

项目引进环保全过程管理实践

The Whole Process Environment Management Practice in Production Project Introduction

陈磊 | EHS高级主管 | 康龙化成

Lei Chen | EHS Manager | Pharmaron

嘉宾介绍 Speaker Bio

- 姓名：陈磊
 - 职位：EHS高级主管
 - 公司：康龙化成（绍兴）药业有限公司
 - 联系方式：15057266025
-

- 背景：

- 兰州理工大学环境工程硕士学位
- 在制药EHS工作超过7年，其中化学合成原料药工厂4.5年，小分子CDMO行业3年；
- 全面负责工厂环境管理工作，如合规管理、三废运行管理、工厂环境治理设施设计建设等。



议程 Agenda

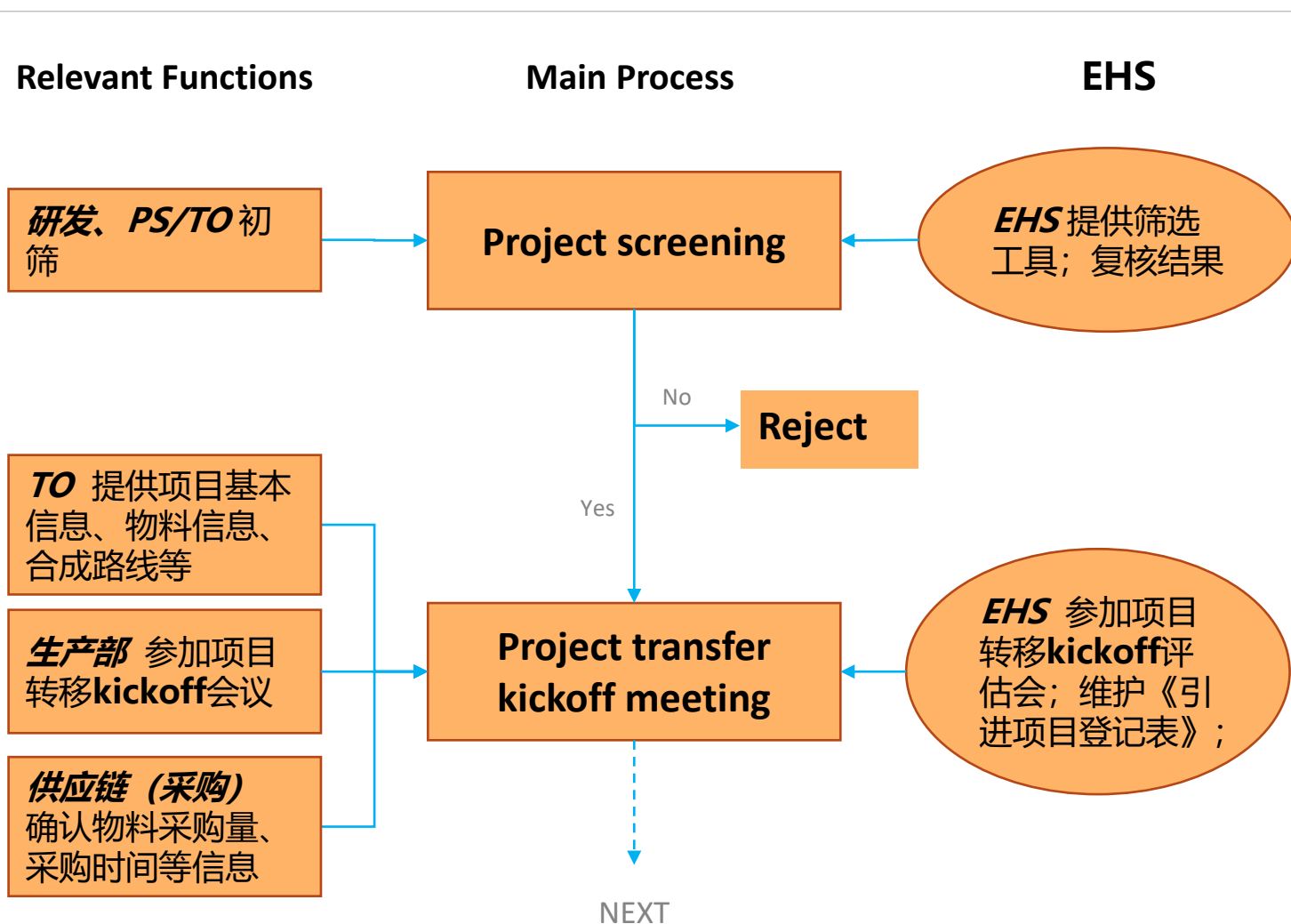
项目引进源头管理 Source Management

项目引进过程管理 Process Control

项目引进末端管理 Terminal Management

项目引进合规申报管理 Compliance Management

项目引进源头管理



■ Notice & Countermeasure

- EHS定期更新维护筛选工具，每次更新后需及时告知研发、TO（技术运营）、PS（过程安全）团队
- 针对筛选工具的内容与运用，至少每年2次对研发/TO/PS成员进行培训
- Kickoff 会议时，明确项目类型，告知合规流程的成本（时间、费用）及所需资料
- Kickoff 会议时，关注三废处置方案、特殊物料（锌粉、钼/炭、格式试剂等）处置方案、供应商调查问卷、PIE、新化学物质登记等，提出相关建议
- EHS定期更新维护《引进项目登记表》

项目引进源头管理

Practice 实践/举例

工艺&物料筛选工具 Process & Material Screening Tool

- ◆ **Type A:** 由于合规要求和工厂风险控制能力的限制而不能在车间生产、使用的工艺和物料 Compliance requirements and the limitation of risk control capabilities of the plant

如：产品甲反应中会产生硫化氢，经过筛选禁止引入；研发未找到合适工艺，禁止引入
产品乙反应中需在四氢呋喃体系中通氧气反应，经过筛选禁止引入；研发优化工艺，降低氧气浓度，更换溶剂，符合引入条件

- ◆ **Type B:** 需要额外的投资和准备时间方能在车间生产、使用的工艺和物料 Require the extra investment and preparation period

如：产品丙反应中会产生含乙烯的有机气体，经筛选乙烯为易燃易爆气体，需额外控制；在尾气排放管道加装N₂管和流量计进行稀释

- ◆ 该文件是动态的，随法律法规、工厂的审批范围和风险控制能力的变化及时更新 This file will be dynamic to update timely by following the change of regulations, approval scope and risk control capabilities of the plant

- ◆ **Type B** 需要额外投资应在报价中体现，准备期的时间应纳入项目计划 Requires additional investment shall be covered in the business quotation and preparation period also shall be covered in project plan

项目引进源头管理

Practice 实践/举例

工艺&物料筛选工具 Process & Material Screening Tool

Type A1 禁用工艺 Type A1 Prohibited Process				
序号 No. ▼	禁用工艺 Prohibited Process ▼	禁用原因 Prohibited Reason ▼	涉及基地 Plant involve ▼	建议 Suggestion
17	铁粉还原法工艺 Iron powder reduction process	《产业结构调整指导目录》（2019年本） <Guiding Catalogue of Industrial Structure Adjustment (2019 version)>	绍兴 Shaoxing	工艺替换 Process substitution
Type A2 禁用物料 Type A2 Prohibited Material				
序号 No. ▼	禁用物料 Prohibited Process ▼	禁用原因 Prohibited Reason ▼	涉及基地 Plant ▼	建议 Suggestion ▼
16	禁止使用：乙硫醇、甲硫醇、硫化氢、甲硫醚、氰化氢、光气、四氯化碳、1, 2-二氯乙烷，第一、二类监控化学品及第三类监控化学品中的氯化氰、氯化苦（三氯硝基甲烷）等，危险化学品名录2012版爆炸品第1项具有整体爆炸危险的物质和物品	杭州湾上虞经济技术开发区化工企业 建设标准化实施细则-2014. 02. 19 禁止入园	绍兴 Shaoxing	避免使用和产生 Avoid to use and produce
21	禁止使用：全氟辛基磺酸及其盐类和全氟辛基磺酰氟、全氟辛酸及其盐类和相关化合物1（PFOA类）、十溴二苯醚、短链氯化石蜡 ² 、六氯丁二烯、五氯苯酚及其盐类和酯类、三氯杀螨醇、全氟己基磺酸及其盐类和其相关化合物3（PFHxS类）、得克隆及其顺式异构体和反式异构体、六溴环十二烷、氯丹、灭蚊灵、六氯苯、滴滴涕、α-六氯环己烷、β-六氯环己烷、林丹、硫丹原药及其相关异构体、多氯联苯、	重点管控新污染物清单（2023年版） 2023年3月1日 禁止入园	所有场所 ALL Site	优化工艺，禁止使用左侧物料；

项目引进源头管理

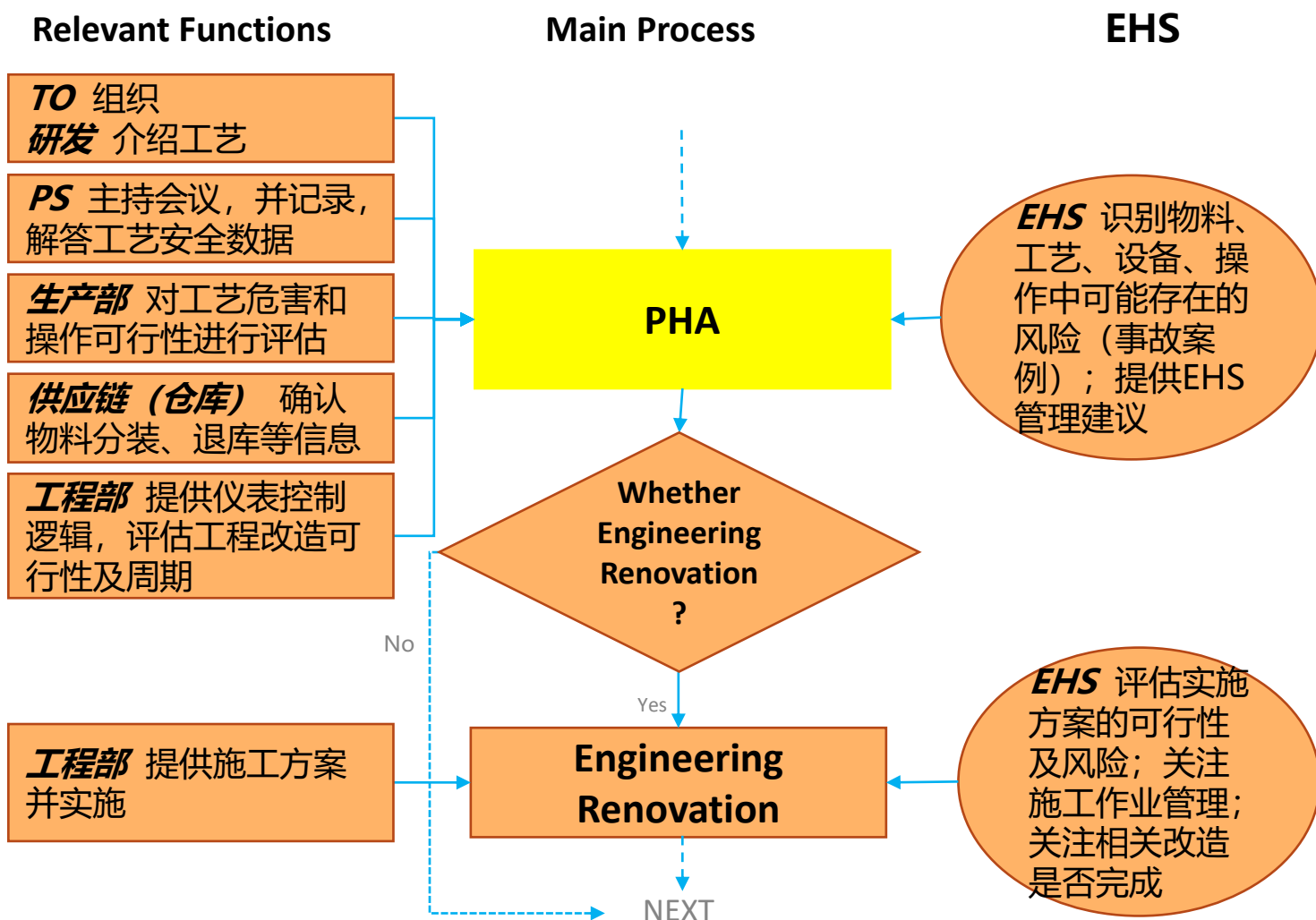
Practice 实践/举例

《引进项目登记表》 Project Introduction Registration Form

- ◆ 更好的掌握引进项目的相关信息（客户类型、药物开发阶段、生产周期、工艺危害性、环境相关信息等）
- ◆ 该表包括：项目基本信息、工艺安全信息、环保管理信息（项目三废信息、PIE信息、新化学物质登记信息）、工业卫生信息等内容
- ◆ 记录总结项目引入生产过程中出现EHS偏差，为后续项目管理优化提供档案
- ◆ 定期回顾《引进项目登记表》的执行情况，督促EHS各模块参与项目引进管理过程

序号	生产项目	计划生产时间	年产量	药物开发阶段	项目是否已在其它site进行中试	PSA-理论评估: 1.放到倍数要求 Lab/小试到plant生产 ≤ 30 倍; 商业化生产项目 ≤ 2 倍; 2.中间体和API的MSDS资料	Process & Material Screening	管制化学品（易制毒、易制爆、剧毒、监控化学品）	PSA-完整报告	PHA	工业卫生评估报告（OEB等级）	引进项目三废一览表（特殊物料的处理）	新化学物质环境登记	康龙SDS
N/A	xxx	XXXX.XX.XX-XXXX.XX.XX	xx kg	早期临床/晚期临床/商业化生产/中间体/注册起始物料	单批次最大起始投料量: 宁波: xxkg 天津: xxkg	1.项目单批次放大倍数 2.中间体和API的MSDS资料(提供电子版)	使用引进工艺/物料筛选工具进行筛选. 示例: 1.禁用工艺:xxx 2.禁用物料:xxx 3.危险工艺:xxx 4.危险物料:xxx	填写或提供完整物料表 示例: 易制毒(第三类:盐酸)	未提供的,需给出截止时间(至少Hazop分析前7天左右)	预计的HAZOP分析时间	OEB分级信息	高活物料/致敏物料/有毒物料及包装材料的处置方案	是否需要登记	康龙版本MSDS(提供电子版附件)

项目引进源头管理



■ Notice & Countermeasure

- 为确保PHA分析会的效果，相关资料至少提前7天提供，资料应该足够齐全，如《项目引进三废成分一览表》等信息
- 生产一线操作人员需参加PHA分析会
- 所有参会人员具备相应的能力，EHS根据参会人员表现建立PHA会议白名单，各部门主要参会人员应为白名单内成员
- 不是所有的项目都需要使用HAZOP分析工具，简单的项目可以使用Check list进行快速分析
- 如项目引进涉及工程改造，改造方案应兼顾施工难度和改造效果

项目引进源头管理

Practice 实践/举例

- 项目引进三废成分一览表 Project Wastes Inventory
 - 表格包括项目三废产生步骤、产生时间、产生量、主要成分；处置编号、可生化性评价、处置建议等信息
 - 项目生产过程中的清洗废水应该被登记
 - 项目引进三废成分一览表应与BPR(批记录)一起打印，并对车间进行培训
 - 生产过程中，车间按照表格中处置编号对取样检测的样品进行编号
 - EHS负责将项目引进三废成分一览表中信息传递给环保运营站，用于指导后续三废处置

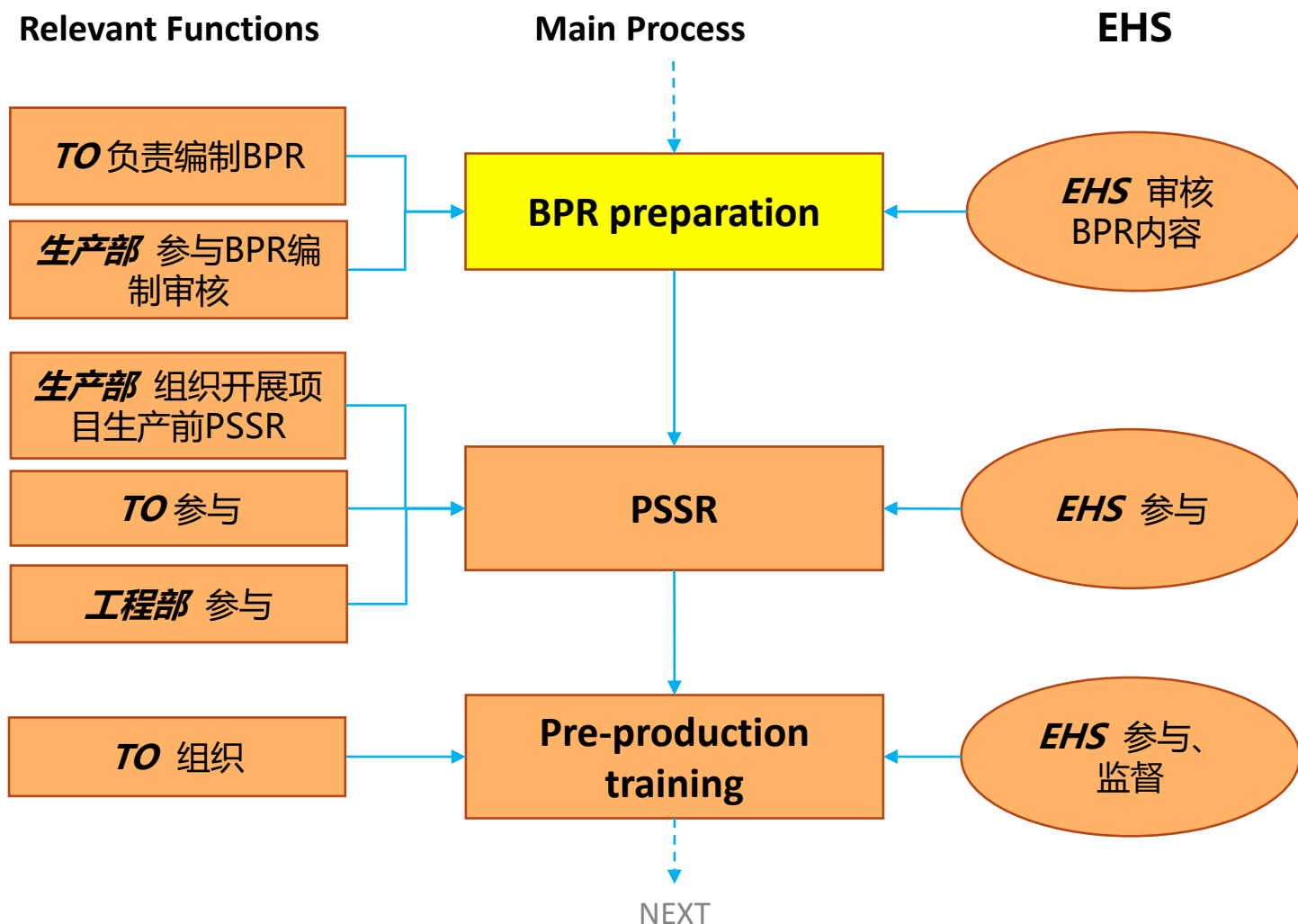
项目引进源头管理

Practice 实践/举例

● 项目引进三废成分一览表 Project Wastes Inventory

项目引进废水/废液成分一览表												
序号	项目名称	生产产量	产生车间	产生步骤	BPR步骤号	预计生产时间	废水/废液产生工序	主要成分含量	产生量	处置编号	可生化性评价	处置建议
1	xx-xxx-xxx	200kg	xx车间	第七步	7.2	8.05左右	淬灭后的上层废水相1-3	水相1: 氢氧化硼 (5%)、HCl、水 水相2: 碳酸氢钠 (3%)、水 水相3: 10%氯化钠、水	3种废水均为1000kg	0723	主要污染物均为无机物, 不适用可生化性评价	水相1、水相2 可作高浓度废水, 直接进综合调节池, 用来调节进水碱度 水相3 可作高浓度废水采用普通反应釜蒸发, 蒸出废水进生化预处理, 脚料作危废处置
			xx车间	第七步	7.4	8.07左右	浓缩废液1-2	浓缩废液1: 二氯甲烷 (40%)、甲苯 (40%)、乙腈 (20%) 等 浓缩废液2: 乙腈	两种废液均为786kg	0724	主要污染物均为难生化有机物	浓缩后的有机物浓度高, 可作危废, 委托第三方回收利用处置
			xx车间	第八步	8.3	8.10左右	淬灭后的上层废水相1-2	水相1: 三乙胺盐酸盐、水 水相2: 10%氯化钠、水	水相1: 415kg 水相2: 830kg	0725	水相1为难处理有机盐 水相2 为常见无机盐	水相1作为高浓度废水处理, 采用反应釜蒸发(控制进后段总氮浓度), 蒸出废水进生化预处理, 脚料作危废处置; 水相2可与第7.2水相3合并处置

项目引进源头管理



Notice & Countermeasure

- BPR中应特别关注：特殊物料的处置、PPE、物料危害、HAZOP行动项等是否有详细的描述
- 生产前PSSR作为项目生产前最后确认流程，应严格执行
- EHS应参与生产前培训过程，强调环保相关注意事项、高风险操作、危险物料、PPE穿戴等

议程 Agenda

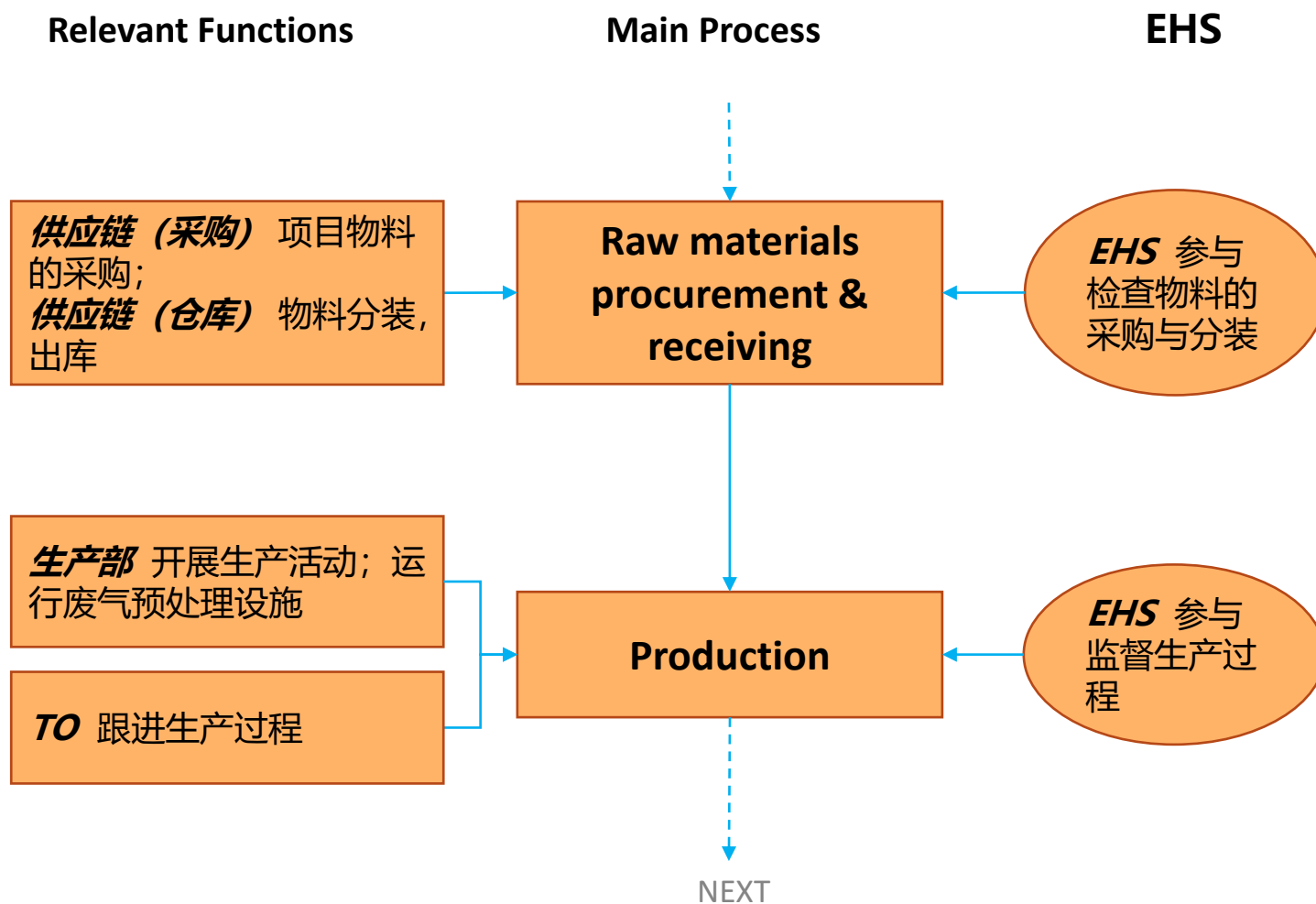
项目引进源头管理 Source Management

项目引进过程管理 Process Control

项目引进末端管理 Terminal Management

项目引进合规申报管理 Compliance Management

项目引进过程管理



Notice & Countermeasure

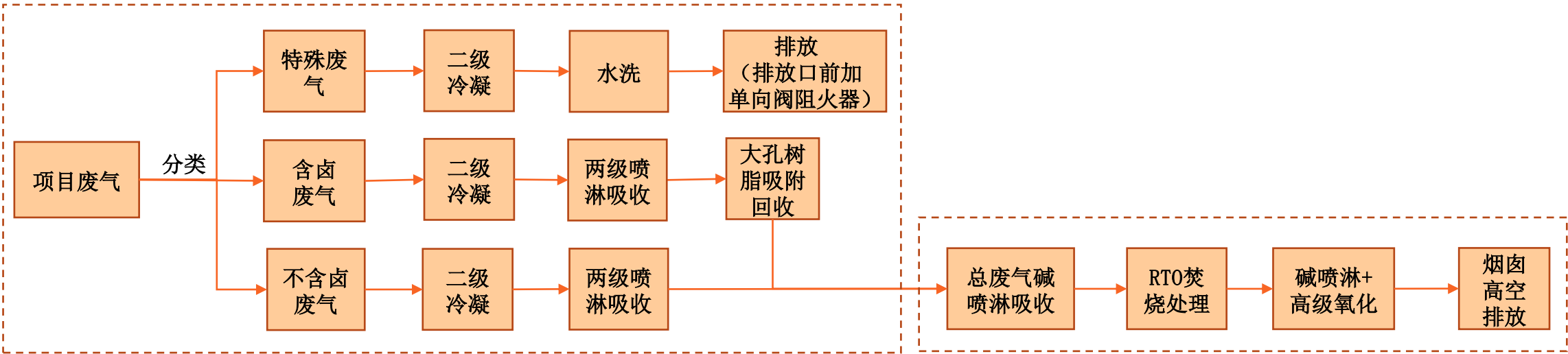
- 原辅料采购接收发过程中, EHS督促落实关键供应商审计、物料EHS调查表填写、SDS审核存档和分发; 关注分装过程中的安全环境风险
- 生产过程中的废气应严格按照项目废气处理流程进行处置, 车间废气分类正确、预处理设施运行正常

项目引进过程管理

Practice 实践/举例

废气处理 Exhaust Treatment

◆ 处置工艺流程



◆ 注意事项

- ✓ 项目废气应根据处理工艺流程严格分类：尤其关注真空泵、离心机、三合一尾气分类
- ✓ 喷淋吸收液的药剂应根据项目废气主要成分进行切换，如含氨尾气应用稀硫酸进行吸收

议程 Agenda

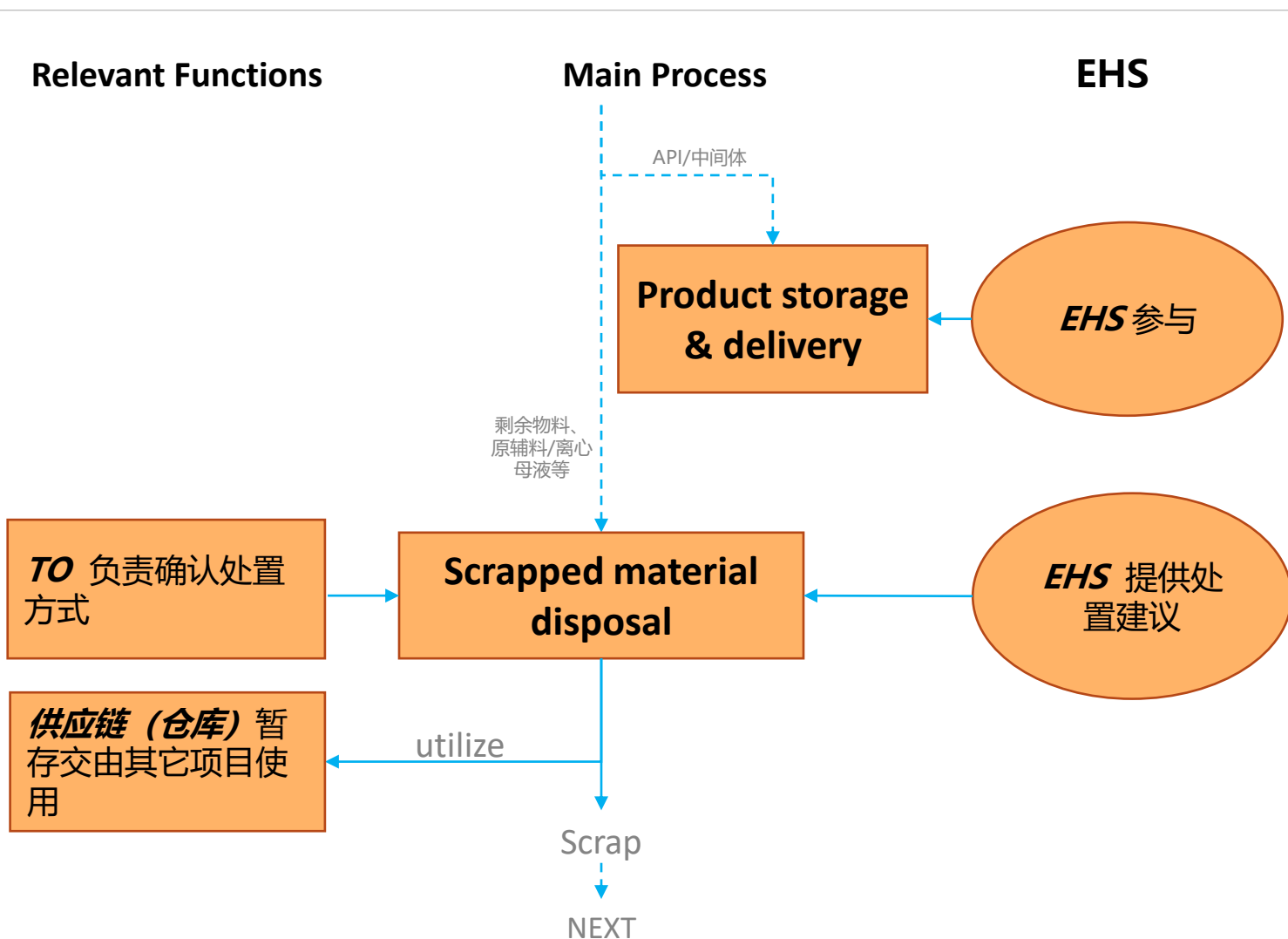
项目引进源头管理 Source Management

项目引进过程管理 Process Control

项目引进末端管理 Terminal Management

项目引进合规申报管理 Compliance Management

项目引进末端管理



Notice & Countermeasure

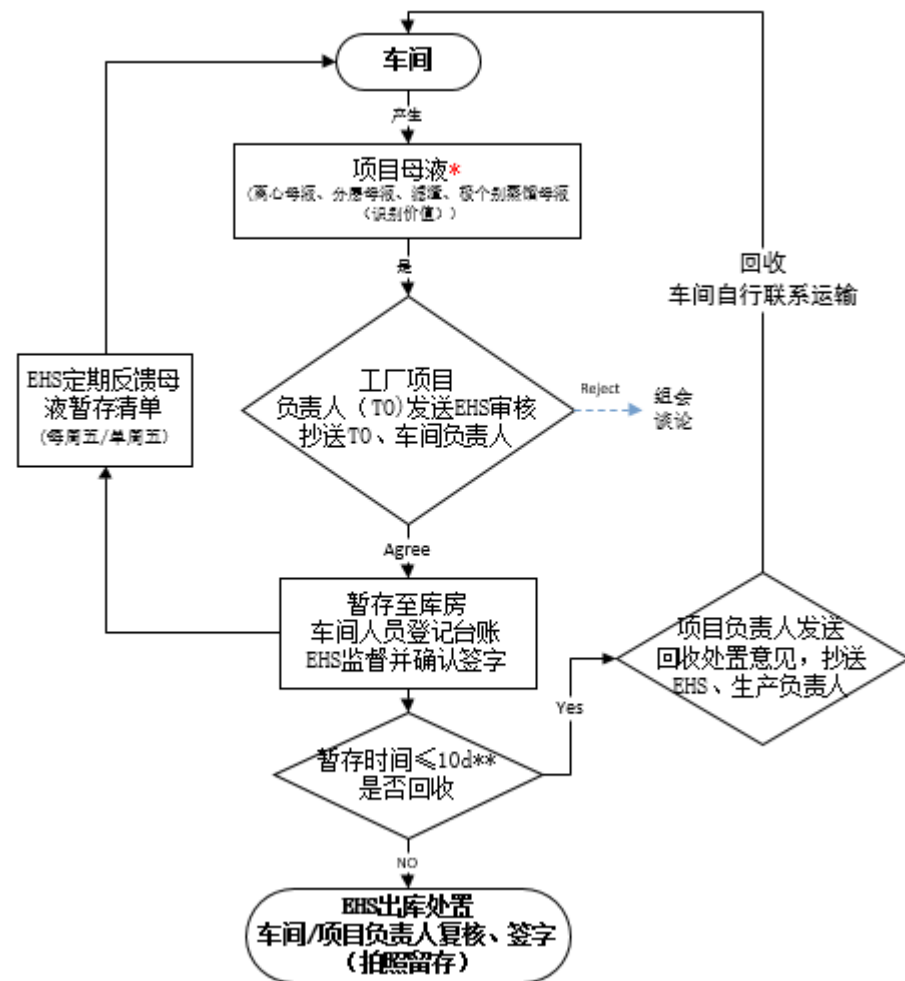
- API/中间体的暂存发货，EHS需提供GHS标签，如产品为新化学物质，提供登记备案表
- 生产过程中的母液应严格按照《母液暂存处置流程》管理，不得长时间暂存
- 项目生产过程中多余的原辅料按照《报废物料处置管理流程》、《报废物料处置EHS管理要求一览表》进行处置，避免长时间贮存出现呆滞物料

项目引进末端管理

Practice 实践/举例

母液暂存处置流程 Mother Liquor Temporary Storage Process

- 母液暂存是制药行业的常规做法，但母液长时间暂存会对工厂安全环保管理带来风险、挑战
- 母液暂存处置的管理责任部门为EHS部门
- 母液是否暂存应在项目引进阶段进行评估确认，确保非必要不暂存，必须暂存的尽可能节约暂存时间；母液暂存的费用应在项目报价中进行体现
- EHS对执行过程中项目废液暂存实际所需时长进行统计，根据仓库容量，综合考虑管理流程中的母液暂存时长

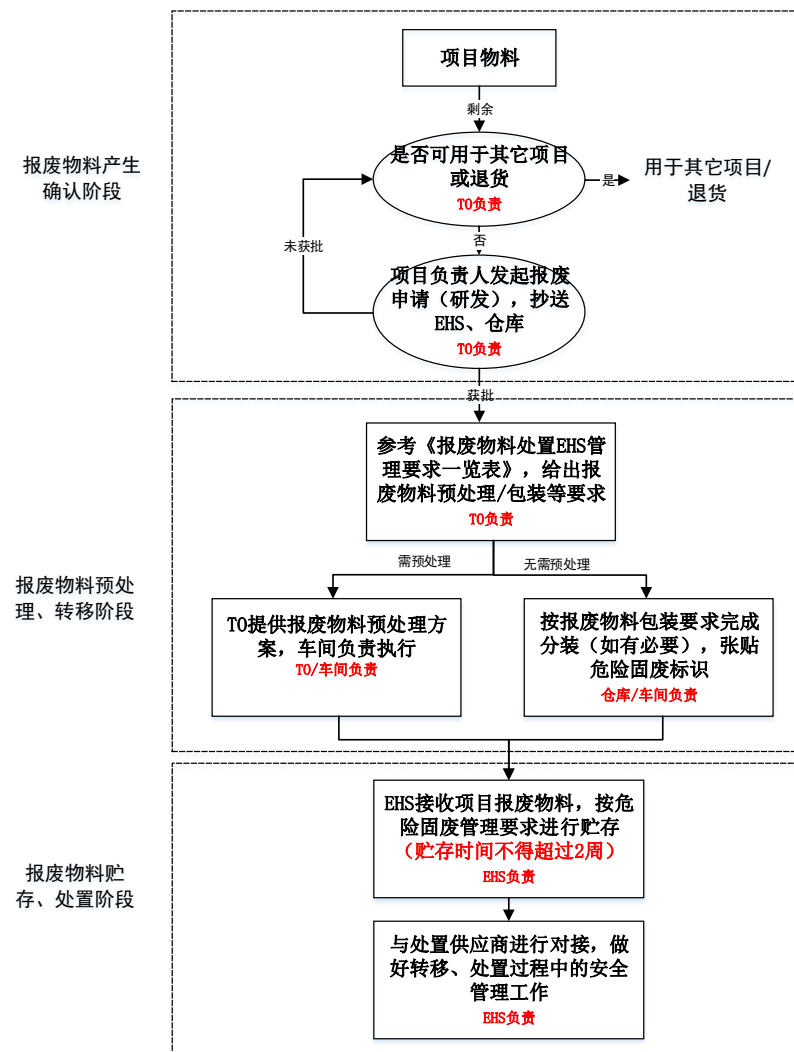


项目引进末端管理

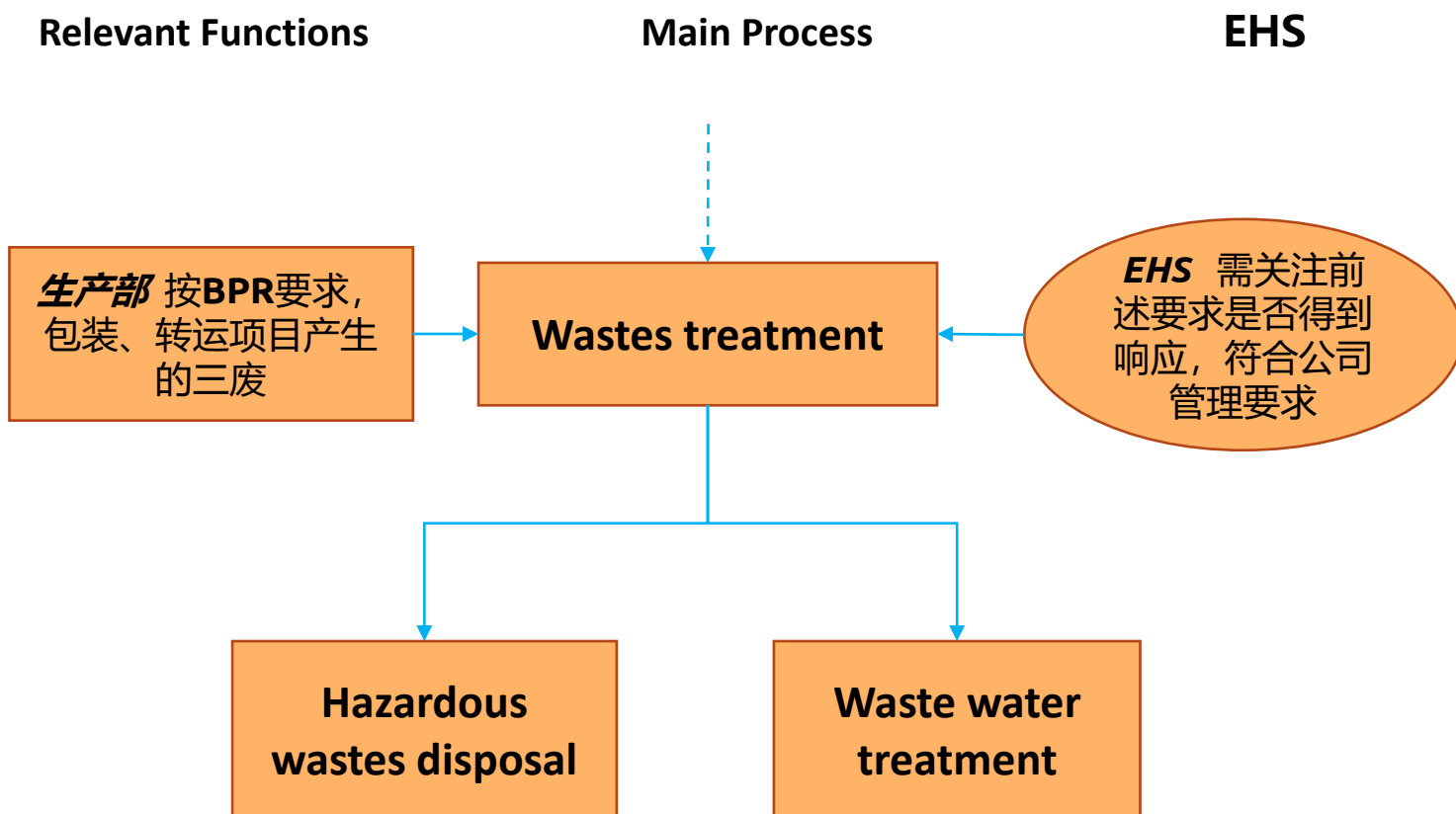
Practice 实践/举例

报废物料处置流程 Scrapped Material Disposal Management Process

- 项目开始前物料采购，相关原辅料采购的量应适中，buffer比例不易设置过高
- 项目生产结束后，剩余物料应优先选择用于其他项目或退货处理
- 报废物料的包装、预处理等应按照《报废物料处置EHS管理要求》进行执行
- 剩余物料报废处置的费用应在项目报价中进行体现



项目引进末端管理



■ Notice & Countermeasure

- 项目产生的废液根据成分含量, 应优先考虑综合利用处置单位进行处置
- 项目产生的高浓废水都应进行取样检测, 同时参考《项目引进三废成分一览表》中的处置建议信息
- 项目产生的高浓度废水按照《废水分类处置一览表》要求进行分类处置
- 对于含有的成分未能在《废水分类处置一览表》中体现的高浓度废水, 可以参考《不同物质对污水处理系统的影响》, 作出处置决策

项目引进末端管理

Practice 实践/举例

● 废水分类处置一览表 Waste Water Inventory

- 废水分类的优先级别
A类 > B类 > C类 > D类 > E类
- 对于项目中需预处理的高浓度废水，水量一般要求大于500L；
- 通常同一项目中的同一类别废水可以合并收集、处理
- 不同项目的同类别废水原则不得合并收集、处置；

废水类别	种类	关键指标				处置方式		
		COD mg/L	氨氮 mg/L	总氮 mg/L	总盐分 mg/L	物理预处理	生化预 处理	生化 处理
A类 DMF类高毒废水	废水或母液中含有以下成分：DMF等酰胺类及DMMSO，沸点比水高的含氮有机物，如吡啶，N-甲基吡咯烷酮等	> 50000	> 300	> 600	/	与水共沸，作危废处置	NA	NA
B类 胺类高毒废水	含胺类有机物废水或水母液：如三乙胺、N,N-二异丙基乙胺基、苯胺、硝基苯、硝基苯胺等	/	> 1000	> 2000	/	普通反应釜蒸发(控制进后段总氮浓度)，蒸出废水进生化预处理，脚料作危废处置	✓	✓
C类 无机盐废水	含氟、氯、溴、碘等无机盐废水或水母液 含磷无机盐废水或水母液	/	/	/	> 30000	搪瓷反应釜蒸发，蒸出废水进生化预处理，脚料作危废处置	✓	✓
	含有铵根离子的无机盐废水或水母液，如氯化铵、硫酸铵、硝酸铵等	/	> 1000	> 2000	/	普通反应釜蒸发，蒸出废水进生化处理，脚料作危废处置	NA	✓
D类 生化难处理和有毒物质废水	除A/B/C/D类外的其他废水或水母液，如：含碳大于4及以上醇、烷烃、含有环状醚类（如四氢呋喃、环戊基甲醚等），醛类，磷硫类有机物（如磷酸酯、硫醚等），含氮有机物沸点比水低（如乙腈等、氰基等，卤代烃（如氯仿、二氯甲烷、溴仿、碘仿等）。真空泵废水、设备第一遍清洗废水、清洗间管道和吨桶第一遍清洗废水、反应釜、储罐、离心机等设备尾气平衡管冷凝液和残液，尾气管冷凝液	> 50000	> 400	> 1000	/	普通反应釜蒸发，低沸点作危废处置，废水进生化预处理	✓	✓
		< 50000	< 400	< 1000	/	N/A	✓	✓
E类 生化易处理废水	C4以下醇和酸形成的酯：如乙酸乙酯、甲醇、乙醇、丙酮、异丙醇、甲叔醚、乙二醇醚类)	/	/	/	/	N/A	N/A	✓
F类 生产区低浓度直排水	尾气塔废水、大孔树脂吸附循环冷却废水、设备第一遍清洗后产生的废水，清洗管道一遍以后的废水，地面等环境清洗废水：指单纯用水清洗或用乙醇溶剂混合清洗的废水，如当面临洒落物料或溶剂严禁直接排入低浓度废水储罐。严禁在车间清洗含有大量有机溶剂的工器具	500- 8000	<200	<400	<6000	N/A	N/A	✓
G类 非生产低浓度直排水	办公区、食堂、浴室等生活区域产生的废水	<1000	<35	/	<1000	N/A	N/A	✓
清下水	空调冷凝水、蒸汽冷凝水	<50	<15	/	<1000	N/A	N/A	✓

项目引进末端管理

Practice 实践/举例

不同物质对污水处理系统的影响 Effects of Different Substances on Wastewater Treatment System

- 表格包括物质的物理特性、对污水处理系统的可生化性、生化毒性评价、对环境的毒性评价等信息
- 不同物质包括无机物（单质、无机盐、重金属等）、有机物（醇类、醛类、酚类、酯类、醚类、酮类、卤化物、含氮化合物、有机酸及其盐类等）
- 该评价表是动态的，项目引进过程中涉及的新物料对污水处理系统的影响也应被记录评价

不同物质对环境的影响一览表																	
无机物：氨、无机硫化物、盐类、重金属、氰化物等，特别硫酸盐和硫化物抑制作用最为严重；b、有机化合物：非极性有机化合物，含挥发性脂肪酸(VFA)、非极性酚化合物、单宁类化合物、芳香族氨基酸、焦糖化合物等五类。 c、生物异型化合物，含氯化烃、甲醛、氰化物、洗涤剂、抗菌素等																	
分类	类别	名称	分子式	物理特性				废水系统的可生化性						废水系统的生化毒性		毒性	
				形态	沸点℃	密度 g/ml	水中溶解度 g/100mL	COD值 (g/g)	B/C比	NH3-N值 (g/g)	TN值 (g/g)	生化降解率 (28d)	可生化性	毒性 mg/L	毒性描述	生态毒性 LC ₅₀ mg/kg	急性毒性 LD ₅₀ mg/kg

议程 Agenda

项目引进源头管理 Source Management

项目引进过程管理 Process Control

项目引进末端管理 Terminal Management

项目引进合规申报管理 Compliance Management

项目引进合规申报管理

Difficulties 难点

产品订单主要来源于制药公司客户，具有产品多变，单个产品的生产周期较短等特点。如按照现有“环保三同时”要求进行申报管理，企业将不得不频繁申报产品项目，给企业运营带来挑战；因获取环评批复需花费较长时间，与客户需求不一致，也削弱了公司的竞争力。

Suggestions to Authority 建议

以初始环评为基础，明确车间的生产类型为CDMO多功能车间，进行保底性论证分析；对车间的生产设备、生产过程中的污染物做最大化分析，对相应的环保治理设施做可行性分析，明确污染因子排放强度和总量；后续生产过程中，如涉及该车间内的产品切换，向当地主管部门备案即可。

提问环节 Q&A

