

生态环境中药物活性成分的总量平衡计算

PiE: Mass Balance Calculations

演讲嘉宾：孙大勇、王文君

职称：EHS经理

所在公司：葛兰素史克（GSK）、辉瑞（Pfizer）

议程

概述：总量平衡计算（ Mass Balance Calculations ） 的原则

术语解释

总量平衡研究实例



嘉宾介绍

王文君

辉瑞全球环境、健康和安全（EHS）高级经理。

- 于1995年加入辉瑞公司，担任辉瑞大连工厂的EHS主管，1997年被任命为大连工厂的EHS和安保主管。于2009年1月加入现职。
- 文君在大连理工大学获化学工程本科与硕士学位。他于2008年在沈阳药科大学完成医药研究生课程。

联系方式：

- 邮箱：Wenjun.wang@Pfizer.com
- 手机号码：13609859662



嘉宾介绍

孙大勇

第三方EHS&S负责人，葛兰素史克

- 超过20年的跨国药企工作经验，涵盖了从工厂选址、新厂证照、报告的申请批准到厂房建设及交付、工厂转移和关闭的厂房全生命周期。
- 曾担任众多职位，包括：机械工程师、生产主管、设计协调、项目监管经理、工厂风险管理负责人、工厂转移经理、生产运营经理和价值流主管、EHS经理和中国区EHS负责人等多种角色。
- 相关证书：注册安全工程师、机电学士、质量管理硕士、六西格玛黑带

联系方式

邮箱：ken.d.sun@gsk.com

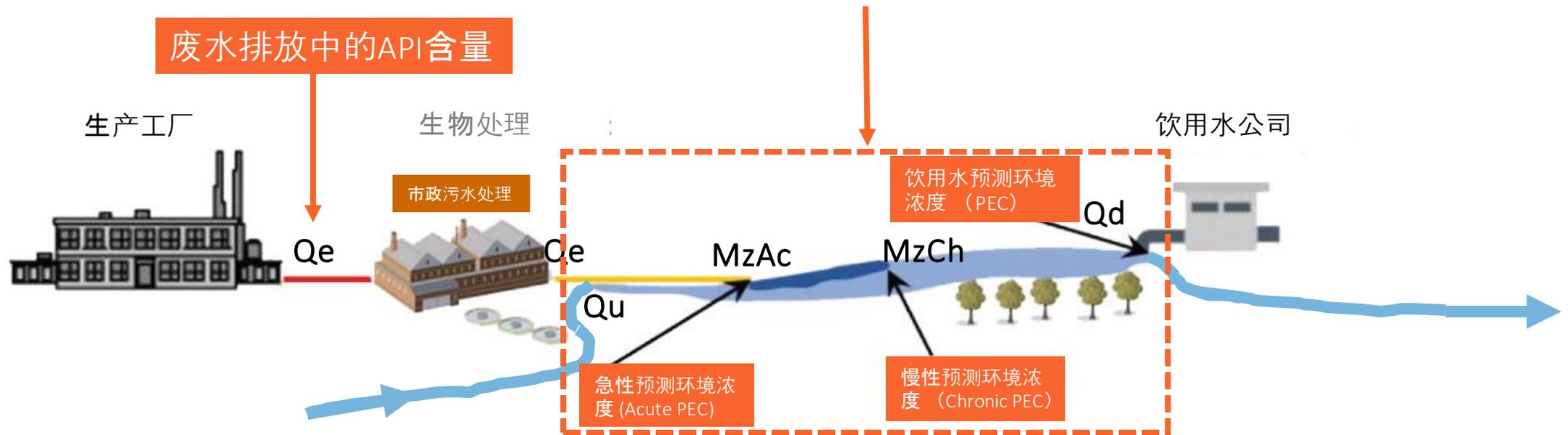
手机号：+86 13958096331



基本原则--了解工厂原料药 (API) 释放到环境的总量, 以便计算预测环境浓度 (PECs)

了解下方信息后

你可以计算出...



PNEC = 预测无效应浓度

术语解释



术语解释

- “总量平衡”是一种简化的计算方法，用于根据生产量、估计损失和对各种消除方案的假设，确定污水、受纳地表水体和饮用水入口中的药物活性成分（API）负荷、原料药损失和原料药浓度。

术语解释

- “最坏情况”分析是对某一工艺流程废水排放中最大可能损失的估计。例如，最坏情况分析将假定100%的材料损失（即10千克的工艺损失了10千克）。
- “总量平衡”分析是对该工艺的物料核算记录和其他相关信息的评估，它应该显示出某一原料药在废水中可能实际损失的数量。
- “分析测量”是指工厂对工艺中生产的产品是否存在进行了检测，以确定废水中产品的排放量。测量的数据需要能代表工艺及其损失。

术语解释

- “工艺信息” --- 工厂关于原料药生产的关键参数是：
 - 每年和每天处理的API重量(千克)。
 - 每批或每连续批损失的API总量
 - 工厂处理某种API的所有流程中损失的API 百分比
 - 每年和每天工艺废水中的API 负荷(千克)
 - 上述的参数须根据现场确定具体情况

这些参数应根据处理/生产信息（批次、连续批）、对每年和每天损失的API总量的估计（以千克为单位）以及关于过程中消除选择的信息（如降解、化学变化）来确定。还可以利用验证中的信息和经验。

术语解释

- “保守假设”是指对某一过程中的API损失的初次评估信息，以及对进入废水或地表水的API含量的上限估计。这通常涉及使用0%的消除或降解率。这些假设下如果风险可控，则可假设某工厂处于该特定原料药的安全风险边际。否则，可通过更准确地评估消除选项来修正评估。

总量平衡案例分享

Case 1 – Simple Capsule Manufacturing Mass Balance Example

案例1 - 简单的胶囊生产总量平衡实例

Case 2 – Tablet Manufacturing Mass Balance Example

案例2 - 片剂生产总量平衡实例

Case 3 - Bulk Synthetic Plant Example

案例3—合成工厂实例



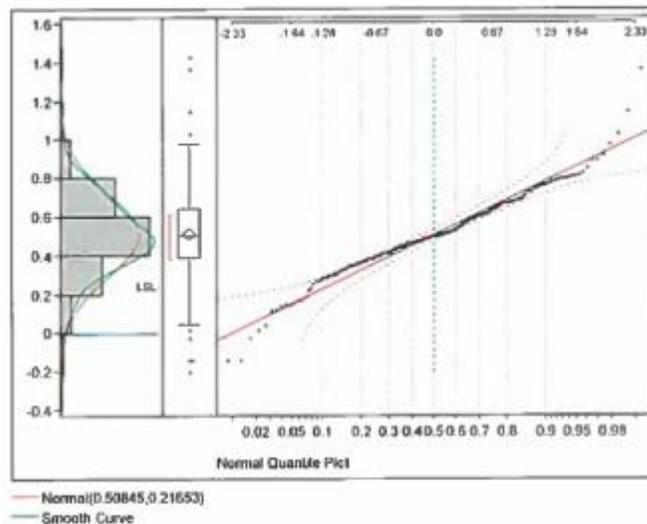
案例1 - 简单的胶囊生产总量平衡实例

- 用生产数据评估最终混合操作中的API含量：使用研磨和最终混合产量结合单位配比组成。
- 正常的生产操作是，在发生泄漏或设备中残留大量剩余材料时，将残余粉末吸到建筑真空系统中。这种做法应尽量减少将含有API粉末引入排水系统。然而，在本分析中未假设API流失到排水系统中有所减少。
- 数据显示，最坏情况下的日损失率为0.4千克/天。
- 此流程废料流不需要设置行动限值，按照SOP（由质量部负责）来识别和调查单个批次上任何重大的API物料损失。

生产日期	粉碎产量 (千克)	混合产量 (千克)	混合理论产量 (%)	最终混合产量 (%)	API损失 (千克)
2012年2月24日	67.68	686.4	690.0	99.5	0.4
2012年2月27日	67.56	686.0	690.0	99.4	0.4
2012年2月28日	101.2	598.4	600.8	99.6	0.4
2012年6月5日	33.54	688.6	690.0	99.8	0.1
2012年6月6日	33.54	689.4	690.0	99.9	0.0
2012年6月6日	67.6	689.2	690.0	99.9	0.1
2012年8月9日	100.6	600.2	600.8	99.9	0.1
2012年8月8日	67.44	686	690.0	99.4	0.4
2012年10月25日	67.6	687.2	690.0	99.6	0.3
2013年1月14日	67.52	688.6	690.0	99.8	0.1
2013年1月16日	101.08	600.4	600.8	99.9	0.1
2013年3月19日	67.52	687.2	690.0	99.6	0.3
2013年3月20日	68.26	686.8	690.0	99.5	0.3
2013年5月22日	67.48	688.4	690.0	99.8	0.2
2013年5月23日	101.24	600.4	600.8	99.9	0.1
2013年6月19日	67.56	688.2	690.0	99.7	0.2
2013年12月5日	67.6	687.4	690.0	99.6	0.3
2014年1月15日	101.14	599	600.8	99.7	0.3
2014年4月24日	67.64	688.2	690.0	99.7	0.2
2014年4月25日	67.54	687.6	690.0	99.7	0.2
2014年5月10日	33.96	689.2	690.0	99.9	0.0
2014年6月11日	67.6	688.2	690.0	99.7	0.2
2014年6月12日	67.6	689.2	690.0	99.9	0.1
2014年6月16日	67.66	688.8	690.0	99.8	0.1
2014年6月30日	100.98	599.8	600.8	99.8	0.2

案例2 - 片剂生产质量平衡实例

- 可用生产数据评估API在最终混合操作中的含量：使用片子的标称含量百分比，平均片剂重量，包衣过程中的平均片剂增重，总产量和最终混合产量。
- 作为最坏情况的分析，所有批次的生产数据都已被评估并按特定的批次规模进行缩放，来计算最终混合时API损失。
- 正常的生产实践是，在发生泄漏或设备中残留大量剩余材料时，将残余粉末吸到建筑真空系统中。这种做法应尽量减少将含有API粉末引入排水系统。然而，在本分析中未假设API流失到排水系统中有所减少。
- 此流程废料流不需要设置行动限值，按照SOP（由质量部负责）来识别和调查单个批次上任何重大的API物料损失。



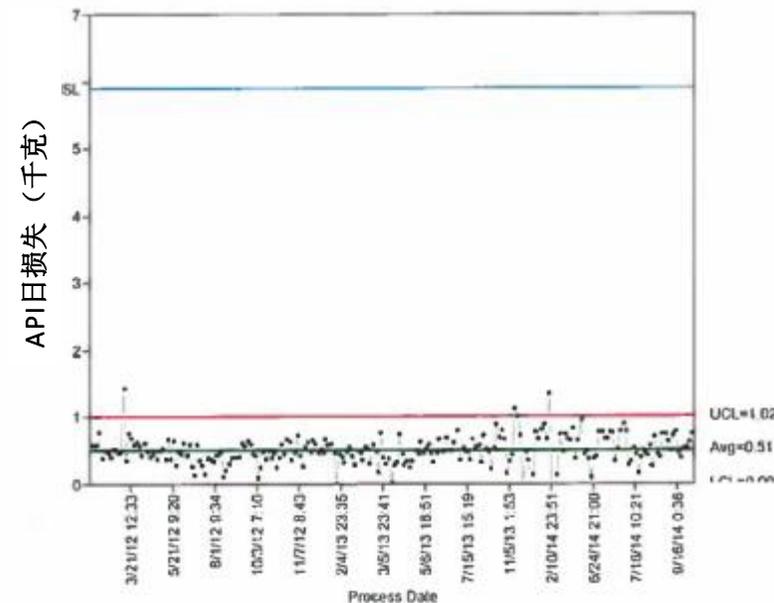
Goodness-of-Fit Test 拟合度测试

Shapiro-Wilk W Test

W	Prob<W
0.963580	<.0001*

Note: Ho = The data is from the Normal distribution. Small p-values reject Ho.

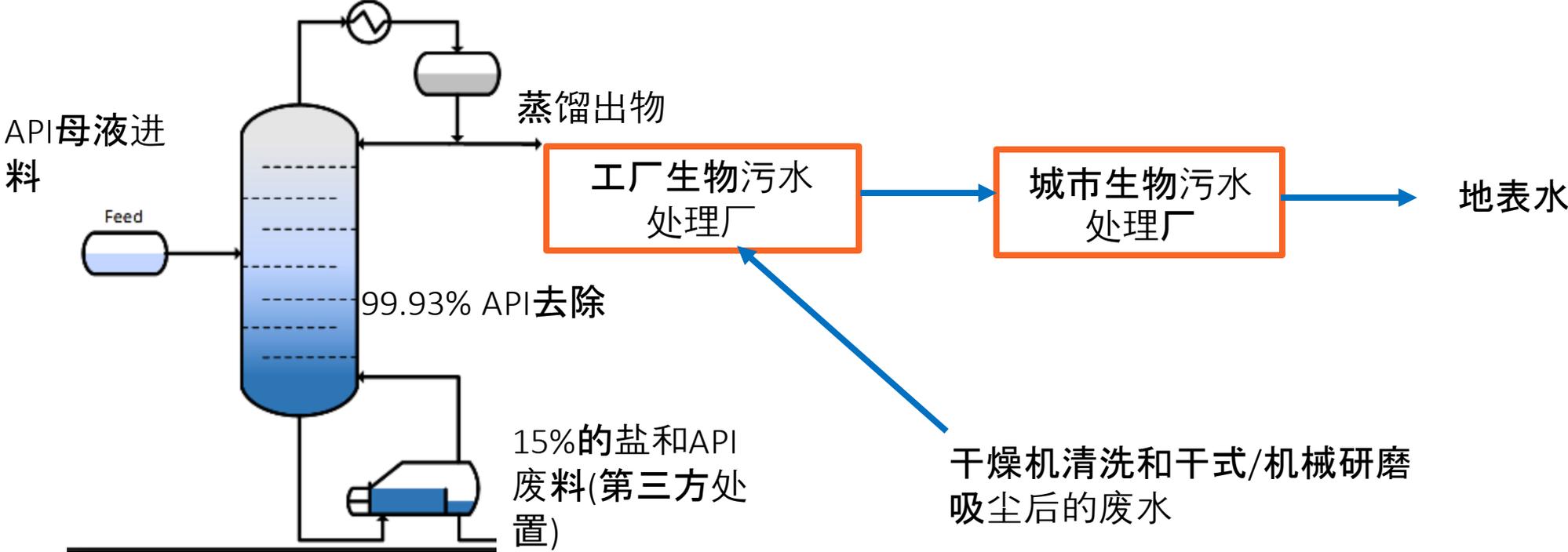
注：Ho=数据来自正态分布，小p-values否定原假设。



Capability	Index
CP	4.541
CPK	0.783
CPM	.
CPL	0.783
CPU	8.300

案例3--合成工厂实例

第一步：绘制系统和API废料产生的流程图



案例3--合成工厂实例

第二步 - 计算/估计系API废料进入系统的重量

原料药生产的一般信息

API 连续批生产 130-140 天/年

原料药母液过滤作业产生的废料

200天/年处理含有原料药的母液

每天产生的母液总量=14 000千克/天

所有母液在排入工厂废水设施之前，先排入工厂蒸馏系统。经测试，该系统在排入现场生物处理系统前可去除99.93%的原料药=0.048千克/天，

200天/年

工厂污水处理设施和市政生物处理厂可去除70%的API

连续批生产结束时清洗干燥机

每年2次连续批生产（2个技术级+2个投料级）

干燥机的初洗被回收至工艺流程中

干燥机的第二次冲洗变为废料

第二次冲洗产生的废物的最大浓度=500ppm(mg/L)

用60000升水对干燥机进行第二次冲洗

每次冲洗产生的原料药废物量=0.5克/升/1000克/千克 × 60 000升=30千克

从干燥机（投料级）排入工厂废水设施的量 =30千克 × 2（第二次冲洗/年）= 60千克，8天/年（保守）=7.5千克/天

这些将进入蒸馏，去除率为99.93%=0.005千克/天

工厂污水处理设施和市政生物处理厂可去除70%的API

API的干式研磨（喷气研磨）

连续批生产=2次/年

1次连续批生产=40天

地板冲洗废水<10克/天×80天=<0.8千克/年

连续批生产结束后的清洁工作=2千克×2次连续批生产=4千克/年，2天=2千克/天

。

干式吸尘后的估计=0.013千克/天

机械研磨

连续批生产=3次/年

1次连续批生产=13天

地板冲洗废水<10克/天×39天=<0.39千克/年。

连续批生产结束后的清洁工作=2千克×3次连续批生产=6千克/年，3天=2千克/天

来源	每天最大量 (千克/天)	工厂生物处理后每天最大量 (千克/天)	市政生物处理后每天最大量 (千克/天)
母液	0.048	0.014	0.004
干燥机	0.005	0.002	0.000
干式研磨	0.013	0.004	0.001
机械研磨	0.013	0.004	0.001
总计	0.079	0.024	0.006

流量精算

1. 欧盟十分位流量法 (EU 10TH Percentile Q90)

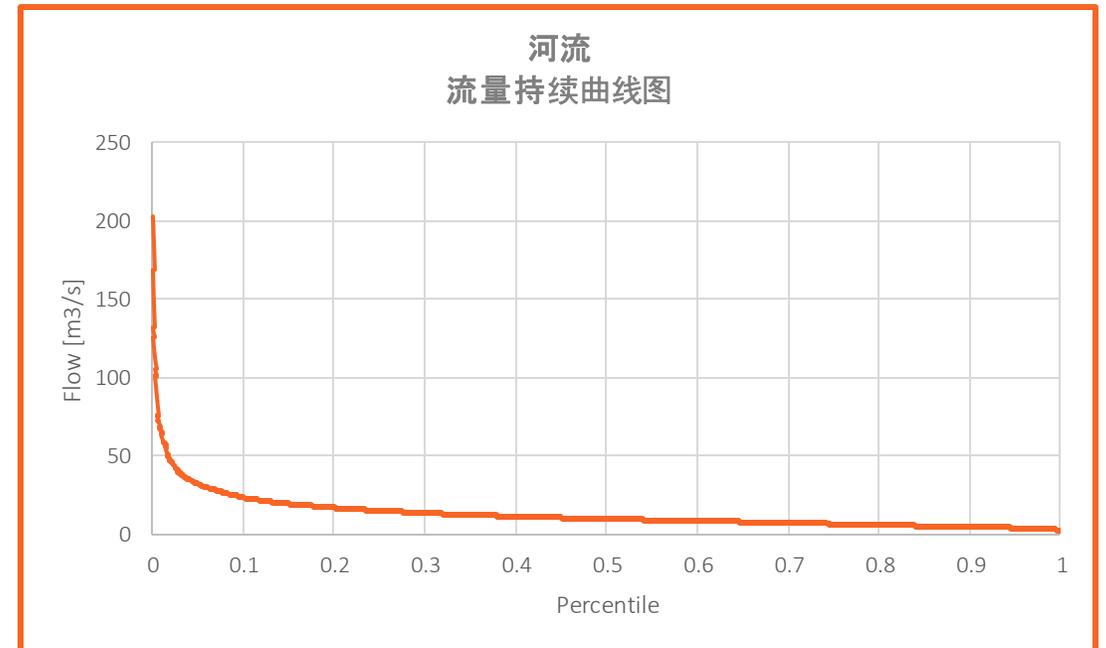
- 过去7年的第十个百分位流量。
- 通过使用每日平均流量，创建流量持续时间曲线并标记第90个百分位数来找到该流量。

2. 美国 7Q10 流量法 (US7Q10)

- 近十年，连续7天平均流量最小值。
- 这是通过创建连续7天的每日流量平均值并标记出最低的平均流量来找到该流量。

3. 二十五个分位流量

- 最近5年的平均流量，年平均数量的25%。





CONTACT



pscinitiative.org



info@pscinitiative.org



Annabel Buchan:
+44 (0) 7794 557524



[PSCI](#)



[@PSCIinitiative](#)

WeChat

[制药供应链组织PSCI](#)

For more information about the PSCI please contact:

PSCI Secretariat
Carnstone Partners Ltd
Durham House
Durham House Street
London
WC2N 6HG

info@pscinitiative.org

+44 (0) 7794 557524

About the Secretariat

Carnstone Partners Ltd is an independent management consultancy, specialising in corporate responsibility and sustainability, with a long track record in running industry groups.

carnstone
partners ltd