

精细化工及药物合成中试实验室建设与运行管理的探索

王崇晓^{1,*}, 汪夕芳²

¹ 中山大学化学工程与技术学院, 广东 珠海 519082

² 中山大学药学院, 广州 510006

摘要: 结合笔者所组建的药学院原料药合成和天然产物提取两个方向的中试实验室建设实例, 从硬件建设、设计布局以及管理等方面总结了相关经验, 强调实验大楼设计与实验室建设相结合的重要性, 避免相关设计硬伤; 并从实验室工程技术人员的队伍建设、运行管理制度等方面提出相关建议。

关键词: 精细化工与药物合成; 中试实验室; 布局设计; 人才队伍建设; 管理制度

中图分类号: G64; O6

Exploration of Construction and Operation Management of Pilot Laboratory for Fine Chemical and Pharmaceutical Synthesis

WANG Chongxiao^{1,*}, WANG Xifang²

¹ School of Chemical Engineering and Technology, Sun Yat-Sen University, Zhuhai 519082, Guangdong Province, P. R. China.

² School of Pharmaceutical Sciences, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510006, P. R. China.

Abstract: The authors summarize the experience in hardware construction, design layout and management of a pilot laboratory construction in chemical, pharmaceutical colleges. The authors emphasize the importance of combining experimental building design with laboratory construction, so as to avoid the relevant design mishap. The authors also make some useful suggestions about the laboratory operation and management system, and technical personnel team construction.

Key Words: Fine chemicals and pharmaceutical synthesis; Pilot laboratory; Layout design; Talent team construction; Management system

长期以来, 我们国家因为资金和场地、人员等方面的因素, 中试工作未受到应有的重视, 甚至出现所谓“中试空白”现象。尤其在高校中, 中试空白现象尤为严重, 对科研成果转化和人才培养造成很大的困扰。笔者从 2008 年组建了中山大学药学院精细化工及药物合成中试实验室(以下简称学院中试实验室), 近些年在此类实验室的建设、管理及运行的过程中积累了一些经验和教训, 在此整理出来供相关同行参考。

1 中试实验室的必要性

1.1 中试在科技成果转化中的不可替代性

科研成果从实验室走向社会成为可以惠及大众的产品一般需要经历小试、中试、工业化大规模

生产三个阶段。以化学类专业为例,实验室小试解决的是反应过程是否可以实现,产品纯度和收率是否达到要求等探索性工作。而中试则是在小试稳定的基础上做进一步放大,这种放大不只是数量的增加,而是采用或者模拟工业化的设备、手段来实现小试的流程,达到小试的纯度和收率等关键指标,为工业化生产线的设计提供依据。中试远不是对小试的简单重复和数量放大,而是包含着一系列的创新和改进。

以化学合成为例,小试一般会用几十或者几百毫升的圆底烧瓶,而工业生产会用到几吨的反应釜,随着反应器的增大,其工艺条件会有很大的改变。比如升温速度会因为反应器增大、传热变慢而增加时间;比如加料、放料,在圆底烧瓶中都是很简单的人工操作,但是在大生产中就牵扯到很复杂的泵和管道传输,需要考虑能耗以及热损失等因素。诸如此类,如果从小试贸然将工艺条件应用到工业生产中往往达不到理想的效果,如果直接采用生产设备来修正工艺会造成很大的浪费,甚至可能造成安全事故。

因此中试就显得特别重要,中试在反应器的开发、传递过程的摸索和工程数据的获得方面起着不可或缺的作用,除此之外还可以确定生产过程中三废的数量及组成,进而能够确定三废的解决方案^[1]。

1.2 中试在教学中的重要作用

工科类专业是将科技原理应用到实际生产中的学问,特别强调培养学生的实际动手能力。以化工与制药专业为例,如前所述,科技成果一般分为小试、中试和工业化大生产三个阶段。学生在校内培养的主要是小试能力,且工厂实习大部分流于表面,很难深入进去,而中试实验大部分属于空白。这就造成学校教育与社会实际需求的脱节,本科毕业生进入用人单位,往往要深入车间实习半年到一年才能适应新单位的工作岗位要求。这其中,一部分是因为用人单位有其特殊性,需要学生了解;另一方面,在某种程度上是在为大学期间中试教育空白补课。

笔者近年来走访过国内多所化工与制药类院校,囿于场地和资金人员等方面的原因,中试培养都存在欠缺。在与兄弟院校老师们交流过程中,大家一致认为这是国内高校工科领域急需补齐的短板。

2 中试实验室的建设

精细化工是精细化学品工业的统称,涵盖范围极为广泛,药物合成和天然药物提取也是精细化工的一个方向。笔者所组建的药学院精细化工及药物合成中试实验室主要面向药学院化学药物合成、天然药物提取两个方向,因设备具备一定的通用性,本实验室同时兼顾了校内其他院系如化学学院和生命科学学院、医学院等兄弟单位在精细化工其他领域的部分需求。

2.1 场地建设

随着医药科技的迅速发展,许多药厂早已出现多功能原料药车间,主要用来生产小批量、多品种的原料药^[2]。这与很多医药研究单位的中试实验室在功能上存在一定的重合度,因此,新型的药物科研单位中试实验室在设计理念上可以从多功能原料药车间的设计中汲取一些合理的元素,在实验室设计、设备改造及兼容性、模块设置、布局等方面进行相应的改进,说明如下。

2.1.1 采用过度设计

现代化的药物中试实验室特点是设备配置全能型。原料药合成步骤多,工艺路线长,过程复杂,基本都会面临各种操作条件如低温(0–120 °C)、高温(150–250 °C)、高压(9–12.5 MPa)、负压(0–0.1 MPa)。这就要采用过度设计(材质、大小、数量),使设备管道配置要满足、适用尽量全面的操作条件。

2.1.2 模块化

原料药生产过程主要有加料、反应、蒸馏、萃取、结晶、过滤、干燥等操作单元。在此基础上,可以增设不同的模块来搭建设备单元,如加料模块、真空模块、压力模块、干燥模块等。使整个实验室由多个模块组成,模块内采用固定管道连接,模块与模块之间则采用活动管线连接。

2.1.3 平面布局合理化

在实验室平面空间布置上,一般包括原料辅料存放区、中间体暂存区、人员净化区、合成区、烘干区、包装区以及辅助区域(如溶剂分配区、制冷制热区、废液处理区等)。布置一般分为“一”字型、“L”型和“U”型^[3]。其中U字型空间利用率高,相对较为紧凑,比较而言较为适用于学校环境。其布局如图1所示。

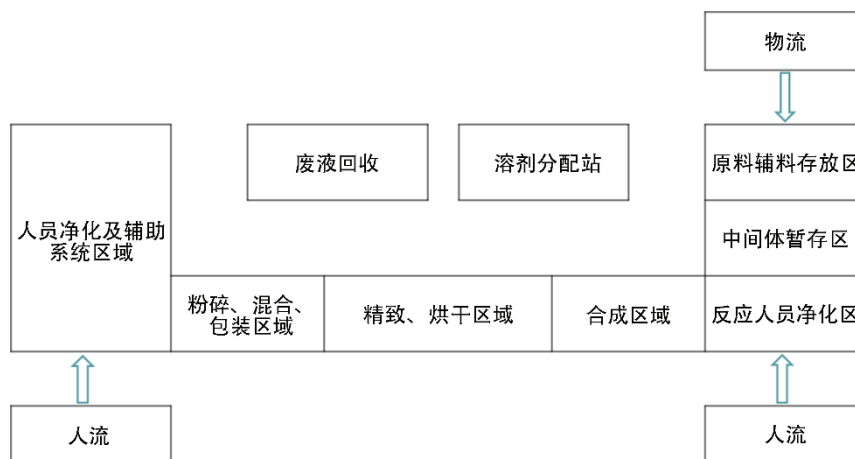


图1 U字型原料药车间典型布置

2.1.4 纵向物料位差设计

一般在纵向布置上,为了流程顺畅,同时利用物料位差输送,有机合成区域设备会做多层分布^[4]。一般的实验大楼一层挑高为4.8 m,局部可以两层打通总高度9.6 m。合成区域规划可分为四层:第四层布置高位槽、冷凝器等;第三层布置反应釜;第二层布置分离装置如离心机等;第一层布置干燥机储罐等。

其他如DCS控制系统、三废处理、高危反应的自动紧急停车系统(ESD)等可在中试实验室的设计中做恰当的考虑及设计。

2.2 设备选型

化学合成是有机化学、无机化学、药物化学、材料化学、高分子化学等学科的基础,故在相关专业课程设置及科研中,有机化学合成方面的教学和科研任务都极为繁重。相应的,围绕化学药物开展的合成实验也是药学院教学科研工作中很重要的一环。受场地限制(层高、面积、安全要求等),学院的合成中试实验室没有设计成符合工厂标准的纵向分层布置格局,而是单个反应和辅助设备分开布置(图2)。



图2 合成中试实验室

合成实验室所配备的相关设备如下。

2.2.1 双层玻璃反应蒸馏釜

三台，分别为 10 L、20 L、30 L 规格。温度范围 $-30\sim 180\text{ }^{\circ}\text{C}$ ，搅拌、接口均为四氟配件，耐酸碱搅拌，转速 $400\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ ，可用作各种常压高温反应；还可用作常压、减压蒸馏。

2.2.2 旋转蒸发器

一台，10 L，温度范围室温 $\sim 90\text{ }^{\circ}\text{C}$ ，主要用于溶剂快速脱除。

2.2.3 加氢反应釜

四台，规格分别为 1 L、2 L、10 L、50 L。温度范围室温 $\sim 200\text{ }^{\circ}\text{C}$ ，工作压力 $0.1\sim 10\text{ MPa}$ 。内胆材质 316 L 不锈钢，其中 10 L、50 L 反应釜带有釜盖自动升降装置。主要用于可催化加氢及其他高温、高压非酸性介质的化学反应。

2.2.4 间歇精馏塔

一座，温度范围为室温 $\sim 200\text{ }^{\circ}\text{C}$ ，可分段控温，316 L 材质，底釜容积 50 L；填料塔：柱高 3.5 m，可在常压和负压状态下操作。主要用于提纯分离液体混合物，因具备较高的真空度和柱高，可分离一些高沸点、常压状态难于分离的液态混合物。

2.2.5 辅助设备

实验室还配备了相对较齐全的辅助设备，如用于中间体和成品干燥的鼓风干燥箱、真空干燥箱；用于固体产物分离的离心机；用于蒸馏、精馏等换热要求的冷水机；用于控温的冷热一体循环槽，满足负压操作的若干型号真空泵等。

2.2.6 天然药物提取设备

在工业文明出现之前，自然界的动植物、矿物等一直是人类对抗疾病的唯一药源。如我们的中医，能够自成体系辩证地诊治疾病，中药就是其对抗疾病的最重要手段。广谱抗肿瘤药物紫杉醇^[5]、能治疗疟疾的青蒿素^[6]，最初的来源都是从天然产物提取获得。

目前，学院建成一套 100 L 规格的提取系统。主要包括一台提取罐、一台浓缩罐以及真空泵、药液泵、过滤器、控制柜等配套附件。操作温度 $40\sim 100\text{ }^{\circ}\text{C}$ ，真空度 $0.06\sim 0.08\text{ MPa}$ 。本套设备适用于大部分中草药及多种天然产物的有效成分提取、浓缩，溶剂同时可以回收。装置如图 3 所示。



图 3 天然产物浓缩提取装置

3 中试实验室的管理

良好的硬件是实验室建设的基础，如何更好地发挥这些设备的功能则主要靠良好的管理机制。在日常管理中，我们紧紧围绕着“安全第一、高效利用”这八个字展开。

3.1 日常管理

根据学校整体要求和中试实验室运行中的实际情况，我们制定和完善了多项行之有效的规章制度，如《中试实验室安全守则》《中试审批制度》《中试实验室消防安全应急预案》《中试实验室

设备维护记录》《中试实验室设备使用记录》《设备操作规程》等。

其中,最重要的是制订并执行了《中试审批制度》,制定了完整的中试流程。进入中试之前,要求有良好的小试重现性。在此基础上设计中试方案,对可能发生安全隐患的操作做好充分应对措施。方案完成后,形成《中试计划书》提交项目负责人(导师)签字确认。项目负责人签字后,交由中试实验室负责人审核通过,并签字后方可进入实验。实验开始前,由中试实验室老师对实验人员进行培训,包括安全注意事项、设备使用规程,以及过程控制等内容。

《中试计划书》主要包括概述、反应原理、原材料、工艺路线、检测方法、安全隐患等,其中安全隐患包括是否有剧毒、易燃易爆、强腐蚀、预防措施、原料中间体产物物性、三废处理等九项内容,作为制式文本由各级实验参与人员签字并存档。

中试课题的第一次中试,均由中试实验室老师带领学生完成,确认学生可以独立操作后方可交由学生进行后续实验。实验结束后,处理三废,做好设备维护清洗,并做好实验总结。

3.2 安全管理

任何等级的实验室,安全均是放在首位的。每年召开的各种实验室工作会议和相关的通报中都有失火、爆炸等新增案例,触目惊心。实验室一旦发生安全事故,最低限度影响实验室使用,妨碍正常的教学科研活动,更有甚者会出现人员伤亡。中试实验室的投料量一般是几十公斤,相对克级反应,放热量会大很多,一旦发生安全事故,后果不堪设想。因此,中试实验室是全院安全管理工作的重中之重。

3.2.1 实验室设计阶段综合考虑各安全要素

在实验室的设计上,我们请广州市化工设计研究所做了专业规划设计:在现有实验室面积、高度的条件下,做到设备布局相对合理;通风、通水、通电、通气等硬件条件必须满足实验室消防安全的需要。

3.2.2 确保消防措施到位

有机合成中试和中药提取中试都会用到大量的易燃易爆试剂,为此实验室配备了消防沙、不同类型的灭火器,并且每个学期学院会组织师生进行针对性的消防演练。

3.2.3 对实验过程做好把控乃重中之重

这其中实验方案设计和实验人员培训尤须重视,也是最重要的。

以我们亲身经历的两次实验为例:2016年12月16日,药学院超临界流体萃取实验室在操作肉桂醛氧化实验时发生爆炸。爆炸造成整个实验室设备管线炸裂,实验室吊顶和大门损坏严重,因操作人员所处位置避开冲击波方向,所幸未造成人员伤亡。事后查明,事故主要原因在于实验方案设计不合理,具体包括升温与投料顺序错误,氧气与二氧化碳充气顺序错误,对实验设备是否合适估计不足等问题。这是一个明显的中试前期工作未做细致导致的事故,实验方案未经过严格审查,单纯由实验人员小试后在中试工艺存在极大安全隐患的前提下贸然实验,最终发生爆炸事故。

与之相反的一个例子:2017年3月,药学院药剂课题组某教授合成一种原料药。该课题组提供的中试计划书显示该工艺方案含有加氢反应,其介质中有氯化氢。因无机酸会对不锈钢加氢釜内胆造成腐蚀,同时更为严重的是氯离子会对不锈钢造成点蚀,存在极大的安全隐患。针对这一反应的特殊性,我们修改其操作条件,将原有不锈钢内胆改为四氟内衬。同时对实验人员进行培训,保证了该中试实验顺利进行,避免了一次可能发生的安全事故。

3.2.4 做好三废的处理

高校实验室在进行专业人才培养、各科研活动的同时,产生大量的废弃物,已经成为环境污染的突出问题^[7]。中试实验会产生大量的废液、废渣等有毒、有害物质,不处理好会严重危害师生健康及周边生态环境。为此我们采取分类放置的措施,以保证安全。尤其是废液的处理,首先对能够回收的(主要是有机溶剂)尽量回收利用,对不能回收的和回收残液按照无机酸碱类、有机(不含卤素)溶剂类、有机(含卤素)类、其他类分别放置,并用标签写明废液主要种类成分,然后交付校外专门机构处理。

4 中试实验室的效益

4.1 科研效益

中试实验室建成后,成为广州地区高校中配备相对比较完整的精细化工中试实验室,能完成绝大部分有机合成及天然产物提取中试实验。

中试实验室的服务对象包括中山大学药学院,化学学院,中山医学院,中山大学附属一、三院,中山大学附属肿瘤医院,生命科学学院等校内院系。校外则与中国科学院健康研究所、南方医科大学、广州中医药大学、广州大学、广东药科大学等多家兄弟院校以及社会多家公司都有合作。平均每月中试课题 2-3 个,建成以来陆续完成近一百五十个中试课题,为广州地区科研院所的精细化工类技术成果转化做出了一定的贡献。

4.2 人才培养

在教学方面,实验室每学年承担天然药物提取分离技术课程中中试实验实操课程,培养学生了解小试、中试的差异,熟悉中试实验流程,掌握中试的操作基本技能。该课程为选修课,每学年选修学生在 20-30 人之间。在此基础上,通过各个课题组的不同中试课题,进一步培养学生(主要是研究生,人数每年与各个课题组的任务有关,一般每年学院实际参与中试课题的研究生总数不低于 50 人)具备独立设计中试方案、独立操作中试实验的能力。近几年通过毕业生的反馈来看,尤其是走上生产一线的毕业生,在学校阶段接受中试培训后大部分能迅速适应工业化科研生产的工作内容,取得了预期的效果。

5 存在的不足及改进措施

5.1 硬件方面

实验室规划应置于大楼土建工程设计之前。现代化实验室的设计前提之一是大楼的设计要与实验室设计相适应。大楼土建只是实现实验室功能需求的载体,服务于实验室的专业个性化需求才是其目的。许多旧实验大楼的通病之一即先有大楼后有实验室,往往实验室的设计要迁就实验大楼原有格局,使得实验室在功能上存在缺陷,甚至在安全方面也存在硬伤。因此,新的科研大楼在设计之初就要充分考虑实验室的用途、需求,在空间布局、水、电、气、通风、排污等方面满足实验室的要求。

实验室建设与实验大楼建设的脱节,在笔者与国内高校的同行交流中发现这是普遍存在的问题。大楼在设计过程中,学院作为具体使用方应深度介入,与学校基建、设备等职能部门一道与设计院紧密配合,提出具体需求条件,参考先进经验,最终才能设计出符合要求的现代化大楼和实验室。如果设计方与使用方沟通不畅甚至脱节,建造出来的实验楼往往难以适应实验室尤其是中试类实验室的需要,造成先天使用硬伤。

5.2 实验室人才队伍建设方面

在硬件建设之外,人才队伍的建设同样重要。中试实验属于工程技术的范畴,实验室的建设、管理、运行都需要高素质的工程师队伍。然而,目前的高校尤其是非专门工科类高校,其考评体制不利于工程技术人员的培养和引进。唯论文化、唯 SCI 论文文化的考评体系在很大程度上将企业和研究院所高素质的工程师队伍拒之门外,严重制约了高校实验室技术人员队伍建设。南京大学化学化工学院周爱东老师提出的观点发人深思:“中试实验室的建设需要教授级工程师,更需要若干的工程师级教授^[8]。”

随着国家对高校建设资金投入的加大,大楼、仪器设备等硬件设施正在逐步完善,而对于实验室工程师人才队伍的培养制度已成为制约实验室建设的关键因素。建议在此类技术人才的考核机制上应区别于科研教师类,制定出符合工程技术人员的考核体系,以利于此类人才队伍的建设及成长,并同时促进高校实验室整体建设工作的推进及良性发展。

6 结语

综上所述,中试实验室的建设和管理是一个综合的系统工程,涉及到方方面面很多因素。首先需要明确的目的,也就是建立什么样的中试实验室,其功能性必须明确。在此基础上,要有合理的设计,包括场地、设备、工艺布局等硬件方面的设计,还包括人员配备、管理制度等方面的软件设计。第三步是建设,包括场地装修、设备采购安装;软件方面的建设则包括人员招聘和制度确立。最后是建成后的管理运行。

本文主要针对以上几个方面做了一些总结,对其中的经验和不足之处做了探讨,希望能对国内同行在建设和管理中试实验室方面起到一些帮助作用。

参 考 文 献

- [1] 邵丽莉,徐晓波,徐文斌. 杭州化工, **2001**, 32 (3), 10.
- [2] 丁伟军. 医药工程设计杂志, **2005**, 26 (6), 11.
- [3] 文昱舜. 中国化工贸易, **2012**, 8 (8), 37.
- [4] 李忠德,郭建华. 医药工程设计杂志, **2004**, 25 (1), 31.
- [5] 马静,沈鸣,段友容,杜联芳. 上海交通大学学报(医学版), **2017**, 37 (2), 166.
- [6] 刘靖丽,郭勇. 化学研究, **2017**, 28 (1), 87.
- [7] 钱小明. 实验技术与管理, **2010**, 27 (2), 158.
- [8] 周爱东,杨红晓. 实验技术与管理, **2009**, 26 (10), 144.