

基于风险分级管控的原料药生产过程安全评估研究

冯 宇

山东齐都药业有限公司 山东淄博 255400

摘 要: 原料药生产过程中存在高温高压、剧烈反应及有毒有害物质使用等多重风险特征,亟需建立科学的安全评估机制以保障生产本质安全。本文基于风险分级管控理念,分析原料药生产的主要风险特征与行业管理现状,在理论支撑基础上构建多维度的风险评估指标体系,并引入模糊综合评价方法进行量化分析。结合风险等级判定模型,设计不同等级的响应控制策略,构建动态监控机制。最后以某原料药企业为案例,开展实际评估,验证模型的适用性与有效性,为相关企业风险预控和安全管理体系优化提供理论与方法支持。

关键词: 原料药生产;安全评估;风险识别;风险分级

原料药作为制药工业的重要组成部分,其生产过程往往涉及复杂反应条件和高危化学品使用,具有较高的事故潜在性。传统的安全管理手段多依赖经验判断,缺乏系统化、动态化的风险识别与控制机制,难以满足现代精细化管理要求。推动风险分级管控方法在原料药生产中的应用,既是落实企业主体责任、提升本质安全水平的重要抓手,也是推动安全管理科学化、标准化的现实路径,具有重要的理论意义与实践价值。

1. 原料药生产过程的风险特征与管理现状

原料药生产过程普遍涉及高温、高压、易燃易爆、有毒有害等工艺条件,风险源分布密集且相互交织,具有突发性强、波及面广、后果严重的典型特征^[1]。在具体操作中,反应过程的不稳定性、中间体的化学活性及设备密闭性能的不确定性,均可能引发燃爆、中毒或泄漏等安全事故。尽管多数企业已建立基本的安全管理制度,但在风险识别、过程控制和隐患预警等关键环节仍存在短板,管理手段多以事后干预为主,缺乏系统性评估与动态分级响应机制,导致部分风险长期处于“未识别、未控制”的状态,难以实现对高危工艺的精准管控与全流程防护。

2. 风险分级管控理论基础与制度框架

风险分级管控以风险识别和等级划分为基础,通过差异化管理提升资源配置效率与控制精准度,适用于原料药生产中反应剧烈、物料危险性强等典型场景。近年来,国内在推动“双重预防机制”建设中,强化了企业对重大风险的前端识别与动态管控能力,推动从传统经验式管理向科学化评

估转型。多地结合行业特点制定了风险分级实施细则,明确各等级风险在操作许可、应急响应、检查频次等方面的差异化要求,促进了管理标准化落地。对原料药企业而言,风险分级不仅提升了对高危环节的控制效能,也为安全管理制度与现场执行提供了更加可操作的技术支撑。

3. 原料药安全风险评估指标体系构建

3.1 风险识别方法的选择与应用背景

原料药生产工艺复杂、风险源多样,单一方法难以全面覆盖。为提高识别的完整性与精度,实际应用中常采用多方法融合。安全检查表适用于常规隐患的快速筛查,HAZOP有助于识别工艺偏差引发的潜在后果,LEC法则可量化风险等级,形成清晰排序。在高风险工艺中结合事故树分析(FTA),还能识别系统性故障触发路径^[2]。多方法协同可扩大风险识别范围,增强评估模型的数据支撑与分级判别力,为后续响应策略提供基础。

3.2 多维风险评估指标体系设计

指标体系是评估模型的核心,其科学性直接影响风险等级判定的准确性与可操作性。原料药生产中剧烈反应、有毒物料和连续作业并存,指标设计需突出工艺的动态性与管理响应差异。在维度构建上,围绕“危险性—失控性—暴露性—可控性”四类逻辑,涵盖工艺条件(如反应热、压力波动)、设备状态(如密闭性、耐腐蚀性)、作业行为(如违规率、培训覆盖)与管理机制(如应急能力、巡检频率)。为确保权重分配合理性,采用AHP或德尔非法赋权,并结合事故数据进行修正优化,以提升模型的稳健性与适用性。下表1

为原料药生产多维风险评估指标的结构示意。

表 1 原料药生产多维风险评估指标体系与权重分布

一级维度	二级指标 (示例)	指标说明	权重 (W)
危险性	反应放热速率、物料闪点、有害等级	衡量工艺本身固有危险特性	0.35
失控性	温压波动幅度、自动联锁功能、参数漂移	描述工艺运行中失稳可能性与系统容忍度	0.25
暴露性	操作岗位暴露频次、人员暴露时长	表征人员或环境对风险源的接触程度	0.20
可控性	培训覆盖率、巡检频次、应急处置能力	衡量风险应对能力与组织保障水平	0.20

3.3 模糊综合评价法的构建与集成

原料药生产中的风险评估具有高度的不确定性与主观性，传统定量模型在处理模糊信息与专家判断时存在局限。模糊综合评价法通过引入模糊数学原理，将专家经验、监测数据与指标权重统一纳入隶属度矩阵，实现对复杂多维信息的有效集成。模型构建需从风险等级划分标准出发，建立分级对应的评价集与隶属函数，采用线性加权或模糊算子对单因素评价结果进行合成^[3]。为确保模型的可靠性，应在实证基础上对各类模糊关系矩阵进行敏感性分析与拟合优化，并与定性评估结果进行交叉验证。通过该方法，可将主观判断结构化、量化，从而增强评估体系在动态环境下的判别能力，为风险等级判定与后续差异化控制策略提供科学支持。

4. 风险等级判定模型设计与控制策略匹配

4.1 风险等级判定模型构建原则

原料药生产工艺变量复杂、波动性强，单一指标难以反映系统性风险，判定模型需基于多因素融合与分层加权构建。模型以模糊综合评判结果为输入，通过映射隶属度矩阵与风险等级集合实现分级划分。权重结构采用 AHP 方法确定一级维度，再结合专家经验与事故数据对二级指标修正优化。为增强模型判别力，设置动态边界机制，避免等级划分模糊化。在连续化或放大生产场景中，该模型可实时识别工段或物料阶段的风险水平，提升响应的准确性与前瞻性。典型风险划分区间见表 2。

表 2 风险等级判定标准及模糊评估值区间

风险等级	模糊综合评估值 (R) 区间	响应特征	建议控制要求
重大风险	$R \geq 0.75$	高耦合、高频波动、不可容忍	联锁隔离、审批许可、应急值守机制
较大风险	$0.50 \leq R < 0.75$	中高耦合、风险可控	加密巡检、工艺参数窗口限制
一般风险	$0.25 \leq R < 0.50$	稳态运行、局部异常风险	常规 SOP 执行、周期审查
低等级风险	$R < 0.25$	风险较低、干预依赖较小	日常检查、常态化操作标准管理

4.2 不同等级风险的管控策略体系

风险等级划分旨在实现资源与响应强度的最优匹配，各等级应对差异化控制策略。重大风险属系统性不可容忍类型，需实行工艺隔离、联锁控制与应急联动，设定安全审查与动态复评机制；较大风险纳入过程主控视野，依托动态巡检、参数限控与作业授权手段实现过程管理；一般风险以标准操作规程为主，结合操作审计与巡查保障常态化运行^[4]。控制策略边界应制度化、责任清晰，并通过信息系统自动匹配权限与作业许可，形成管控闭环。通过分级响应与策略联动，可有效支撑资源约束条件下的安全管理效能。

4.3 风险监控与动态调整机制设计

原料药工艺参数波动性强，若风险等级更新滞后，易导致控制失效。应构建可感知、可判断、可干预的动态机制，依托参数实时采集与工艺节点建模，采集温度、压力、反应速率等多源数据，并借助神经网络或贝叶斯算法建立预测模型。当结果偏离等级边界，即触发自动调整机制，联动控制强度、检查频次与操作权限。监控数据同步上传至管理平台，生成趋势图与等级演化路径，实现识别、变更与响应的闭环。该机制提升了高风险段的识别提前量与响应效率，是智能化分级管控的关键支撑^[5]。

5. 实证研究：某原料药企业的风险评估实践

5.1 企业基本情况与生产工艺介绍

某原料药企业位于华东沿海，主要生产维生素类和左旋肉碱类合成原料药中间体，工艺以乙醇、丙酮等易燃溶剂为原料，配套危化品罐区与废气处理装置 (RTO)。生产流程包含多步有机合成，反应波动性强，安全与环保联动控制要求高。关键设备包括不锈钢反应釜、冷凝系统、配液装置和 RTO 蓄热式废气焚烧炉，全流程由 DCS 统一调度。2022 年，罐区曾因呼吸阀故障发生两起溶剂泄漏，促使企业加强

对储运与废气系统的风险管控。本研究以 RTO 与罐区为核心, 试点模糊评价与分级响应模型, 探索更适配的安全评估路径。

5.2 风险识别与评估过程

评估前, 企业组织安全、设备、环保与第三方顾问团队, 重构 RTO 运行流程及罐区管理节点, 结合泄漏记录、巡检数据与报警日志建立初始风险清单。经多轮研判, 选用“LEC 打分 + HAZOP 分析 + 模糊评价”联合识别方法, 提升识别全面性与评估分辨率。RTO 系统识别 10 项风险点, 其中燃烧器回火、助燃风压异常、VOCs 浓度波动被列为重点。模糊评估以危险性、失控性、暴露性与可控性四类指标构建权重矩阵, 结合专家打分形成如下分析结果。数据见表 3。

表 3 RTO 系统关键风险点模糊综合评价结果

风险编号	风险点描述	危险性	失控性	暴露性	可控性	综合得分 R
R1	燃烧器点火延迟	0.85	0.80	0.75	0.60	0.78
R2	风机电控故障	0.80	0.75	0.65	0.65	0.73
R3	溶剂罐液位计漂移	0.70	0.65	0.60	0.55	0.65
R4	罐区静电接地松脱	0.60	0.55	0.50	0.65	0.58

其中 R1 评估值为 0.78, 归入重大风险等级, 需实施连锁控制与专人监护。模型结果经与 2021 年报警数据比对, 识别结果与现场运行情况基本一致, 显示评估逻辑在实际工况下具有良好的适应性与参考价值。

5.3 管控策略实施与运行情况

根据风险等级, 企业建立分级响应机制。重大风险点纳入“特控对象”, 配置燃烧器连锁保护、点火延时报警与运行许可绑定机制; 较大风险如风机异常与风压波动, 通过中控报警与巡检联动干预。罐区同步安装液位与接地状态监测装置, 接入 DCS 系统实现异常预警与操作权限联动控制。操作人员完成针对性培训与多轮实战演练, 岗位处置能力显著提升。试运行阶段, 系统在异常识别响应与控制闭环衔接方面效果明显, 部分关键节点的故障干预效率得到有效改

善, 为模型常态化应用提供基础支撑。

5.4 实施效果与评估改进建议

模型运行以来, 响应流程更为高效, 系统报警次数减少, 处置过程趋于规范。RTO 与罐区的部分高频异常点已通过技术改造与管理优化得到压减, 设备稳定性显著增强, 现场未再出现因控制失效引发的跳停或误动作。当前仍存在个别低频数据波动识别难度大、异常响应滞后等问题, 建议加强高频采样与趋势建模能力, 提升预测性控制水平。后续可将模型应用拓展至配液系统与冷凝回收段, 并推动与 MES 平台及环保在线系统的集成, 构建贯通工艺、设备与安全数据的智能化预控体系。

6. 结语

风险分级模型显著增强了原料药生产的安全管控能力。未来应提升模型的实时性与适应性, 强化与自动化系统的协同联动, 增强对异常工况的快速响应能力。通过优化监测精度与算法预测水平, 进一步拓展模型在多工艺场景下的实用价值, 为实现原料药生产的智能化、本质安全提供稳定支撑。

参考文献:

- [1] 张旋, 罗卓雅, 叶永才, 等. 广东省化学原料药生产企业调研情况分析[J]. 中国药事, 2024,38(02):166-174.
- [2] 朱保管, 殷茂炬, 汪建川. 某原料药生产企业创新药加氢工艺 HAZOP 风险分析研究[J]. 山东化工, 2024,53(01):238-241.
- [3] 卢衍明. 化学原料药生产过程中质量风险管理研究[J]. 化工设计通讯, 2023,49(08):198-200.
- [4] 陈蔚, 冯明杰, 许波, 等. 原料药生产中应用连续流动化学的质量考量[J]. 中国医药工业杂志, 2022,53(10):1386-1393.
- [5] 陈炜, 杨凯, 徐一鸣, 等. 质量风险管理在原料药生产中的应用研究[J]. 中国医药工业杂志, 2022,53(03):399-406.

作者简介:

冯宇(1982-), 男, 汉族, 山东省淄博市人, 本科, 工程师, 研究方向: 原料药生产管理、安全环保专业管理