

原料药合成工艺设计中的安全思考

葛绍勇

乐山阿普莱化学科技有限公司 四川乐山 614000

摘要：原料药（API）作为药品的核心活性成分，其合成工艺直接决定了药品的质量、成本与安全性。随着化学合成技术的不断进步，原料药合成路线日益复杂，涉及高温高压、易燃易爆、剧毒腐蚀等高风险操作，对工艺安全提出了严苛挑战。近年来，国内外制药行业频发的安全事故（如反应釜爆炸、有毒气体泄漏、职业中毒等）暴露了传统工艺设计中安全评估不足、风险控制滞后等问题。因此，在原料药合成工艺设计阶段系统融入安全思考，通过本质安全设计、风险预判与动态管控，已成为保障生产安全、推动制药行业可持续发展的必然要求。

关键词：原料药；合成工艺设计；安全思考

引言

原料药是药品制剂的核心成分，其合成工艺设计直接关系到药品的质量、产量以及生产过程的安全性。在原料药合成过程中，通常会使用各种化学原料、溶剂和催化剂，这些物质往往具有易燃、易爆、有毒、有害等特性。同时，合成反应可能在高温、高压、强酸、强碱等极端条件下进行，进一步增加了安全风险。一旦发生安全事故，不仅会造成人员伤亡和财产损失，还可能对环境造成严重污染。因此，在原料药合成工艺设计中进行全面的安全思考至关重要。

一、原料药合成工艺设计中安全的重要性

1. 保障人员健康与生命安全

原料药合成涉及高危化学品、高温高压反应等高风险操作，工艺设计必须优先考虑操作人员的安全防护。通过合理设计工艺流程、设备选型及工程控制措施（如密闭化、自动化），可最大限度减少人员直接接触危险物质的机会。同时需严格评估反应热力学与动力学特性，避免因工艺失控导致爆炸、泄漏等事故。安全设计需贯穿从实验室小试到工业化放大的全周期，确保各环节风险可控。

2. 确保生产系统稳定运行

工艺安全直接影响生产连续性和设备可靠性。设计阶段需对物料相容性、腐蚀性、副产物积累等潜在风险进行系统性评估，例如通过HAZOP分析识别关键控制点。合理的工艺参数设计（如温度/压力安全裕度）和联锁保护系统能预防设备过载或失效。此外，废物处理

方案的设计需符合环保标准，避免因环保事故导致生产中断。

3. 降低企业合规与法律风险

原料药生产需符合GMP、ICHQ7等国际规范及各国化学品管理法规（如OSHA、REACH）。工艺设计中的安全评估文件（如MSDS、工艺安全报告）是监管审查的核心内容。若因设计缺陷导致事故，企业将面临行政处罚、产品召回甚至刑事责任。前瞻性的安全设计还能减少后期改造成本，避免因合规问题延误产品上市周期。

二、原料药合成工艺设计中的安全隐患分析

1. 反应物与产物的危险性

原料药合成所使用的原料和生成的产物种类繁多，许多物质具有特殊的物理化学性质。例如，一些有机溶剂具有易燃性，其蒸气与空气混合后可能形成爆炸性混合物；某些化学原料具有毒性，接触或吸入后会对人体健康造成严重危害；还有一些物质具有腐蚀性，会对设备和管道造成腐蚀，增加泄漏风险。

2. 反应条件的复杂性

合成反应通常需要在特定的温度、压力、酸碱度等条件下进行。高温反应可能引发物质的热分解或燃烧；高压反应增加了设备破裂和爆炸的风险；而酸碱度控制不当可能导致反应失控或产生有害副产物。此外，反应过程中的搅拌速度、物料添加顺序等因素也可能影响反应的安全性和稳定性。

3. 设备与管道的可靠性

原料药合成设备需要承受各种化学物质的侵蚀和复杂的反应条件。如果设备选型不当、材质不符合要求或

维护保养不到位，可能会出现泄漏、腐蚀、变形等问题，进而引发安全事故。管道作为物料输送的通道，其密封性和畅通性也至关重要，一旦发生泄漏，可能导致有毒有害物质扩散，造成严重后果。

4. 操作流程的规范性

操作人员的不规范操作是引发安全事故的重要原因之一。例如，违反操作规程进行物料添加、温度控制不当、未及时处理异常情况等，都可能导致反应失控，引发火灾、爆炸或中毒事故。此外，操作人员对安全知识的缺乏和应急处理能力的不足，也会在事故发生时无法采取有效的应对措施，导致事故扩大。

三、原料药合成工艺设计中的安全思考要点

1. 深入分析反应物与产物的性质

在原料药合成工艺设计中，对反应物与产物的性质进行全面而深入的分析是确保整个工艺安全可靠运行的首要前提。这一分析工作需要从多个维度展开，包括物理性质、化学性质以及安全特性等多个方面。物理性质的分析主要关注熔点、沸点、闪点、密度、粘度等关键参数。例如，在合成抗疟疾药物青蒿琥酯时，青蒿素的低熔点（156–158℃）和高热敏感性要求反应器必须配备精确温控系统，避免局部过热导致分解；而产物青蒿琥酯的较高粘度（约1200cP）则需设计螺旋式搅拌器以改善传质效率。化学性质的分析则更为复杂，需要深入研究物质的稳定性、反应活性等特性。以抗生素克拉维酸的合成为例，其中间体β-内酰胺环在pH<5时会快速水解，必须将反应体系的pH严格控制在6.5–7.5范围内；同时其原料6-APA的强还原性要求反应设备彻底杜绝重金属离子残留，以防引发氧化副反应。安全特性的评估同样不可忽视，如抗癌药顺铂合成中使用的氯亚铂酸钾兼具剧毒（LD50=25mg/kg）和强腐蚀性，需采用哈氏合金C-276材质的微通道反应器，并集成双重废气碱洗系统。通过建立完整的物质安全数据库，并运用现代计算化学方法预测物质特性（如用COSMO-RS模型模拟溶剂体系对中间体稳定性的影响），可以更全面地掌握物质行为。在工艺放大过程中，需特别注意非线性效应，例如镇痛药布洛芬的硝化反应在500L规模时因传热延迟导致副产物激增，最终通过引入脉冲式冷却系统解决。

2. 合理控制反应条件

反应条件的精确控制是确保原料药合成工艺安全高效运行的核心环节。温度作为最重要的反应参数之一，其控制水平直接影响反应的选择性和安全性。对于放热

反应，必须建立完善的热量移除系统，这包括设计合理的冷却夹套、选择高效的换热介质以及设置多级冷却方案。反应器的温度分布均匀性也需要特别关注，通过优化搅拌形式和转速可以显著改善传热效率。温度控制系统的设计应当具备足够的冗余度，主冷却系统失效时备用系统能够立即投入运行。需要建立多层次的温度监测网络，关键点的温度数据应当实时传输至中央控制系统。压力控制同样至关重要，特别是对于涉及气体参与或产生的高压反应。反应器的压力设计必须留有足够的安全余量，安全泄放装置的设置要确保在最恶劣工况下也能有效保护设备。压力传感器的布置需要考虑反应器内可能存在的压力梯度，避免监测盲区的存在。对于涉及氢化等特殊反应，还需要特别注意氢脆等材料问题。酸碱度的控制对许多反应的选择性和收率具有决定性影响。现代工艺通常采用在线pH监测系统，结合自动加料装置实现精确控制。缓冲体系的选择也需要慎重考虑，既要保证pH的稳定性，又要避免引入新的杂质。反应物料的混合过程往往容易被忽视，但实际上加料顺序和速度的优化可以显著提高工艺安全性。对于可能产生剧烈反应的物料组合，应当采用渐进式加料或滴加的方式，并设置紧急终止系统。搅拌条件的优化也不容忽视，适当的搅拌强度可以确保反应均匀进行，但过高的转速可能导致局部过热或产生静电危险。通过建立反应过程的数学模型，结合在线分析技术，可以实现反应条件的动态优化控制。

3. 科学选型与布局设备

设备选型与布局的科学性是原料药合成工艺安全实施的重要物质基础。设备材质的选择需要综合考虑反应物料的腐蚀性、温度压力条件以及产品纯度要求等多重因素。对于强酸强碱环境，传统的不锈钢可能无法满足要求，需要选用更高级别的合金材料或特殊涂层。反应器的设计必须兼顾传质传热效率和操作便利性，现代多功能反应器通常配备多种接口和模块化设计，便于工艺调整和清洁维护。密封系统的可靠性尤为关键，特别是对于处理有毒有害物质的设备，应当采用双重密封甚至磁力驱动等先进技术。搅拌系统的设计需要根据物料流变特性进行专门优化，避免产生死角或局部过热。对于高粘度体系，可能需要采用特殊形式的搅拌桨；而对于易产生静电的物料，则要考虑防静电设计。管道系统的设计同样需要精心规划，管径的选择要兼顾流量要求和压力损失，弯头的布置要尽量减少流动阻力。对于低

温或高温物料输送，还需要考虑热补偿措施，防止管道因热应力而变形或泄漏。阀门和泵的选型也需要特别关注，既要保证密封性能，又要考虑操作的便捷性和维护的便利性。设备布局需要遵循工艺流程的合理性，同时满足安全规范的要求。危险区域应当明确划分，并设置相应的警示标识和隔离措施。设备的间距要保证操作和维护的空间需求，同时要预留足够的紧急疏散通道。公用工程的布局也需要统筹考虑，电力、蒸汽、冷却水等系统的配置要确保可靠性和灵活性。通风系统的设计要符合防爆要求，并根据物料特性确定换气次数和气流组织方式。排水系统需要设置分级收集装置，实现不同性质废水的分类处理。现代工厂还应当考虑数字化和智能化的需求，为设备预留足够的数据采集接口和控制节点。通过三维建模和虚拟现实技术，可以在设计阶段就发现潜在的布局问题，优化人机交互界面。

4. 规范操作流程与加强人员培训

规范化的操作流程和系统化的人员培训体系是确保原料药合成工艺安全运行的关键软件支撑。操作规程的制定需要基于深入的工艺理解和小试中试的实践经验，内容应当涵盖从物料准备到产品放行的全过程。每个操作步骤都需要明确具体的技术参数、操作要点和安全注意事项，特别是对于关键工艺参数的控制必须规定严格的允许范围。操作规程的版本管理也十分重要，任何工艺变更都应当及时更新相关文件，并做好变更记录和影

响评估。标准操作程序（SOP）的编写要注重实用性和可操作性，避免过于理论化或模糊不清的表述。对于复杂的操作过程，可以辅以流程图、示意图等直观的表达方式（见下图）。批生产记录的格式设计要便于操作人员如实填写，同时要包含足够的过程信息以供追溯分析。电子化记录系统的应用可以提高数据完整性和可追溯性，但需要特别注意系统验证和权限管理。人员培训体系的建立应当具有系统性和持续性，新员工必须完成基础培训并通过考核才能上岗操作。培训内容不仅要包括具体的操作技能，还应当涵盖相关的理论知识、GMP要求和安全规范。针对不同岗位的人员要制定差异化的培训计划，操作人员侧重于实际操作技能，而管理人员则需要更深入理解工艺原理和质量管理要求。培训形式可以多样化，除了传统的课堂讲授外，还应当包括实操演练、案例分析、模拟操作等多种方式。定期复训和技能评估机制可以确保人员的知识和技能得到及时更新和巩固。建立完善的师徒制度也有助于经验的有效传承，特别是对于一些特殊的操作技巧和应急处理方法。人员行为规范管理同样重要，要通过制度建设培养良好的操作习惯和安全意识。工作交接制度要确保关键信息的完整传递，避免因交接不清导致操作失误。异常情况的报告和处理流程必须明确，鼓励员工主动报告潜在的安全隐患。通过建立绩效考核与安全行为挂钩的激励机制，可以促进安全文化的形成。

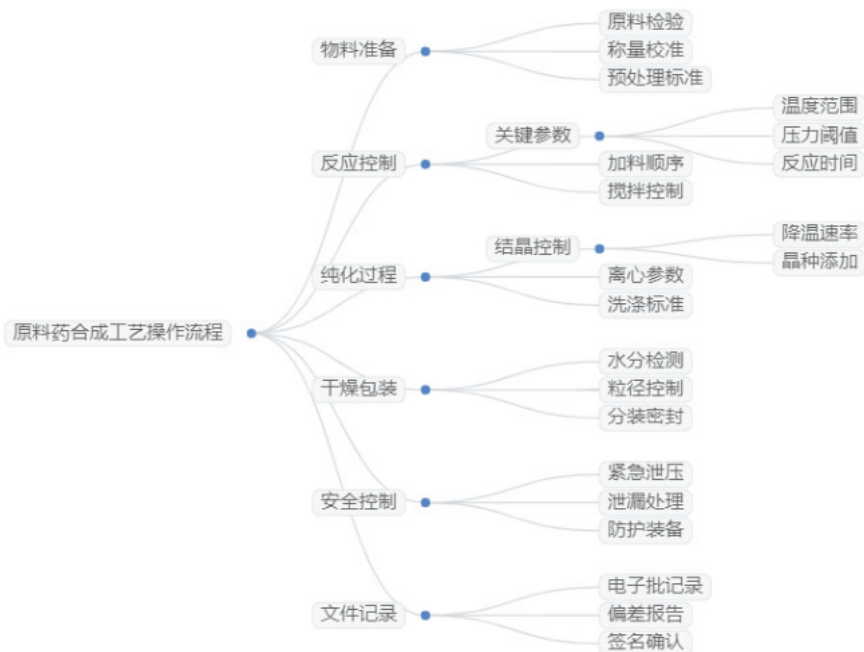


图1 原料药合成工艺复杂操作过程的流程图

结束语

原料药合成工艺设计中的安全思考是一个系统工程, 需要从多个方面进行全面考量。通过深入分析反应物与产物的性质、合理控制反应条件、科学选型与布局设备、规范操作流程与加强人员培训等措施, 可以有效降低原料药合成过程中的安全风险, 保障生产过程的安全稳定进行。在原料药生产行业不断发展的今天, 我们必须高度重视安全问题, 将安全理念贯穿于工艺设计的每一个环节, 以实现原料药生产的可持续发展, 为人类健康事业做出更大的贡献。

参考文献

[1] 毛庭璧, 赵志福, 龚道坤. 化学原料药合成车间工艺设计探讨[J]. 化工与医药工程, 2024, 45(03): 28-34.

[2] 王倩, 赵立峰, 何锦燕. 关于原料药合成工艺中技术转移关键因素的探讨[J]. 当代化工研究, 2023, (03): 149-151.

[3] 赵磊磊. 原料药合成工艺设计中的安全思考[J]. 山东化工, 2022, 51(21): 190-192.

[4] 姚智. 原料药合成工艺设计中的安全分析[J]. 化工管理, 2021, (35): 167-168.

[5] 田蕊. 探索原料药合成工艺设计的安全性能[J]. 化工管理, 2020, (18): 201-202.

[6] 李森. 原料药合成工艺设计方面的安全分析探讨[J]. 化工与医药工程, 2018, 39(03): 30-35.

[7] 徐健. 原料药合成车间工艺设计讨论[J]. 医药工程设计, 2012, 33(02): 8-11.