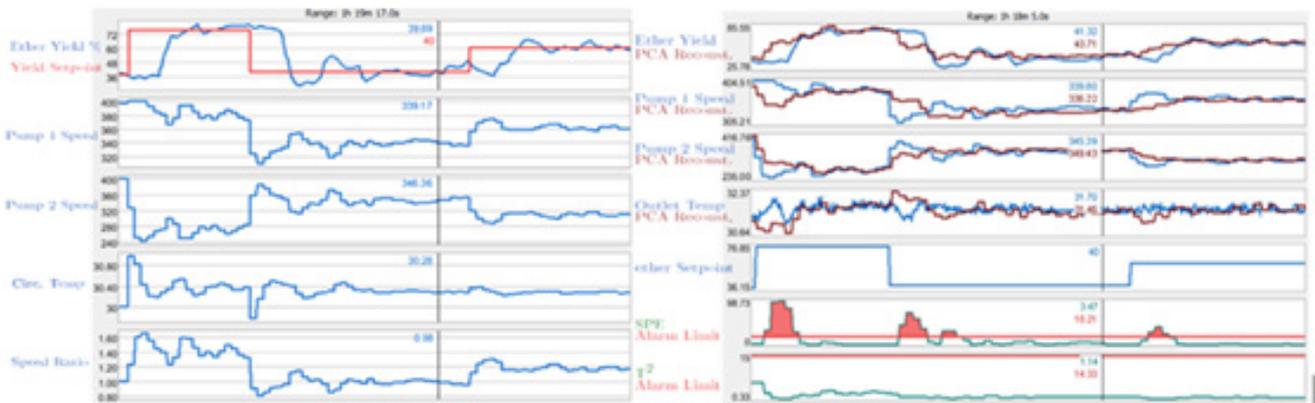


圖9. 100%催化劑濃度（標準化學）下的MPC結果及PCA重建

- 圖9左側圖顯示即時控制結果，三個不同醚收率設定值下，評估控制性能。可以看出，經過一些初始線上調整後，MPC能夠通過操縱泵轉速和換熱器溫度，將醚收率控制到所需設定點。
- 圖9右側圖顯示了該常規化學運行的PCA監視器的結果，包括模型信號重構、SPE和 $T^2$ 值。紅色陰影區域突出顯示標識SPE在乙醚產量設定點更改後的短時間（約5分鐘）內超過閾值。這是由於MPC受控變數設定點更改觸發了顯著的控制動作，從而引入了PCA重建的臨時偏差。

## 研究發現

- 經過一些初始線上調整後，MPC能夠通過操縱泵轉速和換熱器溫度，將乙醚產率控制到所需設定點；
- 100%催化劑濃度時，MPC受控變數設定點更改會觸發顯著的控制動作，系統將引入PCA重建的臨時偏差，SPE也會在短時間（約5分鐘）內超過閾值；
- 75%和50%催化劑濃度反應，儘管催化劑濃度降低與實際生產不匹配，但MPC控制器能夠成功地驅動過程跟蹤產量到設定點；
- 50%濃度測試時，PCA重構與實際生產資料之間存在一致的偏移，導致持續超過SPE閾值，報警（紅色陰影區域）。在實際生產中，這種相關性可用於轉移產品或提醒操作員注意工藝故障。