

化学合成制药企业清洁生产审核的探索

钟玉泽 鞠松涛

(抚顺市环境保护研究所)

摘要 文章从清洁生产审核总体思路出发,结合化学合成制药行业生产特点及污染成因分析,对制药企业清洁生产审核重点的确定、目标的判定及方案的产生与实施进行讨论,并从审核方法学的角度,提出药品生产的清洁技术研究方向及理想的化学合成制药工艺路线,旨在为化学合成制药企业选择应用药品生产清洁工艺新技术,实施清洁生产提供参考。

关键词 合成制药企业 药品生产 清洁生产 审核

一、引言

20世纪以来,制药工业发展迅速,给人类的健康带来福音,与此同时,也给环境带来了很大程度的污染。随着医药工业的飞速发展,制药工业特别是化学合成制药工业对环境的负面影响越来越大。尤其是发达国家将高消耗、高污染的原料药生产转移到发展中国家,中国抓住了“转移生产”的历史机遇,成为世界原料药生产和出口大国。由此,制药工业面临的环境污染问题更为严峻,环境污染问题已经成为阻碍制药行业发展、危害公众健康的一大痼疾,以牺牲环境来换取制药行业的发展是不可取的。然而,如何解决制药企业环境污染问题,实现医药工业的可持续发展,笔者认为,必须依靠清洁生产技术,通过实施清洁生产审核,采取“低污染、低消耗、可持续”的有效措施,实现环境友好的化学药品生产,推进制药工业进入一个全新的发展轨道。

二、制药企业清洁生产审核的总体思路

制药企业实施清洁生产的核心是实行源削减和药品生产全过程控制。清洁生产是以节能、降耗、减少污染物排放为目标,以科学管理,技术进步为手段,来达到保护人类健康和生态环境的目的。

实施清洁生产的过程是发现和寻求新的清洁生产机会的过程。清洁生产审核是实施清洁生产的重要前提,也是手段。审核的总体思路是:判明废物的产生部位,分析其产生原因,提出减少或消除废物的清洁生产方案,做到持续改进。对制药企业而言,清洁生产审核是对药品生产全过程的重点或优先环节、工序产生的污染进行定量分析,找出高物耗、高能耗、高污染的原因,然后有的放矢地提出对策,制定方案,减少和防止污染物的产生。制药企业实施清洁生产审核的最终目的是减少药品生产对环境的污染和制药过程对产品的污染,保护环境及人体健康,节约资源,降低费用,增强企业竞争力,实现制药工业的可持续发展。

三、制药企业生产特点及污染成因分析

认知药品生产过程产生的污染,分析污染产生的原因是制药企业清洁生产审核逻辑思路的首要环节。

制药企业是生产和使用各种化学品的独特行业,属于精细化工行业。制药特别是化学合成制药主要是采用化学方法,使用有机物质或无机物质,通过化学反应生成合成药物,企业本身是生产和使用各种化学品的独特行业。国内制药企业又多为生产制剂需要的半成品、原料药及中间体,

属于费工、费时、废料的低效益生产阶段,其特点是:产品种类繁多,更新速度快,涉及的化学反应复杂;所用的原材料繁杂,而且有相当一部分原材料是易燃、易爆的危险品或有毒有害物质;工艺环节收率低(一般只有30%左右,有时甚至更低),有资料介绍,药品生产往往是几吨、几十吨甚至上百吨的原材料才能生产1吨成品。因此,造成的废液、废气、废渣相当惊人,严重影响周围环境;药品“洁净生产”的特殊性(设置空调净化系统),又决定了制药企业同时又是热量、冷量以及电能等资源、能源消耗大户。药品的生产特点决定了化学合成制药企业是污染大户,按照《中华人民共和国清洁生产促进法》规定,必须进行清洁生产审核。

化学合成制药对环境的污染体现在三废的排放,从清洁生产审核方法学探究污染产生原因主要有以下几个方面:① 制药生产能源、原材料的单耗过高,利用率低,浪费严重;② 生产工艺技术落后,生产过程控制不严,缺乏最优参数;③ 工艺设备陈旧,维护欠佳;④ 废物的回用率低,同时存在跑、冒、滴、漏现象,不仅使部分产品或原料白白流失,导致经济损失,而且造成环境污染;⑤ 生产的集约化程度低,经济的发展多为粗放型;⑥ 员工素质有待提高,培训制度不健全。

四、清洁生产审核重点的确定

制药企业审核重点可在生产线、车间、工段及操作单元等备选审核对象中选取,应着眼于清洁生产的潜力。选取原则主要有五点:一是超标严重的部位;二是污染物毒性大和难于处理的部位;三是生产效率低,构成企业生产“瓶颈”的部位;四是容易迅速见到经济效益、环境效益的部位、能耗、水耗明显过大的部位;五是公众反映强烈的部位。总体上说从实际出发,立足于实际效果,即所谓能产生清洁生产方案的环节且清洁生产目标可以落实或有规划项目(工艺技术改造、设备改造或节能等项目)之处。

五、清洁生产目标的确定

审核重点确定后,要立即制定明确的清洁生产目标。目标是企业发展的重要组成部分,是动态的,可根据工作进展情况进行调查,具有实际意义和可操作性,为检查清洁生产实施效果提供较为客观的评判。目标的设定主要体现在削减能耗、物耗、水耗及环境和经济效益。

清洁生产目标分长期目标和短期目标,长期目标要纳入企业的发展规划,短期目标是制药企业实施清洁生产某一阶段所达到的具体目标,包括环境保护目标,如削减废水排放量、削减COD负荷量、污染物排放达到国家标准;能耗,如削减电耗量、煤耗量、蒸汽量;水耗;物耗,如原材料削减量;实施清洁项目预计到达的经济效益等目标。

六、清洁生产方案产生思路

清洁生产方案是实现制药企业清洁生产的具体途径,通过方案的实施,实现清洁生产“节能、减污、降耗、增效”的目标。方案产生的思路主要从以下几个方面考虑。

(一) 从药品的生产工艺方面考虑

1. 新工艺、新技术的采用 从简化工序,提高收率,革除有害三废,降低原材料的消耗,减轻处理费用上提出方案及建议,可以显著提高生产技术水平,大大提高收率,降低原辅料消耗,提高资源和能源的利用率,同时减轻后处理及处理三废的负担。

如:微生物转化技术比化学合成法具有优越性;气升式生物反应器;立体定向合成;固相酶技术;相转移催化反应等技术。

2. 在改进操作方法上作文章 更换原辅料,会受到收率、成本、设备以及原辅料供应等条件的限制,因此,可以从改进操作方法的角进行考虑。

3. 调整化学反应的先后次序或改革工艺。

4. 改进、完善工艺设备 清洁生产的一个重要环节就是药品生产工艺设备的改进与完善及操作的自动化控制, 包括以下几个方面:

① 以设备的维护与检修为主要内容的设备维修, 能够提高设备的使用率与完好率(坚持 5S 法——常整理、常整顿、常清洁、常规范、常自律)

② 改进设备, 更新设备, 提高生产率。举例: 某制药厂将生产蒸馏水的塔式蒸馏水器淘汰, 通过技术改造, 更新使用多效式蒸馏水机或气压式蒸馏水机, 不仅提高蒸馏水的质量, 而且提高了出水效率。

③ 优化工艺, 完善工艺条件。如: 某一药用酒精生产企业的蒸馏工序, 将常压两塔半蒸馏工艺改为两塔三段蒸馏, 并由微机控制, 收到明显效益, 不但质量提高, 而且节约成本, 有可观的经济效益。

5. 循环使用与无害化工艺 药物合成反应往往不能进行得十分完全, 产物得分离也不可能十分彻底, 因此反应母液中常含有一定数量的未反应原料和反应副产物, 在某些药物合成中, 反应母液常可循环使用或经适当处理后使用, 既可减少三废, 也降低了原辅料的消耗。

化学合成制药企业使用的冷却水得量通常很大, 必须考虑回用, 进行闭路循环, 不能与其它污水混合。

由生产系统排出的废水经处理后, 也可采用闭路循环。

6. 回收利用与资源化 生产过程中产生的三废, 是由未反应的原料、反应副产物及未回收完全的产物所至, 从某种意义上讲, 三废也是一种“资源”, 能否充分利用这种资源, 不仅反映了一个企业的生产技术水平, 也反映了这个企业实施清洁生产的程度。

回收利用尽可能在本企业进行, 这样可以降低原料单耗。

回收利用所采用的方法包括: 蒸馏、结晶、萃取、吸附等, 有些三废直接回收有困难, 可先进行适当的化学反应处理(如氧化、还原、中和等), 然后再回收利用。

(二) 从药品生产所用的“清洁物料”(即原料)方面考虑

无毒、低毒的原辅材料替代有毒、剧毒的原辅材料, 可降低或消除三废的毒性。

如: 催化剂氯化高汞改用三氯化铝, 不仅解决棘手的汞污染问题, 也有利于下一步的还原反应, 提高立体选择性。

用环己烷代替苯作溶剂、以醇代苯、以水代苯或应用相转移催化剂等。

(三) 从药品生产所用的“清洁能源”(即原料)方面考虑

药品生产企业由于“洁净生产”需要而设置的空调净化系统, 是一个热量、冷量以及电能等资源能源消耗大户, 可采用燃油锅炉或采用低硫煤以及洗煤节煤技术, 提高蒸汽质量, 可进行汽水分离和凝结水回收再利用等。

制药企业所用的蒸汽, 既来自能源的消耗, 又来自资源水的转化。水的质量决定蒸汽的质量, 蒸汽的质量又决定药品的质量。

(四) 从药品生产的产品方面考虑

清洁的产品要求在药品研发阶段就应考虑节约原料和能源, 尽量不用有毒有害物质; 药品的包装合理, 杜绝包装尺寸超过实际需要; 药品包装材料使用后易于回收、重复使用和再生。

七、药品生产的清洁技术研究方向

从上述对清洁生产方案产生思路的讨论和归纳可以看出: 清洁技术是推动化学合成制药业清洁生产方案实施的关键。现有药物合成技术是 20 世纪后半叶研究开发的, 生产工艺和产品存在着不同程度的环境污染问题, 革新现有技术和产品的最好办法就是大力研究和开发从源头根除环境

污染的药品生产清洁技术。

化学合成制药工业生产的清洁技术,就是用化学原理和工程技术来减少或消除环境污染的有害原料、溶剂、副产品及部分产品。清洁技术反映的是生产原料的绿色化、化学反应绿色化、反应介子的绿色化及产品的绿色化。因此,化学制药清洁技术研究要围绕这几个方面展开。具体包括:采用无毒无害的化学制药原料技术,如用生物废弃物替代剧毒的、严重污染环境的原料,来生产特定的化学原料药,实现原料的绿色化;理想的生产工艺设计是多个化学单元反应合并成一个工序,将各种化学单元反应与化工单元操作有机组合和综合利用,使原料分子中的原子全部转化为产物,最大限度地利用资源,从源头杜绝产生任何副产物或废物,实现废物“零”排放,实现化学反应绿色化;有资料介绍,药物合成中80%~85%的化学反应需要用催化剂,而且大量的化学反应也都是在溶剂状态下进行,催化剂、溶剂是药品生产必不可少的反应介子,利用酶取代化学催化剂、采用绿色溶剂作为萃取剂、开发新型、高选择性的有机合成反应是现代药物合成的有机化学核心,是实现反应介子绿色化的关键所在;制药企业的产品是关系人命安危的特殊商品,通过推行清洁生产和绿色制造,开发、设计和制造绿色产品。

八、理想的化学合成制药工艺路线

制药企业清洁生产审核针对的是药品生产企业正在运行和计划药品生产实行分析和评估,只有通过审核药品生产工艺过程,才能最终到达清洁、理想的药品制造工艺。

理想的化学合成制药工艺路线应该是符合清洁生产,主要表现在以下几点:

1. 化学合成途径简易,即原辅料转化为药物的路线简短;
2. 所用的原辅料少,且易得、无毒无害,并且有足够数量供应;
3. 中间体容易以较纯的形式分离出来,质量合乎标准,且无毒无害;
4. 反应过程多步进行,并连续操作,反应条件易于控制,即安全、无毒操作;
5. 设备条件不苛刻;
6. 三废排放少,并且易于治理;
7. 操作简便,经分离、纯化,易达到药用标准,且成品绿色化;
8. 产品收率最佳,成本最低,经济效益最好。

参考文献

- [1] 国家环境保护总局科技标准司编著.清洁生产审计培训教材.中国环境科学出版社
- [2] 李钧,李志宁编著.药品的清洁生产与绿色认证.化学工业出版社