

工艺安全评估

促进药物开发生产的安全高效推进










PharmaBlock

据危化监管司公布数据知，2019 年全年全国共发生化工事故 164 起，共死亡 274 人；其中涉及危险化学品的事故共 77 起，导致死亡 194 人，分别占化工事故的 47.0%和 70.8%，同时 13 起较大及以上事故均为危险化学品事故，而包括制药行业在内的精细化工又不可避免的会使用到危险化学品。从行业分布来看，包括医药在内的精细化工发生的事故总数及死亡人数均位居第二，是化工事故防范的重点行业，其安全形势依然非常严峻。

精细化工生产中发生热失控是事故发生的重要原因之一，物料或反应体系一旦发生热失控，必然会导致温度升高、压力增加，最终导致反应失控甚至是热爆炸。而为了防止热失控的发生就必须探究其引发事故的原因，则需要了解反应的放热速率、放热量、绝热温升，物料的分解温度等参数，而这些参数的获取必须通过量热技术。

例如，当反应器尺寸增大（如生产规模放大），冷却能力的增加远不及热生成速率的增加。从下图中可知从实验室规模按比例扩大到生产规模时，反应器的比表面积（表面积/体积）缩小了 2 个数量级；在实验室规模下，冷却能力可高达 1000W/kg，而中试规模时大约只有 20-50W/kg。因此在实验室规模下没有发现放热效应，并不意味着在更大规模下反应是安全的。这就意味着经验评估、理论推算往往是不可靠的，使用量热技术进行精确的测试是必不可少的。

当反应器内物料温度高于环境60℃时，不同体积反应器的冷却速率

| 对象 | 体积 | 表面积/体积 (m ⁻¹) | 冷却 1℃ 所需时间 | 冷却速率 (°C/min) | 热损失* (W/kg) |
|---|---------------------|------------------------------|---------------|------------------|----------------|
| 试管  | 10ml | ~224.5 | 11s | 5.5 | 385 |
| 烧杯  | 100ml | ~104.4 | 20s | 3 | 210 |
| 烧瓶  | 1000ml | ~48.4 | 2 min | 0.5 | 35 |
| 反应器  | 2.5 m ³ | ~3.55 | 21 min | 0.047 | 3.29 |
| 反应器  | 5 m ³ | ~2.83 | 43 min | 0.023 | 1.61 |
| 反应器  | 12.7 m ³ | ~2.07 | 59 min | 0.0169 | 1.18 |
| 反应器  | 25 m ³ | ~1.65 | 233 min | 0.0043 | 0.3 |

(* 用装有80%体积的水来测量)

数据来源: HarsNet

据日本对间歇式化工过程中的事故统计分析结果表示，不同工序事故的占比顺序依次为反应工程中的事故 (22.9%) > 贮存、保管事故 (12.5%) > 输送 (10.1%) > 蒸馏 (6.7%) > 混合 (5.8%)，其中涉及到物质稳定性 (贮存、保管、输送、蒸馏、混合) 的事故总占比为 35.1%，因此对物质进行精确的量热技术分析，最终进行工艺操作的安全设计就显得至关重要。

本篇白皮书将通过具体的案例来描述药石工艺安全团队如何利用量热技术来进行物质的热稳定性研究和工艺设计。

一、药石科技利用量热技术进行热稳定性研究和工艺设计

量热技术是指在程序控温和一定气氛下，测量试样的某种性质与温度或者时间关系的一类技术；而量热设备就是实现这类技术的仪器。目前药石所具备的针对物质的量热设备及软件主要有：

| | |
|---|---|
|  | <p>差示扫描量热仪（可测量样品在指定气氛下，升降温或恒温过程中吸收或放出的热量）。</p> <p>主要用途及获得参数：</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ 起始分解温度 ➢ 熔点 ➢ 兼容性研究 ➢ 分解放热量 ➢ 玻璃化转变 ➢ 物质分解动力学研究 |
|  | <p>热重分析法（在程序控温和一定气氛下，测量试样的质量与温度或时间关系）。</p> <p>主要用途及获得参数：</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ 失重比例 ➢ 分解残留量 ➢ 失重温度 ➢ 分解组分含量 |
|  | <p>快速筛选量热仪（测量样品在线性升温，等温，梯度升温模式下温度和压力变化）。</p> <p>主要用途及获得参数：</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ 最大温升/最大压升速率 ➢ 起始分解温度 ➢ 物料分解产气量 ➢ 压力对温度变化数据 |
|  | <p>自加速绝热量热仪（在绝热和程序控温条件下，测量试样温度和压力的变化）。</p> <p>主要用途及获得参数：</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ 起始分解温度 ➢ 诱导期 (T_{D24}、TMR_{ad}) ➢ 最大温升/最大压升 ➢ 绝热温升 ➢ 物质分解动力学研究 |
| <ul style="list-style-type: none"> ➢ Kinetics NEO 软件：在进行了无模型或模型动力学分析之后，可在此基础上按照一定的温度程序对反应过程进行模拟与预测。 ➢ CHETAH 软件：主要用于预测纯化学品和混合物的能量释放危险以及化学反应热；此外 CHETAH 还可以用来预测化学品的可燃性，预测燃烧焓和燃烧产物。 ➢ Dynochem 软件：热分析板块：可以根据 RC1、DSC、ARC 数据进行预测和优化工艺，最终进行安全地放大。 | |

二、案例分享：物质的热稳定性研究测试

2.1 利用 DSC 进行动态测试与分析

PB06483-01 的 DSC 实验采用 30uL 的一次性不锈钢镀金坩埚（耐压 15Mpa），选用四种不同升温速率进行测试，具体的实验条件、测试曲线及放热特性参数见表 1 和图 1。

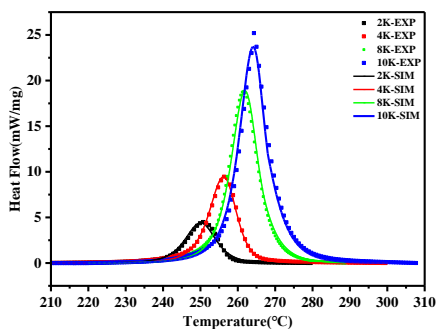
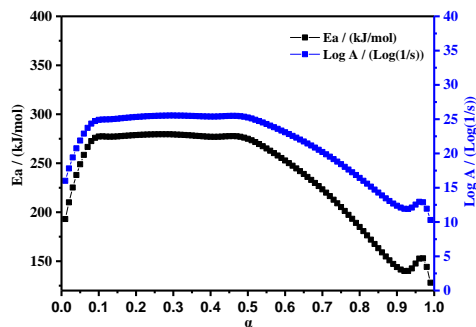


图 1 PB06483-01 的动态测试曲线和拟合曲线

图 2 Friedman 获得的 Ea、logA 与 α 的关系

| β / (K/min) | m/(mg) | T_{α} (°C) | T_{peak} / (°C) | ΔH_i /(J/g) | 测试范围/ (°C) |
|-------------------|--------|-------------------|-------------------|---------------------|------------|
| 2 | 1.86 | 242.39 | 251.38 | 1411.09 | |
| 4 | 1.87 | 248.66 | 257.58 | 1455.36 | |
| 8 | 1.82 | 254.56 | 263.37 | 1516.45 | 100-350 |
| 10 | 1.83 | 257.62 | 266.66 | 1540.46 | |

表 1 PB06483-01 的动态 DSC 测试条件及结果

2.2 基于动态 DSC 测试的热分解动力学

以上述四种升温速率的 DSC 数据, 根据式 $\ln\left(\frac{d\alpha}{dt}\right)_{\alpha,i} = \ln[f(\alpha) \cdot A_{\alpha}] - \frac{E_a}{RT_{\alpha,i}}$ 采用等转化率法初步计算 PB06483-01 的热分解动力学参数; 获得的 E_a 、 $\ln[f(\alpha) \cdot A_{\alpha}]$ 与 α 关系见图 2。

由图 2 可知, α 在 0.1-0.5 范围内, 活化能 E_a 在 274kJ/mol-277kJ/mol 之间变化, 对应的 $\ln[f(\alpha) \cdot A_{\alpha}]$ 在 24-25 之间, 两者基本上维持恒定不变; 而 α 在 0.5-0.9 范围内, 活化能 E_a 在 277kJ/mol-144kJ/mol 之间变化, 对应的 $\ln[f(\alpha) \cdot A_{\alpha}]$ 在 25-12 之间。

综上所述 PB06483-01 的分解反应机理并非遵循单一的机理函数, 至少存在两步以上的连续分解过程。

基于上述分析结果判断, PB06483-01 的热分解具有自催化特征, 因此采用自催化的模型进行计算拟合来求取样品本征的分解特性, 从而预测样品在不同规模、不同环境条件下的行为特征。

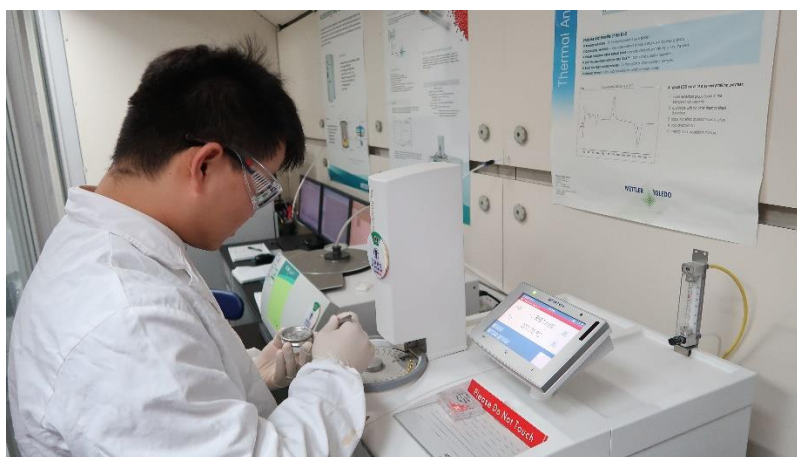
采用 $A \rightarrow B \rightarrow C$ 的两步自催化模型拟合的放热速率曲线与实验对比曲线见图 1。由图 1 可知该两步自催化模型适用于 PB06483-01 的分解反应机理, 不同升温速率下的 DSC 曲线拟合值与实验值的一致性较好, $R^2=0.9969$ 。具体获得的动力学参数见表 2。

| 动力学参数 | 单位 | 参数值 |
|--|----------|---------|
| $A \rightarrow B: \frac{d\alpha}{dt} = A * \alpha^n * (1 + P(1 - \alpha)) * \exp\left(\frac{-Ea}{RT}\right)$ | | |
| Ea | kJ/mol | 251.600 |
| Log(A) | Log(1/s) | 21.919 |
| n | - | 0.674 |
| P | - | 1.499 |
| $B \rightarrow C: \frac{d\alpha}{dt} = A * \alpha^n * (1 + P(1 - \alpha)^m) * \exp\left(\frac{-Ea}{RT}\right)$ | | |
| Ea | kJ/mol | 105.098 |
| Log(A) | Log(1/s) | 7.954 |
| n | - | 1.270 |
| m | - | 0.396 |
| P | - | 0.870 |

表 2 动力学参数表

2.3 基于动态 DSC 结果进行本质安全设计

在获得样品分解所遵循的动力学方程后，我们就可以知道该样品在任何温度模式下（恒温、绝热、动态升温、恒温储存），在任何量级下的分解情况；我们就可以针对任何将要进行的工艺操作来为其制定实际的安全操作温度（短期储存温度、烘料温度、浓缩温度、运输温度等），甚至是在类似火灾情况下的分解速度，为实际生产制定本质安全策略。



2.4 利用 RSC 测试分析

PB06483-01 的 RSC 实验采用 8ml 的钛合金小球，以 2K/min 的升温速率进行线性扫描。具体的实验条件、测试曲线及放热特性参数见图 3 和图 4。

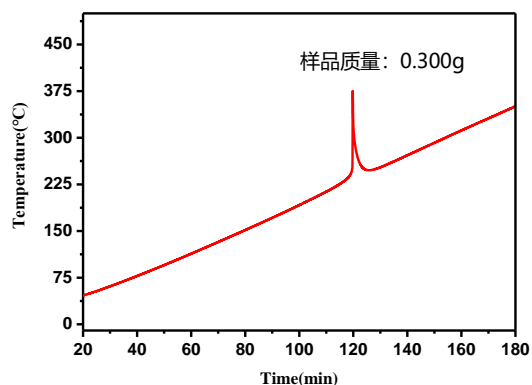


图3 PB06483-01 的温度-时间曲线

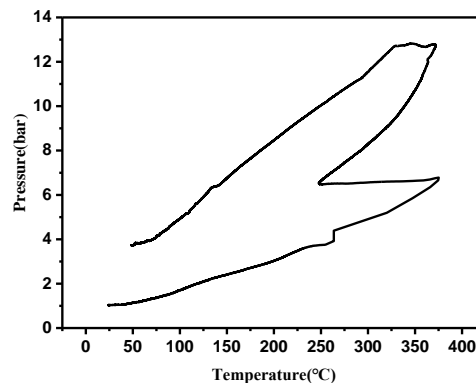


图4 PB06483-01 的压力-温度曲线

由图3和图4可知,在RSC的测试条件下PB06483-01在204.58°C便开始分解放热;同时当测试结束降温至50°C时残余压力为3.732bar,依据 $\frac{P_0 V_0}{T_0} = \frac{PV}{T}$,计算求得PB06483-01的产气量为68.88ml/g。

2.5 利用ARC进行物质储存及运输条件的本质安全化设计

举例某物质的ARC测试采用8ml的钛合金小球,以H-W-S模式从70-235°C进行测试。具体的实验条件、测试曲线及放热特性参数见表3和图5、6。

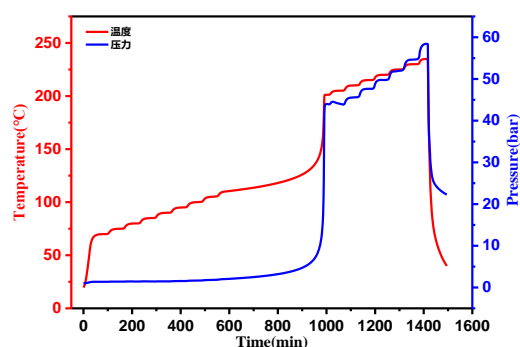


图5 ARC 测试的温度和压力与时间的关系曲线

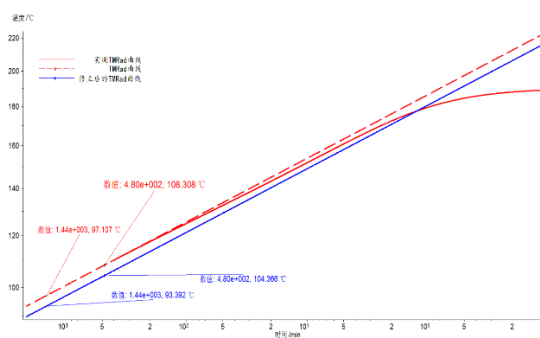


图6 测试物质的TMR曲线

| ϕ | $T_0/(^{\circ}\text{C})$ | dT/dt^*_{max} ($^{\circ}\text{C}/\text{min}$) | $T_{mr}/(^{\circ}\text{C})$ | dP/dt_{max} (bar/min) | $P_{max}/(\text{bar})$ | $\Delta T_{ad}/(^{\circ}\text{C})$ | $T_{D24}^*/(^{\circ}\text{C})$ | $\Delta H_r/(J/g)$ |
|--------|--------------------------|--|-----------------------------|--|------------------------|------------------------------------|--------------------------------|--------------------|
| 1.461 | 110.8 | 16.7 | 189.0 | 14.3 | 44.0 | 132.1 | 93.4 | 276.0 |

表3 测试物质的ARC测试条件及结果 (*表示经过 ϕ 修正)

由图6可以计算求得该物质在任何温度下到达最大温升速率所需的时长,从而设计不同的储存工艺;针对于大量储存的自反应性物质,还可以借助ARC数据来进行SADT的推算,依据SADT数值的大小进行不同的运输条件设置。



三、行业展望

过程安全评估应该是预防和控制化工过程特有的突发事件的系列安全技术及管理手段的总和，它涉及设计、建造、生产、储运、废弃等化工过程全生命周期的各个环节；而不应该仅仅只局限于反应过程或者个别的几个操作单元。

目前绝大部分企业的工艺安全评估主要关注的是热风险，但是在实际生产过程中发生安全事故的类型却是多种多样的（包括火灾、爆炸、泄漏、中毒、腐蚀等），因此安全评估的范围不应该仅仅只集中在反应热风险评估，而应该对防火（闪点、燃点、自燃点、静电措施、氧含量控制等）、防爆（爆炸极限、最小点火能、摩擦撞击敏感度等）、压力泄放等综合评估。

药石工艺安全团队一直致力于将量热技术应用到过程安全管理中，强调利用热风险评估手段、风险评估数据作为过程安全体系的技术基础；同时从安全角度支撑工艺优化、放大，最终实现全生命周期的过程安全管理。

参考文献

- [1] Stoessel, D. I. F. (2008). *Thermal Safety of Chemical Processes: Risk Assessment and Process Design*. *Thermal Safety of Chemical Processes: Risk Assessment and Process Design*.
- [2] Waldram, S. P. , & Etchells, J. . (2000). *HarsNet: a European "Thematic Network" on hazard assessment of highly reactive systems*.
- [3] Lunghi, A., Miquel A. Alós, Gigante, L., Feixas, J., & Cardillo, P. (2002). Identification of the decomposition products in an industrial nitration process under thermal runaway conditions. *Organic Process Research & Development*, 6(6), 926-932. Stoessel F, Ubrich O. Safety assessment and optimization of semi-batch reactions by calorimetry[J]. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 2001, 64(1): 61-74.
- [4] Stoessel, F. (1997). Applications of reaction calorimetry in chemical engineering. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 49(3), 1677-1688.
- [5] Guo, Z., Chen, L., Rao, G., & Chen, W. (2017). Kinetic-parameters-free determination of thermally safe operation conditions for isoperibolic homogeneous semibatch reactions: a practical procedure. *Chemical Engineering Journal*, S1385894717308914.
- [6] Gao, H., Chen, L., Chen, W., & Bao, S. (2013). Thermal stability evaluation of β -artemether by DSC and arc. *Thermochimica Acta*, 569, 134-138.
- [7] Grever, T. (1993). The calculation of adiabatic thermal explosion from isothermal DSC measurements., 225(2), 165-176.

关于作者



张天喜

药石科技工艺安全部 负责人

工艺安全工程师

6年+危险化学品安全测试和精细化工过程风险评估方面经验

300+过程风险评估和优化项目经验



冯畅

药石科技 安全评估经理

工艺安全工程师

9年+有机合成优化和过程热风险评估测试经验

关于药石科技工艺安全实验室

CNAS 认证 (L13658)



中国认可
国际互认
检测
TESTING
CNAS L13658

联系我们

南京药石科技股份有限公司

电话: +86-400 025 5188

邮箱: sales@pharmablock.com

美国药石公司

电话 : 1-877 878 5226 / 1-267 649 7271

邮箱: salesusa@pharmablock.com

官网: www.pharmablock.com

