

의약품 원료 DIET 합성 중 H₂O₂를 이용한 붕소제거 반응공정에서의 폭주반응 위험성 평가

김원성 · †이근원*

한미정밀화학(주), *안전보건공단 산업안전보건연구원
(2018년 7월 27일 접수, 2018년 8월 22일 수정, 2018년 8월 23일 채택)

Hazard Evaluation of Runaway Reaction in Deboronation Process Using H₂O₂ in DIET Synthesis of Pharmaceutical Raw Material

Won Sung Kim · †Keun Won Lee*

Hanmi Fine Chemical, Co.

*Occupational Safety & Health Research Institute, KOSHA

(Received July 27, 2018; Revised August 22, 2018; Accepted August 23, 2018)

요약

원료의약품 제조회사에서는 화학반응에 의해 제품이 생산되기 때문에 화학반응 전 단계인 원료 분말을 투입하는 과정에서 화재·폭발사고가 자주 발생하고 있다. 이에 대한 실질적인 화학반응 단계에서 사고원인 분석을 통한 안전대책 연구는 많지 않다. 본 연구에서는 화학반응 단계에서의 위험성을 알아보고자 붕소제거 반응공정에서 발열에 대한 실험을 진행했다. 연구대상 반응공정은 실제 원료의약품 공장에서 합성하고 있는 제품을 대상으로 반응열량계를 이용하여 열적 거동을 조사하였다. 실제 제조현장의 반응공정에서 냉각실패 등의 이유로 발열할 수 있는 합성반응의 최대온도와 기술적 근거에 의한 최대온도를 비교해서 위험도를 예측하였다. 이러한 결과를 가지고 실제 제조현장에 적용하여 발열에 따른 폭주반응 위험성을 제어하는 안전대책을 제시하였다.

Abstract - In the Active Pharmaceutical Ingredient(API) manufacturing company, since the product is produced by the chemical reaction, fire and explosion are frequently occurred in the process of inputting the raw powder as the chemical reaction stage. There are not many studies on safety measures through analysis of cause of accident in the actual chemical reaction stage. In this study, we investigated the heat flow in the boron removal reaction process to investigate the risk in the chemical reaction stage. The study reaction process was performed by using the reaction calorimeter for the products synthesized at the actual raw material in pharmaceutical factory. The risk was estimated by comparing the maximum temperature of the synthesis reaction, which can generate heat due to the failure of cooling in the actual manufacturing process, and the technical temperature. These results are applied to commercial manufacturing sites and safety measures to control the risk of runaway reaction due to reaction heat are suggested.

Key words : pharmaceutical Ingredient, boron removal reaction, reaction calorimeter, risk, runaway reaction

†Corresponding author: leekw@kosha.or.kr

Copyright © 2018 by The Korean Institute of Gas

I. 서론

보통 원료의약품 생산은 순수하게 화학반응에 의해 합성을 통하여 제품을 제조하는 공정이다. 일반적으로 화학반응의 대부분은 열에너지를 방출하는 발열반응이다. 반응에서 방출되는 에너지의 량에 따라 사고피해의 크기와 직접적인 관련이 있다. 따라서 일반적인 화학공장에서 나타날 수 있는 재해의 한 종류인 폭주반응을 예방하기 위하여 각각의 제품 별로 반응공정에 대한 열적 위험성을 파악하고 그 위험성을 경감시키거나 제거시킬 수 있는 대책을 세워야 한다. 폭주반응은 화학반응에 있어서 반응의 속도제어가 통제하기 어려울 정도로 급격하게 진행되고 반응기 내의 압력이나 온도 등 통제범위를 이탈하여 사고나 재해로 이어질 수 있는 상태가 된다. 일반적으로 폭주반응의 원인으로는 반응기의 온도를 조절하는 냉각장치나 제어시스템의 오류발생이나 작업자의 휴먼에러에 따른 반응물의 투입오류, 그리고 반응물질의 혼합 불균형에 따른 지연반응 등의 이유로 일어날 수 있다. 보통은 예측할 수 있는 범위를 이탈한 반응을 포함해서 통제가 불가능한 상태로 반응이 진행되면 폭주반응으로 취급한다[1]. 반응공정에 있어서 화학반응 폭주위험성을 판단하기 위해서는 공정에서의 발열에 영향을 줄 수 있는 요소와 냉각에 영향을 줄 수 있는 요소를 동시에 고려해야 한다. 이러한 요소에는 화학적인 특성의 반응열이나 활성화에너지 등 반응속도에 관한 것이 있고 물리적인 요소로 반응기 재질의 특성, 반응기 면적, 교반속도, 열매나 냉매의 온도 등이 있다[2]. 또한, 폭주반응에 따른 발열과 고온으로 인한 미반응 물질의 열분해로 인해 가스가 생성되고 이는 화재와 폭발 및 발생 가스로서 인해 작업자가 피해를 입을 수 있다.

이러한 반응공정에서 발생할 가능성이 높은 화재·폭발사고는 반응에 의해 발생하는 반응열을 통제하지 못하여 발생하는 냉각실패에 따른 폭주반응(runaway reaction)이라 할 수 있다. 폭주반응에 의한 화재폭발 사고를 반응열량계 등을 이용하여 적절한 방법으로 반응공정의 열적 위험성을 분석하여 얻은 자료를 반응공정에 도입함으로써 사고를 예방할 수 있다[3].

폭주반응에 의한 사고는 주로 중소규모의 화학공정에서 발생되고 있으며 공정개발단계부터 열적 위험성에 대한 분석을 통한 안전성 확보가 필요하다. 폭주반응을 유발할 수 있는 열적 위험성에 대한 선행연구로는 이영순 등(2003년)이 회분식반응기의 사고예방 모델개발 연구에서 화학공정 사고사

례를 조사하여 원인별 분석과 반응공정 특성에 관한 연구가 있었다[4]. 이근원(2010년)은 화학반응공정의 반응인자 및 열 거동 평가 연구에서 회분식 반응공정을 대상공정으로 선정하여 열적 및 반응 위험성을 평가하여 안전성확보를 제시하였다[5]. 하지만 이러한 연구들이 실제 생산현장에서 반응을 진행하며 얼마나 실질적인 안전에 적용될 수 있는지는 한계점이 있다.

본 연구에서는 의약품 원료인 tert-Butyl(3R,5S,6E)-7-[4-(4-Fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[(methanesulfonyl)methylamino]-pyrimidin-5-yl]-3,5-dihydroxyhept-6-enoate (DIET)를 제조현장에서 실제 생산하고 있는 품목을 선정했고, 이는 과산화수소(H₂O₂)를 이용해서 붕소(Boron)를 제거시키는 반응공정에서 반응열량계를 이용하여 실험을 수행하였다. 이 반응공정에서 발생가능성이 높은 열적 위험성 분석하여, 그에 따른 위험등급을 파악하고 현장에 적용할 수 있는 실질적인 안전대책을 제안하고자 한다.

II. 실험

2.1. 연구 대상 공정

본 연구에서는 원료의약품 제조회사에서 생산하고 있는 제품의 반응공정을 선정하고 그에 대한 열적 위험성과 위험요인을 파악하였다.

대상공정의 반응공정 메커니즘은 Fig.1에 나타났다. 공정은 반응기에 메탄올을 투입하고 반응물질인 (4R,6S)-1,3,2-Dioxaborinane-4-aceticacid, 6-[(1E)-2-[4-(4-fluorophenyl)-6-(1-methylethyl)-2-[methyl-(methylsulfonyl)amino]-5-pyrimidinyl]ethenyl]-2-(phenylmethyl)-1,1-dimethylethyl ester(PMBE) 분말을 투입한다. 메탄올과 분말의 혼합용액을 40°C 전후로 온도를 올리고 H₂O₂를 투입하여 붕소를 제거하는 공정으로 이 공정에서 H₂O₂의 투입속도나 투입량의 조절실패나 반응열을 제대로 통제하지 못하면 온도의 급격한 상승과 발열로 인한 폭주의 위험이 있다.

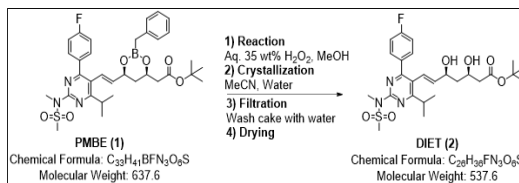


Fig. 1. Reaction mechanism in process.

2.2. 원료 물질

실험에 사용되는 물질의 종류는 단순하지만 원료 분말 물질과 과산화수소의 반응이 발열반응이라 잠재 위험성이 높다. 실험에 사용된 원료 및 투입량 등 원료물질의 화학정보는 Table 1에 나타냈다. 액상원료로는 메탄올을 주용매로 사용했고 원료분말 물질인 PMBE를 용해시켜 과산화수소를 이용, 유기합성을 통하여 붕소를 제거하고 생산물질인 DIET를 생산하는 공정이다.

2.3. 실험 장치 및 방법

본 실험에서 대상공정의 반응위험성을 확인하기 위해서 Fig. 2와 같이 Metter Toledo 사(스위스)의 반응열량계(reaction calorimeter, RC-1)를 사용하였다. 이 기기는 화학반응에 의한 열 발생 거동에 관한 측정을 행하고, 공정의 안전성 예측과 스케일업(scale up)에 있어서 최적의 조건 설정 등에 이용하는 것을 목적으로 개발된 것이다. 반응용기는 내용적 2L의 유리재질로 열전대, 교정용 히터 및 교반을 설치할 수 있다.

용기외부는 이중 자켓이 있고 고온탱크와 저온탱크가 있어 이 탱크내부의 오일을 혼합해서 원하는

반응온도를 조절할 수 있도록 되어 있다. 반응 제어 방법으로는 반응물의 온도제어, 자켓 온도제어(자켓에 유입되기 전에 실리코닐 온도 조절기의 온도에 제어하는 방법) 및 단열제어의 3가지 방식이 가능하다. 증류 옵션을 부착하는 것으로 증류와 환류 등의 조작도 행할 수 있다. 측정데이터 해석에 있어서 반응열량, 열 발생속도, 비열, 총괄전열계수, 단열온도 상승 등을 알 수 있다. RC-1은 소형의 회분식 반응기라 불리도 지장이 없을 정도로 현장의 반응기와 유사하게 운전할 수 있는 장치로 구성되어 있어 실제공정과 같은 조작을 수행할 수 있다. 단지 현장의 내압 반응기와는 다른 점은 압력에 따른 안전성에 유의할 필요가 있다[1]. Fig. 3에 실제 생산공정의 흐름도를 나타냈다. 실험진행은 실제 생산량에 1/1000 규모로 축소해서 진행했고 가급적 실제 생산 조건과 유사하게 진행했다.

실험은 Fig 3에 보는 바와 같이 Table 1의 주원료물질을 순서대로 투입하고 온도를 올린 후 용해시켜 액상에서 H₂O₂를 투입하고 반응을 진행하여 완료시켰다. 실험에서는 발열에 대한 관찰이므로 반응이 끝나는 시점까지만 진행하였다. 교반은 Anchor stirrer_HC22로 회전수(rpm)는 30~65로 진행했다. 또한 Table 2에는 반응진행 시간별 열전달 계수를 나타냈다.

Table 1. Chemistry Information of raw materials

Chemical	Type	Mol weight	Amount
PMBE	Limiting Reagent	637.57 g/mol	150 g
H ₂ O ₂	Reagent	50 g/mol	52.12 g
Methyl alcohol	Solvent	32.042 g/mol	750 ml
DIET	Product	537.64 g/mol	0

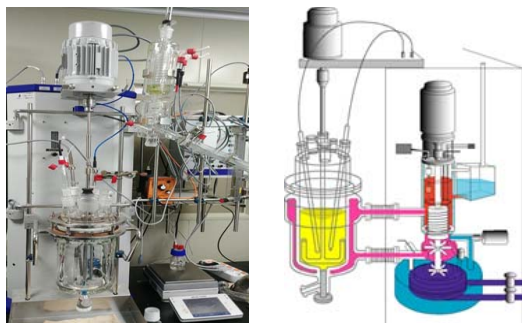


Fig. 2. RC-1 Photograph.

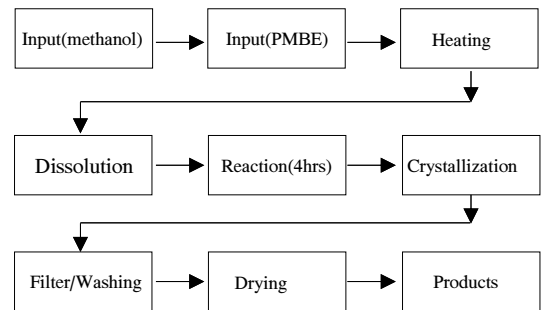


Fig. 3. Block diagram for DIET reaction.

Table 2. Heat transfer coefficients (U)

Time	U(Wm ⁻² k ⁻²)	Calculated by	Tr(°C)
00:17:12	183.41	Standard	18.64
00:57:14	186.50	Standard	21.62
01:53:52	202.78	Quick Cal	41.79
06:51:30	197.24	Quick Cal	44.15

III. 결과 및 고찰

3.1. 반응시간 경과에 따른 온도와 열량변화

실험은 실제 공정과 같은 조건하에 진행했다. 진행과정은 실제 제품 생산하는 기록서와 동일한 비율로 RC 1 용량에 맞게 축소 진행하였고 온도와 교반회전 등 가급적 생산 현상과 유사하게 진행하였다. 메탄올과 원료물질 투입 후 반응온도까지 승온하는 공정에서 자켓온도 조절에 실패할 경우 폭주의 위험성이 있고, 반응온도에 다다른 후 붕소제거 공정을 위해 H₂O₂ 투입 시 급격한 발열반응을 일으키므로 냉각장치를 통한 온도조절이 폭주반응 예방을 위한 중요한 공정이다. 또한 이후 4시간 진행되는 반응공정에서도 반응종료 전까지는 미세한 반응열이 발생하기 때문에 꾸준하게 온도조절을 해야 한다. Fig. 4에 나타났듯 메탄올과 분말원료를 투입하고 승온하는 과정에서 자켓온도(T_j)는 거의 70℃까지 상승했고 반응기 내부온도(Tr)은 43℃까지 상승 후 40℃로 냉각했다. 이때 사용된 반응 시 냉매온도는 -30℃까지 내려 내부온도를 조절했고 이후 H₂O₂를 투입하면서 내부온도는 약간 상승하기는 했으나 자켓 온도 조절로 반응 진행시간인 4시간 동안 온도는 41~44℃를 유지했다. 이후 종합적인 결과에서 반응열량(qr)은 82 kJ, 단열상승온도(Tad)는 36.5K 등의 결과를 토대로 최종온도와 위험도 등을 Table 3에서 알 수 있다.

3.2. 발열 위험성에 따른 위험도 등급

대상공정에서의 열적 위험성 요소와 그에 따른 위험도 등급을 반응열량계(Reaction calorimeter, RC-1)를 이용하여 실험한 데이터로 얻은 값을 Table 3에 나타냈다. 또한 Fig. 5에는 공정 중 냉각실패 시 온도 변화 시나리오를 보여주고 있다. Fig. 6에는 합성반응의 최대온도(Maximum temperature of synthesis

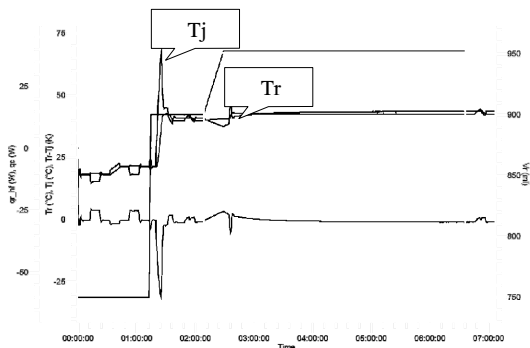


Fig. 4. Trend Graphs.

Table 3. Criticality Index

Name	DIET
Parameters - Desired Reaction	
Reaction	Reaction 1
Heat Removal Rate Limit	30W/kg
Acceptable Thermal Acc Limit	10%
Parameters - Secondary Reaction	
TD24(deqC)	215.8℃
Maximum Technical Temperature	64.6℃
Criticality Graph Based on	MTSR
Evaluation Parameters	
Reaction Total Time	04:27:47
Dosing Total Time	00:01:36
Total Amount Dosed	52.12g
Heat of Reaction	
qr[Reaction]	82.05 kJ
Dosed amount of Limiting Reagent	0.253mol:150g
Heat Removal	
q Removal[Reaction]	79.95 kJ
Reaction Specific Heat Removal Rate	Mean:6.249W/kg Max:44.19W/kg
Adiabatic Temperature Rise(ΔTad) and MTSR	
Δ Tad(Heat Removal)	36.5 K
Maximum Achievable Temperature (Heat Removal)	76.5℃
MTSR(Heat Removal)	78.22℃
Δ Tad(Heat Reaction)	37.46 K
Maximum Achievable Temperature (Heat Reaction)	77.46℃
Thermal Accumulation	
Is Thermal Accumulation critical	Yes
Thermal Conversion at End of Dosing	0% at 01:14:46
Max Accumulation og Dosed Reagent	0.2281 mol ↓
Criticality	
TD24	215.8℃
Criticality Index	3

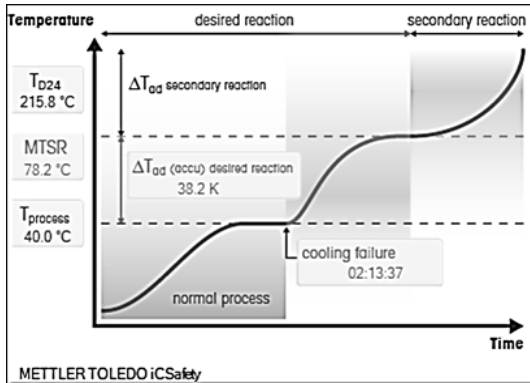


Fig. 5. Cooling failure scenario.

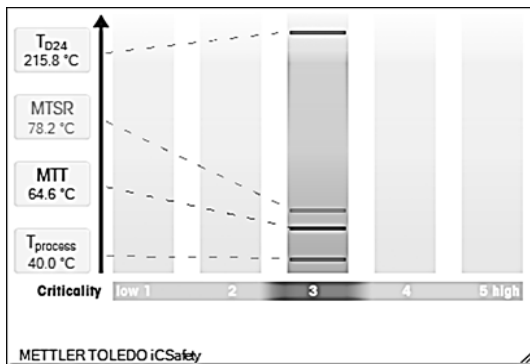


Fig. 6. Criticality class of scenario.

reaction, MTSR)와 기술적 근거에 의한 최대온도 (Maximum temperature for technical reactions, MTT)를 비교해서 위험도 등급을 선정했다. Fig. 5에서 TD₂₄는 냉각실패 후 2차 반응이 일어나고 24시간에서의 온도이다. MTSR은 냉각실패가 일어날 때 반응기 내의 미 반응물질이 남아있어 반응의 완성에 의해 온도가 상승하고 이 온도상승은 미 전환된 반응물의 축적량에 의존하며, 이 조건에서 도달할 수 있는 최대온도이다.

이 데이터에서 보는 바와 같이 냉각실패 시 온도는 기술적 허용치(MTT)인 78.2°C까지 올라갔고, 다시 2차 분해반응이 개시되어 이 반응에서 생성된 열은 최종온도(TD₂₄)인 215.8°C까지 오르는 결과를 가져왔다. 또한 얻어진 데이터의 최종 Criticality Index는 3등급으로 평가됐다. 이는 합성반응 온도제어 실패 후 기술적인 허용치(78.2°C > 64.6°C)로 도달되지만 MTSR이 TD₂₄보다 작기 때문에 분해반응을 촉발시킬 수 없다. 이 상황에서 공정의 안전은

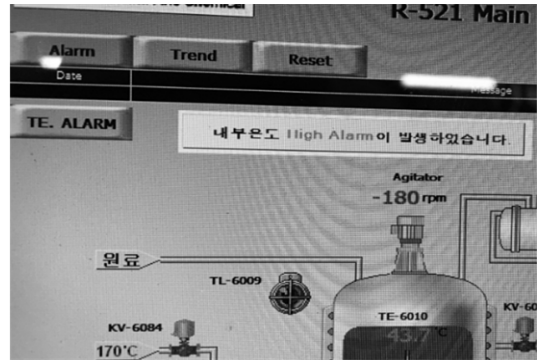


Fig. 7. Alarm system.

MTT (64.6°C)에서 열 방출속도에 의존한다[6].

Fig. 6에서 나타난 위험도 등급 구분에서 대상공정의 위험도가 3등급으로 나타났다. 이러한 3등급의 위험도는 일반적으로 다음과 같은 위험감소 대책을 선택할 수 있다[6,7].

대상공정에서 온도제어 실패할 경우 대상공정 반응에 있어서 H₂O₂함량에 의해 반응의 속도에 차이를 보일 수 있다. 일반적으로 35%의 H₂O₂를 사용하고 있으나 함량이 떨어지는 경우 반응성이 떨어져 추가로 투입할 경우가 있는데 이러한 경우 실험에 나타난 결과보다 축적량에 의해 위험성이 높아질 수 있다.

첫 번째 조치로는 증발해서 냉각할 수 있는 시스템을 이용하거나 진공을 이용하여 반응량을 유지하며 감압을 해준다. 증류시스템은 이러한 목적으로 설계되어야 하고 그러한 기능을 가져야 한다. 냉각시스템(backup cooling system)은 발열을 통제할 수 있을 정도의 온도로 상시 운영되어야 하고 냉매의 양에 있어서도 충분해야 한다.

선택적으로 압력을 완화할 수 있는 시스템을 사용할 수 있지만 장치 외부로 반응물의 분출을 유도하기 위하여 별도의 버퍼시스템(buffer system)을 설치한다. 반응 종류에 따라 온도범위가 다르겠지만 각각의 반응 매뉴얼에 최고 반응온도를 설정하여 Fig. 7과 같이 반응기 통제 컴퓨터에 경고(알람)장치를 부착하여 폭주반응에 대비해야 한다.

IV. 결론

본 연구에서는 원료의약품 DIET를 생산하는 회분식 반응공정을 선택하여 열적 위험성을 평가하였다. 회분식 반응공정은 과산화수소를 이용하여 불소를 제거하는 공정으로 실험은 반응열량계를 통

해 반응공정의 위험도를 분석했다. 반응열량계 실험을 통해 위험도를 분석한 결과 3등급으로 나타났으며, 이를 바탕으로 다음과 같은 안전대책을 제시한 결론을 얻을 수 있었다.

1) 일반적으로 반응기 및 관련 설비는 최고온도 및 압력에 견딜 수 있도록 설계되어져 있다. 사용자는 사용 전에, 그리고 사용 중에도 정기적으로 장비적격성(operating qualification)을 실시하여 과압이나 폭주에 대비하여야 한다.

2) 반응기 통제 프로그램에 반응의 종류에 따른 온도 급등에 대비한 경보장치(alarm system)가 설치되어야 한다.

3) 냉각시스템의 현재 상황을 확인할 수 있는 시스템을 확보하여 발열반응이나 반응온도 상승 시 수시로 확인 할 수 있도록 한다. 또한 냉매는 상시적으로 순환하는 시스템으로 운영되어야 하며, 필요 시 즉시 가동할 수 있어야 한다.

4) 압력방출시스템에서 방출된 반응물을 처리하기 위한 실질적인 버퍼시스템(buffer system)을 구축해야 한다.

이상의 결과는 원료의약품 합성 반응 중 봉소재 거공정을 이용한 제품 생산현장에서 폭주위험성을 고찰하여 안전대책을 수립하는데 활용 할 수 있을 것이다. 이와 유사한 의약품 화학반응 공정이나 온도의 급격한 발열을 일으키는 반응에 있어서 공정 단계에서부터 반응열량계를 이용하여 위험성을 검토한다면 폭주반응을 예방하는데 크게 기여할 것이다.

REFERENCES

- [1] Hyung-Sub Lee et al, A Study on the Rupture Disk Design and Application at the Two Phase Flow by Runaway Reaction at Batch Reactor, *KIGAS* Vol. **21**(3), 1-8, (2017)
- [2] Keun-Won Lee et al, Evaluation Techniques of Runaway Reaction Hazards in Chemical Process, *Proceedings of Fire Science and Engineering Conference*, 242-247, (2003)
- [3] In-soo Han et al, Characteristics of Thermal Hazard in Methylthioisocyanate Synthesis Reaction Process, *Journal of the KOSOS*, **27**(5), 77-87, (2012)
- [4] Young Soon Lee, "Accident Prevention Model of Batch Reactor", Reserch 2003-47-431, Occupational Safety and Health Reserch Institute, (2003)
- [5] Keun-Won Lee et al, "Development of Thermal Risk Assessment Technology in Chemical Reaction Process", 2010-Reserch-1037, Occupational and Health Reserch Institute, (2010)
- [6] KOSHA GUIDE P-67-2012, "Technical Guidance on Thermal Risk Assessment for Runaway Reaction Prevention", (2012)
- [7] Francis Stoessel, *Thermal safety of chemical process*, WILEY-VCH Verlag CmbH & Co. KGaA, Weinheim, (2008)