

# Discussion on the Environmental Impact Assessment of Chemical Synthetic Drug Manufacturing Project

Xiaokun Hou<sup>1</sup> Xiao Liang<sup>1</sup> Yinglang Yang<sup>2</sup>

1. Sichuan Chuangmei Environmental Protection Technology Co., Ltd., Chengdu, Sichuan, 610072, China

2. Chengdu Tianxing Zhiyuan Biotechnology Co., Ltd., Chengdu, Sichuan, 610000, China

## Abstract

The personnel responsible for preparing environmental impact assessments are generally non chemical pharmaceutical professionals. When the basic information is incomplete, how to accurately determine and quantify the required pollutant data for environmental impact assessments is based on the calculation of products and by-products from reaction principles, in order to objectively and accurately prove pollutants and treatment measures. If the basic data is limited, theoretical calculations can be used to obtain the amount of exhaust pollutants, exhaust gas concentration, types of wastewater characteristic factors, and calculate the concentration of wastewater; when using multiple solvents, the solvent recovery form and recovery device should be verified for compliance with design and specifications. The paper explores the methods for carrying out and improving work, providing objective suggestions for disposal plans for enterprises, and providing comprehensive management basis for regulatory authorities.

## Keywords

chemical synthetic drugs; environmental impact assessment; reaction principle; material balance; solvent recovery

## 化学合成药制造项目环境影响评价重难点探讨

侯晓坤<sup>1</sup> 梁泉<sup>1</sup> 杨应朗<sup>2</sup>

1. 四川创美环保科技有限公司, 中国·四川成都 610072

2. 成都天兴致远生物科技有限公司, 中国·四川成都 610000

## 摘要

环评编制人员一般为非化学制药专业, 如何在基础资料不完善时, 准确性、定量环评所需污染物数据, 工作基础是从反应原理计算出产物、副产物, 从而对污染物、处理措施进行客观、准确论证。如在基础资料有限的情况下, 通过理论计算得到废气污染物的量、废气浓度、废水特征因子的种类, 计算废水浓度等; 使用多种溶剂时, 溶剂回收形式、回收装置, 核实设计与规范相符性等问题。论文探讨开展和完善的工作方法, 为企业提供客观的处置方案建议, 为主管部门提供完善的管理依据。

## 关键词

化学合成药; 环境影响评价; 反应原理; 物料平衡; 溶剂回收

## 1 引言

据国家药监局数据, 截至 2022 年年底中国共有 1606 家化学原料药生产企业, 其中企业数最多的分别为江苏、山东、浙江、四川, 4 省合计占全国原料药企业总数的 40%。同时, 2022 年中国化学原料药营收增速 15%, 出口 518 亿美元, 同比增长 24%。随着大量化学合成药项目的建设, 其环境问题也不断凸显, 为规范治理此类项目的环境污染, 国家和地方也不断出台新的相关技术指南及规范, 力求从源头、治理措施、排放标准各方面对其进行规范要求, 为项目建设、环境影响评价、污染物治理排放、衔接排污许可提供

管理依据。在实际开展环评工作时, 除根据相关技术指南、规范进行评价外, 环评工作原则上需要根据不同制药项目所生产的具体药物品种, 有针对性地梳理出特征污染物, 以识别每个项目产生的污染物质、核实其产生的形态(如气态、液态、固态)及去向, 摸清其毒性, 从而分析完善废水、废气等治理措施的有效性。笔者根据近期实际工作中遇到的相关重难点, 对以下问题进行探讨。

## 2 产污分析重点、困难和解决方式探讨

化学合成药的基础原理即化学有机合成, 将原料物质转化成需要的目标物质, 即得到化学药的有效成分。涉及反应一般至少包含了 3~4 个反应步骤, 多则包含 6~7 个反应步骤, 每一个反应步骤包括了主要的反应, 同时也包含了副反应, 需考虑主要反应的产物、收率, 也要梳理副反应的副

【作者简介】侯晓坤(1983-), 女, 中国四川成都人, 本科, 工程师, 从事环境影响评价研究。

产物、反应率, 排查进入废气、废水、固废的物质是什么。环评编制人员通常不是化学专业、制药工程专业人员, 不研究药物反应机理, 一般对合成反应并不熟悉, 或是化学专业人员, 也不太可能熟悉每一种药物的反应机理。但笔者实际工作中发现, 要做好此类项目环评, 化学药品的合成机理是绕不开的重要基础问题, 需在环评工作的开头进行梳理, 才能对这一生产过程中污染物的产生有较准确的定性、定量判断, 不出现原则上的错误。化学合成药品种类繁多, 原辅材料也全然不同, 涉及的有机溶剂更不完全相似, 环评报告的编写, 可以参考某一大类的药品生产方式, 具体到需环评的某一种药品时, 则还是需要单独从反应原理上进行理清。

企业采用的合成技术包括自行研发、外购技术等, 已进行了小试、中试, 具备一定检测数据, 困难在于数据多为生产需要和关心的内容, 而环评中关心的诸如污染物种类、产生量数据完整度一般较差、准确性也不足, 甚至涉及商业机密无法获取。药物研发更多关注的是目标物质, 关注其得率、收率部分, 关注反应中所需要的药物有效成分, 环评则更为关注反应中不要的那一部分“废物”的去向。企业提供的技术资料深度不同, 有的技术资料包含比较准确的反应方程式、污染物种类、副产物种类、产生的废气大概的组分、废水成分, 非常利于环评工作开展, 但大多数时候技术资料深度不足, 仅包括反应原理, 方程式中只有目标产物。此时就需要花费不小的精力, 与该种具体药物的技术研发人员共同去完善环评所需技术参数。开展过此药物生产和研发的人员原则上可以配合完成配平反应方程式、包括重要的副产物、毒性污染物、反应率, 用以核实生产过程中, 原辅材料

的反应率、利用率, 副产物种类, 包括其产生后的形态, 分析其进入废气还是废水, 废液中处理方式, 溶剂回收形式, 估算污染量。需要注意的是, 如资料不够完善, 环评编制人员则需关注方程式是否正确、副产物是否完整, 反应率是否合理, 副产物、废物的去向, 因每一步反应的产物、产污量都涉及下一步反应的量, 容易出错, 每一步核实清楚后再往下分析计算。

反应原理梳理清晰后, 则进一步理清每个产品工艺流程。企业提供技术包为简单的框图, 文字的过程描述, 主要针对操作过程、操作条件、温度、反应压力、真空要求。根据资料可以大致绘出环评所需要的“产污流程图”, 困难之处在于大多数文字描述不关注污染物的产生、收集、去处, 则需要环评报告的编写人员在此基础上, 根据前述反应机理、反应方程式计算出的产生物量, 形态, 描绘出废弃物, 即环评关注的污染物质产生、去向。参与反应的物质, 根据投料量, 选取基准物进行计算, 未参与的催化剂根据实际使用情况分析回收方式、损耗。这一部分的难点是生成物基准量的选取, 产生物形态, 是否溶于水、在此过程中溶解于有机溶剂的情况, 再判断其进入大气、废水、废液的量。理论分析最终可以得到废气污染物的量、污染物的浓度、相应废水中特征因子的种类, 大致的浓度也可以计算得出。实际工作中遇到大部分化学品药品生产不具备实测和类比的条件。上述方式基于反应原理物料平衡的方式, 虽然繁琐, 工作量大, 理论性强和实际可能有一定出入, 但仍可在无实测资料下进行环评物料平衡。表1为某药品某步骤反应原理表计算表格。

表1 某药品某步骤反应原理表计算表格

副反应							生成物		剩余物	反应率
反应原理(略)							名称	中间体	原料1	%
原料1+ 原料2 + 2H <sub>2</sub> O → 中间体+ 副产物+ 3H <sub>2</sub>							产量			
分子量	37.83	390.56	18	392.57	65.80	2	去向	进入粗品	下步反应	
反应量	0.48	5	0.46	5.026	0.84	0.768				
投加量	2.5	5								

另外一个难点是有机溶剂的使用、回收过程的污染物。有机溶剂原则上不参与反应, 但因其挥发性, 在投料、反应中, 冷凝回收、蒸馏回收都时会进入环境, 真空泵废水中也有溶解带走, 环评需要对上述损耗进行分析, 根据溶剂废气和废液的产生方式, 与企业核实其回收的方式。困难之处是一次环评涉及多个产品, 多个生产线同时运行的, 就涉及多种有机溶剂, 而这几乎是现阶段化学合成药环评所遇常态, 一次环评同时核算十来种有机溶剂的回收节点、回收方式、回收设备。溶剂平衡烦琐, 理论上环评可以根据工艺流程自行核算, 但考虑到回收成本, 回收难度则需要和企业进行协调。数量少、购买成本低、回收难度大、回用不易、回收设备要求高的一般不进行回收, 避免企业回收后实际无法再次分离回用。环评报告中可考虑采用列表的形式, 将多个产品, 多个溶剂的回收点位、温度、回用位置、回收设备一一

对应, 核实是否具备回收条件, 可以看出回收难度而进行取舍。合成药项目均应有专业设计院参与设计, 环保措施设计对接人员, 原则上环评的工作是在其设计基础上进行, 但困难之处在于设计往往不完全同步, 深度也不一而足, 还是需环评自行核实后与之比对, 与企业、设计单位协商合理的方式。表2为溶剂蒸馏回收系统表。

### 3 治理措施重点关注点探讨

采取何种治理措施, 与生产线实际产污即实际操作过程息息相关, 技改项目可以参考实际已建设生产线, 梳理生产工序污染物产生节点, 新建项目则只能根据技术资料, 与技术人员共同核实拟建生产线的细节。反应过程主要采用反应釜、真空泵、离心机等设备, 投料、反应过程一般要求密闭, 不能密闭收集的也需要操作工位局部密闭, 如晾晒间。原则

表2 溶剂蒸馏回收系统表

(显示溶剂种类、参数、回收容器数量、回收位置)

蒸馏溶剂回收装置(回收装置区)	套1				套2				回收容器	
	步骤	溶剂	沸点/℃	回用	步骤	溶剂	沸点	回用	容积	数量
品种1	氧化	丙酮	56.5℃	位置	还原	丙酮	56.5℃	位置	5000L	3
	回收总量等参数					正丙醇	97.4℃	位置	5000L	1

上设计单位也应根据规范,设置环保所需的集气罩、风量、抽风机与之匹配,但实际困难在于设计设置的机器设备可能不足,需环评梳理后再对应数量,统计风量;如有地方标准的,也要特别注意设计是否按当地标准进行考量,有时国标与地标可能相差悬殊。

还有一些困难和矛盾:如无机盐常成为合成反应的副产物从而残留在母液中<sup>[1]</sup>,需单独考虑处理,如果高盐废水量不大,汇入综合废水后的混合的浓度也不高,不影响综合废水处理时,设计不考虑单独设置高盐废水处理设备,但根据《制药工业污染物治理技术指南》规范,高盐废水(含盐量大于30g/L)宜采用蒸发浓缩结晶预处理<sup>[2]</sup>;设计中可能将初期雨水、事故废水、消防水统筹考虑废水池,环评中则需要各自明确功能单独设置;制药有机废气首选《制药工业污染物治理技术指南》中规范的技术方案,但实际中某一项目的某一种废气可能有更经济的处理方案,但却不在《指南》中,需要单独论证相关案例、处理效果是否可行,提供案例。废气处理方案一般设计比较完善,也基本能满足规范处理达标需求,环评重点需要关注某些处理难度大、毒性大的污染物处理率,如二氯甲烷进行单独核算其处理达标性。除车间废气是重点外,污水处理站废气、危废库废气、质检废气也必须进行处理。环评根据设计,分析其单独设置处理设施,还是合并处理,风量、排气筒是否合理。

#### 4 其他重点关注问题

随着清洁生产要求的提高,化学合成药进入规划的工

业园区要求需达到行业清洁生产标准二级标准要求或国内同行业平均清洁生产水平。《化学原料药制造业清洁生产评价指标体系》中合成法原料药限定性指标规定的二级清洁生产水平,有详细的指标要求。一类溶剂,二类溶剂使用量不超过使用溶剂总量的20%;单位产品固体废物产生量;水重复利用率;单位产品挥发性有机物产品量;有毒原材料使用种类;单个化学溶剂使用种类均有限制,环评时一一对比,不满足的提出完善措施要求。风险防范措施虽有规范依据,但还需结合安评排查危险工艺,是否国内首套放大工艺,是否涉及危险化学品,结合当地主管部门的要求进行补充分析。

#### 5 结语

总体来讲,化学合成药环评工作如技术资料齐全,污染物种类有明确检测的较为容易,如技术资料不足的,则环评工作较为烦琐,需从反应方程式入手,核实三废产生的种类、形态、去向,这是重点及难点。如企业同时生产多种产品,则溶剂种类较多,需统筹梳理其回收方式、数量、位置等。虽此类项目烦琐,但环评编制人员本着科学的态度,仍可以完成数据详实的报告,为企业提供更客观的处置方案建议,为主管部门提供完善的管理依据。

#### 参考文献

- [1] 王效山,夏伦祝.制药工业三废处理技术[M].2版.北京:化学工业出版社,2017.
- [2] HJ 1305—2023 制药工业污染物治理技术指南 原料药(发酵类化学合成类 提取类)和制剂类[S].