

质量月刊

高活性产品

EHS月刊

EHS | 2023年度奖惩

EHS | 琅琊榜

工艺安全月刊

工艺安全 | 燃爆风险控制
——粉尘爆炸性判定

创新故事

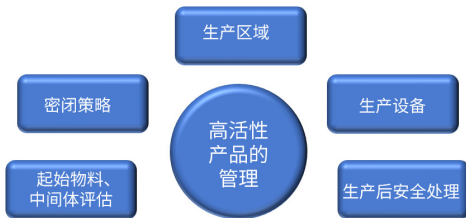
法律法规速递

案例解析



定义

- ★ 在非常低的接触水平下即可对人类或其他生物体产生影响，具有高度危险性或毒性的物质。
- ★ 根据药理学和毒理学特性进行识别，可分为以下几类：
 - 基因毒性化合物，尤其是致突变化合物；
 - 致癌物；
 - 低剂量即可产生生殖或发育毒性的化合物；
 - 低剂量可能会导致严重毒性或其他重大不良反应的化合物；
 - 具有高药理学效价的化合物；
 - 具有潜在高致敏可能性的化合物。



危险等级评估

- ★ 优先使用基于健康的暴露限度（HBEL）来进行风险评估，一般使用PDE值判断产品是否为高活性产品。
- ★ 若无法获取产品的PDE值，可使用获取的OEL值的方法来评估。

基于职业接触限制 (OEL, $\mu\text{g}/\text{m}^3$)

≥ 1000 $< 1000-100$ $< 100-10$ $< 10-1$ < 1

非高活性 潜在高活性 高活性

≥ 10000 $< 10000-1000$ $< 1000-100$ $< 100-10$ < 10

基于健康的暴露限度 (HBEL, $\mu\text{g}/\text{day}$)

- ★ 新产品引入时需向客户收集产品药理、毒理数据等信息用于内部评估。

注:

- HBEL (Health Based Exposure Limit)
基于健康的暴露限度，一般描述为ADE或PDE。
- PDE (Permitted Daily Exposure)
每日允许暴露水平，指患者终身每天暴露于某一特定物质的某一浓度下，但对健康的不良影响仍处于可接受风险的水平，单位为 mg/day 或 $\mu\text{g}/\text{day}$ 。
- OEL (Occupational Exposure Limit)
职业接触限值，指劳动者在职业活动过程中长期反复接触，对绝大多数接触者的健康不引起有害作用的容许接触浓度，是职业性有害因素的接触限制量值。单位为 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 。

质量月刊

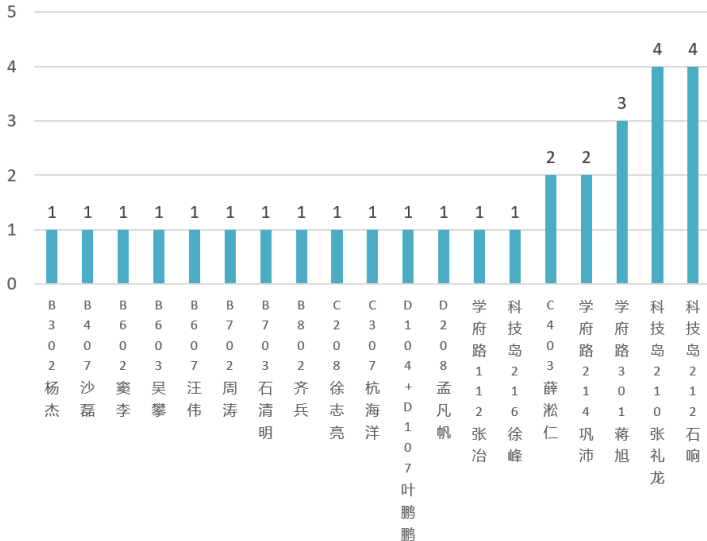
EHS月刊

工艺安全

创新故事

法律法规速递

年度“优秀EHS团队”实验室及次数



月度EHS团队奖

EHS处罚

质量月刊

EHS月刊

工艺安全

创新故事

法律法规速递

实验室/办公室	相关负责人
C403	薛淞仁
学府路301	蒋旭
学府路401	彭飞
科技岛212	石响

实验室/办公室	相关负责人
B308	刘伟/崔永超
B309	郭经宇/吕坤志
B408	祝兴勇/刘柏荣
B703	石清明/何军
B709	方亚平
C206	贾新赞
C306	王声音/陈雷
D403	黄天化
学府路213	何大龙

粉尘燃爆预防与控制是涉及可燃粉尘操作需要关注的重点，化工过程中能够形成粉尘的操作包括粉体物料的投料、出料、灌装、旋转烘干、粉碎、筛分等，这进行这些操作前需要系统地评估粉尘燃爆的风险。粉尘发生燃爆需要同时具备以下要素：可燃性粉尘、助燃剂、点火源、限制空间、粉尘云，其中粉尘可燃性和可爆性判定是进行粉尘燃爆风险评估的首要任务，本文将介绍粉尘爆炸性判定的常用方法和判据。

1. VDI 2263 粉尘安全特性测试方法

- 在改进的哈特曼管中使用电火花（15 kV）进行点燃测试，如果发现火焰传播则判定为爆炸性粉尘，否则使用爆炸球进一步测试；
- 在爆炸球中使用1~2 kJ的能量进行点燃测试，如果补偿后测试的最大压力大于0.5 bar，则判定为爆炸性粉尘，否则为非爆炸性粉尘。



哈特曼管



爆炸球

2. ISO/IEC 80079-20-2 粉尘爆炸性筛选测试方法

- 在改进的哈特曼管中使用电火花（15 kV）进行点燃测试，如果发现火焰传播则判定为爆炸性粉尘且最小点火能大于1 J，否则需进行进一步测试；
- 在改进的哈特曼管中使用加热盘管（温度大于1000 °C）进行点燃测试，如果发现火焰传播则判定为爆炸性粉尘且最小点火能大于10 J，否则使用爆炸球进一步测试；
- 在爆炸球中使用2 kJ的能量进行点燃测试，如果补偿后测试的最大压力大于0.3 bar则判定为爆炸性粉尘，否则判定为非爆炸性粉尘。

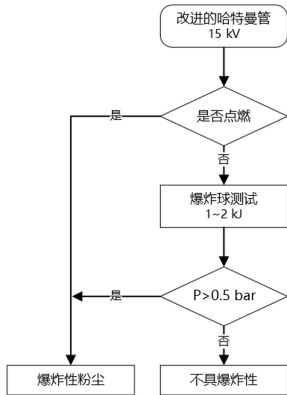
3. ASTM E1226-19 粉尘云爆炸性测试方法

- 在爆炸球中使用5 kJ或 10 kJ（建议10 kJ）的能量进行点燃测试；
- 在点燃后，如果补偿后测试的最大压力大于等于1 bar 则判定为爆炸性粉尘，否则为非爆炸性粉尘。

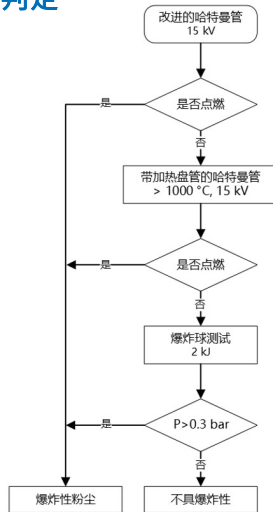
总结

测试方法不同时粉尘的爆炸性判据有所不同。此外，粉尘的爆炸性影响因素还有很多，如粒径、温度、点燃能量等，因此很难通过单一的超压或者爆炸指数判断粉尘是否具有爆炸性。在实际燃爆风险评估中应结合粉尘的特性和工艺条件合理选择测试方法并进行系统性的判断和评估。

工艺安全 | 燃爆风险控制——粉尘爆炸性判定



VDI 2263 粉尘安全特性测试流程



ISO/IEC 80079-20-2 粉尘爆炸性筛选测试流程

创新故事

成功解决分子不稳定和多晶型难题，创新亮点尽显

Sudarshan Debnath、刘伊健、孙国峰、高思远、吴秀涛、高杰、郑文君、李收、王艳惠、李勋章、张宇航、黄美云、祝舒悦、包炜兴、向成燕、邓永鹏

该项目是国外VIP客户的明星分子，本团队12月份顺利完成20公斤级GMP批次工艺开发及生产工作。这在和此客户紧密合作的几年时间里具有里程碑意义，得到了客户的高度赞赏。

创新亮点

- 1.通过本团队锲而不舍的攻坚最终解决了分子不稳定和多晶型的难题，走出了此分子GMP无法顺利生产的困境；
- 2.此项目使用4个RSM，均为公司内部的优势BB产品，充分体现了API项目的引流作用；
- 3.这个分子的顺利交付对客户内部管线的选择与推进起到了关键作用。



创新故事

破解手性样品分析难题，创新二维液相系统

程润琪、黄海峰、丁洁

酶化学反应液手性样品多，直接进手性系统，色谱柱损坏严重，每个反应液都前处理花费大量人力，其他公司目前反应液的手性检测基本都是牺牲色谱柱来换取工作效率。我们该项目的分析团队进行了多种尝试确定采用二维液相，一维系统把待分离的样品切割到Loop环中实现纯度和手性同时检测。目前多个项目已进行了应用。

创新亮点

- 1.原来处理一个样品需要10min，优化后一个样品只要3min。
- 2.之前色谱柱进样44针，柱效明显下降。优化后进样超过300个样品，柱效良好。



创新故事

显著提升项目利润率，获客户高度认可

BB401部 高振洲

创新亮点：

通过工艺创新，提升ee，不仅减少了SFC步骤，还成功替换贵金属催化剂，降低成本。

应用结果：

项目高质量及时交付，客户专程发邮件表扬，对该项目成果高度认可。后续赢得GLP批次订单和高价值中间体订单。



创新故事

源头解决卤素选择性问题，省去钯催化，总收率提升30%

BB504部 陈波



创新亮点：

重新设计反应路线，筛选催化剂解决上I和Br变CF₃选择性问题的，且优化采用低温丁基锂做硼酸酯方法省掉Pd催化剂的使用，整体收率提高至30%。

应用结果：

- 1.产生的效益/影响：优化后省去了钯催化剂的使用，整体收率提到高30%。
- 2.为另外的两个项目的化合物的顺利引入提供了有力的报价支持。

创新故事

替代性工艺创新助力成功完成十公斤级订单交付

BB701部 巩启玮



创新亮点:

- 1.用选择性氟试剂氧化代替易爆的pinnick氧化，提高了工艺的安全性。
- 2.用无机碱水解代替酶水解，车间后处理操作大大简化，降低生产成本，同时提高产品质量。

应用结果:

- 1.项目能够及时的交付，满足客户的需求，并且优化工作也得到了客户的好评。
- 2.产生的效益/影响：成功完成10kg量级的交付，为以后拿到更大量级的订单打下很好的基础，通过优化替换掉危险工艺，为后面的大量生产也打下很好的基础。

质量月刊

EHS月刊

工艺安全

创新故事

法律法规速递

行业动态

1. 国家药监局发布修订的《医疗器械经营质量管理规范》
[国家药品监督管理局] [2023.12.04 发布]
2. 国家网信办发布《网络安全事件报告管理办法（征求意见稿）》
[国家互联网信息办公室] [2023. 12.08 发布]
3. 国家药监局发布《已上市境外生产药品转移至境内生产的药品上市注册申请申报资料要求（治疗用生物制品）（征求意见稿）》
[国家药品监督管理局] [2023. 12.22 发布]
4. 全国人大发布《中华人民共和国刑法修正案（十二）》
[最高人民代表大会] [2023.12.29 发布]

质量月刊

EHS月刊

工艺安全

创新故事

法律法规速递

基本案情

2020年，一审法院认定重庆某制药公司及原董事长刘某为公司及关联公司谋取不正当利益，贿赂多名国家工作人员，判决：(1)该制药公司犯单位行贿罪、对单位行贿罪，(2)刘某犯单位行贿罪、对单位行贿罪、职务侵占罪等。该制药公司随后提出上诉，该案被发回重审。

2023年12月，法院重新作出判决，(1)该制药公司无罪，(2)刘某犯行贿罪、对单位行贿罪、职务侵占罪及其他罪名，判处有期徒刑19年，并处罚金200万元，没收个人财产800万元。

判决情况

根据重庆市第一中级人民法院出具《刑事判决书》[(2022) 渝 01 刑初 21号] 对被告单位天圣制药集团股份有限公司和被告人刘群的判决如下：

- 1、被告单位天圣制药集团股份有限公司无罪。
- 2、被告人刘群犯行贿罪，判处有期徒刑十一年，并处罚金人民币一百五十万元。犯对单位行贿罪，判处有期徒刑二年，并处罚金人民币三十万元。犯职务侵占罪，判处有期徒刑十一年，并处没收个人财产人民币八百万元。犯挪用资金罪，判处有期徒刑七年。犯虚假诉讼罪，判处有期徒刑一年，并处罚金人民币二十万元。决定执行有期徒刑十九年，并处罚金人民币二百万元，没收个人财产人民币八百万元。

(刑期从判决执行之日起计算。判决执行以前先行羁押的，羁押一日折抵刑期一日，即自2018年3月24日起至2037年3月23日止。)

质量月刊

EHS月刊

工艺安全

创新故事

法律法规速递

基本案情

上海某医药公司（下称“上海公司”）和三家湖北医药公司（合称“湖北公司”），涉嫌滥用市场支配地位实施以不公平的高价销售制剂的行为，违反了《反垄断法》的相关规定。在原料药的供应上，由于中国没有涉案药品原料药的生产企业，只能从境外进口，三家湖北公司通过给境外供应商中国区销售负责人好处费的方式，要求其利用职权不向其他企业销售该原料药，控制了涉案药品原料药在中国的供应。在制剂销售方面，三家湖北公司根据统一决策，分工协作，在上海公司的配合下，安排38家医药经销公司流转过票、层层加价，将从境外供应商73~94元/克采购的原料药，逐步推高至1.8万~3.5万元/克销售给上海公司用以生产制剂，造成涉案药品价格高是因为原料药价格高导致的假象，掩盖在该药品市场实施不公平高价的行为。

上海公司通过收取加工费方式分享垄断利润。湖北公司于2015年左右与上海公司沟通某药品上市合作事宜，约定由湖北公司供应原料药，上海公司负责药品注册申报和生产，并授予湖北公司制剂独家经销权，上海公司从中收取加工费。涉案期间，上海公司作为唯一一家涉案药品的生产企业，在与湖北公司合作过程中，具有一定的议价能力，多次要求提高加工费，分享了垄断利润。

判决情况

上海市市场监督管理局综合考虑4家涉案公司违法行为的性质、程度、持续时间等因素，作出如下处罚：（1）三家湖北公司中的A公司和B公司作为违法行为的主要策划发起方和垄断利润主要获取方，除没收违法所得外，并处2022年销售额8%的罚款；（2）三家湖北公司中的C公司因参与程度较浅、时间较短，除没收违法所得外，并处2022年销售额3%的罚款；（3）上海公司系根据湖北公司的指示开展销售工作，对违法行为负次要责任，除没收违法所得外，并处2022年销售额3%的罚款。四家公司被罚没款共计超过12亿元。