

# 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](mailto:ken.d.sun@gsk.com)

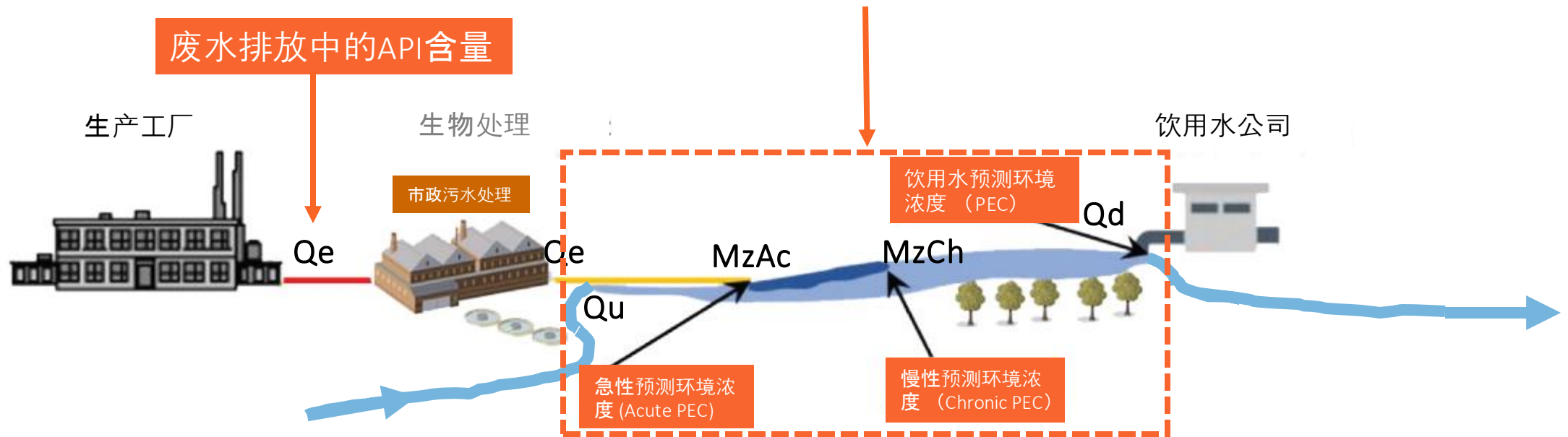
手机号：+86 13958096331



# 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



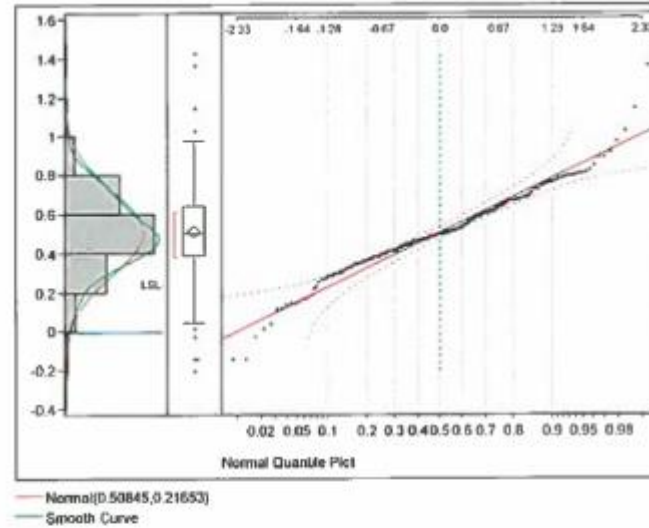
# 案例1 - 简单的胶囊生产总量平衡实例

- 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<br>(千克) | 混合产量<br>(千克) | 混合理论产量<br>(%) | 最终混合产量<br>(%) | API损失<br>(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。



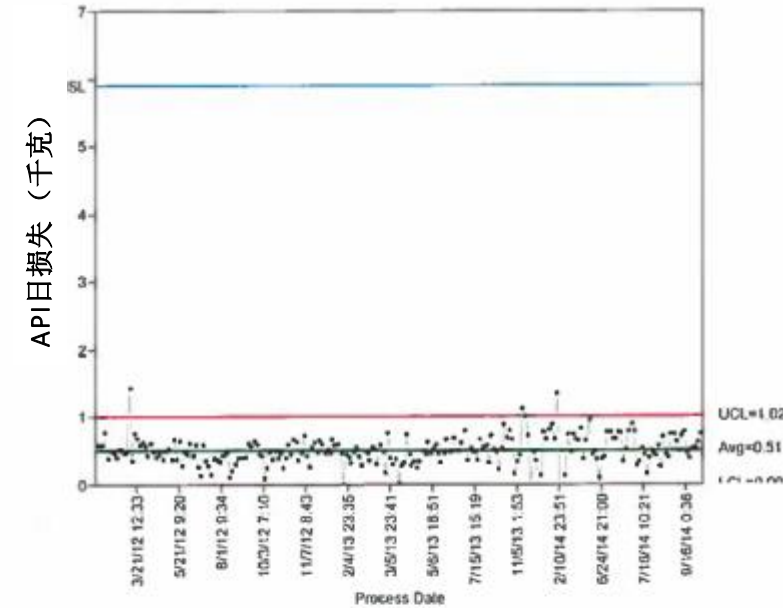
### Goodness-of-Fit Test 拟合度测试

Shapiro-Wilk W Test

| W        | Prob<W  |
|----------|---------|
| 0.963580 | <.0001* |

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

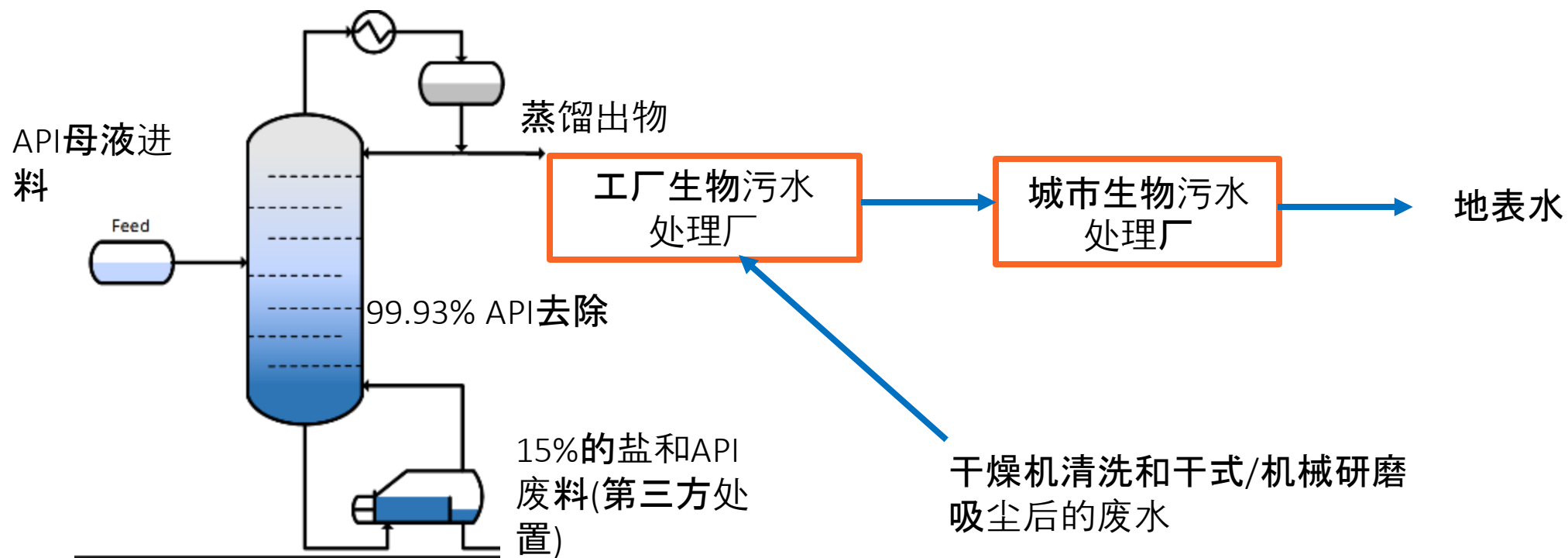
注：Ho=数据来自正态分布，小p-values否定原假设。



| 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<br>(千克/天) | 工厂生物处理后每天最大量<br>(千克/天) | 市政生物处理后每天最大量<br>(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 10<sup>TH</sup> Percentile Q90)

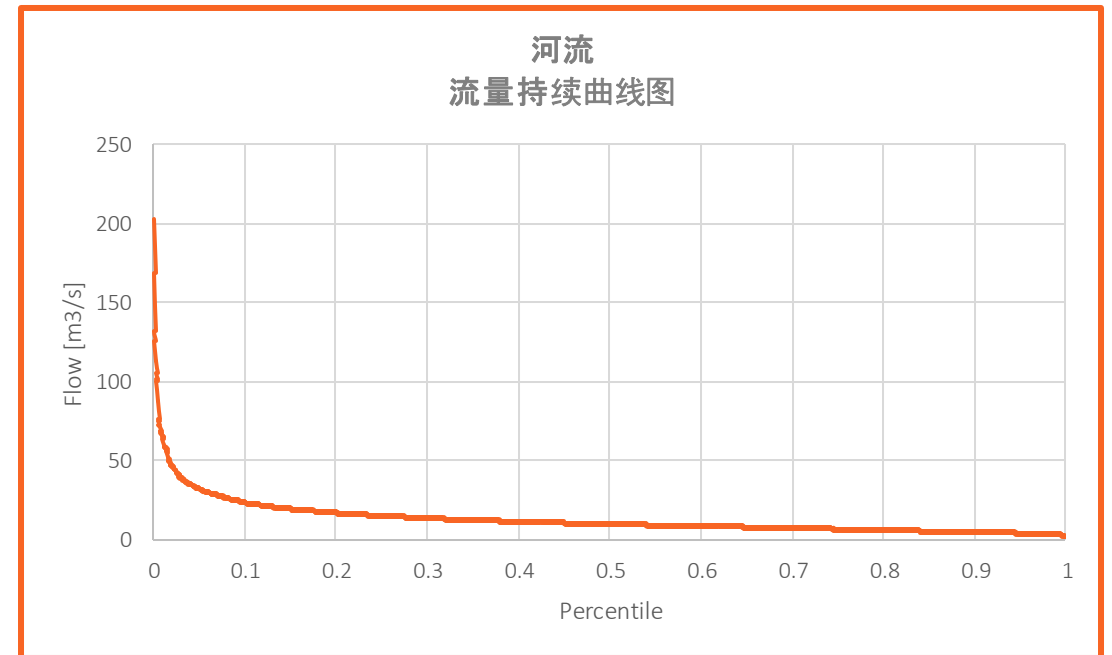
- 过去7年的第十个百分位流量。
- 通过使用每日平均流量，创建流量持续时间曲线并标记第90个百分位数来找到该流量。

## 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](http://pscinitiative.org)



[info@pscinitiative.org](mailto: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](mailto: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.

