

山西振东制药股份有限公司
原料药车间 GMP 技术改造项目
竣工环境保护验收监测报告

建设单位：山西振东制药股份有限公司

编制单位：山西德弘才智企业管理咨询有限公司

2021 年 12 月

建设单位法人代表： (签字)

编制单位法人代表： (签字)

项 目 负 责 人：

报 告 编 写 人：

建设单位 _____ (盖章)

编制单位 _____ (盖章)

电话：

电话：

传真：

传真：

邮编：

邮编：

地址：

地址：

目录

1 项目概况.....	1
1.1 建设项目基本情况.....	1
1.2 环评手续.....	1
1.3 建设过程.....	1
1.4 验收工作.....	1
2 验收依据.....	3
2.1 建设项目环境保护相关法律、法规和规章制度.....	3
2.2 建设项目竣工环境保护验收技术规范.....	3
2.3 建设项目环境影响报告书（表）及其审批部门审批决定.....	3
2.4 其他相关文件.....	4
3 项目建设情况.....	5
3.1 地理位置及平面布置.....	5
3.2 建设内容.....	5
3.3 主要原辅材料及燃料.....	9
3.4 水源及水平衡.....	22
3.5 生产工艺.....	24
3.6 项目变动情况.....	56
4 环境保护设施.....	57
4.1 污染物治理/处置设施.....	57
4.2 其他环境保护设施.....	58
4.3 环保设施投资及“三同时”落实情况.....	59
5 环境影响报告书主要结论与建议及其审批部门审批决定.....	61
5.1 环境影响报告书主要结论与建议.....	61
5.2 审批部门审批决定.....	68
6 验收执行标准.....	71
7 验收监测内容.....	73
8 质量保证和质量控制.....	78
8.1 监测分析方法.....	78
8.2 监测仪器.....	82
8.3 人员能力.....	85
8.4 废气监测分析过程中质量保证和质量控制.....	85
9 验收监测结果.....	87
9.1 生产工况.....	87
9.2 环保设施调试运行效果.....	87
9.3 工程建设对环境的影响.....	88
10 验收监测结论.....	91
10.1 环保设施调试运行效果.....	91
10.2 工程建设对环境的影响.....	92
11 建设项目竣工环境保护“三同时”验收登记表.....	93

1 项目概况

1.1 建设项目基本情况

项目名称：山西振东制药股份有限公司原料药车间 GMP 技术改造项目

建设性质：改扩建

建设单位：山西振东制药股份有限公司

建设地点：山西振东制药股份有限公司现代中药复方苦参系列产品产业化项目原有提取二车间北侧预留区,项目所在地理坐标为 E113° 3' 13.75"、N36° 2' 38.72"。

1.2 环评手续

2018 年 10 月委托江西景瑞祥环保科技有限公司编制完成了《山西振东制药股份有限公司原料药车间 GMP 技术改造项目环境影响报告书》

2018 年 11 月 12 日原长治县环境保护局对《山西振东制药股份有限公司原料药车间 GMP 技术改造项目环境影响报告书》进行了批复,长县环审函[2018]27 号

1.3 建设过程

本项目 2019 年 5 月开工建设,2020 年 1 月完成主体工程与公用工程、环保设施建设等。

2020 年 7 月 3 日由长治市生态环境局向山西振东制药股份有限公司颁发了排污许可证,证书编号:91140400729655415C001P,有效时间:2020 年 7 月 3 日-2023 年 7 月 2 日。

1.4 验收工作

2021 年 10 月,本项目建设单位开始展开竣工环境保护自主验收工作。

本次验收范围包括山西振东制药股份有限公司原料药车间 GMP 技术改造项目所有主体工程、辅助工程、生活办公设施、贮运工程、公用工程、环保工程、依托工程。

验收工作开始后,建设单位首先对本项目现场进行了勘查与相关资料的查阅,根据本项目环保要求与项目实际建设情况,2021 年 11 月首先编制完成了验收监测方案,2021 年 11 月委托山西智诺环保科技有限公司进行了现场验收监测,

根据验收监测结果山西德弘才智企业管理咨询有限公司完成本项目竣工环境保护验收监测报告。

2 验收依据

2.1 建设项目环境保护相关法律、法规和规章制度

- (1) 《中华人民共和国环境保护法》，2015 年 1 月
- (2) 《中华人民共和国水污染防治法》，2018 年 1 月
- (3) 《中华人民共和国大气污染防治法》，2000 年 4 月
- (4) 《中华人民共和国固体废物污染环境防治法》，2016 年修正
- (5) 《中华人民共和国环境噪声污染防治法》，1996 年 10 月
- (6) 《中华人民共和国清洁生产促进法》，2003 年 1 月
- (7) “关于发布《建设项目竣工环境保护验收暂行办法》的公告” 国环规环评[2017]4 号
- (8) 《建设项目环境保护管理条例》，国务院[1998]253 号令，1998 年 11 月；
- (9)《关于进一步加强建设项目“三同时”管理，严格防范环境风险的通知》，晋环发[2012]389 号，2012 年 8 月
- (10)《关于进一步加强环境影响评价管理防范环境风险的通知》，环发[2012]77 号，环境保护部；
- (11) 环境保护部办公厅《关于印发制药建设项目重大变动清单的通知》，环办环评[2018]6 号
- (12)《山西省环境保护厅关于进一步简化环境影响评价工作和竣工验收监测报告程序及内容的通知》，晋环发[2013]86 号

2.2 建设项目竣工环境保护验收技术规范

《建设项目竣工环境保护验收技术指南 污染影响类》，生态环境部公告 2018 年第 9 号公告，2018 年 5 月 16 日

2.3 建设项目环境影响报告书（表）及其审批部门审批决定

《山西振东制药股份有限公司原料药车间 GMP 技术改造项目环境影响报告

书》江西景瑞祥环保科技有限公司，2018年10月

《山西振东制药股份有限公司原料药车间 GMP 技术改造项目环境影响报告书的批复》长县环审函[2018]27号

2.4 其他相关文件

2018年7月25日（长治县）上党区经济和信息化局《关于山西振东制药股份有限公司原料药车间 GMP 技术改造项目备案的通知》长县经信字[2018]27号

3 项目建设情况

3.1 地理位置及平面布置

地理位置：

长治市位于太行山南段、山西省东南部，全境东西最长处约 150 公里，南北最宽处约 140 公里，总面积 13896 平方公里。地理坐标为北纬 $35^{\circ} 49' - 37^{\circ} 48'$ ，东经 $111^{\circ} 58' - 113^{\circ} 44'$ 西与本省晋中市的祁县、灵石、平遥、介休，临汾市的霍州、安泽为邻；东与河北省的涉县及河南省的林州市交界；北与本省晋中市的榆社、左权接壤；南与本省晋城市的沁水、高平、陵川连接。

上党区地处山西省东南部，太行山西麓、上党盆地南缘，东靠壶关县，西连长子县，北与长治市郊区毗邻，南和高平市、陵川县相邻。地理坐标为东经 $112^{\circ} 57' 07'' \sim 113^{\circ} 11' 48''$ ，北纬 $35^{\circ} 51' 56'' \sim 36^{\circ} 10' 13''$ ，平均海拔 1166m。县域南北长约 36km，东西宽 14km，面积 483km²，其中山地面积 115km²，丘陵面积 265km²，平川面积 103km²。

本项目位于山西振东制药股份有限公司现代中药复方苦参系列产品产业化项目原有提取二车间北侧预留区，项目所在地理坐标为 E $113^{\circ} 3' 13.75''$ 、N $36^{\circ} 2' 38.72''$ 。

项目地理位置图见附图。

平面布置：本项目在振东公司原有提取二车间北侧预留区对现有比卡鲁胺生产线进行部分拆除调整，在不改变比卡鲁胺生产能力的前提下，进行本项目肿瘤药生产线的布置，建筑面积 300.6m²，位于振东制药公司振东东街北侧厂区北部。

车间工艺平面布局说明：由生产区、辅助生产区和生活区组成。

车间内生产区包括合成、干燥、精制、粉碎、离心等工段，辅助生产部分包括配电室、缓冲间、洗涤间、空调房、制备色谱间等。生活办公部分包括换鞋间、更衣间、管理间、洗衣间、卫生间等。

车间洁净生产区的洁净级别为 D 级，包括精制、旋蒸、离心、粉碎、称量、干燥等生产岗位。

项目平面布置图见附图。

3.2 建设内容

1、建设规模：年产拉洛他赛原料药 1.2kg，来曲唑原料药 28.8kg，达沙替

尼原料药 81.6kg，阿法替尼原料药 36kg 和恩杂鲁原料药 25.2kg

2、主要建设内容：本项目主要建设内容包括主体工程、辅助工程、生活办公设施、储运工程、公用工程、环保工程、依托工程。

3、项目投资：项目拟投资 1800 万元，拟环保投资 22.5 万元，实际总投资 1800 万元，环保投资 22.5 万元，占实际总投资的 1.25%。

本项目主要建设内容一览表详见表 3.2-1。

表 3.2-1 主要建设内容一览表

工程类别	环评拟要求建设内容	实际建设内容	备注	
主体工程	在原有提取二车间北侧预留区改造普药原料生产线，建设一条抗肿瘤原料药生产线，一层框架结构，建设面积 300.6m ² ，布置由洁净区和非洁净区等	在原有提取二车间北侧预留区改造普药原料生产线，建设一条抗肿瘤原料药生产线，一层框架结构，建设面积 300.6m ² ，布置由洁净区 170m ² 和非洁净区 130.6m ² 等	改造	
辅助工程	配电室、空调、洗涤间、空压机、真空机房等	与环评一致	改造	
生活办公设施	换鞋间、更衣间、管理室、洗衣间、卫生间等	与环评一致	改造	
贮运工程	原料存放间、器具存放间等	与环评一致	改造	
公用工程	净化水站	纯化水设备:1套 0.5m ³ /h 纯化水设备	与环评一致	新建
	供热	1 台 20t/h 的天然燃气锅炉(现有工程已占用 19.8t/h)	与环评一致	/
	空调设备	设 1 套空调机组	与环评一致	新建
环保工程	废气	溶解、干燥、过滤等有机废气经可移动式的集气罩(共 4 套)收集后,由 1 套光氧催化+活性炭净化装置处理;合成气经低温冷凝循环回收以后,挥发的少量无组织废气经空调净化装置排放	溶解、氧化、结晶、过滤等有机废气经固定式的集气管道(共 4 套)收集后,由 1 套光氧催化+活性炭净化装置处理后通过一根 16 米排气筒排放;合成气经低温冷凝循环回收以后,挥发的少量无组织废气经空调净化装置排放	新建
	废水	结晶过滤母液和洁净物洗涤废水装桶存放于危废暂存间,定期送有资质单位处置;设备冲洗水、地坪冲洗水	结晶过滤母液和洁净物洗涤废水装桶存放于危废暂存间,定期送山西中兴水泥	依托

		经污水管网排入公司污水处理站	有限责任公司处置；设备冲洗水、地坪冲洗水经污水管网排入公司污水处理站	
	噪声	根据不同的噪声特点采用隔声减振、基础减震、设隔声间、加装消声器、选用低噪设备等措施	与环评一致	新建
	固废	原料废包装桶、溶解过滤工序产生的滤渣及环保设施产生的废活性炭、废灯管，存放于危废暂存间，定期送有资质的单位处理	原料废包装桶、溶解过滤工序产生的滤渣及环保设施产生的废活性炭、废灯管，存放于危废暂存间，定期送往山西中兴水泥有限责任公司处理	依托
依托工程	给排水	给水来自园区内市政供水管网；排水去向为长治县城市污水处理厂	给水来自园区内市政供水管网；排水去向为上党区城市污水处理厂	依托公司现有
	供电	10KV 高压电源由长治县 10KV 电网引至厂区箱变，箱式变电站至厂区各用电单体采用低压（380V/220V）配电	10KV 高压电源由上党区 10KV 电网引至厂区箱变，箱式变电站至厂区各用电单体采用低压（380V/220V）配电	
	废水	依托公司现有污水处理站，采用水解酸化+UASB+生物接触氧化处理工艺，设计规模 400m ³ /d（现有工程已占用 220m ³ /d）	依托公司现有 2 个污水处理站，采用水解酸化+UASB+生物接触氧化处理工艺，设计规模 400m ³ /d、480m ³ /d（现有工程已占用 220m ³ /d）	
	固废	依托公司现有危险废物暂存间（14m ² ）	与环评一致	
	事故	依托公司现有 200m ³ 事故水池	公司现有 188m ³ 事故水池	

4、公用工程

（1）供水：水源来自厂内自备水井，供水量为 60t/h，1440t/d。现有工程用水量为 469.62t/d，本项目用水量为 0.164t/d。

（2）排水：项目所产生的设备冲洗水及车间地坪冲洗水经公司 2 个污水处理站处理（400m³/d、480m³/d），处理工艺采用水解酸化+UASB+生物接触氧化生化处理工艺，处理后进入上党区污水处理厂处理，清净废水经雨水管网排出。

厂内雨水与污水采用分流制，雨水经重力自流汇自雨水系统。

（3）消防系统：原料药车间属于甲类危险性场所，室内消防用水量为 10L/s，室外消防用水量为 25L/s，火灾延续时间按 30 分钟考虑，消防需水量为 63m³/次。

(4) 纯化水设备

原料合成车间纯化水的产量为 0.5t/h，拟采用制备流程为：

原水箱-原水泵-多介质过滤器-活性炭过滤器-软水器(一部分工艺用)-二级反渗透装置-纯水箱-纯水泵-工艺用水循环分配系统。

(5) 供电

项目各单体均采用低压进户，电源电压为 380/220V 三相四线制，属 TN-S 系统，低压电源均引自厂区变电所，车间的工艺用电、空调用电、照明用电均从变电站单独进线。

(6) 供热

本项目利用原有提取二车间北侧预留区建设，振东公司“年产 100 亿片片剂及能源动力中心新建项目”已连接该区域冬季采暖。

(7) 空调净化系统

原料药车间采用生产区洁净空气调节、制冷、通风、除尘系统设计。

1) 空气调节净化

空气的热湿处理过程：夏季新风混合后经冷却除湿后送入系统，冬季新风预热后与回风混合，经加热、加湿后送入系统。

空气的净化过程：室内回风与室外新风混合后，经过粗、中、高效过滤器过滤后送入洁净室内，粗、中效过滤器位于组合式空高调机组内，高效过滤器位于送风系统的末端即送风口处。气流组织采用上送侧下回方式。

净化空调系统灭菌 D 级区采用臭氧灭菌，其中臭氧发生器采用外置式，并用臭氧管与净化系统送风管(或回风管)连接。

2) 通风

洁净区内更衣、洗涤等工序设置排风系统，并与各自对应的空调器连锁，连锁方式为系统开启时，先启动空调器，再启动排风机，系统关闭时，先关闭排风机，再关闭空调器。

3) 制冷

空调所需 7~12℃冷水由提取二车间原系统提供。

3.3 主要原辅材料及燃料

本项目主要原辅材料贮运及消耗见表 3.3-1，主要原辅材料理化性质、毒性见表 3.3-2-3.3-6。

表 3.3-1 主要原辅材料消耗表

序号	产品	项目	单位	年消耗量	备注
1	拉洛他赛	10-去乙酰巴卡亭 (10-DAB)	kg/a	10	外观:白色粉末 含量:>99% 水分:<0.2%,外购
2		(3R,4S)-3-(1-乙氧乙氧基)-4-苯基-2-(叔丁氧羰基)氮杂环丁酮	kg/a	5	外观:无色液体 含量:>99.68% 光学纯度:>98%,外购
3		乙酸酐	L/a	20	A. R, 含量≥99.0%,外购
4		七水合氯化亚铈	kg/a	1	A. R, 含量≥99.0%,外购
5		三氟甲磺酸酐	L/a	10	A. R, 含量≥99.0%,外购
6		吡啶	L/a	100	A. R, 含量≥99.5%,外购
7		氯化钠	kg/a	30	A. R, 含量≥99.5%,外购
8		四氢呋喃	kg/a	208	A. R, 含量≥99.0%,外购
9		LiHMDS 的 THF 溶液 (1mol/L)	L/a	20	A. R, 含量 1mol/L,外购
10		4A 分子筛	kg/a	20	外购
11		氯化铵	kg/a	40	外购
12		硅胶(300-400 目)	kg/a	200	外购
13		醋酸	L/a	80	A. R, 含量≥99.5%,外购
14		乙腈	kg/a	480	A. R, 含量≥99.0%,外购
15		碳酸氢钠	kg/a	20	外购
16		无水硫酸钠	kg/a	60	外购
1	来曲唑	1,2,4-三氮唑	kg/a	5	外购
2		对氰基氯苄	kg/a	5	外购
3		对氟苯甲腈	kg/a	5	外购

4		叔丁醇钠	kg/a	20	外购
5		乙醇	kg/a	1710	外购
1	达沙替尼	2-氨基-N-(2-氯-6-甲基苯基)噻唑-5-甲酰胺	kg/a	20	外购
2		4,6-二氯-2-甲基嘧啶	kg/a	14.7	外购
3		叔丁醇钠	kg/a	25.3	外购
4		羟乙基哌嗪	kg/a	43.4	外购
5		二异丙基乙胺	kg/a	25.3	外购
6		正丁醇	kg/a	420	外购
7		四氢呋喃	kg/a	960	外购
8		乙醇	kg/a	1540	外购
9		乙酸乙酯	kg/a	540	外购
1		阿法替尼	二甲氨基乙醛缩二乙醇	kg/a	6
2	浓盐酸		kg/a	40	外购
3	焦亚硫酸钠		kg/a	8	外购
4	氢氧化钠		kg/a	63	外购
5	无水乙醇		kg/a	560	外购
6	N4-(3-氯-4-氟苯基)-7[[(3S)-四氢-3-咪喃基]氧基]-4,6-噻唑啉二胺 (H1303-04)		kg/a	10	外购
7	纯化水		kg/a	2500	外购
8	高纯氮气		瓶/a	3	外购
9	羰基二咪唑		kg/a	10	外购
10	二乙基磷乙酸		kg/a	12	外购
11	二氯甲烷		kg/a	1180	外购
12	氢氧化钾		kg/a	10	外购
13	氯化锂		kg/a	0.6	外购
14	2,6-二叔丁基对甲酚		kg/a	0.1	外购

15		四氢呋喃	kg/a	158	外购
16		乙酸乙酯	kg/a	650	外购
17		环己烷	kg/a	300	外购
18		五氧化二磷	kg/a	100	外购
19		马来酸	kg/a	12	外购
1	恩杂鲁胺	N, N-二甲基甲酰胺	kg/a	410	外购
2		氯化亚砷	kg/a	40	外购
3		乙酸乙酯	kg/a	900	外购
4		40%甲胺水溶液	kg/a	120	外购
5		正庚烷	kg/a	131	外购
6		无水硫酸钠	kg/a	96	外购
7		2-氨基异丁酸	kg/a	58	外购
8		2-乙酰基环己酮	kg/a	11	外购
9		氯化亚铜	kg/a	8	外购
10		无水碳酸钾	kg/a	152	外购
11		柠檬酸	kg/a	768	外购
12		碘甲烷	kg/a	24	外购
13		冰乙酸	kg/a	4	外购
14		乙酸异丙酯	kg/a	412	外购
15		二甲基亚砷	kg/a	40	外购
16		异丙醇	kg/a	585	外购
17		氯化钠水溶液	kg/a	556	外购

表 3.3-2 拉洛他赛主要原料性质

序号	项目	分子式/ 分子量	理化特性	燃烧爆炸性	毒理特性
1	乙酸酐	C ₄ H ₆ O ₃ 102.09	密度:1.080g/cm ³ , 熔点-73℃, 沸点 139℃, 折光率 1.3904, 闪点 49℃, 燃点 400℃。相对蒸气密度(空气=1):3.52 饱和蒸气压	燃爆危险:该品易燃, 具腐蚀性、刺激性, 可致人体灼伤。储存于阴凉、干燥、通	健康危害:吸入后对呼吸道有刺激作用, 引起咳嗽、胸痛、呼吸困难。蒸气对眼有刺激性。眼和皮肤直接接触液体可致灼伤。口服灼伤口腔和消化道, 出现腹痛、恶心、

			<p>(kPa): 1.33 (36°C) 燃烧热 (kJ/mol): 1804.5 临界温度 (°C): 326 临界压力 (MPa): 4.36 爆炸上限%(V/V): 10.3 引燃温度 (°C): 316 爆炸下限%(V/V): 2.0 溶解性: 溶于乙醇、乙醚、苯。</p>	<p>风良好的库房。远离火种、热源。库温不宜超过 30°C。保持容器密封。应与氧化剂、还原剂、酸类、碱类、活性金属粉末、醇类等分开存放, 切忌混储。采用 防爆型照明、通风设施。禁止使用易产生火花的机械设备和工具。储区应备有泄漏应急处理设备和合适的收容材料。</p>	<p>呕吐和休克等。慢性影响: 受该品蒸气慢性作用的工人, 可有结膜炎、畏光、上呼吸道刺激等。</p>
2	七水合氯化亚铈	$H_{14}CeCl_3O_7$ 372.58	<p>密度 (g/mL 25°C): 3.97 熔点 (°C): 807 沸点 (°C, 常压): 1725 闪点 (°C,): 1727 溶解性 (mg/mL): 能溶于水、丙酮与酸</p>	<p>避危险品标志: 刺激免接触氧化物, 碱, 空气, 水分/潮湿。能溶于水、丙酮与酸。易潮解。温和的还原剂, 可溶于水、乙醇, 微溶于丙酮, 难溶于 CCl₄、苯</p>	<p>急性毒性: 低毒, 半数致死量 (大鼠, 经口) 2111mg/kg</p>
3	三氟甲磺酸酐	$C_2F_6O_5S_2$ 282.13	<p>无色液体, 含杂质时为黄色或黄棕色液体, 在空气中发烟。沸点: 167~170°C 蒸气密度: 5.2 (空气=1) 熔点: -40°C 折射率: 1.331 (一说 1.327) 密度: 1.708 (一说 1.696) 蒸气压: 8mmHg (25°C)</p>	<p>接触空气发烟、吸湿性、带有刺激性气味的液体, 燃烧爆炸危险性 燃烧性: 可燃 危险特性: 三氟甲基磺酸酐是一种吸湿液体在空气中生烟: 强腐蚀性, 无火险性,</p>	<p>健康危害: 对眼、上呼吸道、粘膜和皮肤有刺激性; 有神经毒效应。</p>

			溶解性:极易溶于水;易溶于极性有机溶剂,如二甲基甲酰胺,乙腈和二甲基砷等。但是由于溶解过程剧烈放热,将它迅速加入极性溶剂中可能造成危险。	无爆炸危险。	
4	吡啶	C ₅ H ₅ N 79.1	无色或微黄色液体,有恶臭。 熔点(°C):-41.6 沸点(°C):115.3 相对密度(水=1):0.9827 折射率:1.5067(25°C) 相对蒸汽密度(空气=1):2.73 饱和蒸气压(kPa):1.33/13.2°C 闪点(°C):17 引燃温度(°C):48 爆炸上限%(V/V):12.4 爆炸下限%(V/V):1.7 燃烧热(定压)(KJ/mol):2.826.51 (定容)(KJ/mol)2782.97 比热容(21°C,定压)(KJ/kg.K):1.6 临界温度(°C):346.85 临界压力(MPa):6.18	蒸气与空气可形成爆炸性混合物,遇明火、高热极易燃烧爆炸,与氧化剂接触猛烈反应,高温时分解,释出剧毒的氮氧化物气体,其蒸气比空气重,他在较低处扩散到相当远的地方,遇火源会着火回燃,若遇高热,容器内压增大,有开裂和爆炸的危险。燃烧(分解)产物:一氧化碳、二氧化碳、氧化氮。	急性毒性 LD501580mg/kg(大鼠经口);1121mg/kg(兔经皮) 人吸入 25mg/m ³ ; ×20分钟,对眼结膜和上呼吸道粘膜有刺激作用。
5	氯化铵	NH ₄ Cl 53.49	粉状氯化铵极易潮解,吸湿点一般在76%左右,当空气中相对湿度大于吸湿点时,氯化铵即产生吸潮现象,容易结块。能升华(实际上是氯化铵的分解和重新生成的过程)而无熔点。相对密度1.5274。折光率1.642。加热至350°C升华,沸点520°C	危险特性:未有特殊的燃烧爆炸特性。受高温分解产生有毒的腐蚀性烟气。有害燃烧产物:氯化氢、氮氧化物。	低毒,半数致死量(大鼠,经口)1650mg/kg。有刺激性。
6	乙	C ₂ H ₅ N	气味与性状:本品为	危险特性:易	毒性:属中等毒类。

	腈	41.05	无色透明液体；微有醚样臭气 熔点(°C):-45.7 沸点(°C):81.1 相对密度(水=1):0.79 相对蒸气密度(空气=1):1.42 饱和蒸气压(kPa):13.33(27°C) 燃烧热(KJ/mol):1264.0 临界温度(°C):274.7 临界压力(MPa):4.8	燃,其蒸气与空气可形成爆炸性混合物。遇明火、高热或与氧化剂接触,有引起燃烧爆炸的危险。 燃烧(分解)产物:一氧化碳、二氧化碳、氧化氮、氰化氢	急性毒性:LD50 2730mg/kg(大鼠经口);1250mg/kg(兔经皮);LC50 12263mg/m ³ ,8小时(大鼠吸入)人吸入>500ppm,恶心、呕吐、胸闷、服痛等;人吸入160ppm×4小时,1/2人面部轻度充血。 亚急性毒性:猫吸入其蒸气7mg/m ³ ,4小时/天,共6个月,在染毒后1个月,条件反射开始破坏。病理检查见肝、肾和肺病理改变。 致灾变性:性染色体缺失和不分离;啤酒酵母菌47600ppm。生殖毒性:仓鼠经口最低中毒剂量(TDLO):300mg/kg(孕8天),引起肌肉骨骼发育异常。
7	无水硫酸钠	Na ₂ SO ₄ 142.06	熔点:884°C(七水合物于24.4°C转无水,十水合物为32.38°C,于100°C失10H ₂ O) 沸点:1404°C 相对密度:2.68g/cm ³ 标准摩尔生成热ΔfHm [⊖] (kJ·mol ⁻¹):-1387.1 溶解性:不溶于乙醇,溶于水,溶于甘油	燃爆危险:本品不燃,具刺激性	毒性:无毒 毒理学数据:小鼠经口:LD50 5989mg/kg

表 3.3-3 来曲唑主要原料性质

序号	项目	分子式/分子量	理化特性	燃烧爆炸性	毒理特性
1	对氰基氯苄	C ₈ H ₆ ClN 151.59	沸点:263°C 熔点:77°C 闪点 120.2 折射率:1.551 密度:1.18g/cm ³ 外观:白色针状结晶 溶解性:易溶于乙醇、氯仿、丙酮、甲苯等有机溶剂	用水雾,耐醇泡沫,干粉或二氧化碳灭火。源于此物质或混合物的特别的危害,产生碳氧化物,氮氧化物,氯化氢气体,如必要的话,戴自给式呼吸器去救火	不要吸入粉尘/烟/气体/烟雾/蒸气/喷雾。操作后彻底清洁皮肤。使用本产品时不要进食、饮水或如误吞咽:漱口。不要诱导呕吐。如皮肤(或头发)沾染:立即去除,脱掉所有沾染的衣服。用水清洗皮肤,淋浴。如吸入,将患者移至新鲜空气处并保持呼吸顺畅的姿势休息。如与眼睛接触,用水缓慢温和地冲洗几分钟。
2	对	C ₇ H ₄ FN	密度:1.15g/cm ³	燃爆危险:本	吸入、皮肤接触和不慎吞咽

	氟苯甲腈	121.11	熔点:33-36℃ 沸点:188℃ (750 torr) 折射率:1.4925 (55C) 闪光点:65℃ 水溶性:不溶	品易燃,具刺激性	有害。对眼睛、呼吸道和皮肤有刺激作用。
3	叔丁醇钠	C ₄ H ₉ NaO 96.1	密度:1.15g/cm ³ 熔点:33-36℃ 沸点:188℃ (750 torr) 折射率:1.4925 (55C) 闪光点:65℃ 水溶性:不溶	能自热:可能燃烧。会造成严重皮肤灼伤和眼损伤,保持低温。防日光照射	健康危害 侵入途径:吸入、食入、经皮吸收。引起严重灼伤,刺激眼睛、呼吸系统和皮肤
4	乙醇	C ₂ H ₆ O 46.07	密度:0.78945g/cm ³ ; (液)20℃熔点:-114.3℃ (158.8K)沸点:78.4℃ (351.6K)在水中溶解时:pKa=15.9 黏度:1.200mPa·s (cP), 20.0℃ 分子偶极矩:5.64fC-fm (1.69D) (气) 折光率:1.3614 相对密度(水=1):0.79 相对蒸气密度(空气=1):1.59 饱和蒸气压(kPa):5.33(19℃)乙醇燃烧热(kJ/mol):1365.5 临界温度(℃):243.1 临界压力(MPa):6.38 辛醇/水分配系数的对数值:0.32 闪点(℃):12 引燃温度(℃):363 爆炸上%(V/V):19.0 爆炸下限%(V/V):3.3 溶解性:与水混溶,可混溶于醚、氯仿、甘油等多数有机溶剂。	燃爆危险 本品易燃,具刺激性	健康危害 本品为中枢神经系统抑制剂。首先引起兴奋,随后抑制。急性中毒:急性中毒多发生于口服。一般可分为兴奋、催眠、麻醉、窒息四阶段。患者进入第三或第四阶段,出现意识丧失、瞳孔扩大、呼吸不规律、休克、心力循环衰竭及呼吸停止。慢性影响:在生产中长期接触高浓度本品可引起鼻、眼、粘膜刺激症状,以及头痛、头晕、疲乏、易激动、震颤、恶心等。长期酗酒可引起多发性神经病、慢性胃炎、脂肪肝、肝硬化、心肌损害及器质性精神病等。皮肤长期接触可引起干燥、脱屑、皲裂和皮炎。乙醇具有成瘾性及致癌性,但乙醇并不是直接导致癌症的物质,而是致癌物质普遍溶于乙醇 在中国传统医药观点上,乙醇有促进人体吸收药物的功能,并能促进血液循环,治疗虚冷症状。药酒便是依照此原理制备出来的。

表 3.3-4 达沙替尼主要原料性质

序号	项目	分子式/ 分子量	理化特性	燃烧爆炸性	毒理特性
1	羟乙基哌嗪	C ₆ H ₄ N ₂ O 130.18	密度:1.027g/cm 闪点: 84.1℃ 性状描述:白色结晶粉末 物理参数:pKa:7.5 pH使用范围:6.8-8.2 质量规格:纯度: ≥99.0% 干燥失重:<0.5%灼 烧残余:<0.1% 氯化物(Cl):<0.05% 硫酸盐(SO ₄):<0.00 5% 重金属(Pb):<0.000 5%	储存于阴凉、通 风的库房。远离 火种、热源。应 与氧化剂分开 存放,切忌混储 。采用防爆型照 明、通风设施。 禁止使用易产 生火花的机械 设备和工具。储 区应备有泄漏 应急处理设备 和合适的收容 材料。	皮毒理学数据:肤/眼睛刺激 性:开始刺激试验:兔子皮肤 接触,500mgREACTION SEVER ITY,轻微反应:标准德来塞 实验:兔子眼 睛接触,20mg /24HREACTION SEVERITY,中 等反应:2、急性毒性:大鼠经 口 LD50:4920uL/kg;小鼠腹 膜腔 LD50:100mg/kg;兔子 经口 LD50:3350mg/kg;兔子 皮肤接触 LD50:>5mL/kg;豚 鼠经口LD50:3720mg/kg
2	二异内基乙胺	C ₈ H ₁₉ N 129.25	沸点 127℃,142-143 °C(11mmHg)蒸汽压 31mmHG(37.7℃), 折光系数(nD ₂₀)1.4 14,密度0.742g/ml(25℃),熔点<50℃, 闪点:10.56℃ 溶于醇、醚等有机溶 剂,呈碱性、易燃、 易挥发具有胺的气 味,有刺激性。 危险标记:7(易燃液 体)	危险特性:其蒸 气与空气形成 爆炸性混合物。 遇明火、高热能 引起燃烧爆炸。 与氧化剂能发 生强烈反应、其 蒸气比空气重, 能在较低处扩 散到相当远的 地方,遇明火会 引着回燃、若遇 高热,容器内压 增大,有开裂和 爆炸的危险。	肤接触:脱去污染的衣着, 用流动清水冲洗15分钟。眼 睛接触:立即翻开上下眼睑, 用流动清水冲洗15分钟。就 医。 吸入:迅速脱离现场至空气 新鲜处。呼吸困难时给 输氧 。呼吸停止时,立即进行人工 呼吸。就医。 食入:误服者用水漱口,饮牛 奶或蛋清,就医。
3	正丁醇	C ₄ H ₁₀ O 74.1	沸点:117.25 相对密度:d(20,4) =0.8098;蒸汽压:0 .82kPa/25℃溶解性 :微溶于水,溶于乙 醇、醚多数有机溶剂 稳定性:稳定 外观与性状:无色 透明液体,具有特殊 气味 危险标记:7(易燃液	危险标记:易燃 液体	正丁醇毒性:属低毒类急性 毒性:LD504360mg/kg(大鼠 经口):3400mg/kg(兔经皮): LC5024240mg/m ³ ,4小时(大 鼠吸入)亚急性毒性:大鼠、 小鼠吸入0.8mg/m ³ ,24小时/ 周,4个月,肝皮肤功能 异 常;人吸入303×mg/m×10 年,粘膜刺激,嗅觉减退;人 吸入606mg/m ³ ×10年,红细 胞数减少,偶见眼刺激症状;

			体)		人吸入 150~ 780mg/m ³ ×10 年, 眼有灼痛感, 全身不适, 角膜炎。
4	浓盐酸	HCl 36.5	密度: 1.179g/cm ³ 熔点: -35℃ 沸点: 5.8℃ (760torr) 无色液体, 挥发为白雾, 强腐蚀性	不易燃	浓盐酸对鼻粘膜和结膜有刺激作用, 严重时会出现角膜浑浊、嘶哑、窒息感、胸痛、鼻炎、咳嗽有时痰中带血。盐酸雾可导致眼睑部皮肤痒痛。如发生事故, 应立即将受伤者移到新鲜空气处吸氧, 清洗眼睛和鼻, 并用 2% 的苏打水漱口。浓盐酸溅到皮肤上, 应立即用大量水冲洗。
5	氢氧化钠	NaOH 40.01	熔点 681℃, 沸点 145℃ 密度 1.515g/m ³ , 热汽压 1mmHg74.5℃, 折射率 1.473-1.475 闪点 176-178℃, 储存条件 2~8℃	本品不易燃, 有强烈的刺激性及腐蚀性	在工业上, 氢氧化钠通常称为烧碱, 或叫火碱、苛性钠。这是因为较浓的氢氧化钠溶液溅到皮肤上, 会腐蚀表皮, 造成烧伤它对蛋白质有溶解作用, 有强烈刺激性和腐蚀性(由于其对蛋白质有溶解作用, 与酸烧伤相比, 碱烧伤更不容易愈合)。用 0.02% 溶液滴入兔眼, 可引起角膜上皮损伤。小鼠腹腔内 LD50: 40mg/kg, 免经口 LDLo: 500mg/kg, 粉尘刺激眼和呼吸道, 腐蚀鼻中隔; 溅到皮肤上, 尤其是溅到粘膜, 可产生软痂, 并能渗入深层组织, 灼伤后留有瘢痕; 溅入眼内, 不仅损伤角膜, 而且可使眼睛深部组织损伤, 严重者可致失明; 误服可造成消化道灼伤, 绞痛、粘膜糜烂、呕吐血性胃内容物、血性腹泻, 有时发生声哑、吞咽困难、休克、消化道穿孔, 后期可发生胃肠道狭窄。

表3.3-5 阿法替尼主要原料性质

序号	项目	分子式/ 分子量	理化特性	燃烧爆炸性	毒理特性
1	二氯甲烷	CH ₂ Cl ₂ 84.93	无色透明液体,有具有类似醚的刺激性气味。不溶于水,溶于乙醇和乙醚。是不可燃低沸点溶剂。	遇明火高热可燃。受热分解能发出剧毒的光气。若遇高热,容器内压增大,有开裂和爆炸的危险。	毒性:经口属中等毒性。对皮肤及黏膜有刺激性。年轻成年大鼠经口LD50:1.6mL/kg。空气中最高容许浓度 500×10 ⁻⁶ 。操作时应戴防毒面具,发现中毒后立即脱离现场,对症治疗。在甲烷的氯化物中最小。蒸气的麻醉性强,大量吸入会引起急性中毒,出现鼻腔疼痛、头痛、呕吐等症状。慢性中毒时会引起眼花、疲倦、食欲不振、造血功能受损、红血球减少。
2	氢氧化钾	KOH 56.1	白色粉末或片状固体。	无	具强碱性及腐蚀性。对组织有烧灼作用,可溶解蛋白质,形成碱性变性蛋白质。溶液或粉尘溅到皮肤上,尤其溅到黏膜,可产生软痂。溶液浓度越高,温度越高,作用越强。溅入眼内,不仅可损伤角膜,而且能使眼部深组织损伤。
3	氯化锂	LiCl 42.39	是为白色的晶体,具有潮解性,味咸,易溶于水,乙醇、丙酮、吡啶等有机溶剂。	氯化锂主要用于空气调节领域,用作助焊剂、干燥剂、化学试剂,并用于制焰火、干电池和金属锂等。	属于低毒类,但对眼睛和粘膜具有强烈的刺激和腐蚀作用。
4	2,6-二叔丁基对甲酚	C ₁₅ H ₂₀ O 220.35	白色固体	可燃	口服-大鼠 LD50:890 毫克/公斤; 腹注-小鼠 LD50:650 毫克/公斤,我国规定可用于食用油脂、油炸食品、饼干、方便面、速煮米、果仁罐头、干鱼制品和腌腊肉制品,最大使用量 0.2g/kg。本品也具有一定的抗菌作用,但较 BHA 弱
5	四氢呋喃	C ₄ H ₈ O 72.11	一种无色、可与水混溶、在常温常压下有较小粘稠度的	该品极度易燃,具刺激性。危险特性:其蒸气与空气可形成爆炸性混合物。遇高	四氢呋喃在 2B 类致癌物清单中。呼吸系统防护:可能接触其蒸气时,应该佩戴过滤式防毒面具(半面罩)。必要时,

			有机液体。	热、明火及强氧化剂易引起燃烧。接触空气或在光照条件下可生成具有潜在爆炸危险性的过氧化物。与酸类接触能发生反应。其蒸气比空气重,能在较低处扩散到相当远的地方,遇火源会着火回燃。	建议佩戴自给式呼吸器。眼睛防护:一般不需要特殊防护,高浓度接触时可戴安全防护眼镜。高浓度吸入后可出现头晕、头痛、胸闷、胸痛、咳嗽、乏力、胃痛、□干、恶心、呕吐等症状,可伴有眼刺激症状。部分患者可发生肝功能障碍。
6	乙酸乙酯	C ₄ H ₈ O 88. 11	无色透明液体,低毒性,有甜味,浓度较高时有刺激性气味,易挥发,对空气敏感,能吸水分,使其缓慢水解而呈酸性反应	易燃,其蒸气与空气可形成爆炸性混合物。遇明火、高热可引起燃烧爆炸。与氧化剂接触会猛烈反应。在火场中,受热的容器有爆炸危险。其蒸气比空气重,能在较低处扩散到相当远的地方,遇明火会引着回燃。闪点(°C): -4(闭杯), 7.2°C(开杯)。引燃温度(°C): 426。爆炸下限(%): 2.0, 爆炸上限(%): 11.5。爆炸极限: 2.2%—11.2%(体积)	毒性:属低毒类。人吸入 2000ppm×60 分钟,严重毒性反应:人吸入 800ppm,有病症:人吸入 400ppm 短时间,眼、鼻喉有刺激。
7	环己烷	C ₆ H ₁₂ 84. 16	为无色有刺激性气味的液体	极易燃烧。易挥发和极易燃,蒸气与空气形成爆炸性混合物,爆炸极限 1.3—8.3%(体积)。遇明火、高热极易燃烧爆炸。与氧化剂接触发生强烈反应,甚至引起燃烧。在火场中,受热的容器有爆炸危险。其蒸气比空气重,能在较低处扩散到相当远的地方,遇火源会着火回燃。	健康危害:对眼和上呼吸道有轻度刺激作用。持续吸入可引起头晕、恶心、倦睡和其他一些麻醉症状、液体污染皮肤可引起痒感。

8	五氧化二磷	P_2O_5 141.94	为白色无定形粉末或六方晶体。易吸湿	在空气中吸湿潮解。与有机物接触会发生燃烧。接触有机物有引起燃烧危险。受热或遇水分解放热,放出有毒的腐蚀性烟气。具有强腐蚀性。五氧化二磷是磷酸的酸酐。	为酸性氧化物有腐蚀性,不可用手直接触摸或食用,也不可直接闻气味。该品属于高危化工类产品,根据《危险化学品安全管理条例》受公安部门管制。
9	马来酸	$C_4H_4O_4$ 114.07	单斜晶系无色结晶,有涩味。	暂无	在动物实验中,会导致狗的肾小管损伤,产生不可逆的伤害。在对其他动物试验中,伤害较小。对人体是会造成伤害,因为缺少人体试验,截至2013年不清楚。

表3.3-6 恩杂鲁胺主要原料性质

序号	项目	分子式/分子量	理化特性	燃烧爆炸性	毒理特性
1	DMF	C_3H_7NO 73.19	无色透明液体,既是一种用途极广的化工原料,也是一种用途很广的优良的溶剂。极性惰性溶剂。除卤化烃以外能与水及多数有机溶剂任意混合。对多种有机化合物和无机化合物均有良好的溶解能力和化学稳定性。	易燃,遇明火、高热或与氧化剂接触,有引起燃烧爆炸的危险。能与浓硫酸、发烟硝酸猛烈反应,甚至发生爆炸。与卤化物(如四氯化碳)能发生强烈反应。	属低毒类。动物试验证明,连续投给大量的N,N-二甲基甲酰胺时,引起体重减轻,并阻碍造血机能。对眼、皮肤、黏膜有强烈的刺激作用,其液体或蒸气被皮肤吸收后还能引起肝脏障碍。吸入高浓度的蒸气能引起急性中毒,主要症状为严重刺激、全身痉挛、疼痛性便秘和恶心、呕吐等。慢性中毒除有皮肤、黏膜刺激外,尚有恶心、呕吐、胸闷、头痛、全身不适、食欲减少、胃痛、便秘、肝大和肝功能变化、尿胆素原和尿胆素亦可增加。使用时要求平均蒸气浓度在29.9毫克每立方米以下,59.8毫克每立方米时即出现中毒症状(伤害中枢神经),大鼠和小鼠的经口毒性LD50为

					3000-7000mg/kg, 嗅觉阈浓度 0.14 毫克每立方米, TJ36-79 规定车间空气中最高浓度为 10 毫克每立方米。
2	无水碳酸钾	K_2CO_3 138.21	白色结晶粉末	无	大鼠经口LD50 为 1870mg/kg。可在面制食品中按生产需要适量使用。
3	正庚烷	C_7H_{16} 100.20	是无色易挥发液体。	本品易燃, 具刺激性。第 3.2 类中闪点易燃液体	本品有麻醉作用和刺激性。急性中毒: 吸入本品蒸气可引起眩晕、恶心、厌食、欣快感和步态蹒跚, 甚至出现意识丧失和木僵状态。对皮肤有轻度刺激性。慢性影响: 长期接触可引起神经衰弱综合征。少数人有轻度中性白细胞减少, 消化不良。
4	氯化亚铜	$CuCl$ 99.00	为白色立方结晶或白色粉末, 微溶于水, 溶于浓盐酸和氨水生成络合物, 不溶于乙醇。	无	对皮肤有强刺激性, 粉尘使皮肤发痒起泡, 刺激眼睛流泪。生产操作人员要穿工作服、戴口罩、手套等防护用具。生产设备要密闭, 车间通风良好, 下班后洗淋浴, 注意保护皮肤、呼吸器官。
5	碘甲烷	CH_3I 141.94	室温下为密度大的挥发性液体。	暂无数据	碘甲烷在 3 类致癌物清单中。本品对中枢神经和周围神经有损害作用, 对皮肤粘膜有刺激作用。属中等毒性。IARC 致癌性评论: 动物阳性。中国 (TJ36-79) 车间空气中有害物质的最高容许浓度 $1mg/m^3$
6	冰乙酸	$C_2H_4O_2$ 60.05	是无色的吸湿性固体, 凝固点为 $16.6^{\circ}C$ ($62^{\circ}F$), 凝固后为无色晶体, 其水溶液中呈弱酸性且蚀性强, 蒸汽对眼和鼻有刺激性作用。	暂无数据	浓度较高的乙酸具有腐蚀性, 能导致皮肤烧伤, 眼睛永久失明以及黏膜发炎, 因此需要适当的防护。乙酸的伤害和乙酸溶液的浓度有关。
7	乙酸	$C_2H_4O_2$ 102.13	无色透明液体, 有水果香	易燃, 其蒸气与空气可形成爆炸性混合	刺激眼睛、呼吸系统和皮肤

	异丙酯		味。易挥发,与醇、酮、醚等大多数有机溶剂混溶。20℃时在水中溶解2.9% (重量)。	物。遇明火、高热能引起燃烧爆炸;与氧化剂能发生强烈反应。其蒸气比空气重,能在较低处扩散到相当远的地方,遇明火会引着回燃。燃烧(分解)产物:一氧化碳、二氧化碳以及水。	
8	二甲亚砜	C ₂ H ₆ OS 78.13	常温下为无色无臭的透明液体,是一种吸湿性的可燃液体。	可燃,在高温下有分解现象,遇氯能发生剧烈反应,在空气中燃烧发出淡蓝色火焰。	毒性较小,LD50:9700-28300mg/kg(大鼠经口);16500~24000mg/kg(小鼠经口)。对人体皮肤有渗透性,对眼有刺激作用。
9	异丙醇	C ₃ H ₈ O 60.06	无色透明液体,有似乙醇和丙酮混合物的气味。溶于水,也溶于醇、醚、苯、氯仿等大多数有机溶剂。	可燃性液体。常温下可引火燃烧,其蒸汽与空气混合易形成爆炸混合物。异丙醇容易产生过氧化物,使用前有时需作鉴定。	毒性分级微毒类急性毒性口服-大鼠 LD50:5840 毫克/公斤;口服-小鼠 LC50:3600 毫克/公斤,家兔经皮 LD50 为 16.4ml/kg 刺激数据眼睛-兔子 100 毫克/公斤。高浓度蒸气具有明显麻醉作用,对眼、呼吸道的黏膜有刺激作用,能损伤视网膜及视神经。

3.4 水源及水平衡

水平衡图见图 3.4-1。

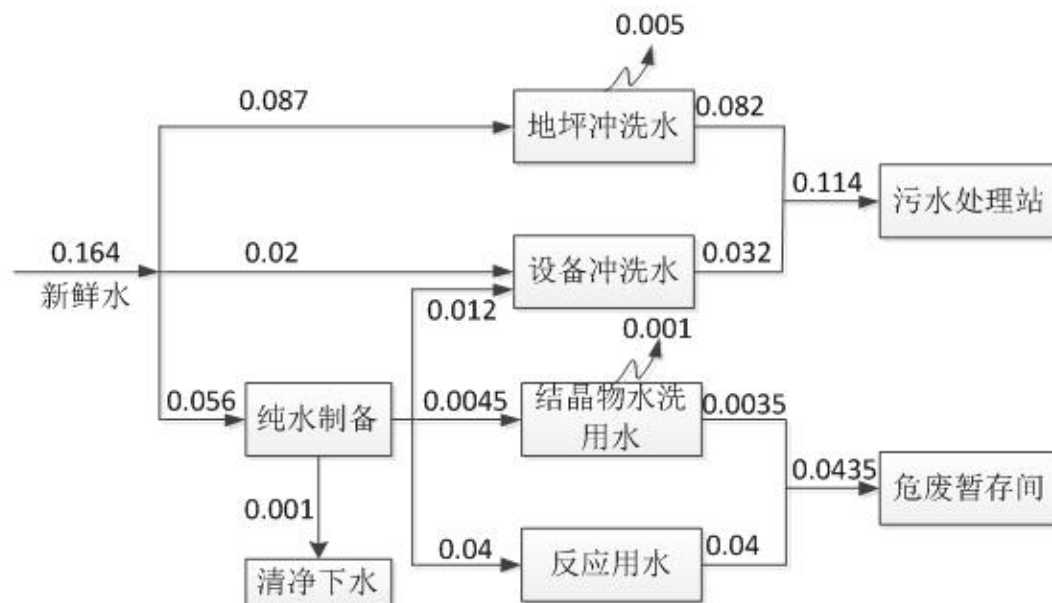


图 3.4-1 本项目水平衡图

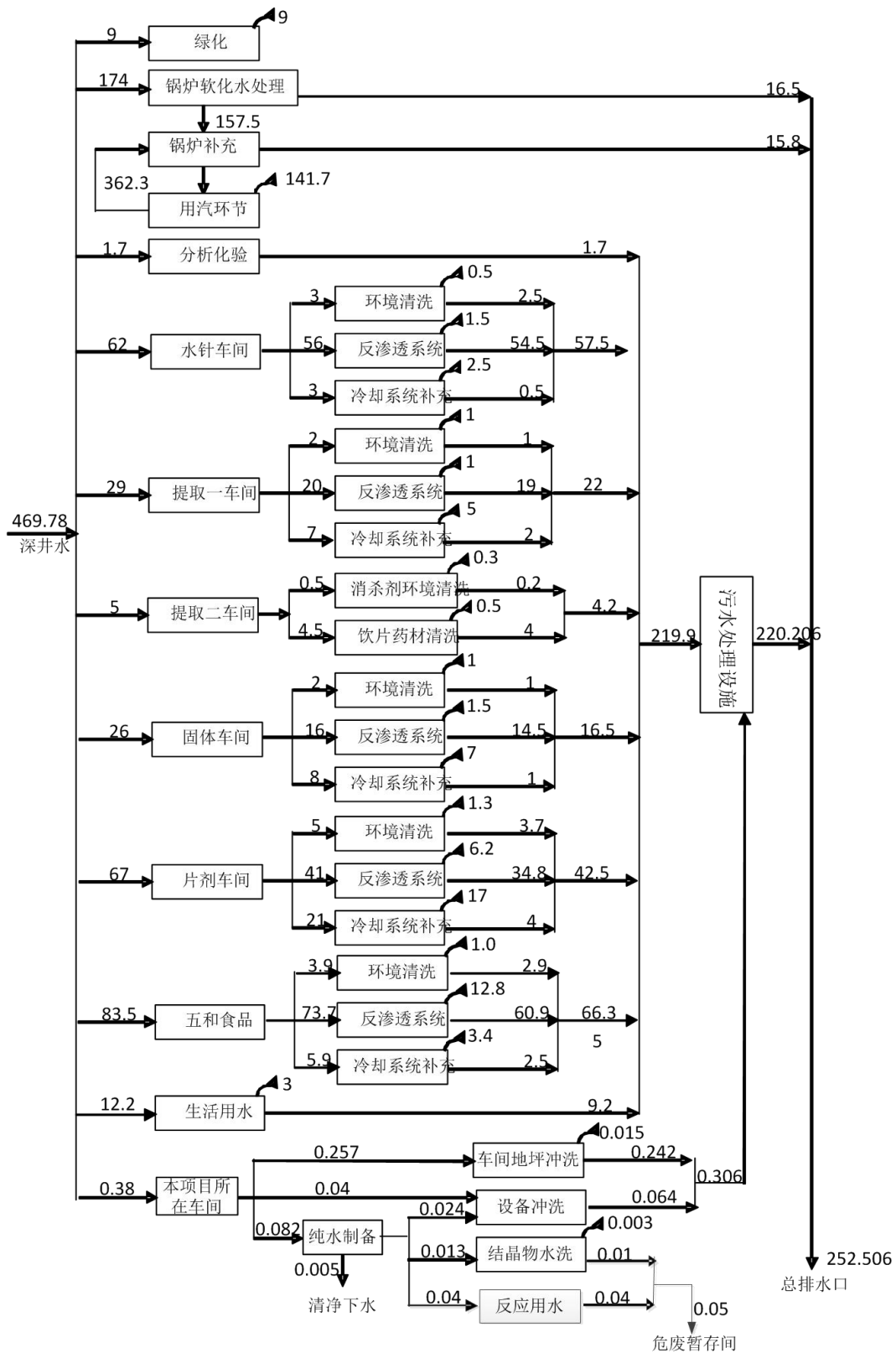
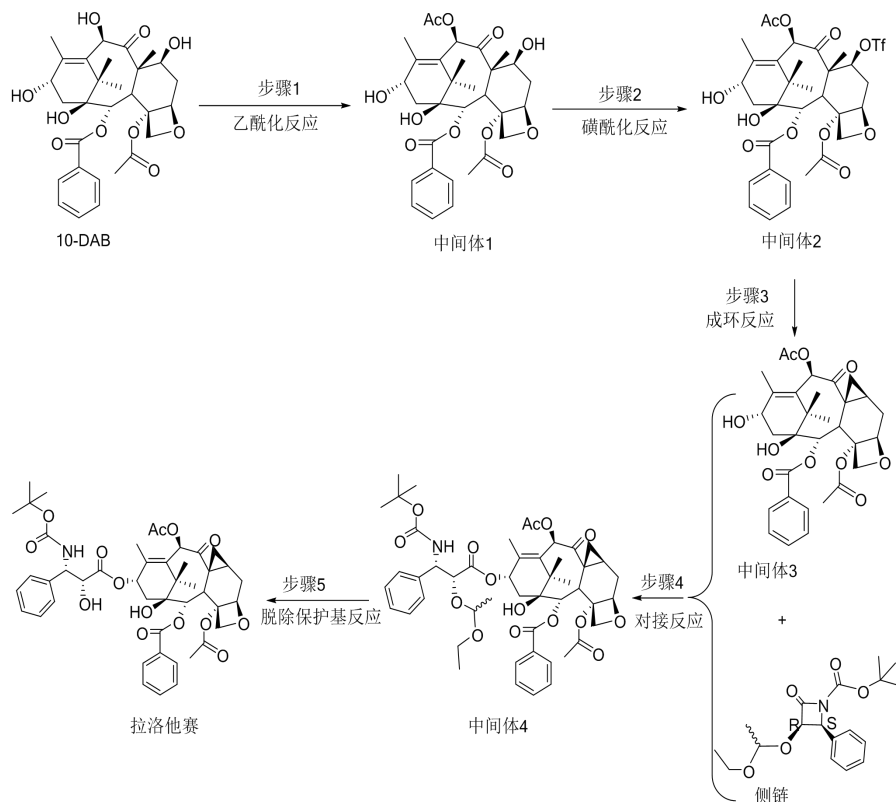


图 3.4-2 全厂水平衡图

3.5 生产工艺

(1) 拉洛他赛

1) 反应机理



2) 反应步骤

步骤 1:

将 10-DAB (1.0kg) 溶于 THF (5.6 L, 密度 0.888g/cm³) 中, 搅拌下降温至 0℃, 依次加入 Ac₂O (1.75L, 相对密度 1.08g/cm³) 和 CeCl₃·7H₂O (34.5g)。加毕后室温搅拌反应 3~4 小时, TLC 检测反应直至 10-DAB 消失。将反应液于 30-35℃ 减压浓缩至糊状。将所得物用 12LEtOAc (密度 0.902g/cm³) 稀释, 加入 8L 饱和 NaHCO₃ 水溶液 (密度 1.1035g/cm³) 和 1.25 L 水, 搅拌, 直至无气泡产生。分液, 收集 EtOAc 相。水相用 6 L EtOAc 反萃一遍。合并 EtOAc 相, 用 400 g 无水硫酸钠干燥。过滤除去硫酸钠, 将有机相减压浓缩得到中间体 1 粗品。将粗品转入 10 L 反应釜中, 50℃ 水浴加热下滴加 EtOAc/PE 混合溶剂 (8L, 体积比为 1/3) 至澄清, 缓慢冷却, 过夜析晶, 抽滤, 滤饼用冷的 EtOAc/PE (1/3) 淋洗, 室温下真空干燥至恒重, 得中间体 1 (白色结晶 860 g)。

本步骤的物料平衡如下:

表 3.5-1 拉洛他赛反应步骤 1 物料平衡

入方				出方			
序号	名称	投入量		序号	名称	产出量	
		kg/批次	kg/a			kg/批次	kg/a
1	10-DAB	1	12	1	中间体 1	0.86	10.32
2	THF	4.9728	59.6736	2	硫酸钠	0.50704	6.0845
3	Ac ₂ O	1.89	22.68	3	废液	38.94826	467.379
4	CeCl ₃ ·7H ₂ O	0.0345	0.414	/	/	/	/
5	EtOAc	18.04	216.48	/	/	/	/
6	无水硫酸钠	0.4	4.8	/	/	/	/
7	水	1.25	15	/	/	/	/
8	PE	3.9	46.8	/	/	/	/
9	饱和 NaHCO ₃ 溶液	8.828	105.936	/	/	/	/
	合计	40.3153	483.7836	/	合计	40.3153	483.7836

步骤 2:

将中间体 1 (820 g) 溶于吡啶 (6 L, 密度 0.9819g/cm³)。搅拌下将内温降温至-35℃, 缓慢滴加 Tf₂O (576 mL, 密度 1.677 g/cm³), 控制在 30 min 内滴加完毕。滴加完毕后在-35℃下继续搅拌 30 min, 然后恢复至室温搅拌 3~4 h, TLC 检控直至反应完毕。反应液倒入冰水中 (6 L), 大量白色固体析出。过滤, 用 2 L 水淋洗滤饼, 所得白色固体于鼓风烘箱 40-45℃干燥过夜, 后放置在真空干燥箱中 (内置五氧化二磷, 吸水成液体后更换) 干燥至恒重, 得中间体 2 (白色固体, 914 g)。

本步骤的物料平衡如下

表 3.5-2 拉洛他赛反应步骤 2 物料平衡

入方				出方			
序号	名称	投入量		序号	名称	产出量	
		kg/批次	kg/a			kg/批次	kg/a
1	中间体 1	0.82	9.84	1	中间体 2	0.86	10.32
2	吡啶	5.8914	70.6968	2	滤液	12.76335	153.160
3	Tf ₂ O	0.965952	11.5914	/	/	/	/
4	水	6	72	/	/	/	/
	合计	13.67735	164.1282	/	合计	13.67735	164.128

步骤 3:

搅拌下将中间体 2 (900 g) 溶于干燥的 CH₃CN (8 L)、干燥的 THF (0.8 L) 和吡啶 (0.9 L) 混合体系中, 加入活化后的粉末状 4 A 分子筛 (450℃活化 3-4h,

1.2 Kg), 室温搅拌 30-50 分钟。向上述混合液中加入固体 NaCl 460 g, 室温下搅拌 2 h 后升温至 55-65℃ 搅拌 5-7 小时, TLC 检控直至反应完毕。过滤除去固体, 固体用 4 L EtOAc 淋洗。滤液于 30℃ 减压浓缩得棕色粘稠物。浓缩液溶于 EtOAc (8 L), 分别用水 (3 L*5) 和饱和食盐水 (3 L*2) 洗涤除去吡啶。加入无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得黄色固体。将上述固体于 55-65℃ 下溶于 EtOAc (1.5 L), 缓慢滴加石油醚 (2 L), 停止加热, 冷却过夜析晶, 抽滤, 所得固体在 40-45℃ 烘箱干燥过夜至恒重, 称重 270 g。滤液减压浓缩后经柱层析纯化 (EtOAc/petroleum = 1:3), 得中间体 3, 称重 160 g (共 430 g)。

本步骤的物料平衡如下

表 3.5-3 拉洛他赛反应步骤 3 物料平衡

入方				出方			
序号	名称	投入量		序号	名称	产出量	
		kg/批次	kg/a			kg/批次	kg/a
1	中间体 2	0.9	10.8	1	中间体 3	0.43	5.16
2	吡啶	0.88371	10.60452	2	废液	18.54511	222.54132
3	CH ₃ CN	6.32	75.84	3	4A 分子筛	1.368	16.416
4	THF	0.7104	8.5248	/	/	/	/
5	4A 分子筛	1.2	14.4	/	/	/	/
6	NaCl	0.46	5.52	/	/	/	/
7	EtOAc	8.569	102.828	/	/	/	/
8	PE	1.3	15.6	/	/	/	/
	合计	20.34311	244.1173	/	合计	20.34311	244.1173

步骤 4:

将中间体 3 (426 g) 和 (3R, 4S)-B (369 g) 溶于干燥的 THF (12 L) 中, 冷却使内温降至 -35℃。滴加 1.0 mol/L 的 LiHMDS 的 THF 溶液 1.12 L, 控制在 25 min 内滴加完毕。于 -35℃ 反应 4~5 小时, TLC 检控直至反应完毕。反应完成后向反应液中加入饱和 NH₄Cl 溶液 3 L (密度 1.294g/cm³)。向上述反应液中加入 7.5 L EtOAc 和 1 L 水稀释, 分液, 收集有机相。水相用 EtOAc 反萃 (4.5 L×2)。合并有机相, 依次用水 (4.5 L×3)、饱和 NaCl 水溶液 (4.5 L×1) 洗涤。有机相用 750 g 无水硫酸钠干燥。过滤除去干燥剂, 有机相于 30~40℃ 下减压浓缩, 得黄色粘稠油状物。将黄色粘稠油状物加入石油醚 3 L 中, 搅拌、打浆, 抽滤, 得浅黄色固体。将此浅黄色固体重复上述操作一次, 干燥后得中间体 4 粗品 (白色固体, 560 g)。此粗品可直接用于下步反应。

本步骤的物料平衡如下

表 3.5-4 拉洛他赛反应步骤 4 物料平衡

入方				出方			
序号	名称	投入量		序号	名称	产出量	
		kg/批次	kg/a			kg/批次	kg/a
1	中间体 3	0.426	5.112	1	中间体 4	0.56	6.72
2	(3R, 4S)-B	0.369	4.428	2	废液	33.63386	403.60632
3	THF	11.65056	139.80672	3	硫酸钠	0.9507	11.4084
4	饱和 NH ₄ Cl 溶液	4.116	49.392	/	/	/	/
5	EtOAc	14.883	178.596	/	/	/	/
6	水	1	12	/	/	/	/
7	无水硫酸钠	0.75	9	/	/	/	/
8	PE	1.95	23.4	/	/	/	/
	合计	35.14456	421.7347	/	合计	35.14456	421.7347

步骤 5:

称取中间体 4 (528 g), 溶于 5.3 L 乙酸 (密度 1.05g/cm³) 中, 反应液于室温搅拌 48 h, 然后于 30-40°C 减压浓缩, 得黄色油状物。将上述黄色油状物溶于 9 L EtOAc 中, 搅拌下缓慢加入 24 L 饱和 NaHCO₃ 水溶液洗去残留的乙酸 (洗后水相 pH=7~8), 分液, 收集有机相。水相用 EtOAc 反萃 (3 L ×3)。合并有机相, 加入无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到白色固体。白色固体经制备液相硅胶柱层析 (EtOAc/petroleum = 1:3) 纯化得到 102g 白色结晶粉末状的拉洛他赛纯品。

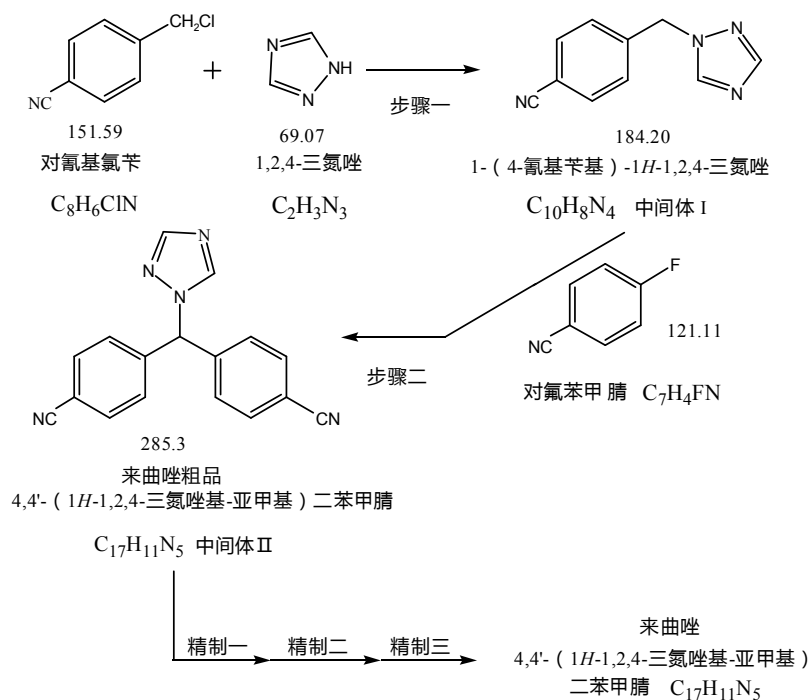
本步骤的物料平衡如下

表 3.5-5 拉洛他赛反应步骤 4 物料平衡

入方				出方			
序号	名称	投入量		序号	名称	产出量	
		kg/批次	kg/a			kg/批次	kg/a
1	中间体 4	0.528	6.336	1	拉洛他赛	0.102	1.224
2	乙酸	5.565	66.78	2	废液	40.593	487.116
3	EtOAc	8.118	97.416	/	/	/	0
4	饱和 NaHCO ₃ 溶液	26.484	317.808	/	/	/	0
	合计	40.695	488.34	/	合计	40.695	488.34

(2) 来曲唑

1) 反应机理



2) 反应步骤

步骤 1: 中间体 1 (1-(4-氰基苄基)-1H-1,2,4-三氮唑) 的制备

20L 反应釜装配无水氯化钙干燥管，加入 5.5L N,N-二甲基乙酰胺 (DMA, 密度 $0.937g/cm^3$)，搅拌下加入 1.10kg 对氰基氯苄、1.00kg 1,2,4-三氮唑和 1.30kg 无水碳酸钾，反应温度为 $55 \sim 60^\circ C$ ，搅拌速度为 150 转/分钟，反应 8 小时。TLC 监测反应进程 (硅胶板: GF₂₅₄; 展开剂: 石油醚: 丙酮 = 5:3; $R_f \approx 0.8$)，观察不到对氰基氯苄斑点视为反应结束。反应液为黄色。抽滤，滤液即为中间体 I 溶液 (其中中间体 I 约为 1.34kg，中间体 I 溶液约为 5.93kg)，不必分离，直接用于下一步反应。滤饼集中统一处理。

本步骤的物料平衡如下

表 3.5-6 来曲唑反应步骤 1 物料平衡

入方				出方			
序号	名称	投入量		序号	名称	产出量	
		kg/批次	kg/a			kg/批次	kg/a
1	对氰基氯苄	1.1	39.6	1	中间体 1 溶液	5.93	213.48
2	1,2,4-三氮唑	1	36	2	滤渣	2.6235	94.446
3	无水碳酸钾	1.3	46.8	/	/	/	/
4	DMA	5.1535	185.526	/	/	/	/

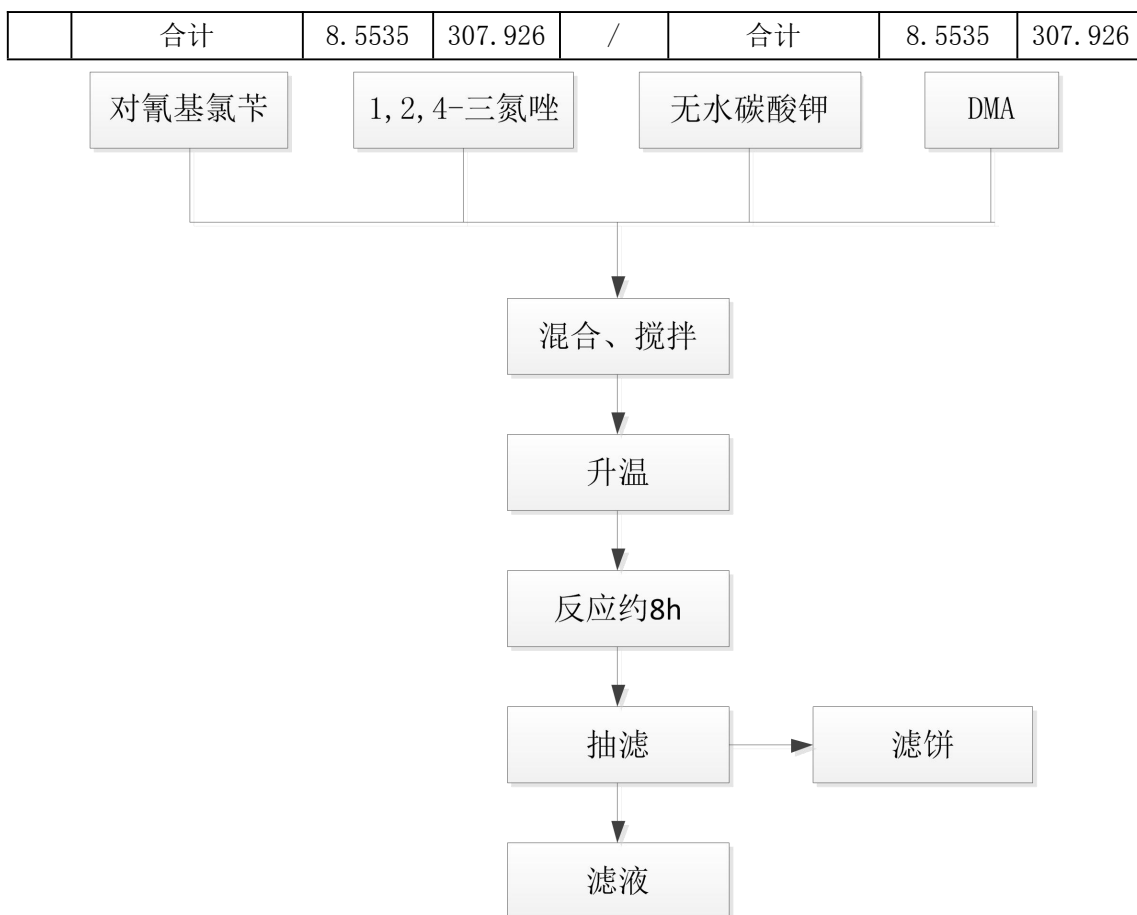


图 3.5-2 来曲唑反应步骤 1 流程图

步骤二：来曲唑粗品的合成

50L 反应釜装配无水氯化钙干燥管，加入 18L DMA，搅拌下加入 2.82kg 叔丁醇钾使溶解，使温度降至 -5°C ，滴加上述中间体 I 溶液，控温 $-3^{\circ}\text{C} \sim -8^{\circ}\text{C}$ ，反应体系呈墨绿色。加毕，继续搅拌 30 分钟。然后滴加 1.05kg 对氟苯甲腈与 2L DMA 的溶液，加毕，继续控温 $-3^{\circ}\text{C} \sim -8^{\circ}\text{C}$ 搅拌反应 12 小时。TLC 监测反应进程 [硅胶板： GF_{254} ；展开剂：石油醚：丙酮：无水乙醇 = 4 : 3 : 1； R_f (来曲唑) ≈ 0.7 ； R_f (中间体 I) ≈ 0.6]，观察不到中间体 I 斑点视为反应结束。体系为稍粘稠的血红色液体。将反应液按 1: 5 的比例滴加至室温下的纯水中，析出黄色固体，加毕继续搅拌 1 小时。过滤，水洗，得来曲唑粗品约 1.9kg，收率为 90% ~ 100%。产品外观：黄色固体。

本步骤的物料平衡如下

表 3.5-7 来曲唑反应步骤 2 物料平衡

入方				出方			
序号	名称	投入量		序号	名称	产出量	
		kg/批次	kg/a			kg/批次	kg/a

1	中间体 I 溶液	5.93	213.48	1	来曲唑粗品	1.9	68.4
2	叔丁醇钾	2.82	101.52	2	滤液	26.64	959.04
3	对氟苯甲腈	1.05	37.8	/	/	/	/
4	DMA	18.74	674.64	/	/	/	/
	合计	28.54	1027.44	/	合计	28.54	1027.44

第二步:

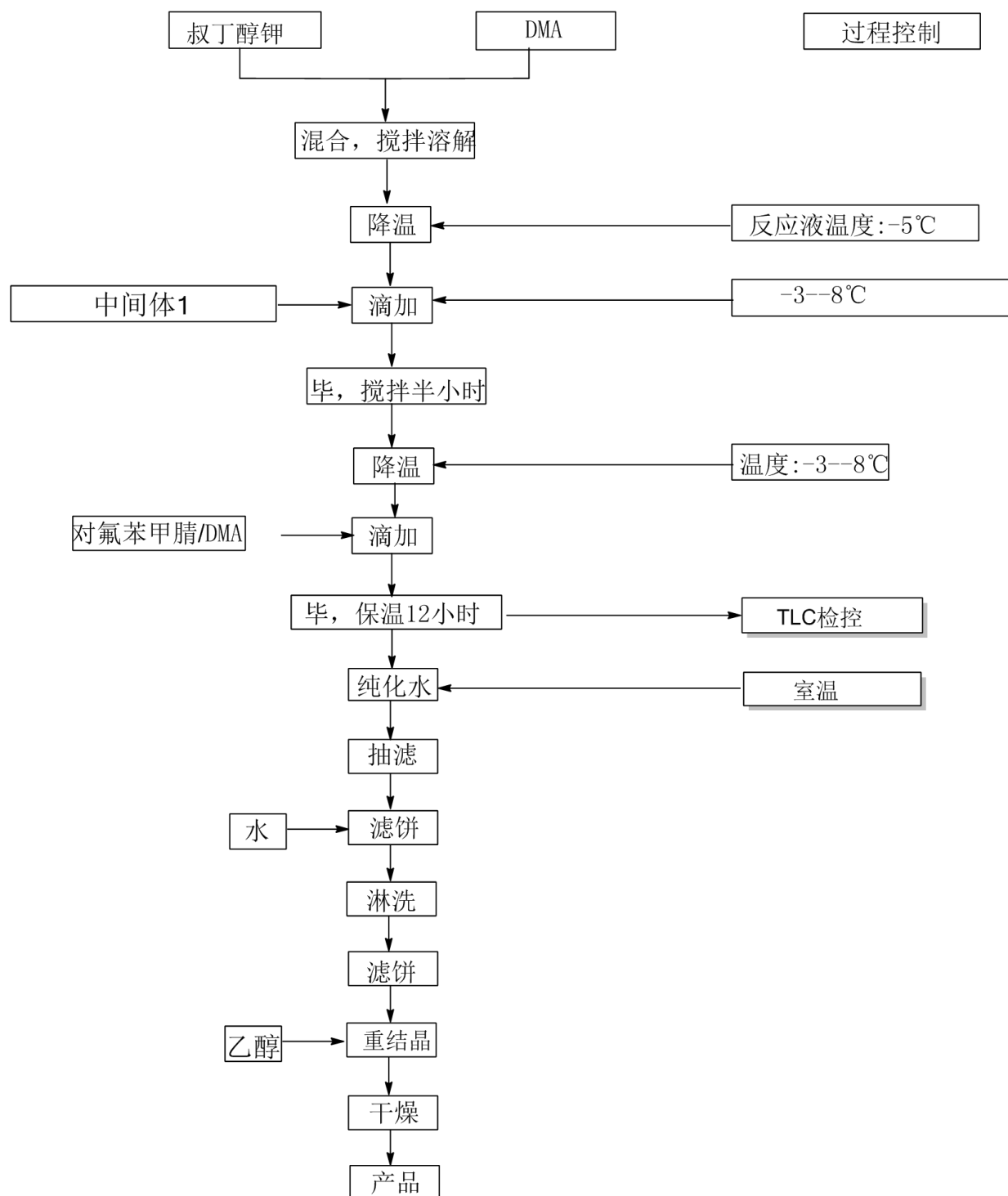


图 3.5-3 来曲唑反应步骤 1 流程图

步骤三 精制

精制一：

将 1.86kg 来曲唑粗品加入结晶罐，加入 18L 99%药用乙醇，搅拌，加热至回流使粗品溶解，必要时补加适量乙醇。然后缓慢逐渐降温至室温析晶。抽滤，用适量乙醇淋洗一次，得精制一产品约 1.1kg，收率 65% ~ 75%。产品外观：浅黄色晶体粉末。滤液合并后处理。

表 3.5-8 来曲唑反应精制一物料平衡

入方				出方			
序号	名称	投入量		序号	名称	产出量	
		kg/批次	kg/a			kg/批次	kg/a
1	来曲唑	1.86	66.96	1	精制一产品	1.1	39.6
2	乙醇	14.688	528.768	2	滤液	15.448	556.128
	合计	16.548	595.728	/	合计	16.548	595.728

精制二：

将 1.20kg 来曲唑精制一产品加入结晶罐，加入 22L 上述乙醇，搅拌，加热至回流使粗品溶解，必要时补加适量乙醇。缓慢降温至室温析晶。抽滤，用适量乙醇淋洗一次，得精制二产品约 1.0kg，收率 83% ~ 91%。产品外观：类白色结晶性粉末。滤液合并后处理。

表 3.5-9 来曲唑反应精制二物料平衡

入方				出方			
序号	名称	投入量		序号	名称	产出量	
		kg/批次	kg/a			kg/批次	kg/a
1	精制一产品	1.2	43.2	1	精制二产品	1	36
2	乙醇	17.952	646.272	2	滤液	18.152	653.472
	合计	19.152	689.472		合计	19.152	689.472

精制三：

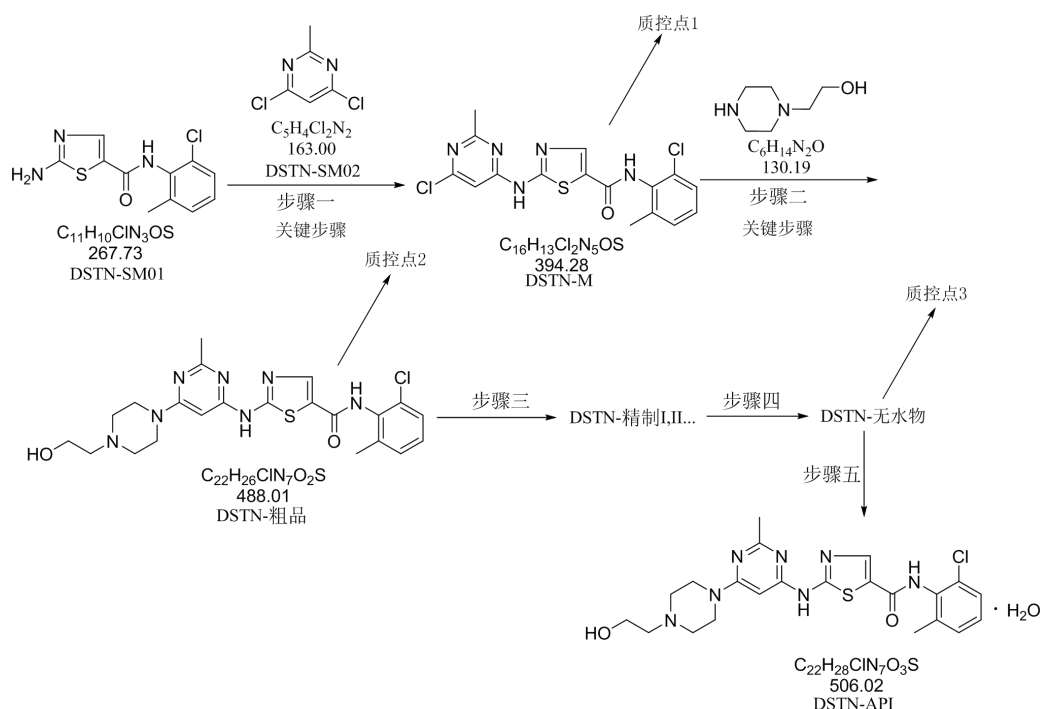
将 1.00kg 来曲唑精制二产品加入结晶罐，加入 18L 上述乙醇，搅拌，加热至回流使粗品溶解，必要时补加适量乙醇。缓慢降温至室温析晶。抽滤，用适量乙醇淋洗两次。得精制三产品约 0.9kg，收率 85% ~ 95%。于 60℃加热干燥 3 小时，检测水分合格后全检，得类白色结晶性粉末约 0.8kg。产品外观：类白色结晶性粉末。总收率 35% ~ 45%。

表 3.5-10 来曲唑反应精制三物料平衡

入方				出方			
序号	名称	投入量		序号	名称	产出量	
		kg/批次	kg/a			kg/批次	kg/a
1	精制二产品	1	36	1	来曲唑	0.8	28.8
2	乙醇	14.688	528.768	2	滤液	14.888	535.968
	合计	15.688	564.768		合计	15.688	564.768

(3) 达沙替尼

1) 反应机理



2) 反应步骤

步骤 1: DSTN-M 的制备

150L 反应釜中投入 3.00kg DSTN-SM01 和 26.0kg 四氢呋喃，搅拌溶解；加入 2.19kg DSTN-SM02，搅拌，冷却到 -10°C ；缓缓滴加 3.77kg 叔丁醇钠的四氢呋喃（14.0kg）溶液，保持反应液温度在 $-5\pm 5^{\circ}\text{C}$ ；滴毕，缓缓升至 $25\pm 5^{\circ}\text{C}$ ，HPLC 监控反应进程，使得 DSTN-SM01 的含量小于 1%；停止反应，冷却到 $5\pm 5^{\circ}\text{C}$ ，搅拌下滴加 1mol/L 盐酸，调 pH 值到 3-4，温度不超过 10°C ；放料，抽滤，滤饼水洗；滤饼加入到反应釜中，加入 35.0kg 水打浆，搅拌 30 分钟；放料，抽滤，滤饼水洗；滤饼重新加入到反应釜中，加入 22.5kg 乙酸乙酯打浆，搅拌 30 分钟；放料，抽滤， 60°C 鼓风干燥 5h，得到 3.800kg DSTN-M，收率范围 84.02~86.01%。

表 3.5-11 DSTN-M 的合成物料平衡

入方				出方			
序号	名称	投入量		序号	名称	产出量	
		kg/批次	kg/a			kg/批次	kg/a
1	DSTN-SM01	3	72	1	DSTN-M	3.8	91.2
2	DSTN-SM02	2.19	52.56	2	滤液	102.66	2463.84
3	叔丁醇钠	3.77	90.48	/	/	/	/
4	四氢呋喃	40	960	/	/	/	/
5	水	35	840	/	/	/	/
6	乙酸乙酯	22.5	540	/	/	/	/
	合计	106.46	2555.04		合计	106.46	2555.04

第一步:

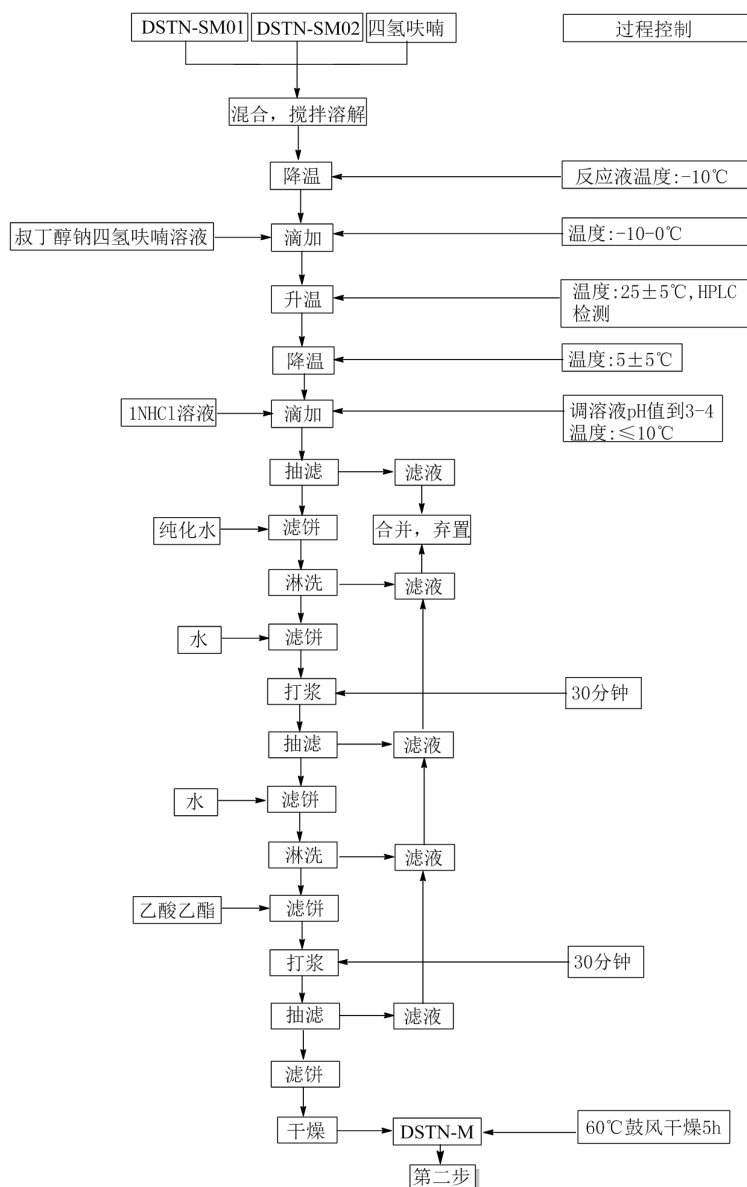


图 3.5-4 DSTN-M 制备流程图

步骤 2: DSTN 粗品的制备

150L 反应釜中投入 3.80kg DSTN-M, 6.27kg N-羟乙基哌嗪, 3.74kg 二异丙基乙胺和 61.0kg 正丁醇, 搅拌溶解; 加热至回流, 温度 110~115℃, 反应液约 4 小时后澄清; HPLC 监控反应进程, 使得 DSTN-M 的含量小于 0.5%; 停止反应, 降温至小于 15oC, 反应液中大量白色固体析出, 之后降到 0~5℃, 搅拌 5h; 放料, 离心, 滤饼用 3.6kg 乙醇淋洗, 60oC 鼓风干燥 5h, 得到 4.10kg DSTN-粗品, 收率范围 86.12~87.18%。

表 3.5-12 DSTN-M 的合成物料平衡

入方				出方			
序号	名称	投入量		序号	名称	产出量	
		kg/批次	kg/a			kg/批次	kg/a
1	DSTN-M	3.8	91.2	1	DSTN-粗品	4.1	98.4
2	N-羟乙基哌嗪	6.27	150.48	2	滤液	74.31	1783.44
3	二异丙基乙胺	3.74	89.76	/	/	/	/
4	正丁醇	61	1464	/	/	/	/
5	乙醇	3.6	86.4	/	/	/	/
	合计	78.41	1881.84		合计	78.41	1881.84

第二步:

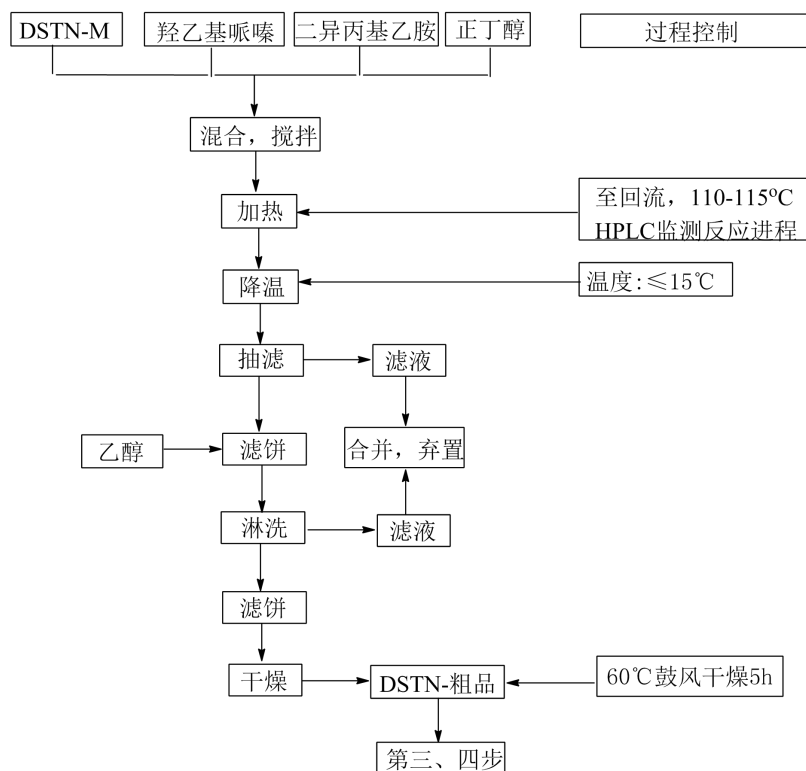


图 3.5-5 DSTN-粗品制备流程图

步骤 3 和 4 DSTN-精制 I 和 DSTN-无水物的制备

①步骤 3: 150L 反应釜中投入 4.10kg DSTN-粗品和 98.0kg 无水甲醇, 搅拌, 加热至回流, 保持回流 30 分钟; 热滤, 滤液重新加热到回流至澄清, 继续回流 30 分钟后停止加热; 搅拌下自然降至室温, 之后降到 0~5℃, 搅拌 5h; 放料, 抽滤, 60℃ 鼓风干燥 5h, 检测有关物质, 如果有关物质不合格, 重复上述过程直至单个杂质不得过 0.1%, 总杂质不得过 0.5%, 得到 3.80kg DSTN-精制 I。

②步骤 4: 150L 反应釜中投入 3.80kg DSTN-精制 I 和 90.0kg 无水甲醇, 搅拌; 加热至回流, 至全部溶解澄清, 稍降温至溶液不回流, 加入活性炭 200 克, 重新加热到回流, 回流时间 30 分钟; 热滤, 滤液重新加热至回流, 回流至溶液澄清, 搅拌下自然降至室温, 之后降到 0~5℃, 搅拌 5h; 放料, 抽滤, 60℃ 鼓风干燥 5h, 得到 3.65kg DSTN-无水物, 收率范围 85.90~89.02%; 将所有滤液转入旋转蒸发仪中浓缩回收甲醇。

表 3.5-13 DSTN-精制 I 制备物料平衡

入方				出方			
序号	名称	投入量		序号	名称	产出量	
		kg/批次	kg/a			kg/批次	kg/a
1	DSTN-粗品	4.1	98.4	1	DSTN-精制 I	3.8	91.2
2	无水甲醇	98	2352	2	滤液	98.3	2359.2
	合计	102.1	2450.4		合计	102.1	2450.4

表 3.5-14 DSTN-无水物制备物料平衡

入方				出方			
序号	名称	投入量		序号	名称	产出量	
		kg/批次	kg/a			kg/批次	kg/a
1	DSTN-精制 I	3.8	91.2	1	DSTN-精制 I	3.65	87.6
2	无水甲醇	90	2160	2	滤液	90.15	2163.6
	合计	93.8	2251.2		合计	93.8	2251.2

第三、四步:

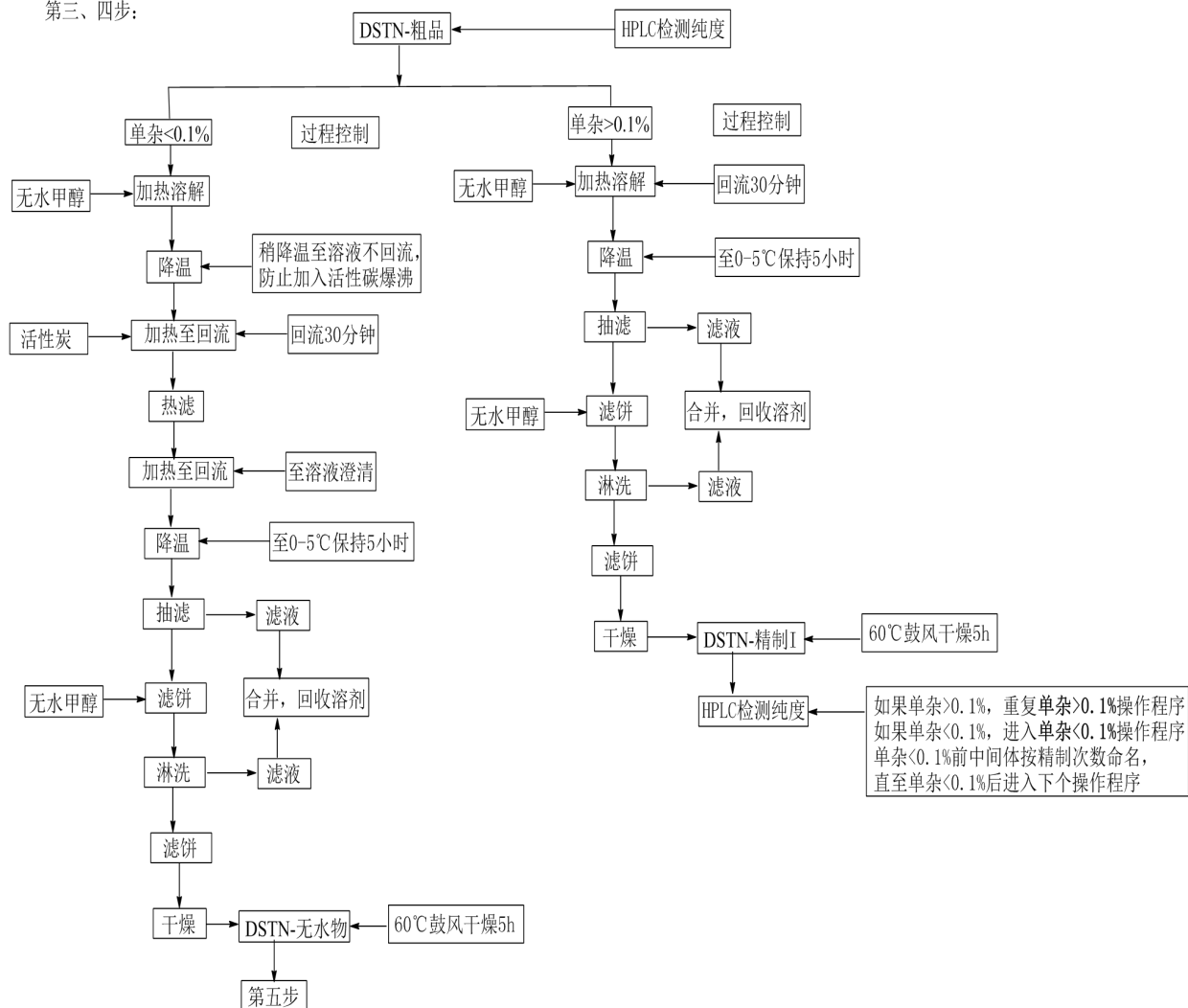


图 3.5-6 DSTN-精制和 DSTN-无水物的制备流程图

步骤 5: DSTN-API 的制备

150L 反应釜中投入 3.65kg DSTN-无水物和 60.6kg80%乙醇，搅拌；加热至回流，至全部溶解澄清，回流 30 分钟；加入水，继续回流 30 分钟；搅拌下自然降至室温，之后降到 0~5℃，搅拌；放料，抽滤，80%乙醇淋洗，60℃鼓风干燥 5 小时，得到 3.40kgDSTN-API，收率范围 89.83~90.93%。

表 3.5-15 DSTN-API 制备物料平衡

入方				出方			
序号	名称	投入量		序号	名称	产出量	
		kg/批次	kg/a			kg/批次	kg/a
1	DSTN-无水物	3.65	87.6	1	DSTN-API	3.4	81.6
2	80%乙醇	60.6	1454.4	2	滤液	90.85	2180.4
3	水	30	720	/	/	/	0
	合计	94.25	2262		合计	94.25	2262

第五步:

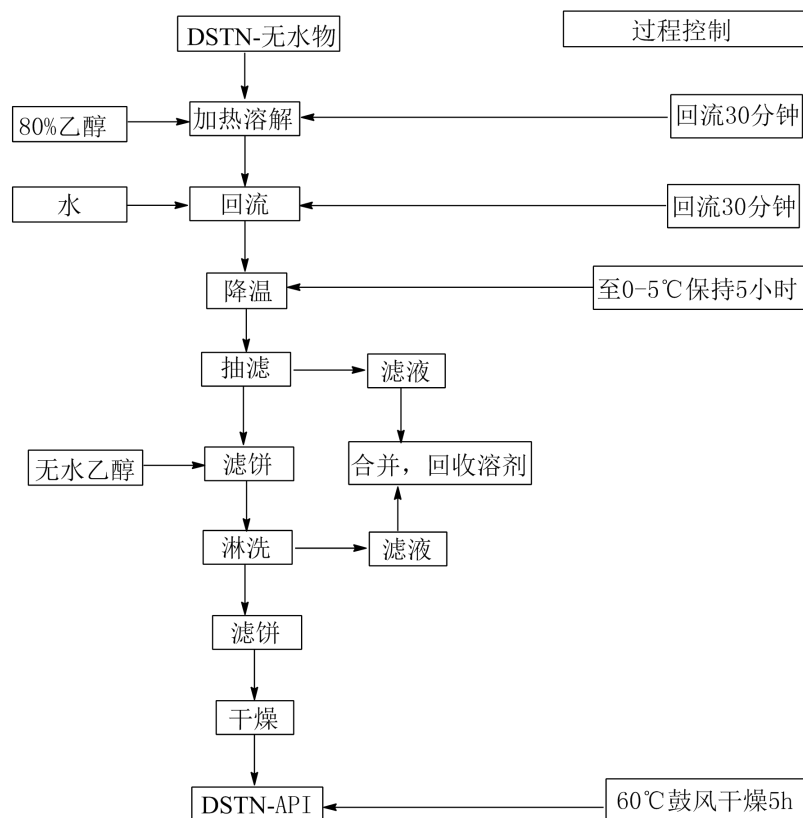
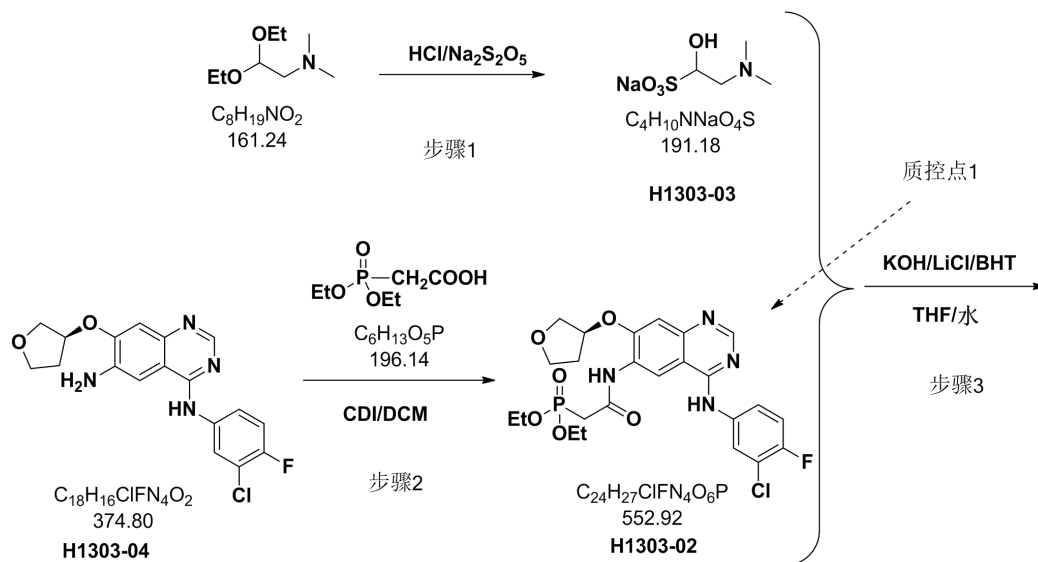
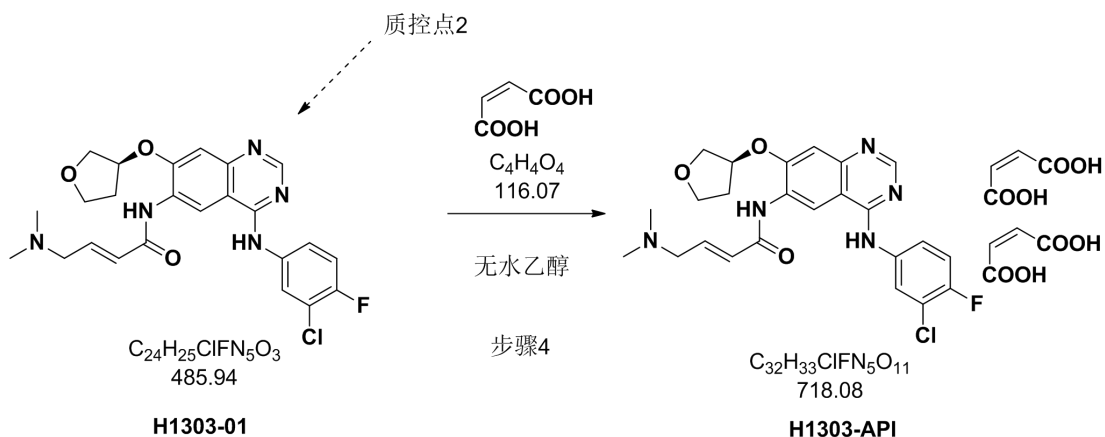


图 3.5-7 DSTN-API 的制备

(4) 阿法替尼

1) 反应机理





2) 反应步骤

步骤 1: H1303-03 的合成

50L 的反应瓶中加入 800 g 纯化水、1400 g 浓盐酸，搅拌；冷却下滴加 1200g 二甲氨基乙醛缩二乙醇，控制滴加速度使反应液温度不超过 40℃，加完后在 40℃ 下搅拌 3 小时，然后冷却至室温（20℃左右）；将 1270 g 焦亚硫酸钠溶于 2160 g 纯化水中，缓慢滴加到反应液中，控制滴加速度，加完后室温搅拌 1 小时（有二氧化硫气体放出，用氢氧化钠水溶液吸收）；加入 4.5 Kg 无水乙醇，搅拌 1 小时，析出大量白色固体；抽滤，滤饼转移到反应釜中，加入 3 Kg 无水乙醇，搅拌洗涤 10 分钟，抽滤；滤饼于 50℃ 鼓风干燥，得 1206 g 白色晶体粉末。三批收率范围为 84.8% - 91.0%。

表 3.5-16 H1303-03 的合成物料平衡

入方				出方			
序号	名称	投入量		序号	名称	产出量	
		kg/批次	kg/a			kg/批次	kg/a
1	纯化水	2.96	71.04	1	H1303-03	1.206	28.944
2	浓盐酸	1.4	33.6	2	滤液	13.124	314.976
3	二甲氨基乙醛缩二乙醇	1.2	28.8	/	/	/	/
4	焦亚硫酸钠	1.27	30.48	/	/	/	/
5	无水乙醇	7.5	180	/	/	/	/
	合计	14.33	343.92		合计	14.33	343.92

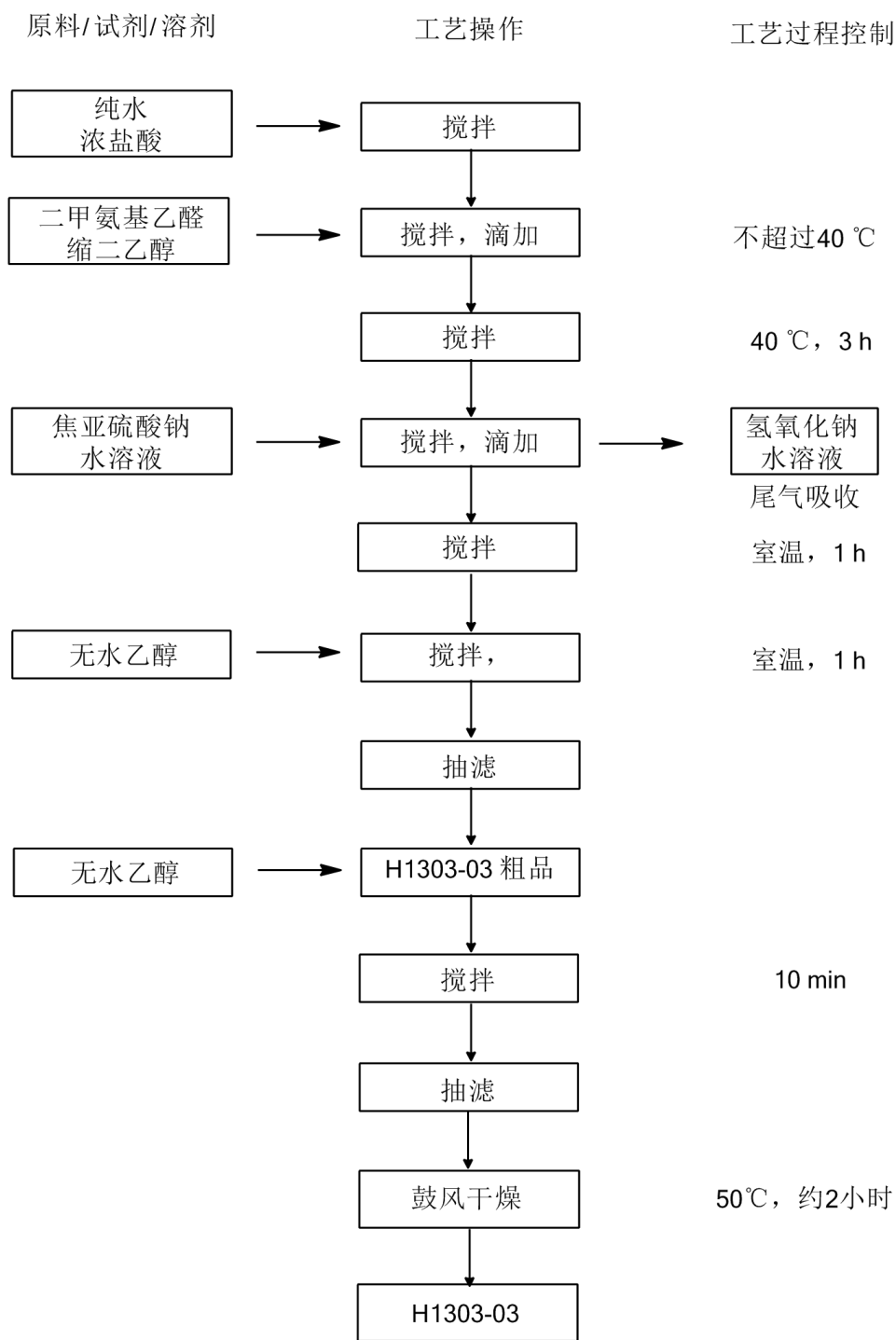


图 3.5-8 H1303-03 合成的工艺流程图

步骤 2: H1303-02 的合成

150 L 干燥的反应釜中加入 25.6L 二氯甲烷 (密度 1.325g/cm³)、1730 g 羰基二咪唑, 搅拌, 冷却至 18-25 °C; 将 2050g 二乙基磷乙酸溶于 6.4L 二氯甲烷中, 滴加到反应釜中, 滴加过程中有气体放出; 加完后, 搅拌 1 小时;

加入 H1303-04 固体 1600g, 控制温度在 18-25 °C, 搅拌 8-15 小时, 以 TLC

监测反应, 至 H1303-04 无明显剩余为止(展开剂为乙酸乙酯, H1303-04 Rf = 0.2, H1303-02 Rf = 0.15);

反应液用 32L 纯化水洗涤分液, 水相用 5L 二氯甲烷萃取; 合并二氯甲烷相, 重复该操作一次。得到的二氯甲烷相再用 32L 水洗涤一次, 将二氯甲烷相放入旋转蒸发器中减压浓缩, 出现类白色大块固体, 包夹有大量溶剂; 分批加入 10L 无水乙醇(密度 0.79g/cm³) 将大块固体分散, 继续浓缩, 将残余二氯甲烷尽量除净;

趁热将粗品和乙醇的混合物取出, 转移至 50L 反应釜中, 补加无水乙醇至总体积为 18L 左右; 70℃加热搅拌, 加入 4.0L 纯化水使固体完全溶清; 再慢慢加入 13L 纯化水, 有少量固体析出, 冷却至室温后抽滤;

于 60-80℃鼓风干燥, 约 10 小时, 得白色絮状固体 1855g。三批收率范围为 78.6%-83.2%。

表 3.5-17 H1303-02 的合成物料平衡

入方				出方			
序号	名称	投入量		序号	名称	产出量	
		kg/批次	kg/a			kg/批次	kg/a
1	二氯甲烷	49.025	1176.6	1	H1303-02	1.855	44.52
2	羰基二咪唑	1.73	41.52	2	滤液	92.45	2218.8
3	二乙基磷乙酸	2.05	49.2	/	/	/	/
4	H1303-04	1.6	38.4	/	/	/	/
5	纯化水	32	768	/	/	/	/
6	无水乙醇	7.9	189.6	/	/	/	/
	合计	94.305	2263.32		合计	94.305	2263.32

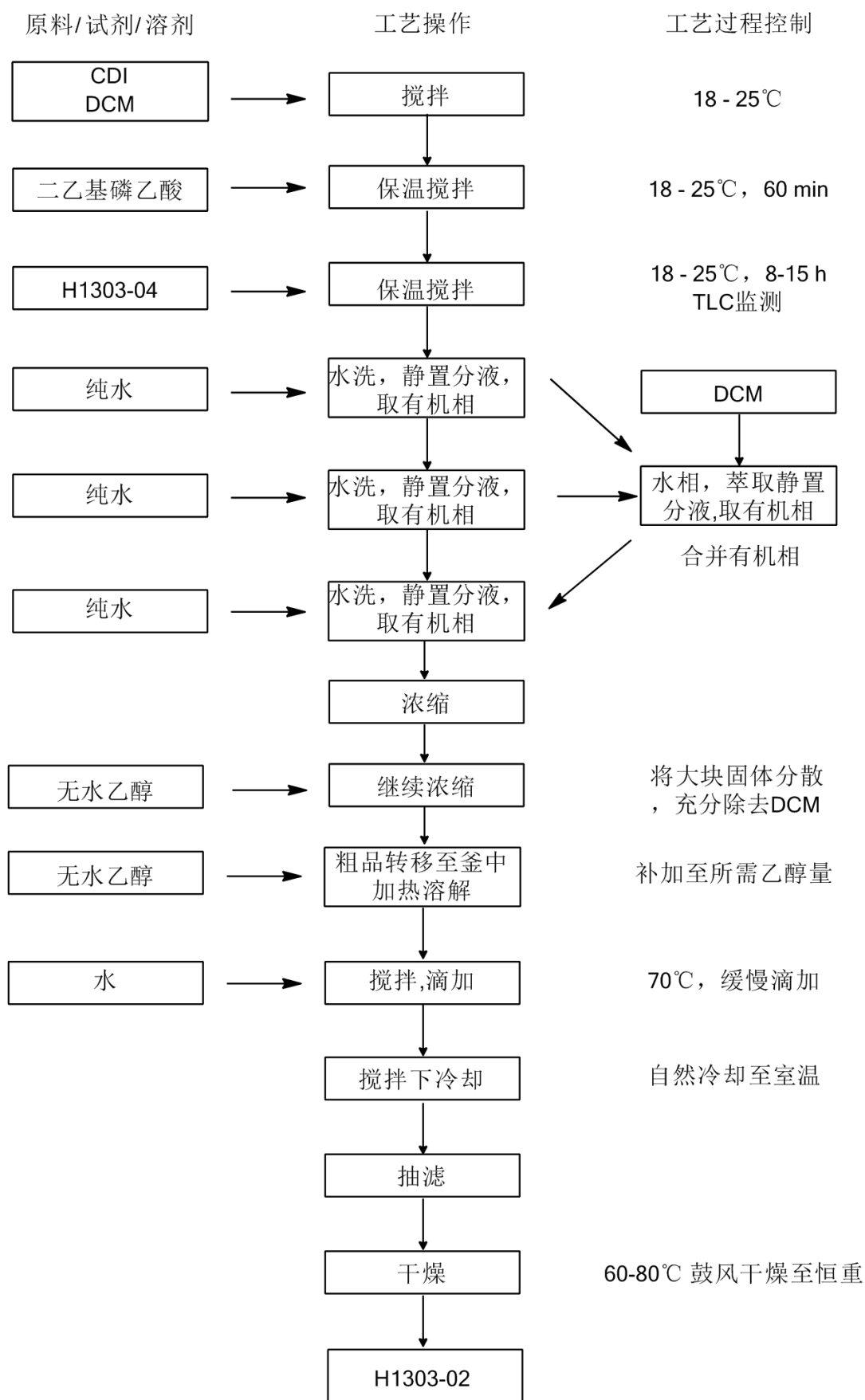


图 3.5-9 H1303-02. 合成工艺流程图

步骤 3: H1303-01 的合成

(1) 150 L 的反应釜中加入 3.7L 纯化水、7.4 L THF (密度 0.89g/cm³) 和 1850 g H1303-02, 在 25-35 °C 下搅拌溶清; 加入 142g 无水氯化锂和 18 g BHT, 降温至-5 °C 左右; 将氢氧化钾溶于 2.8 L 冰水中, 慢慢滴加到反应釜中; 对体系进行氮气置换, 保持氮气气氛; 将 960g H1303-03 同 7.4 L 水混合, 缓慢将此混合物滴加到反应体系中, 控制体系温度不超过 0 °C; 加完后停止制冷, 让体系温度自然慢慢升高, TLC 监测 H1303-02 基本消失为反应终点 (展开剂为甲醇/二氯甲烷 1/15, H1303-02 的 R_f≈0.7), 约需要 1-2 小时; 搅拌下加入 74 L 纯化水, 搅拌 30-50 分钟, 析出固体; 抽滤, 滤饼用纯化水淋洗, 至洗出液 pH=8 左右; 取出固体, 转移至 50L 反应釜中; 加入 15L 纯化水, 10 L 乙酸乙酯 (密度 0.902g/cm³), 搅拌下, 用 1N 盐酸慢慢调节至 pH=6.5~6.0, 使固体完全溶解, 用去约 5 L 稀盐酸 (密度 1.08g/cm³), 搅拌 20 分钟, 静置 20 分钟分液, 有机相溶剂回收套用; 对水相重复此萃取操作若干次 (一般需要 8-12 次), 至 HPLC 检测水相中杂质 K 的含量小于 0.10%; 将水相过滤, 除去不溶物; 将滤液转移至反应釜中, 搅拌下, 用约 1 N 的氢氧化钠水溶液慢慢调节 pH=9 左右, 析出大量白色固体, 搅拌 30 分钟, 抽滤, 固体用水淋洗 3 遍, 尽可能彻底地除掉水分; 将产品转移至 50 L 反应釜中, 加入 10-12 L 无水乙醇, 搅拌使固体溶解, 必要时可以加热至 45°C 左右; 冷却至室温后慢慢加入 30 L 纯化水, 析出大量白色固体, 搅拌 30 分钟, 抽滤, 尽可能彻底地除掉水分。重复此操作数次 (一般需要 1-3 次), 至 HPLC 检测固体中杂质 F 的含量小于 0.10%。

(2) 将固体取出平摊至物料盘中, 在避光通风处晾置; 将基本晾干的固体转移到在真空干燥箱中, 同时真空干燥箱底部放置适量五氧化二磷, 40-45°C 下真空干燥, 其间需要更换五氧化二磷数次; 将干燥好的粗品 1440g 转移到 50L 反应釜中, 加入 11L 乙酸乙酯, 通氮气保护, 搅拌下加热至 50°C; 固体溶清后, 慢慢加入 23L 环己烷 (密度 0.78g/cm³), 加入约 1/2 时, 开始析出大量白色固体, 加完后在 50°C 保温 30 分钟然后慢慢冷却至 7-10°C, 抽滤; 将固体转移到反应釜中, 加入 9L 乙酸乙酯, 通氮气保护, 搅拌下加热至 50°C, 固体溶清后, 慢慢加入 18.5L 环己烷, 析出大量白色固体; 加完后在 50°C 保温 30 分钟, 然后慢慢冷却至 7-10 °C, 抽滤, 在避光通风处晾置; 产品经 HPLC 检测, 各杂质应均小于

0.1%；将产品于 40-45℃真空干燥，得到白色产品 1100g。三批收率范围为 67.7%-71.6%。

表 3.5-18 H1303-01 的合成物料平衡（1）

入方				出方			
序号	名称	投入量		序号	名称	产出量	
		kg/批次	kg/a			kg/批次	kg/a
1	纯化水	130.1	3122.4	1	H1303-01 粗品	1.44	34.56
2	THF	6.586	158.064	2	滤液	160.536	3852.864
3	H1303-02	1.85	44.4	/	/	/	/
4	无水氯化锂	0.142	3.408	/	/	/	/
5	BHT	0.018	0.432	/	/	/	/
6	H1303-03	0.96	23.04	/	/	/	/
7	乙酸乙酯	9.02	216.48	/	/	/	/
8	稀盐酸	5.4	129.6	/	/	/	/
9	无水乙醇	7.9	189.6	/	/	/	/
	合计	161.976	3887.424		合计	161.976	3887.424

表 3.5-19 H1303-01 的合成物料平衡（2）

入方				出方			
序号	名称	投入量		序号	名称	产出量	
		kg/批次	kg/a			kg/批次	kg/a
1	H1303-01 粗品	1.44	34.56	1	H1303-01 产品	1.1	26.4
2	乙酸乙酯	18.04	432.96	2	滤液	50.75	1218
3	环己烷	32.37	776.88	/	/	/	/
	合计	51.85	1244.4		合计	51.85	1244.4

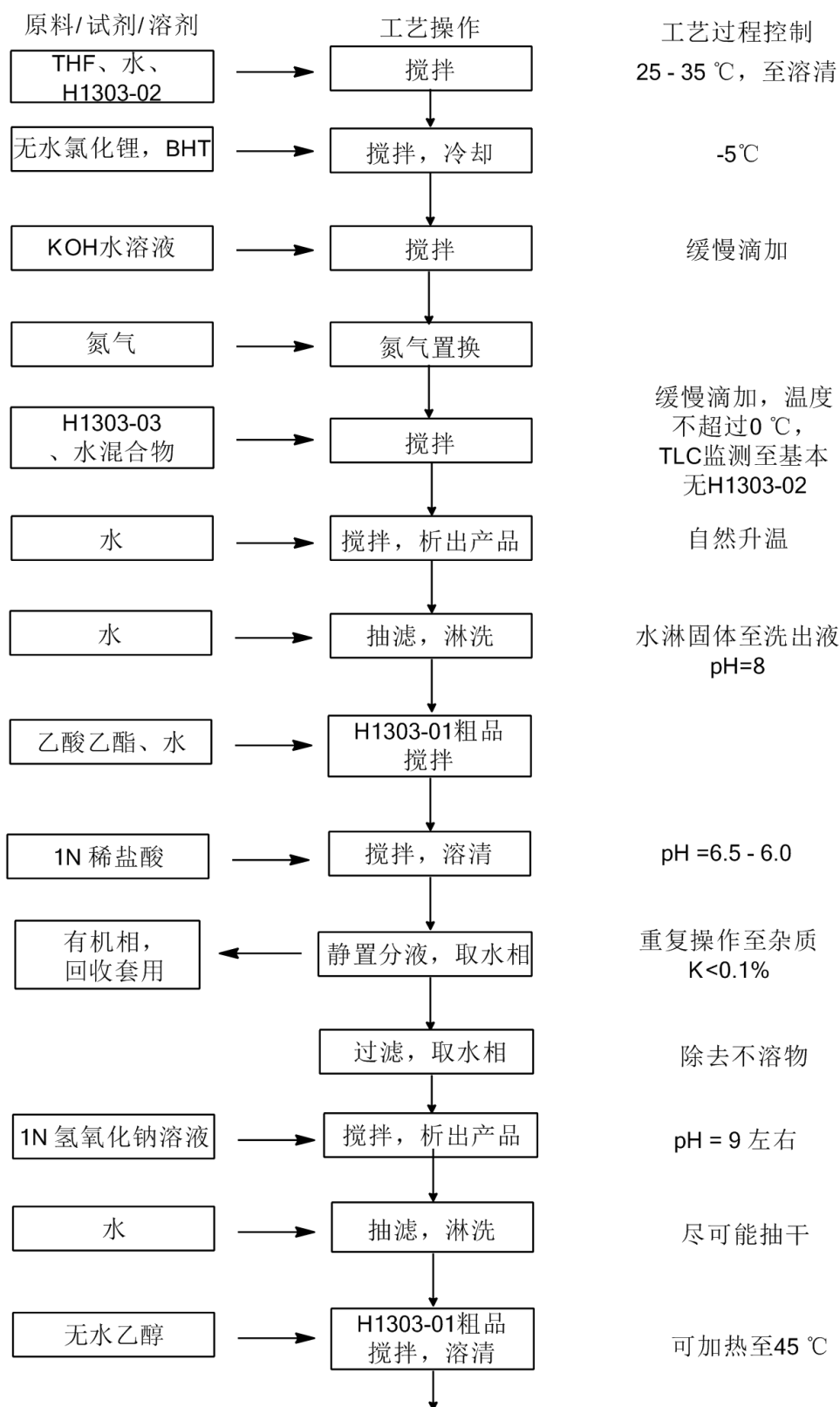


图 3.5-10 H1303-01 的合成工艺流程图

步骤 4: H1303-API 的合成

50 L 干燥的反应釜中加入 22 L 无水乙醇、1100 g H1303-01，氮气保护下搅拌溶解，加热至内温 50-55°C；将 538 g 马来酸溶于 11 L 无水乙醇中，快速

地滴加到反应液中，加完后内温为 50℃左右，保温下搅拌 15 分钟；加入少量晶种（小试批或者前批获得），析出大量白色固体，自然冷却下搅拌 1 小时；降温至 20℃，继续搅拌 1 小时，抽滤，滤饼用适量（约 1L）无水乙醇淋洗；取出产品于 40-45℃下真空干燥，得淡黄白色固体 1489g。三批收率范围为 87.3%-91.6%。

表 3.5-20 H1303-API 的合成物料平衡

入方				出方			
序号	名称	投入量		序号	名称	产出量	
		kg/批次	kg/a			kg/批次	kg/a
1	H1303-01	1.1	26.4	1	H1303-API	1.489	35.736
2	马来酸	0.538	12.912	2	滤液	0.149	3.576
	合计	1.638	39.312		合计	1.638	39.312

原料/试剂/溶剂

工艺操作

工艺过程控制

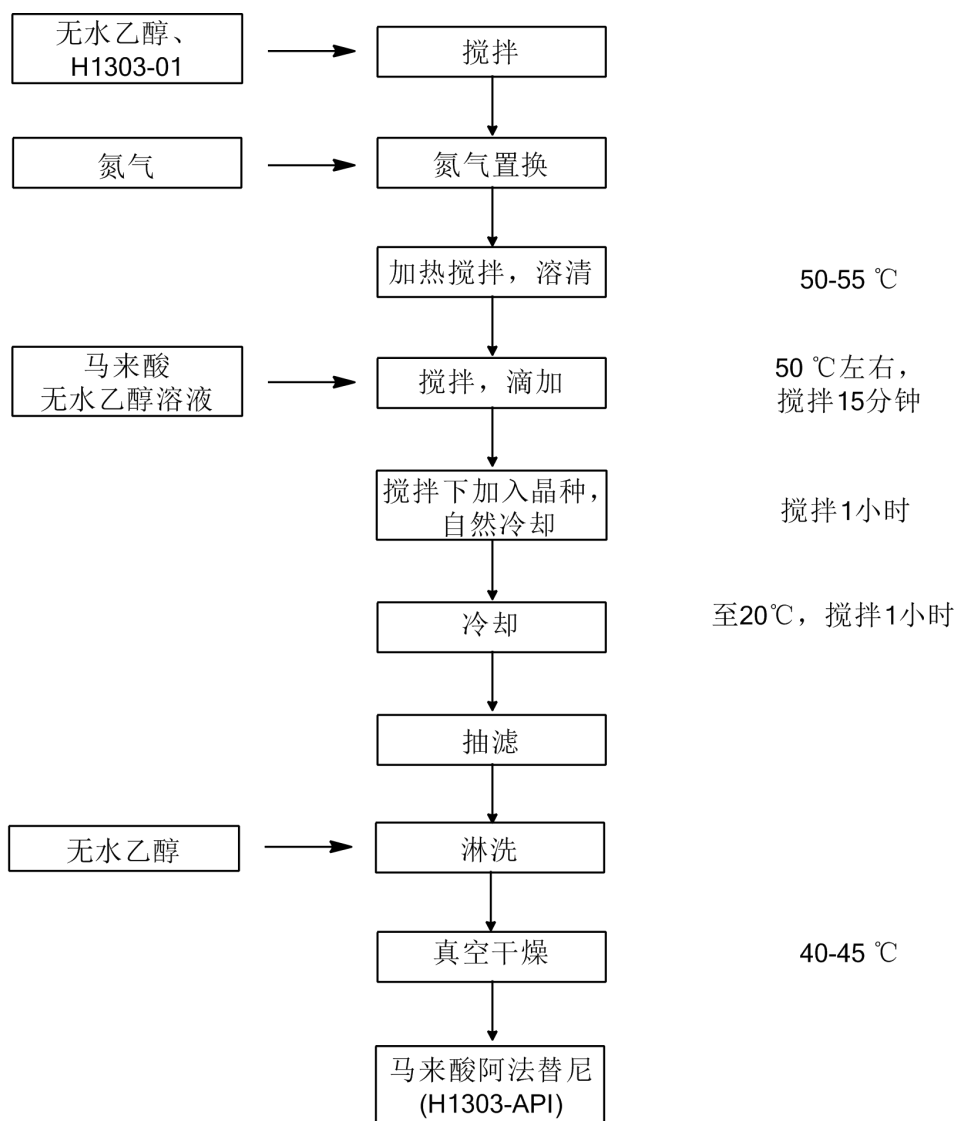
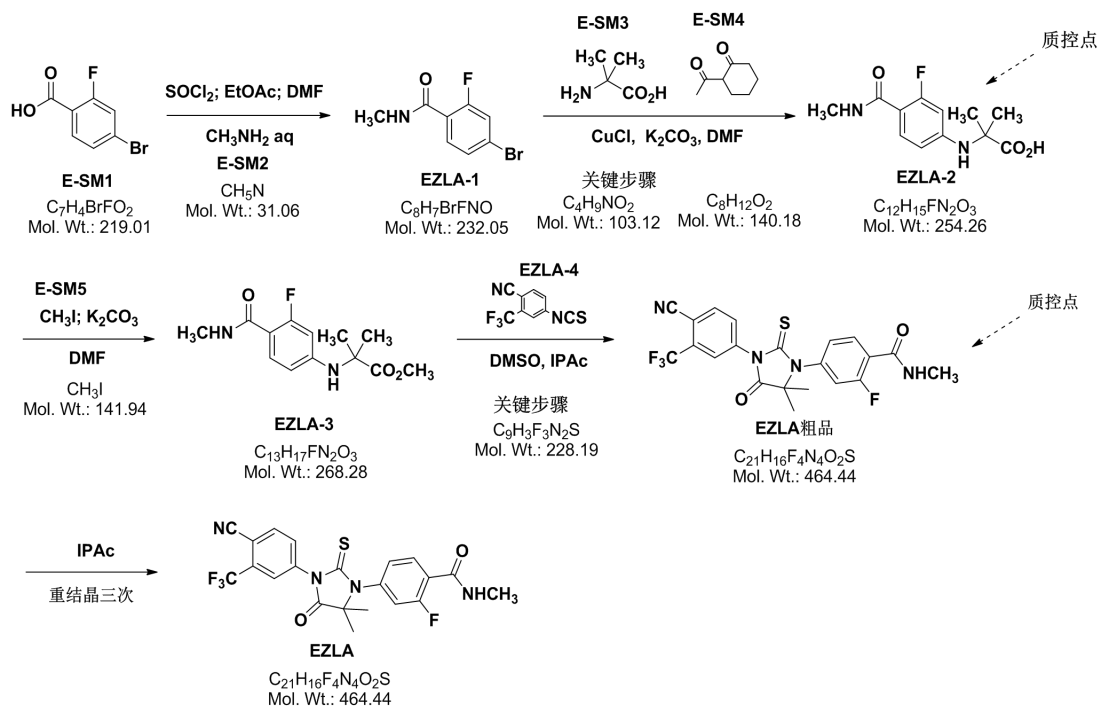


图 3.5-11 H1303-API 合成工艺流程图

(5) 恩杂鲁胺

1) 反应机理



2) 反应步骤

步骤 1: 酰氯化及胺化工序, 中间体 01 (EZLA-1) 的合成

50L 反应釜中, 搅拌下依次加入乙酸乙酯 14L、DMF 10 mL (催化量, 密度 $0.945g/cm^3$)、4-溴-2-氟苯甲酸 2000 g, 然后控制内温在 $40^\circ C$ 以下, 加入氯化亚砷 1400g, 加完后, 搅拌 10-30min, 升温至内温 $60-70^\circ C$; 保温反应 3.5-4h 后, 液相检测酰氯化反应转化率 $>95\%$, 停止加热, 降至室温, 得到 4-溴-2-氟苯甲酰氯的乙酸乙酯溶液。

在 50L 反应釜中, 搅拌下依次加入乙酸乙酯 3.4L, 40%甲胺水溶液 5.5L (密度 $0.903g/cm^3$), 冷却反应液至 $0-10^\circ C$, 然后滴加上述得到的 4-溴-2-氟苯甲酰氯的乙酸乙酯溶液, 滴加过程中, 控制内温在 $30^\circ C$ 以下, 滴加结束后于 $25-35^\circ C$ 下搅拌 1h。静置分液, 分出的水层用 3 L 乙酸乙酯萃取一次, 合并油层后用纯水清洗三次 (每次加入 8kg, 搅拌 10min, 静置 10min 分层), 最后用 25%氯化钠水溶液清洗两次 (每次加入 8kg, 搅拌 10min, 静置 10min 分层), 得到的油层用无水硫酸钠 2 kg 搅拌干燥 3-4 h。

50L 反应釜中, 搅拌下依次加入 DMF 5.5L、EZLA-1 1810 g、2-氨基异丁酸

1205g、2-乙酰基环己酮 218 g、氯化亚铜 154 g、无水碳酸钾 2693 g，纯水 50g，油浴加热下缓慢升温至 100-110℃，保温反应 1h，然后升温至 120±5℃，保温反应 8h-12h，液相检测 EZLA-1 转化率>95%，停止加热反应，搅拌下降至室温。降至室温后，加入纯水 38 L，搅拌 10min-30min 溶清，乙酸乙酯萃取水层三次（每次加入 7L 乙酸乙酯，搅拌 15min，静置 15min 分层），萃取之后将水层转移至 150 L 析晶釜。

150 L 析晶釜中，向得到的水层中加入 12 L 纯水，然后冷却至内温 0-10℃，缓慢滴加 2M 柠檬酸水溶液 16 L 至 pH=4 左右，滴加时间 1.5h-2h，然后于内温 0-10℃下，持续搅拌 1h 后抽滤，滤饼用纯水打浆两次（每次加入纯化水 8 L，打浆 20min 后抽滤），得到的滤饼于 50℃-60℃的鼓风干燥下干燥 18h±1h，得到类白色固体 1452 g，收率 73.4%，纯度为 98.5%。抽滤。得到的油层，用旋转蒸发仪浓缩至剩余残液量为 3-4L，室温搅拌下，滴加正庚烷 6-8 L(密度 0.68g/cm³)，继续搅拌 1h 析晶后，过滤。滤饼于 40℃下，鼓风干燥 4h-6h，得到类白色固体 1869 g，收率 90%，纯度为 99.9%。

表 3.5-21 中间体 01 的合成物料平衡

入方				出方			
序号	名称	投入量		序号	名称	产出量	
		kg/批次	kg/a			kg/批次	kg/a
1	乙酸乙酯	37.3428	896.2272	1	EZLA-1	3.321	79.704
2	40%甲胺水溶液	4.9665	119.196	2	滤液	180.63	4335.12
3	纯化水	90.05	2161.2	3	硫酸钠	2.5352	60.8448
4	25%氯化钠水溶液	16	384	/	/	/	/
5	无水硫酸钠	2	48	/	/	/	/
6	DMF	5.1975	124.74	/	/	/	/
7	EZLA-1	1.81	43.44	/	/	/	/
8	2-氨基异丁酸	1.205	28.92	/	/	/	/
9	2-乙酰基环己酮	0.218	5.232	/	/	/	/
10	氯化亚铜	0.154	3.696	/	/	/	/
11	无水碳酸钾	2.693	64.632	/	/	/	/
12	柠檬酸水溶液	16	384	/	/	/	/
13	正庚烷	5.44	130.56	/	/	/	/
	合计	186.4863	4475.671		合计	186.4863	4475.671

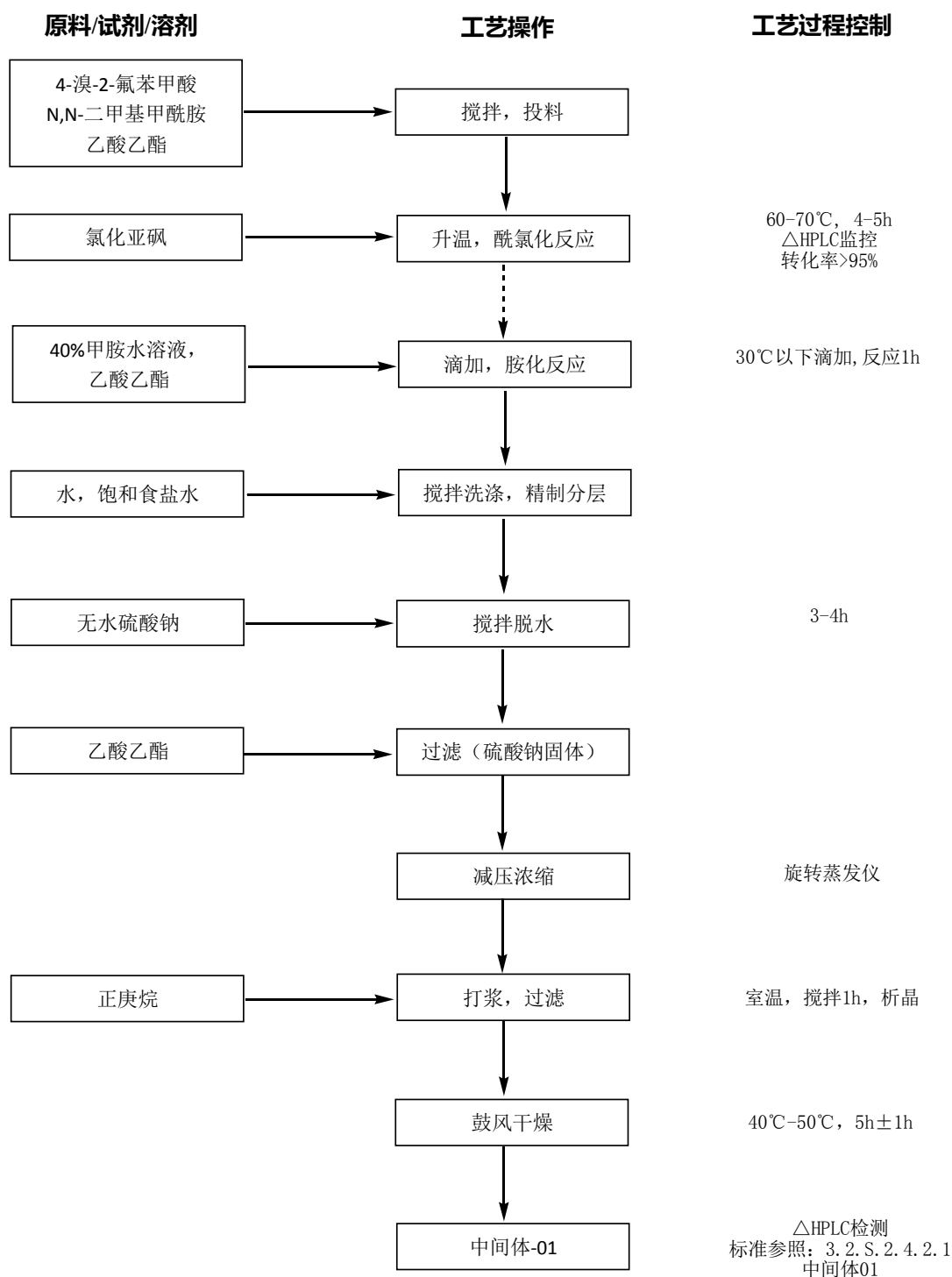


图 3.5-12 中间体 01 合成工艺流程图

步骤 2: 乌尔曼缩合反应, 中间体 02 (EZLA-2) 的合成

50 L 反应釜中, 搅拌下依次加入 DMF 5.5 L、EZLA-1 1810 g、2-氨基异丁酸 1205 g、2-乙酰基环己酮 218 g、氯化亚铜 154 g、无水碳酸钾 2693 g, 纯水 50 g, 油浴加热下缓慢升温至 100-110°C, 保温反应 1h, 然后升温至 120±5°C, 保温反应 8h-12h, 液相检测 EZLA-1 转化率>95%, 停止加热反应, 搅拌下降至

室温。降至室温后，加入纯水 38 L，搅拌 10min-30min 溶清，乙酸乙酯萃取水层三次（每次加入 7L 乙酸乙酯，搅拌 15min，静置 15min 分层），萃取之后将水层转移至 150 L 析晶釜。

150L 析晶釜中，向得到的水层中加入 12L 纯水，然后冷却至内温 0-10℃，缓慢滴加 2M 柠檬酸水溶液 16L 至 pH=4 左右，滴加时间 1.5h-2h，然后于内温 0-10℃下，持续搅拌 1h 后抽滤，滤饼用纯水打浆两次（每次加入纯化水 8L，打浆 20min 后抽滤），得到的滤饼于 50℃-60℃的鼓风干燥下干燥 18h±1h，得到类白色固体 1452 g，收率 73.4%，纯度为 98.5%。

表 3.5-22 中间体 02 的合成物料平衡

入方				出方			
序号	名称	投入量		序号	名称	产出量	
		kg/批次	kg/a			kg/批次	kg/a
1	EZLA-1	1.81	43.44	1	EZLA-2	1.452	34.848
2	DMF	5.1975	124.74	2	滤液	110.8175	2659.62
3	2-氨基异丁酸	1.205	28.92	/	/	/	0
4	2-乙酰基环己酮	0.218	5.232	/	/	/	0
5	氯化亚铜	0.154	3.696	/	/	/	0
6	无水碳酸钾	2.693	64.632	/	/	/	0
7	柠檬酸水溶液	16	384	/	/	/	0
8	纯化水	66.05	1585.2	/	/	/	0
	合计	112.2695	2694.468		合计	112.2695	2694.468

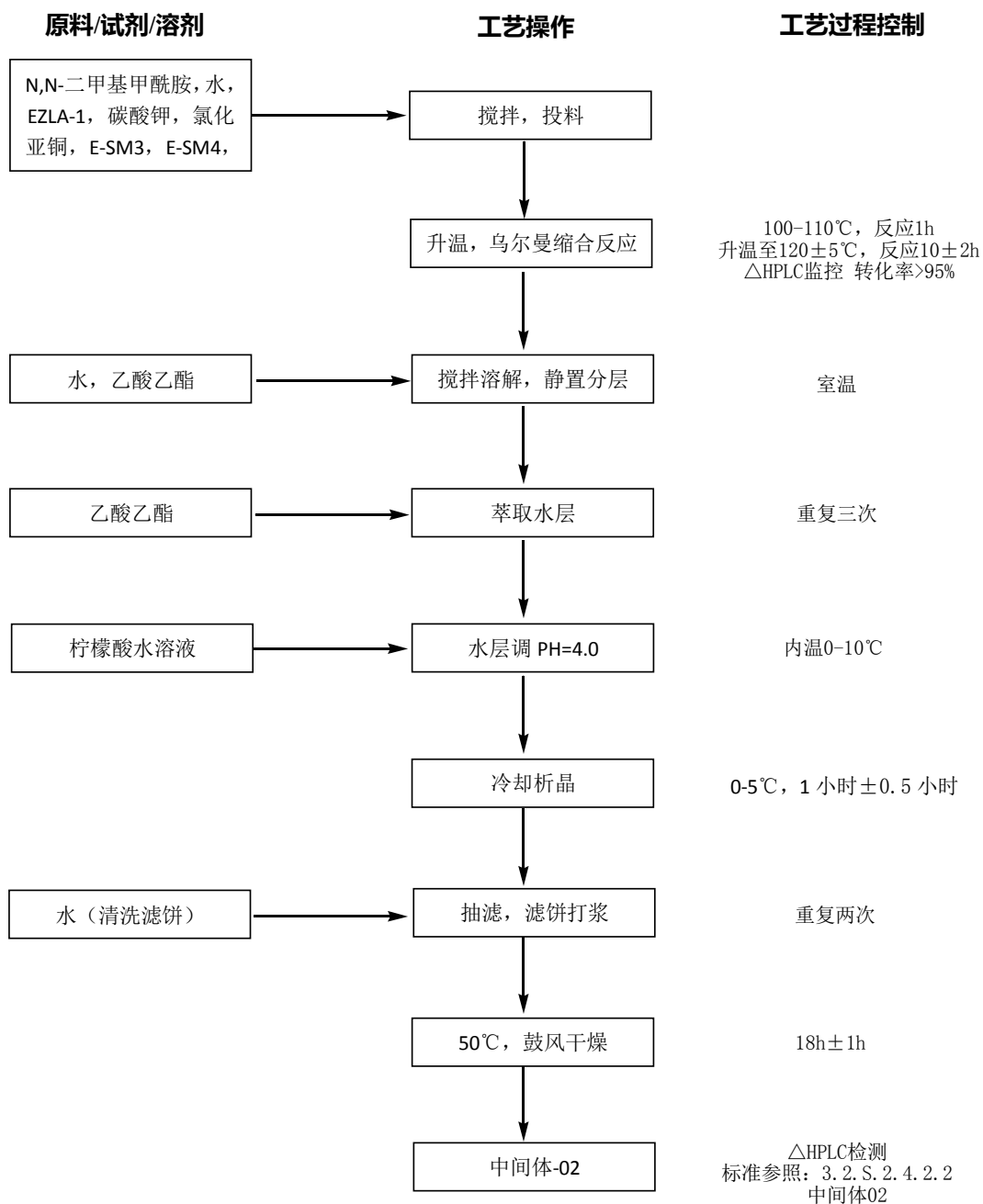


图 3.5-13 中间体 01 合成工艺流程图

步骤 3: 酯化反应, 中间体 03 (EZLA-3) 的合成

50 L 反应釜中, 内温 15-25°C 搅拌下依次加入 DMF 7 L、EZLA-2 1400 g、无水碳酸钾 914 g, 控制内温 40°C 以下, 加入碘甲烷 960 g, 然后加热反应混合液至 30-40°C, 保温反应 1h-2h, 液相检测 EZLA-2 转化率 $\geq 95\%$ 后, 加入冰乙酸 140ml (密度 1.0492g/ml), 反应液升至 50-60°C 淬灭反应, 搅拌下滴加纯水 18 L, 控制内温 50-60°C, 滴加时间 2h。然后, 降至内温 25-30°C, 抽滤。得到的滤饼

依次用纯水 10 L×3 和乙酸异丙酯 8 L（密度 0.888g/ml）打浆清洗（每次搅拌 20min，抽滤）。得到的固体于 50±5℃鼓风干燥箱内，干燥 18h±1h，得类白色固体 1416 g，收率 96%；纯度为 99.5%。

表 3.5-23 中间体 03 的合成物料平衡

入方				出方			
序号	名称	投入量		序号	名称	产出量	
		kg/批次	kg/a			kg/批次	kg/a
1	EZLA-2	1.4	33.6	1	EZLA-3	1.416	33.984
2	DMF	6.615	158.76	2	滤液	63.724	1529.376
3	无水碳酸钾	0.914	21.936	/	/	/	/
4	碘甲烷	0.96	23.04	/	/	/	/
5	冰乙酸	0.147	3.528	/	/	/	/
6	乙酸异丙酯	7.104	170.496	/	/	/	/
7	纯化水	48	1152	/	/	/	/
	合计	65.14	1563.36		合计	65.14	1563.36

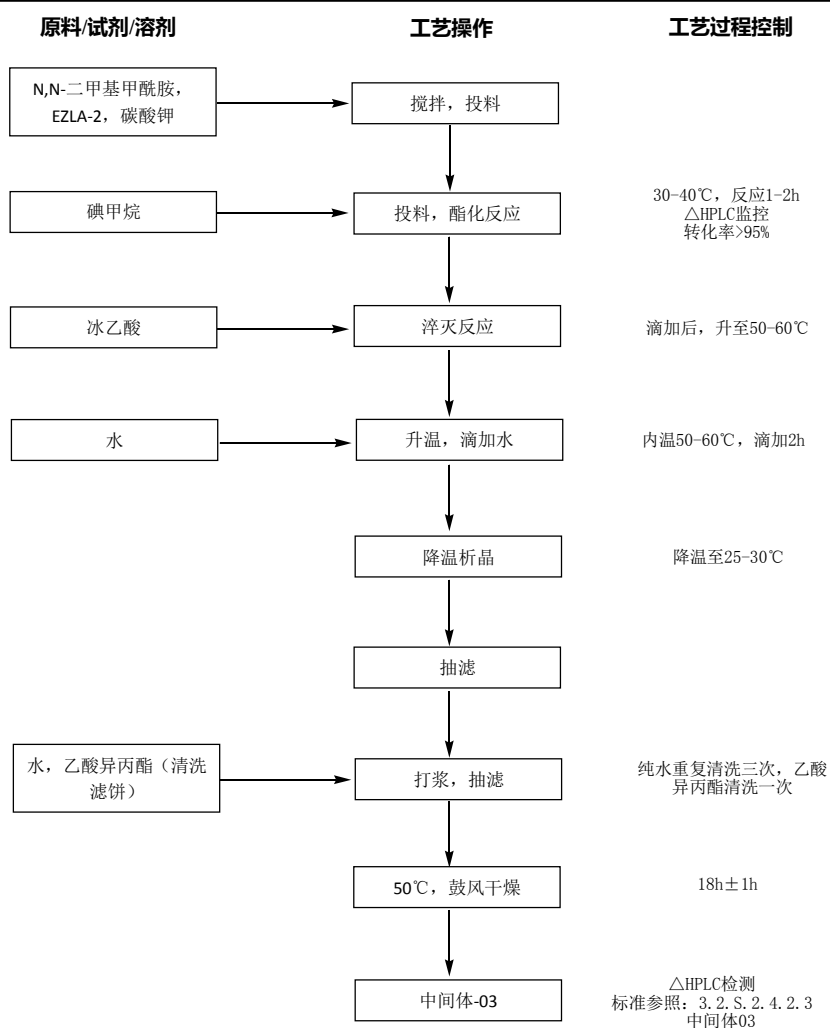


图 3.5-13 中间体 03 的工艺流程图

步骤 4: 闭环反应, 恩杂鲁胺粗品的合成

50 L 反应釜中, 通入氩气, 内温 15-25℃ 搅拌下依次加入二甲基亚砜 1.5 L (密度 1.100g/mL)、乙酸异丙酯 1.5 L、EZLA-3 1392 g, 加热反应液至 75-85℃, 滴加 EZLA-4 2740 g、乙酸异丙酯 2.8 L 的溶液, 滴加时间 3h, 滴加过后继续于 75-85℃ 保温反应 6h-8h, 液相检测反应结果, EZLA-3 的转化率 >95%, 停止反应, 关闭氩气。

反应结束后, 降至室温, 加入乙酸异丙酯 7 L, 依次用纯水清洗三次 (每次加入纯水 3 L, 搅拌 20min, 静置 20min 分层), 25% 氯化钠水溶液 (密度 1.189g/mL) 清洗两次 (每次加入 3 L, 搅拌 10min, 静置 10min 分层), 加入 2 kg 无水硫酸钠干燥 3h-6h, 抽滤, 滤液用旋转蒸发器浓缩至糊状, 然后, 加入异丙醇 8 L (密度 0.785g/mL), 继续用旋转蒸发器减压浓缩蒸出 2 L 液体, 冷却悬浊液至 15-25℃, 打浆 30min 至固体充分析出, 抽滤得到的恩杂鲁胺粗品, 室温抽干得到白色恩杂鲁胺粗品 1750 g, 液相检测纯度。纯度: 95%-99%。

表 3.5-23 恩杂鲁胺粗品的合成物料平衡

入方				出方			
序号	名称	投入量		序号	名称	产出量	
		kg/批次	kg/a			kg/批次	kg/a
1	EZLA-3	1.392	33.408	1	恩杂鲁胺粗品	1.75	42
2	EZLA-4	2.74	65.76	2	滤液	35.945	862.68
3	二甲基亚砜	1.65	39.6	3	硫酸钠	2.535	60.84
4	乙酸异丙酯	10.034	240.816	/	/	/	/
5	25%氯化钠水溶液	7.134	171.216	/	/	/	/
6	纯化水	9	216	/	/	/	/
7	异丙醇	6.28	150.72	/	/	/	/
8	无水硫酸钠	2	48	/	/	/	/
	合计	40.23	965.52		合计	40.23	965.52

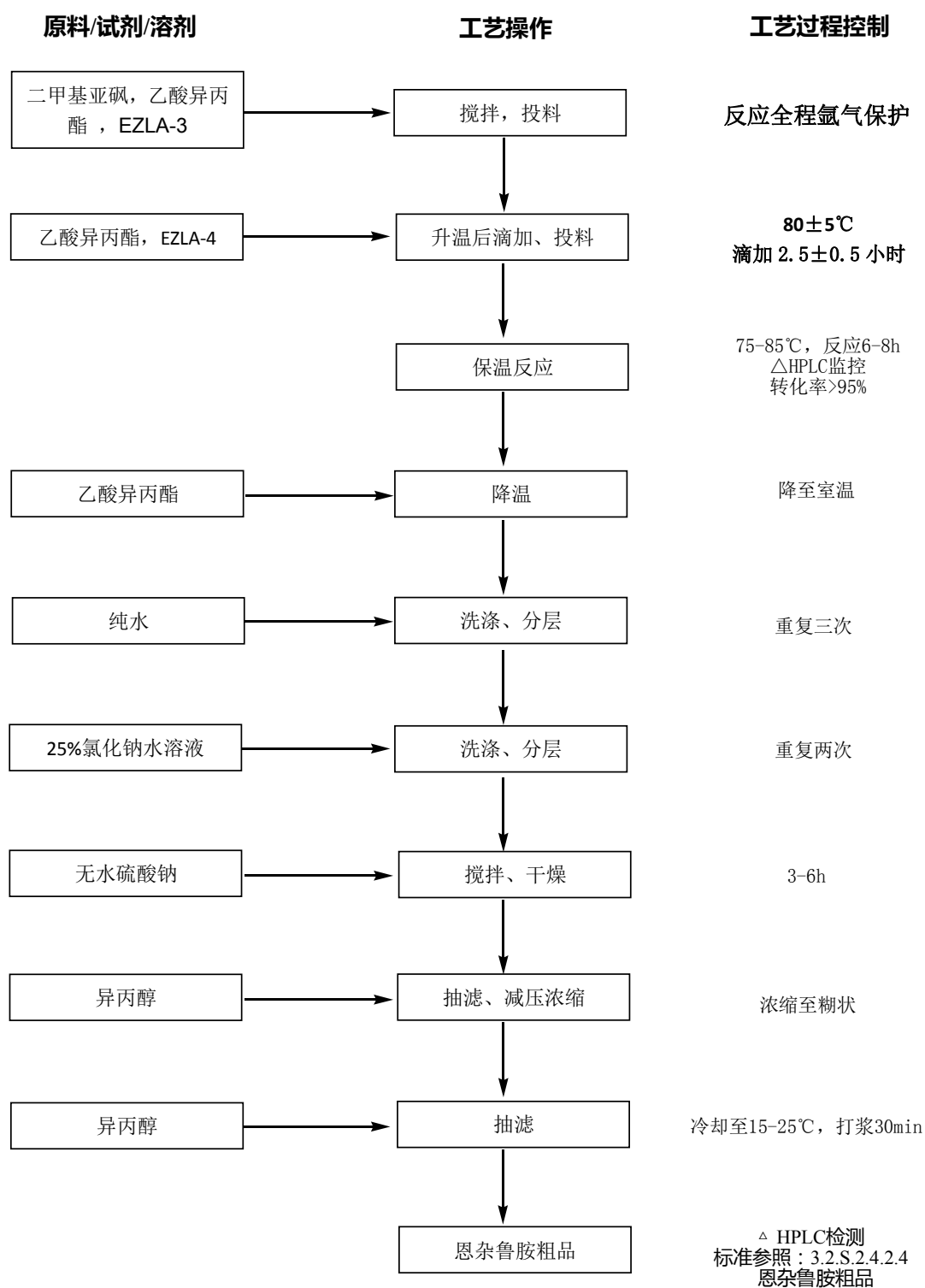


图 3.5-14 恩杂鲁胺粗品的合成工艺流程图

步骤 5: 恩杂鲁胺粗品的精制

50 L 反应釜中通入氩气, 内温 15-25℃ 搅拌下, 依次加入异丙醇 23 L、恩杂鲁胺粗品 1750 g, 加热反应釜内温至 80-85℃, 回流溶清, 然后降温至 15-25℃,

保温搅拌 30min-1h，停止通入氩气，抽滤，滤饼抽干后得到一次精制品 1540 g；重复上述操作，再精制两次，得到精制湿品 1230 g，40-50℃下真空干燥 10h±1h，得到白色结晶性粉末 1050 g，收率 43.3%。纯度：HPLC>99.5%；单杂<0.1%。

表 3.5-24 恩杂鲁胺精品的合成物料平衡

入方				出方			
序号	名称	投入量		序号	名称	产出量	
		kg/批次	kg/a			kg/批次	kg/a
1	异丙醇	18.055	433.32	1	恩杂鲁胺精品	1.05	25.2
2	恩杂鲁胺粗品	1.75	42	2	滤液	18.305	439.32
	合计	19.805	475.32		合计	19.805	475.32

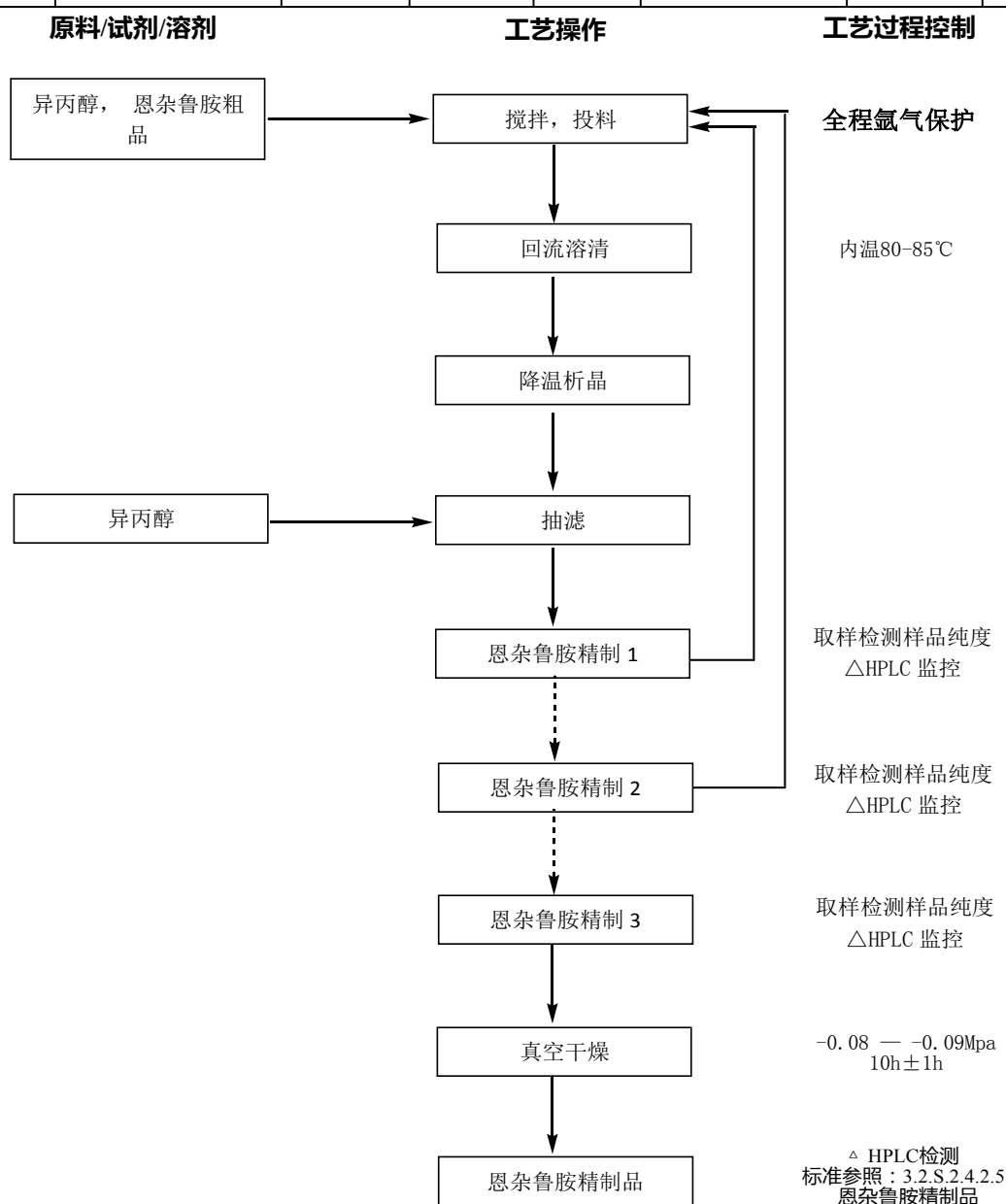


图 3.5-15 恩杂鲁胺精品的工艺流程图

3.6 项目变动情况

表 3.6-1 变动情况一览表

序号	项目	环评要求	实际建设情况	是否属于重大变更
1	环保工程： 废气	溶解、干燥、过滤等有机废气经可移动式的集气罩(共4套)收集后,由1套光氧催化+活性炭净化装置处理;合成气经低温冷凝循环回收以后,挥发的少量无组织废气经空调净化装置排放	溶解、氧化、结晶、过滤等有机废气经固定式的集气管道(共4套)收集后,由1套光氧催化+活性炭净化装置处理后通过一根16米排气筒排放;合成气经低温冷凝循环回收以后,挥发的少量无组织废气经空调净化装置排放	否
2	依托工程： 废水	依托公司现有污水处理站,采用水解酸化+UASB+生物接触氧化处理工艺,设计规模400m ³ /d(现有工程已占用220m ³ /d)	依托公司现有2个污水处理站,采用水解酸化+UASB+生物接触氧化处理工艺,设计规模400m ³ /d、480m ³ /d(现有工程已占用220m ³ /d)	否
3	依托工程： 事故	依托公司现有200m ³ 事故水池	公司现有188m ³ 事故水池	否

对照环保部《关于印发制浆造纸等十四个行业建设项目重大变动清单的通知(附件2:制药建设项目重大变动清单(试行))》(环办环评[2018]6号)中规定的重大变动内容,本项目工程内容变动不属于重大变动。

4 环境保护设施

4.1 污染物治理/处置设施

4.1.1 废气

本项目废气排放主要为溶解、氧化、过滤、结晶水洗工序产生的有机废气、污水处理站废气、燃气锅炉废气。

(1) 溶解、氧化、过滤、结晶水洗工序产生的有机废气

实际建设：分别经固定式的集气管道（共4套）收集汇总后，由1套光氧催化+活性炭净化装置集中处理后通过一根16米排气筒排放。

满足环评要求

(2) 污水处理站废气

实际建设：有三套处理设备，均配备喷淋塔+光氧催化+活性炭通过15米排气筒排放。同时在地面进行了绿化，净化空气。

满足环评要求

(3) 燃气锅炉

实际建设：安装一个超低氮燃烧器二次回收利用通过1跟14米的排气筒排放。

满足环评要求

4.1.2 废水

生产废水包括结晶过滤母液、结晶物水洗废水、设备清洗废水及车间地坪冲洗水，以及纯水制备清净水和生活污水。

(1) 结晶过滤母液及结晶物水洗废水

实际建设：属于危险废物，送振东公司现有危废暂存间暂存，委托山西中兴水泥有限责任公司进行处置；

满足环评要求

(2) 设备冲洗水及车间地坪冲洗水、生活污水、清净水

实际建设：利用振东公司扩建的2个污水处理站（400m³/d、480m³/d），均采用水解酸化+UASB+生物接触氧化处理工艺进行处理，处理后废水经市政管网全部进入上党区城市污水处理厂处理，最终进入陶清河。本项目目前已480m³/d的污水处理站为主。

根据调查污水处理站处理能力能满足使用。

满足环评要求

4.1.3 噪声

置于厂房内、设置减震基础等措施。

满足环评要求

4.1.4 固体废弃物

表 4-1 固体废弃物处置方式一览表

序号	固废名称	废物类别	废物代码	产生量	环评要求	实际建设	是否满足环评要求
1	原料废包装桶	HW49	900-041-49	0.20 t/a	收集后交由危废处置单位处理	收集后交由山西中兴水泥有限责任公司处理	满足环评要求
2	废滤渣	HW02	271-001-02	2.85 t/a	收集后交由危废处置单位处理		满足环评要求
3	废活性炭	HW49	900-041-49	6.07 t	一般每 1 个月更换一次。废活性炭经收集后暂存于危废暂存间，定期委托有资质单位进行处置	每 1 个月更换一次。废活性炭经收集后暂存于危废暂存间，定期送往山西中兴水泥有限责任公司处置	满足环评要求
4	废灯管	HW49	900-041-49	0.00 2t/a	UV 灯管 2.5-3 年更换一次，经收集后暂存于危废暂存间，定期委托有资质单位进行处置	UV 灯管 2.5-3 年更换一次，经收集后暂存于危废暂存间，定期送往山西中兴水泥有限责任公司处置	满足环评要求

4.2 其他环境保护设施

4.2.1 环境风险防范设施

本项目存在的主要风险事故为：项目燃气锅炉使用天然气，存在天然气大量泄漏、火灾、爆炸事故风险，采取预防措施，其中主要包括：a. 天然气系统的设备及管道均采取相应的防静电措施；b. 电气仪表采取防震、防爆措施。

利用振东公司厂区内原有危废暂存间（14m²）。危废暂存间按《危险废物贮存污染控制标准》（GB18597-2001）及其修改单的要求建设，具体如下：

- ①废物贮存设施有设置警示标志；
- ②废物贮存设施周围设置有围墙或；

③废物贮存设施设置有防渗、防雨、防漏、防火等防范措施；

④废物贮存设施应配备有通讯设备、照明设施、安全防护服装及工具，并设有应急防护设施；

⑤废物贮存设施内清理出来的泄漏物，一律按危险废物处理。危险固废的暂存方案：建设单位拟收集危险废物后，放置在厂内的固废暂存区。同时作好危险废物情况的记录，记录上注明危险废物的名称、来源、数量、特性和包装容器的类别、入库日期、存放库位、废物出库日期及接收单位名称。

⑥危废间堆放危险废物的高度根据地面承载能力确定，衬里放在一个底座上，衬里能够覆盖危险废物或其溶出物可能涉及到的范围，衬里材料与堆放危险废物相容，在衬里上有设计、建造浸出液收集清除系统；贮存区符合消防要求；地面与裙脚用坚固、防渗的材料建造；基础防渗层为至少 1m 厚粘土层（渗透系数 $\leq 10^{-7}$ cm/s），加 2mm 厚高密度聚乙烯，渗透系数 $\leq 10^{-10}$ cm/s。

位于污水处理站东南侧有一个 188m³ 的事故水池。

应急物资储备较为完善。

4.2.2 规范化排污口、监测设施及在线监测装置

本项目废水外排，有一个排放口排放。

有在线监测装置。

4.3 环保设施投资及“三同时”落实情况

本工程总投资为 1800 万元，全部由企业自筹解决，其中环保投资为 22.5 万元，环保投资约占整个项目总投资的 1.25%。

表 4.3-1 本工程环保措施汇总及投资一览表

序号	污染源	环境保护措施	环保投资 (万元)
废气 污染物	原料药合成车间	固定式的集气管道（共 4 套）收集汇总后，由 1 套光氧催化+活性炭净化装置处理后通过一根 16 米排气筒排放	12.0
废水 污染物	纯水站排污水	进入厂区污水处理站	工程投资
	结晶过滤母液	送山西中兴水泥有限责任公司处置	3.0
	结晶物水洗废水		
	设备清洗废水	依托公司现有污水处理站	/
车间地坪冲洗水			
固体 废物	原料废包装桶	送山西中兴水泥有限责任公司处置	2.0
	废滤渣		

	环保设施废活性炭、废灯管		
	生活垃圾	不新增	/
噪声	各种泵类、风机、粉碎机	将噪声设备合理布局、安装消声器、隔声降噪措施	1.0
环境管理	废气委托第三方机构进行监测		1.0
	废水、噪声纳入公司日常管理监测		/
风险应急	利用公司现有 188m ³ 事故池及危废暂存库；		/
	建设应急管理机构及应急防范措施		3.5
合计			22.5

本项目竣工验收工作开始后，首先对设计阶段的主体工程初步设计、环境保护设计文件和施工组织设计三部分的内容进行了查阅与审核。本项目相关文件显示在项目设计与施工阶段初期阶段，本项目已根据本项目主要建设内容与项目的主要工艺、设备以及规模、污染物产生情况，合理设计了污染物治理方案。并根据设计内容开展了环境影响评价工作，编制完成环境影响评价报告书并取得环保部门审批文件。环评报告书及审批文件中对项目需配套建设的环保设施和采取的环保措施进行了进一步要求与完善。

项目施工过程中，严格按照环评报告书和审批文件要求进行施工建设，具体采取的环境保护措施与环保投资情况项目表 4.3-1。

为保证项目运行期间各污染物排放达标，避免和减少对环境的污染，本项目严格落实了环评报告书以及审批文件对本项目运营期环境保护措施要求建设内容。

综上所述，本项目在设计、施工及在投入运营前，环保措施落实到位，做到了同时设计、同时施工、同时投入运行，满足环保“三同时”要求。

5 环境影响报告书主要结论与建议及其审批部门审批决定

5.1 环境影响报告书主要结论与建议

1、本项目竣工环境保护措施要求

表 5.1-1 环境影响评价报告书中对污染防治设施效果的要求

类别	项目	污染物	环评要求的治理设施	实际建设情况
废气	原料药合成车间	四氢呋喃、乙醇、二氯甲烷等	分别经可移动式的集气罩（共4套）收集汇总后，由1套光氧催化+活性炭净化装置集中处理后通过一根15米排气筒排放	分别经固定式的集气管道（共4套）收集汇总后，由1套光氧催化+活性炭净化装置集中处理后通过一根16米排气筒排放
	污水处理站	硫化氢、氨、臭气浓度、非甲烷总烃	/	配备喷淋塔+光氧催化+活性炭后通过15米排气筒排放。同时在地面进行了绿化，净化空气。
	燃气锅炉	颗粒物、二氧化硫、氮氧化物、烟气黑度	/	安装一个超低氮燃烧器二次回收利用通过1跟14米的排气筒排放
废水	结晶过滤母液及结晶物水洗废水	含COD、药物等	属于危险废物，送振东公司现有危废暂存间暂存，委托有资质的单位进行处置	送振东公司现有危废暂存间暂存，然后送山西中兴水泥有限责任公司处置
	设备冲洗水及车间地坪冲洗水	PH、色度、悬浮物、COD _{Cr} 、BOD ₅ 、挥发酚、氨氮、总氮、总磷、总有机碳、总氰化物、总汞、总砷、急性毒性	利用振东公司“年产100亿片片剂及能源动力中心新建项目”扩建的污水处理站（400m ³ /d），采用水解酸化+UASB+生物接触氧化处理工艺进行处理，处理后废水经市政管网全部进入长治县城市污水处理厂处理，最终进入陶清河。	利用振东公司扩建的2个污水处理站（400m ³ /d、480m ³ /d），均采用水解酸化+UASB+生物接触氧化处理工艺进行处理，处理后废水经市政管网全部进入上党区城市污水处理厂处理，最终进入陶清河。本项目目前已480m ³ /d的污水处理站为主。
	清净下水	/	直接排入市政管网	
固废	溶解过滤滤渣	废药物	属于危险废物，送公司危废暂存间暂存，定期送有资质单位	送公司危废暂存间暂存，定期送山西中兴水泥有限责任公司单位处置
	原料废包装桶	/		
	环保设施产生的废活性炭	废活性炭		
	光氧催化装置废灯	废灯管		

	管			
噪声	生产设备	噪声	建筑隔声、基础减震、隔声罩等	与环评一致

2、环评主要结论

(1) 项目概况

项目名称：山西振东制药股份有限公司原料药车间 GMP 技术改造项目

建设地点：山西振东制药股份有限公司现代中药复方苦参系列产品产业化项目原有提取二车间北侧预留区

建设单位：山西振东制药股份有限公司

建设性质：改扩建

建设内容：

本次改造主要建设内容：

表 5.1-2 主要建设内容一览表

		主要建设内容	备注
主体工程		在原有提取二车间北侧预留区改造普药原料生产线，建设 1 条抗肿瘤原料药生产线，一层框架结构，建筑面积 300.6m ² ，布置有洁净区和非洁净区等	改造
辅助工程		配电室、空调、洗涤间、空压机真空机房等	改造
生活办公设施		换鞋间、更衣间、管理室、洗衣间、卫生间等	改造
贮运工程		原料存放间、器具存放间等	改造
公用工程	净化水站	纯化水设备：1 套 0.5m ³ /h 纯化水设备	新建
	供热（锅炉房）	1 台 20t/h 的天然气燃气锅炉（现有工程已占用 19.8t/h）	/
	空调设备	设 1 套空调机组	新建
环保工程	废气	溶解、干燥、过滤等有机废气经可移动式的集气罩（共 4 套）收集后，由 1 套光氧催化+活性炭净化装置处理；合成气经低温冷凝循环回收以后，挥发的少量无组织废气经空调净化装置排放	新建
	废水	结晶过滤母液和结晶物洗涤废水装桶存放于危废暂存间，定期送有资质的单位处理；设备冲洗水、地坪冲洗水经污水管网排入公司污水处理站	依托
	噪声	根据不同的噪声特点采用隔声减震、基础减震、设隔声间、加装消声器、选用低噪设备等措施	新建
	固废	原料废包装桶、溶解过滤工序产生的滤渣及环保设施产生的废活性炭、废灯管，存放于危废暂存间，定期送有资质的单位处理	依托
依托工	给排水	给水来自园区内市政供水管网；排水去向为长治县城市污水处理厂	依托公司现有
	供电	10KV 高压电源由长治县 10KV 电网引至厂区箱变，箱式变电站	依托公司现有

程		至厂区各用电单体采用低压（380V/220V）配电	
	废水	依托公司现有污水处理站，采用水解酸化+UASB+生物接触氧化处理工艺，设计规模 400m ³ /d（现有工程已占用 220m ³ /d）	
	固废	依托公司现有危险废物暂存库（14m ³ ）	
	事故	依托公司现有 200m ³ 事故水池	

（2）环境质量现状

1) 环境空气质量现状

本次评价引用《山西振东制药股份有限公司创新药物 GMP 生产线建设项目》由山西英瑞泽检测科技有限公司和山西蓝标检测技术有限公司于 2017 年 6 月 10 日至 16 日对区域进行的环境空气质量现状监测数据。监测结果显示：评价区环境空气中的 TSP、SO₂、NO₂ 均未超过《环境空气质量标准》（GB3095-2012）中二级标准，PM₁₀ 超标；非甲烷总烃未超过河北省地方标准《环境空气质量 非甲烷总烃限值》（DB3/ 1577-2012）的二级标准，说明评价区监测期间，环境空气质量总体较好，PM₁₀ 超标是由于北方气候干燥，当地运输量较大，扬尘污染引起。

2) 地表水环境质量标准

经现场调研以及与当地居民的咨询后发现，本项目拟流经的陶清河近年来常年断流，只有在暴雨时节能形成地表径流，因此本次地表水评价未进行现状监测。

3) 地下水环境质量现状

山西科利华环境检测有限公司、山西省地质工程勘察院于 2017 年 4 月 12 日分别对本区域地下水基本水质现状及本区域地下水 8 大离子进行了监测。监测结果显示：各监测点位地下水监测项目均符合《地下水质量标准》（GB/T14848-93）中 III 类水质标准限值要求，说明本项目所在区域地下水环境质量较好。

4) 声环境质量现状

山西科利华环境检测有限公司于 2017 年 4 月 12 日进行了对厂界噪声进行了监测，本次声环境现状监测在厂区边界布设 4 个监测点，并在厂址北侧韩店村布置 1 个监测点，共计 5 个监测点，监测时间为昼夜各监测一次。由监测结果可知：本项目南侧紧邻振东东街，执行《声环境质量标准》（GB3096-2008）4a 类标准，昼间噪声为 53.0dB（A）、夜间噪声为 41.2dB（A），满足《声环境质量标准》（GB3096-2008）中 4a 类标准，即昼间 70dB（A），夜间 55dB（A）；其余执行《声环境质量标准》中的 2 类标准，昼间噪声为 51.9~53.8dB（A）、夜间噪声为 41.9~44.6dB（A），满足《声环境质量标准》（GB3096-2008）中 2

类标准，即昼间 60dB (A)，夜间 50dB (A)；敏感点韩店村执行 1 类标准，昼间噪声值为 50.9dB (A)、夜间噪声值为 41.0dB (A)，满足《声环境质量标准》(GB3096-2008) 中 1 类标准，即昼间 55dB (A)，夜间 45dB (A)；区域声环境质量现状较好。

(3) 污染物排放情况

1) 废气

本工程大气污染源及污染物主要为溶解、过滤、结晶水洗工序产生的有机废气，本项目所用的溶剂主要有四氢呋喃、乙醇、二氯甲烷、乙酸乙酯等。

通过工程分析章节，四氢呋喃的产生废气量为 335.4kg/a、乙醇的废气产生量为 630 kg/a、二氯甲烷的废气产生量为 354kg/a、乙酸乙酯的废气产生量为 357kg/a，溶解、过滤及冷却、氧化工序位于合成间，结晶过滤及结晶物水洗工序位于精制间，分别经可移动式的集气罩（共 4 套）收集汇总后，由 1 套光氧催化+活性炭净化装置处理后达标排放。总废气量 4000m³/h，集气罩集气效率为 90%，装置净化效率为 90%，考虑到本项目产生浓度较低，净化效率取 60%，因此各废气种类的排放量及排放浓度分别为：四氢呋喃排放浓度 5.03mg/m³、乙醇排放浓度 9.45mg/m³、二氯甲烷排放浓度 5.35mg/m³、乙酸乙酯排放浓度 5.36mg/m³。

2) 废水

(1) 生产废水

本项目生产废水包括结晶过滤母液、结晶物水洗废水、设备清洗废水及车间地坪冲洗水。

①结晶过滤母液

根据物料平衡，本项目运营期母液的产生量为 83.1kg/d，20.77t/a。

②结晶物水洗废水

本项目结晶过滤工序产生的结晶物使用纯化水进行洗涤，根据建设单位提供资料，纯化水用量约 1.125m³/a (0.0045t/d)，按用水量的 77%计，结晶物水洗废水为 0.875m³/a (0.0035m³/d)。

③设备清洗水

本项目产品每批次生产结束后需对变频恒速/恒温真空两用搅拌反应器、变频调速玻璃反应釜等设备进行清洗。搅拌反应器和反应釜等设备需先用自来水进

行冲洗，冲洗干净后使用纯化水进行润洗 3 次。根据建设单位提供资料，自来水用量为 $5.4\text{m}^3/\text{a}$ ($0.02\text{m}^3/\text{d}$)；设备润洗的原则少量多次，纯化水用量为 $3.0\text{m}^3/\text{a}$ ($0.012\text{m}^3/\text{d}$)，则设备清洗废水量约 $4.096\text{m}^3/\text{a}$ ($0.032\text{m}^3/\text{d}$)。

④车间地坪冲洗水

项目车间采用自来水进行清洗，每次用量按 $2\text{L}/\text{m}^2$ 计，每星期冲洗一次，车间总面积为 300.6m^2 ，经计算，冲洗水用水量为 $41.76\text{m}^3/\text{a}$ ($0.087\text{m}^3/\text{d}$)，设地面冲洗面系数为 0.95，车间地面冲洗废水量为 $20.5\text{m}^3/\text{a}$ ($0.082\text{m}^3/\text{d}$)。

上述结晶过滤母液及结晶物水洗废水属于危险废物，送振东公司现有危废暂存间暂存，委托有资质的单位进行处置；对于设备冲洗水及车间地坪冲洗水，项目拟利用振东公司“年产 100 亿片片剂及能源动力中心新建项目”扩建的污水处理站 ($400\text{m}^3/\text{d}$)，采用水解酸化+UASB+生物接触氧化处理工艺进行处理，处理出水可以达到《化学合成类制药工业水污染物排放标准》(GB21904-2008) 中表 3 水污染物特别排放限值标准。处理后废水经市政管网全部进入长治县城市污水处理厂处理。该污水处理厂设计规模为日处理污水 1.2 万吨，目前实际平均日处理量 0.72 万吨，采用悬浮链曝气活性污泥处理工艺，具体流程为：格栅+沉沙+活性污泥+终沉池+D 型滤池+紫外线消毒。

⑤生活污水

本项目劳动定员从原有工程中抽调，不新增生活污水。

⑥清净废水

本项目纯水制备清净废水产生量约 $0.001\text{m}^3/\text{d}$ ，以含盐为主，可直接排入市政管网。

3) 噪声

项目主要设备噪声来自于风机、水泵等，频谱特征大部分以中低频为主，声级约 90-105dB (A)。经采用低噪设备，进行基础减振，室内布置等措施后，可降噪 25dB (A) 左右，能够满足《工业企业厂界环境噪声标准》(GB12348-2008) 2 类、4 类标准要求。

4) 固废

项目运营过程中产生的固体废物主要原料废包装桶、溶解过滤工序产生的滤渣及环保设施产生的废活性炭、废灯管，产生量分别约为 $0.20\text{t}/\text{a}$ 、 $2.85/\text{a}$ 、

6.071t/a、0.002t/a，均属于危险废物，收集后交由危废处置单位处理。

(4) 主要环境影响

1) 空气环境

根据大气预测结果，各污染源排放的污染物地面浓度均可达标，且占标率小于10%，从大气环境影响方面分析选址合理，运营期对评价区环境空气影响较小。

2) 水环境

①地表水环境

本项目生产废水包括结晶过滤母液、结晶物水洗废水、设备清洗废水及车间地坪冲洗水，其中结晶过滤母液及结晶物水洗废水属于危险废物，送振东公司现有危废暂存间暂存，委托有资质的单位进行处置；对于设备冲洗水及车间地坪冲洗水，项目拟利用振东公司现有污水处理站，采用水解酸化+UASB+生物接触氧化处理工艺进行处理，处理出水可以达到《化学合成类制药工业水污染物排放标准》（GB21904-2008）中表3水污染物特别排放限值标准，处理后废水经市政管网全部进入长治县城市污水处理厂处理，各污染物能够达标排放，对地表水影响很小。

②地下水环境

地下水污染分析结果表明，建设项目运营阶段，在正常情况下，对地下水环境没有明显的影响。在非正常情况或者事故状态下，污染因子在泄漏点附近有可能发生污染物渗漏，在采取防渗措施、定期监测、应急响应、地下水治理等环保措施后，可以有效防治污染物下渗对地下水的污染。因此，本项目的建设对区域地下水影响较小。

3) 固体废物

本项目投产之后，生产过程中产生的固体废物全部得到了合理处置，消除了固废堆存带来的各种环境污染和安全隐患。因此，本项目投产之所产生的固体废物不会对当地自然环境、生态环境和人群健康带来大的危害。

4) 声环境

由预测结果表明：本项目厂界噪声贡献值均满足《工业企业厂界环境噪声排放标准》2类、4类标准；韩店村在本工程建成投产后预测值较背景值只有小幅增加，敏感点声环境预测值均达到《声环境质量标准》（GB3096-2008）中1类标准值要求。因此，企业在采取了相应的环保措施后，项目运营对项目周围声环境

产生太大影响。

(5) 公众意见采纳情况

本次公众参与采用网上公开信息、发放调查表，召开公众参与座谈会等多种方式征求意见。

公众参与调查与征询结果显示：78%的人认为本项目建设会对当地经济发展、提高人民生活水平有促进作用，60%的人认为项目建成后对周围环境不会有太大影响，82%的人对项目的建设持支持态度。公众对本项目建设表示出支持的同时，对运营期间存在的废气、废水、噪声、固废等环境问题表示了不同程度关心，希望建设单位能够引起足够重视，严格落实各项环保措施，确保各项污染物达标排放。

(6) 环境保护措施

本项目在严格落实各项环保措施后不会恶化当地环境空气、地下水环境、声环境和生态环境质量，固废可得到妥善处置。严格落实环评报告规定的各项污染防治措施后，本项目在拟定工艺、产品、规模和所选厂址的建设条件下具有环境可行性。另外本项目总投资为 1800 万元，其中环保工程投资为 22.5 万元，占总投资的 1.25%。

(7) 环境经济损益分析

项目采取污染治理措施后，各污染源均可实现达标排放，当地环境质量可维持现状水平，项目的环保投资环境效益是显著的。只要企业切实落实设计和环评提出的各项污染防治措施，使各类污染物均做到达标排放，则该项目的建设 and 营运对周围环境的影响是可以承受的，能够做到社会效益、环境效益和经济效益三者的统一。

(8) 环境管理与监测计划

企业现行的环境管理工作较为有效，已经形成了一套较完整的内部环境管理机制，公司设有环保机构，负责公司整体的环保工作。该公司现有环境保护机构由公司总经理直接领导，分管副总具体负责，环保处全面负责企业日常环境管理和监测。

企业现设立有监测室，负责全公司的环境监测工作，根据项目污染物排放的实际情况及企业发展规划对本企业污染源和厂址周围环境质量进行定期监测，对

于监测和分析有困难的应委托有资质的监测部门。具体监测时间、频率、点位服从当地环保部门的规定和要求，监测项目针对企业污染特性确定，监测项目还应针对本项目生产特征、污染物影响特征及测试手段的可靠性进行确定。

(9) 评价结论

综上所述，本项目符合产业政策和当地发展规划，符合区域规划，污染物可做到达标排放，满足总量控制指标，评价认为，建设单位只要认真贯彻执行国家的环保法律、法规，认真落实所有的污染防治措施和本评价提出的污染防治对策，从环保的角度出发，山西振东制药股份有限公司原料车间 GMP 技术改造项目的建设是可行的。

5.2 审批部门审批决定

2018年11月12日原长治县环境保护局对《山西振东制药股份有限公司原料药车间 GMP 技术改造项目环境影响报告书》进行了批复，长县环审函[2018]27号，批复内容如下：

山西振东制药股份有限公司：

你公司报送的《关于山西振东制药股份有限公司原料药车间GMP技术改造项目环境影响报告书审批的请示》收悉，经审核，批复如下：

一、原则同意专家对《关于山西振东制药股份有限公司原料药车间GMP技术改造项目环境影响报告书》(以下简称《报告书》)的技术审查意见。

二、长治县经济和信化局以长县经信字(2018)27号，对该项目下发了备案文件，该项目位于山西振东制药有限公司现代中药复方苦参系列产品产业项目原有提取二车间北侧预留区，总投资1800万元，该项目在严格落实《报告书》规定的各项污染防治对策措施的前提下，同意实施建设。

三、必须保证《报告书》规定的各项污染防治对策措施到实处，重点做好以下工作：

1、废气治理措施：溶解、干燥，过滤等有机废气经可移动式的集气罩（共4套）收集后，由1套光氧催化+活性炭净化装置处理；合成气经低温冷凝循环回收以后，挥发的少量无组织废气经空调净化装置排放。

2、废水治理措施：结晶过滤液和结晶物洗涤废水装桶存放于危废暂存间，定期送有资质的单位处理，设备冲洗水，地坪冲洗水经污水管网排入公司污水处理

站。

3、固废治理措施:原料废包装材料,溶解过滤工序产生的滤渣及环保设施产生的废活性炭,废灯管,均属于危险废物,送公司危废暂存库内暂存,定期委托有资质的单位进行处置。

4、噪声治理措施:采用隔声减震、基础减震、设隔声间、加装消声器,选用低噪声设备等措施。

四、严格执行环境保护“三同时”制度,并按规定接受环境保护主管部门对该项目的监督检查。

表 5.2-1 环评批复要求污染防治措施建设情况一览表

环评批复要求	实际建设内容	是否满足环评批复要求
一、原则同意专家对《关于山西振东制药股份有限公司原料药车间GMP技术改造项目环境影响报告书》(以下简称《报告书》)的技术审查意见。	/	满足环评批复要求
二、长治县经济和信化局以长县经信字(2018)27号,对该项目下发了备案文件,该项目位于山西振东制药有限公司现代中药复方苦参系列产品产业项目原有提取二车间北侧预留区,总投资1800万元,该项目在严格落实《报告书》规定的各项污染防治对策措施的前提下,同意实施建设。	该项目位于山西振东制药有限公司现代中药复方苦参系列产品产业项目原有提取二车间北侧预留区,总投资1800万元。	满足环评批复要求
三、必须保证《报告书》规定的各项污染防治对策措施到实处,重点做好以下工作: 1、废气治理措施:溶解、干燥,过滤等有机废气经可移动式的集气罩(共4套)收集后,由1套光氧催化+活性炭净化装置处理;合成气经低温冷凝循环回收以后,挥发的少量无组织废气经空调净化装置排放。	废气治理措施:溶解、氧化、结晶,过滤等有机废气经固定式的集气管道(共4套)收集后,由1套光氧催化+活性炭净化装置处理后通过一根16米排气筒排放;合成气经低温冷凝循环回收以后,挥发的少量无组织废气经空调净化装置排放。	满足环评批复要求
2、废水治理措施:结晶过滤液和结晶物洗涤废水装桶存放于危废暂存间,定期送有资质的单位处理,设备冲洗水,地坪冲洗水经污水管网排入公司污水处理站。	废水治理措施:结晶过滤液和结晶物洗涤废水装桶存放于危废暂存间,定期送山西中兴水泥有限责任公司处理,设备冲洗水,地坪冲洗水经污水管网排入公司污水处理	满足环评批复要求

	站。	
3、固废治理措施:原料废包装材料, 溶解过滤工序产生的滤渣及环保设施产生的废活性炭, 废灯管, 均属于危险废物, 送公司危废暂存库内暂存, 定期委托有资质的单位进行处置。	固废治理措施:原料废包装材料, 溶解过滤工序产生的滤渣及环保设施产生的废活性炭, 废灯管送公司危废暂存库内暂存, 定期送往山西中兴水泥有限责任公司处置。	满足环评批复要求
4、噪声治理措施:采用隔声减震、基础减震、设隔声间、加装消声器, 选用低噪声设备等措施。	噪声治理措施:采用隔声减震、基础减震、设隔声间、加装消声器, 已选用低噪声设备等措施。	满足环评批复要求
四、严格执行环境保护“三同时”制度, 并按规定接受环境保护主管部门对该项目的监督检查。	/	满足环评批复要求

6 验收执行标准

表 6-1 执行标准一览表

污染源类型	污染源名称	执行标准	监测项目	标准限值
废气	原料药车间 光氧催化+活性炭 净化装置进口、出 口	《化学合成类制药工业 大气污染物排放标准》 (DB33/2015-2016) 表 2	乙腈	10mg/m ³
			二氯甲烷	20mg/m ³
			乙酸乙酯	20mg/m ³
			其他物质 B 类 (四氢呋喃)	20mg/m ³
			非甲烷总烃	60mg/m ³
	燃气锅炉	《锅炉大气污染物排 放标准》 (DB14/1929-2019) 表 3	颗粒物	5mg/m ³
			二氧化硫	35mg/m ³
			氮氧化物	50mg/m ³
			烟气黑度	≤1mg/m ³
	污水处理站	《制药工业大气污染物 排放标准》 GB37823-2019、表二	硫化氢	5mg/m ³
			氨	20mg/m ³
			非甲烷总烃	60mg/m ³
无组织 废气	厂界	《化学合成类制药工业 大气污染物排放标准》 (DB33/2015-2016) 表 5	乙腈	2mg/m ³
			二氯甲烷	1mg/m ³
			乙酸乙酯	1mg/m ³
			其他物质 B 类 (四氢呋喃)	TWA/50mg/m ³
			非甲烷总烃	4.0mg/m ³
			硫化氢	0.06mg/m ³
			氨	1.5mg/m ³
	臭气浓度	20mg/m ³		
废水	污水处理厂进口、 出口	《化学合成类制药工业 水污染物排放标准》GB 21904-2008 表三	PH	6-9
			色度	30
			悬浮物	10mg/L
			COD _{Cr}	50mg/L
			BOD ₅	10mg/L
			挥发酚	0.5mg/L
			氨氮	5mg/L
			总氮	15mg/L
			总磷	0.5mg/L
			总有机碳	15mg/L
			总氰化物	不得检出
			总汞	0.05mg/L
			总砷	0.3mg/L
			急性毒性	0.07mg/L

地下水	韩川村水井（韩川村西）、振东南厂区水井、上党区饮用水水源 4#水井（西南自来水公司院内）	《地下水质量标准》GB14848-2017（表一，III类）	PH	6.5≤8.5
			氨氮	≤0.50mg/L
			NO ₃ -N	≤20.0mg/L
			NO ₂ -N	≤1.0mg/L
			挥发酚	≤0.002mg/L
			氰化物	≤0.05mg/L
			砷	≤0.01mg/L
			汞	≤0.001mg/L
			六价铬	≤0.05mg/L
			总硬度	≤450mg/L
			铅	≤0.01mg/L
			氟化物	≤1.0mg/L
			镉	≤0.005mg/L
			铁	≤0.3mg/L
			锰	≤0.10mg/L
			溶解性总固体	≤1000mg/L
			高锰酸盐指数	≤3.0mg/L
			硫酸盐	≤250mg/L
			氯化物	≤250mg/L
总大肠菌群	≤3.0mg/L			
细菌总数	≤100mg/L			
噪声	厂界四周	《工业企业厂界环境噪声排放标准》GB12348-2008 2类（厂界东、西、北侧）	昼间	60dB(A)
			夜间	50dB(A)
		《工业企业厂界环境噪声排放标准》GB12348-2008 4类（厂界南侧）	昼间	70dB(A)
			夜间	55dB(A)

7 验收监测内容

7.1 环境保护设施调试运行效果

我公司委托山西智诺环保科技有限公司对该项目进行验收监测，2021年11月10日-11日对有组织废气、无组织废气、噪声、废水、地下水进行了监测（山西智诺监测字-验收-(2021)110902号，2021年12月8日）。

7.1.1 废气

表 7.1-1 有组织废气监测内容一览表

样品类别	监测点位	监测项目	监测频次
固定污染源 废气	原料药车间 光氧催化+活性炭净化装 置进口、出口	乙腈	连续二天，一天三 次
		二氯甲烷	
		乙酸乙酯	
		其他物质 B 类（四氢呋喃）	
		非甲烷总烃	
	燃气锅炉进口、出口	颗粒物	
		二氧化硫	
		氮氧化物	
		烟气黑度	
	污水处理站进口、出口	硫化氢	
		氨	
		臭气浓度	
非甲烷总烃			

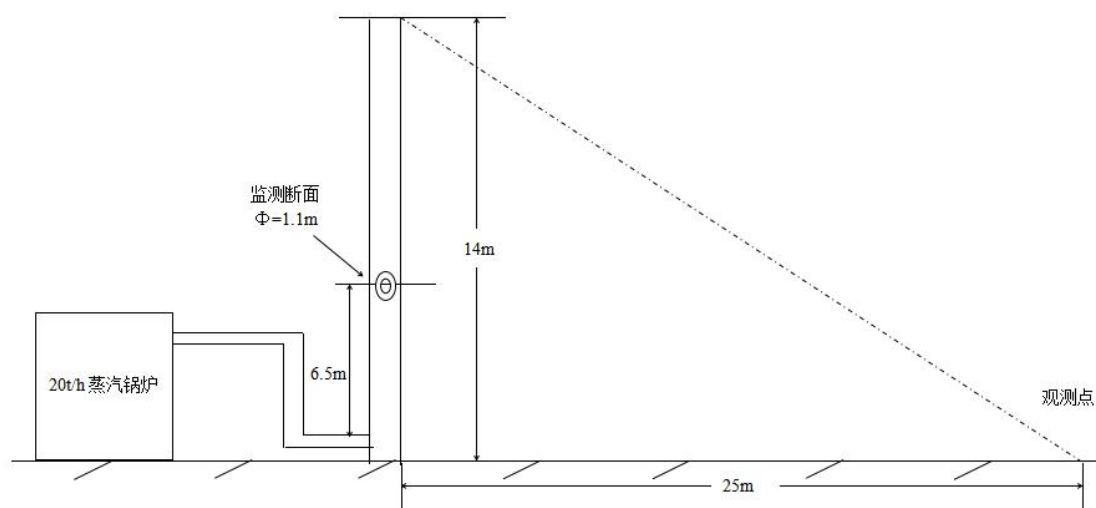


图 7.1-1 20t/h 燃气锅炉监测点位示意图

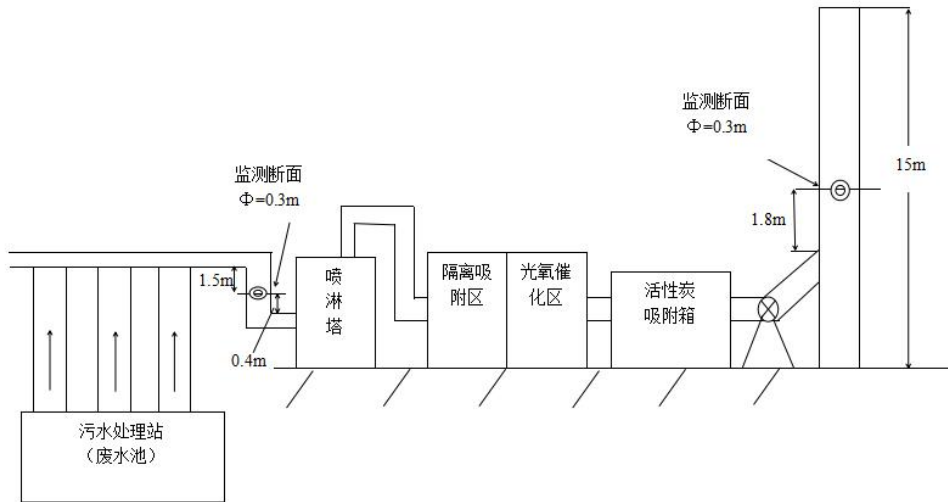
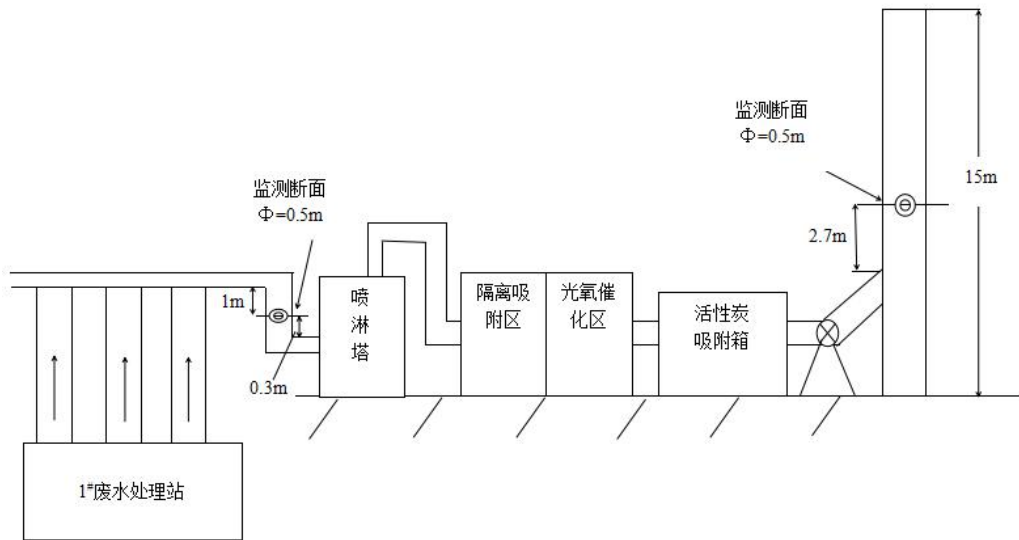


图 7.1-2 废水池废气排口监测点位示意图



图

7.1-3 1#废水处理站处理设施监测点位示意图

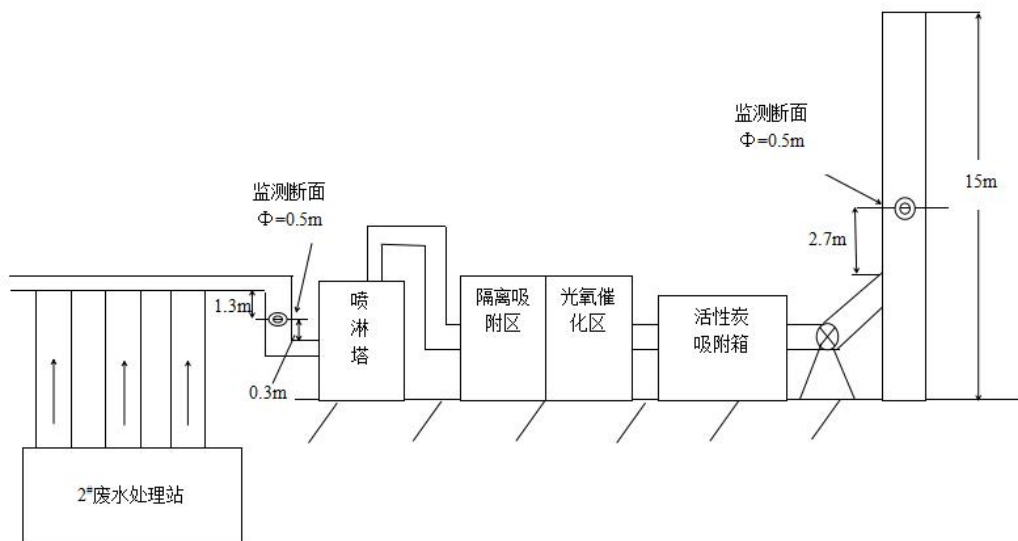


图 7.1-4 2#废水处理站处理设施监测点位示意图

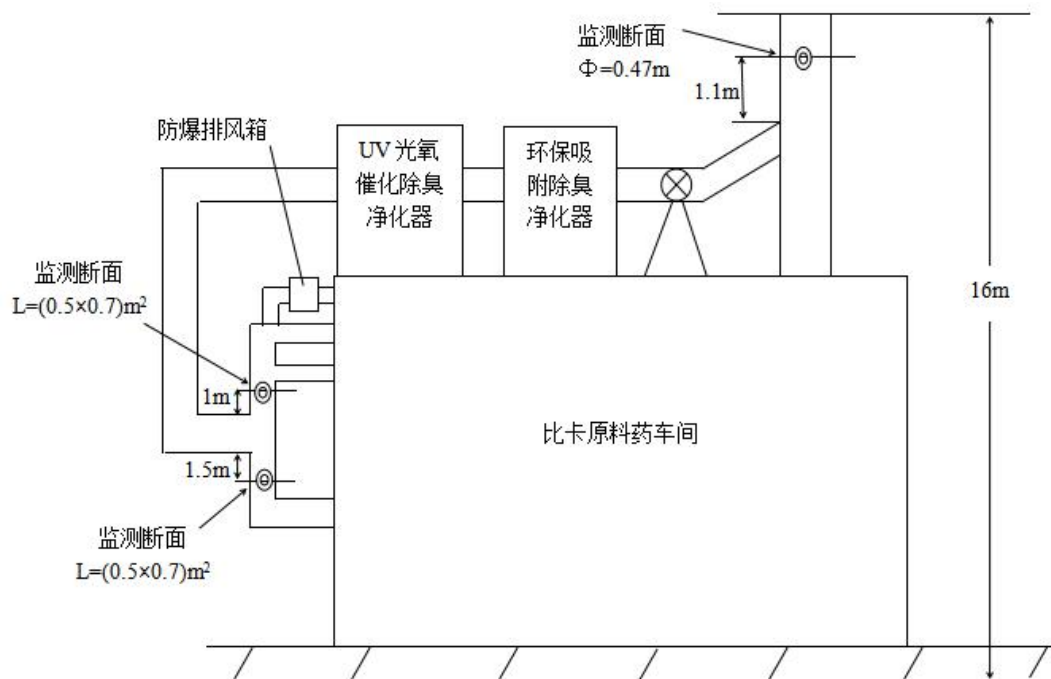


图 7.1-5 原料药排口监测点位示意图

表 7.1-2 无组织废气监测内容一览表

项目	监测点位	监测项目	监测频次
无组织废气	上风向 1 个测点，下风向 4 个测点	乙腈	连续二天，一天三次
		二氯甲烷	
		乙酸乙酯	
		其他物质 B 类（四氢呋喃）	
		非甲烷总烃	
		硫化氢	
		氨	
		臭气浓度	

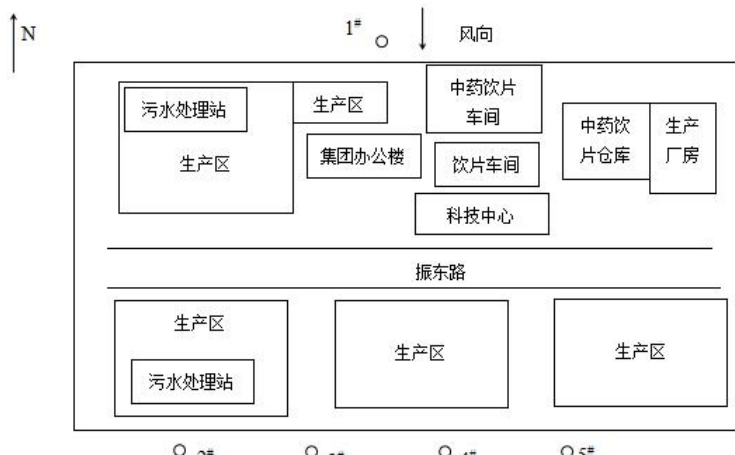
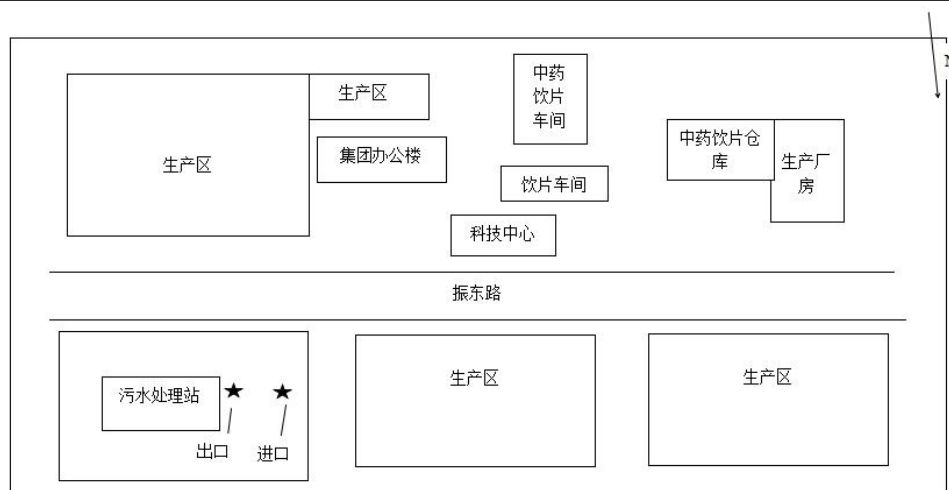


图7.1-6 无组织废气监测点位示意图

7.1.2 废水

表 7.1-3 废水监测内容一览表

样品类别	监测点位	监测项目	监测频次
废水	污水处理厂进口、出口	PH	连续两天，每天四次
		色度	
		悬浮物	
		COD _{Cr}	
		BOD ₅	
		挥发酚	
		氨氮	
		总氮	
		总磷	
		总有机碳	
		总氰化物	
		总汞	
		总砷	
急性毒性			



★表示水样监测点位

图 7.1-7 废水监测点位示意图

7.1.3 厂界噪声监测

表 7.1-4 噪声监测内容一览表

监测对象	监测点位	监测项目	监测频次
噪声	厂界四周	厂界环境噪声 (Leq)	监测二天 昼夜间各监测一次

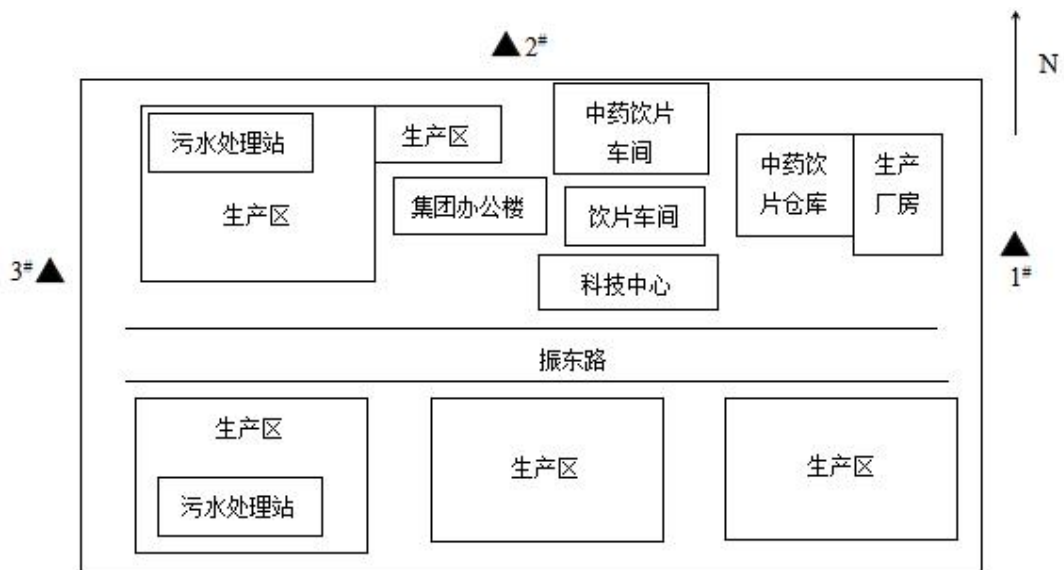


图 7.1-8 噪声监测点位示意图

8 质量保证和质量控制

8.1 监测分析方法

表 8.1-1 监测项目分析及仪器

样品类别	项目名称	分析方法	主要分析仪器（室内编号）	标准号	方法检出限
固定污染源废气	颗粒物	固定污染源废气低浓度颗粒物的测定重量法	ZR-3260D 低浓度自动烟尘烟气综合测试 (B122)	HJ836-2017	1.0 mg/m ³
			XSE105DU 型电子天平 (A069)		
	NO _x	定电位电解法	ZR-3260D 低浓度自动烟尘	HJ693-2014	3mg/m ³
	SO ₂	定电位电解法	烟气综合测试 (B122)	HJ57-2017	3mg/m ³
	烟气黑度	林格曼烟气黑度图法	PC894 秒表 (B172)	HJ/T398-2007	---
	流量	固定污染源排气中颗粒物测定与气态污染物采样方法	ZR-3260D 低浓度自动烟尘烟气综合测试仪 (B110、B122)	GB/T 16157-1996	---
			ZR-3260 自动烟尘烟气综合测试仪 (B040)		
	非甲烷总烃	气相色谱法	G5 气相色谱仪 (A079)	HJ38-2017	0.07 mg/m ³
	氨	纳氏试剂分光光度法	ZR-3500 大气采样器 (B117、B118)	HJ 533-2009	0.01 mg/m ³
			721G 可见分光光度计 (A088)		
硫化氢	亚甲蓝分光光度法	ZR-3500 大气采样器 (B117、B118)	亚甲蓝分光光度法《空气和废气监测分析方法》(第四版)第三篇 第一章十一、(二) 国家环保局(2003年)	0.001mg/m ³	
		721G 可见分光光度计 (A088)			
臭气浓度	三点比较式臭袋法	恶臭污染源采样器 (B107)	GB/T14675-1993	--	
*乙腈	工作场所所有毒物质测定 第 133 部分: 乙腈、丙烯腈和甲	AgilentGC6890 气相色谱仪	GBZ/T300.133-2007	0.4mg/m ³	

		基丙烯腈			
	*四氢呋喃	工作场所有毒物质测定杂环化合物	AgilentGC6890 气相色谱仪	GBZ/T160.75-2004	3.4mg/m ³
固定污染源废气	*二氯甲烷	挥发性卤代烃的测定 气相色谱法	GC9720 气相色谱仪	HJ1006-2018	0.3mg/m ³
	*乙酸乙酯	挥发性有机物的测定 固相吸附-热脱附气相色谱-质谱法	HP6890/5973 气相色谱-质谱联用仪	HJ734-2014	0.006mg/m ³
无组织废气	氨	大气污染物无组织排放监测技术导则	ZR-3920S 四路环境空气颗粒物综合采样器 (B148)	HJ/T55-2000	--
			ZR-3920 环境空气颗粒物综合采样器 (B078、B079、B113、B114)		
		纳氏试剂分光光度法	721G 可见分光光度计 (A088)	HJ 533-2009	0.01 mg/m ³
	硫化氢	大气污染物无组织排放监测技术导则	ZR-3920S 四路环境空气颗粒物综合采样器 (B148)	HJ/T55-2000	--
			ZR-3920 环境空气颗粒物综合采样器 (B078、B079、B113、B114)		
		亚甲蓝分光光度法	721G 可见分光光度计 (A088)	《空气和废气监测分析方法》(第四版) 第三篇 第一章十一、(二) 国家环保局(2003年)	0.001 mg/m ³
	臭气浓度	三点比较式臭袋法	--	GB/T14675-1993	--
	非甲烷总烃	气相色谱法	G5 气相色谱仪 (A079)	HJ604-2017	0.07 mg/m ³
	*乙腈	工作场所有毒物质测定 第 133 部分: 乙腈、丙烯腈和甲	AgilentGC6890 气相色谱仪	GBZ/T300.133-2007	0.4mg/m ³

		基丙烯腈			
	*四氢呋喃	工作场所有毒物质测定杂环化合物	AgilentGC6890 气相色谱仪	GBZ/T160.75-2004	3.4mg/m ³
无组织废气	*二氯甲烷	环境空气挥发性有机物的测定 吸附管采样-热脱附气相色谱-质谱法	HP6890/5973 气相色谱-质谱联用仪	HJ644-2013	1.0 μg/m ³
	*乙酸乙酯	工作场所有毒物质测定饱和脂肪族酯类化合物	AgilentGC6890 气相色谱仪	GBZ/T 160.63-2007	0.27mg/m ³
废水	pH	--	PHBJ-260 便携式 pH 计 (B164)	HJ1147-2020	--
	色度	稀释倍数法	100ml 比色管 (BSG-100-01)	HJ 1182-2021	2 倍
	悬浮物	重量法	FA2004 电子天平 (A062)	GB/T11901-1989	---
	化学需氧量	重铬酸盐法	50ml 酸式滴定管 (DDG-50-03)	HJ828-2017	4mg/L
	五日生化需氧量	稀释与接种法	50ml 酸式滴定管 (DDG-50-01)	HJ505-2009	0.5mg/L
	挥发酚	4-氨基安替比林分光光度法	721 可见分光光度计 (A152)	HJ503-2009	0.01mg/L
	氨氮	纳氏试剂分光光度法	721 可见分光光度计 (A152)	HJ535-2009	0.025mg/L
	总氮	碱性过硫酸钾消解紫外分光光度法	752 紫外可见分光光度计 (A012)	HJ636-2012	0.05mg/L
	总磷	钼酸铵分光光度法	721 可见分光光度计 (A152)	GB/T11893-1989	0.01mg/L
	总氰化物	异烟酸-巴比妥酸分光光度法	721 可见分光光度计 (A152)	HJ484-2009	0.001mg/L
总汞	原子荧光法	PF32 原子荧光光度计 (A077)	HJ694-2014	0.04 μg/L	

	总砷	原子荧光法	PF32 原子荧光光度计 (A077)	HJ694-2014	0.3 μg/L
	*总有机碳	水质 总有机碳的测定 燃烧氧化-非分散红外吸收法	TOC-2000 总有机碳分析仪	HJ501-2009	0.1mg/L
	*急性毒性	水质 急性毒性的测定 发光细菌法	Safelight mini 型水质综合生物毒性仪	GB/T15441-1995	---
地下水	pH	--	PHBJ-260 便携式 pH 计 (B164)	GB/T5750.4-2006	--
	氨氮	纳氏试剂分光光度法	721 可见分光光度计 (A152)	GB/T5750.5-2006	0.02mg/L
	硝酸盐	紫外分光光度法	752 紫外可见分光光度计 (A012)	GB/T5750.5-2006	0.2mg/L
	亚硝酸盐	重氮偶合分光光度法	721 可见分光光度计 (A152)	GB/T5750.5-2006	0.001mg/L
	挥发酚	4-氨基安替吡啉三氯甲烷萃取分光光度法	721 可见分光光度计 (A011)	GB/T5750.4-2006	0.002mg/L
	氰化物	异烟酸-巴比妥酸分光光度法	721 可见分光光度计 (A152)	GB/T5750.5-2006	0.002mg/L
	砷	氢化物原子荧光法	PF32 型原子荧光光度计 (A077)	GB/T5750.6-2006	1.0 μg/L
	汞	原子荧光法	PF32 型原子荧光光度计 (A077)	GB/T5750.6-2006	0.1 μg/L
	铬 (六价)	二苯碳酰二肼分光光度法	721 可见分光光度计 (A152)	GB/T5750.6-2006	0.004mg/L
	总硬度	乙二醇四乙酸二钠滴定法	50ml 酸式滴定管 (DDG-50-05)	GB/T5750.4-2006	1.0mg/L
	铅	无火焰原子吸收分光光度法	AA-7020 型原子吸收分光光度计 (A040)	GB/T5750.6-2006	2.5 μg/L
	氟化物	离子选择电极法	SX380F-2 型氟度计 (A003)	GB/T5750.5-2006	0.2mg/L

	镉	无火焰原子吸收分光光度法	AA-7020 型原子吸收分光光度计 (A040)	GB/T5750.6-2006	0.5 μg/L
	铁	原子吸收分光光度法	AA-7020 型原子吸收分光光度计 (A040)	GB/T5750.6-2006	0.3mg/L
	锰	原子吸收分光光度法	AA-7020 型原子吸收分光光度计 (A040)	GB/T 5750.6-2006	0.1mg/L
	溶解性总固体	称量法	FA2004 型电子天平 (A062)	GB/T5750.4-2006	--
地下水	耗氧量	酸性高锰酸钾滴定法	50ml 酸式滴定管 (DDG-50-02)	GB/T5750.7-2006	0.05mg/L
	硫酸盐	铬酸钡分光光度法	721 可见分光光度计 (A152)	GB/T5750.5-2006	5mg/L
	氯化物	硝酸银滴定法	50ml 滴定管 (DDG-50-04)	GB/T5750.5-2006	1.0mg/L
	总大肠菌群	多管发酵法	BSP-150 型生化培养箱 (A024)	GB/T5750.12-2006	--
	菌落总数	平皿计数法	BSP-150 型生化培养箱 (A024)	GB/T5750.12-2006	--
噪声	厂界噪声	工业企业厂界环境噪声排放标准 5 测量方法	AWA6228+多功能声级计 (B054)	GB12348-2008	---

8.2 监测仪器

表 8.2-1 监测使用仪器一览表

仪器名称	仪器型号 (室内编号)	监测因子	仪器技术指标	检定有效期至	检定部门
低浓度自动烟尘烟气综合测试仪	ZR-3260D (B110)	流量	(0~100)L/min	2022-04-19	山西省计量科学研究院
低浓度自动烟尘烟气综合测试仪	ZR-3260D (B122)		(0~100)L/min	2022-10-17	广东精衡检测科技有限公司
自动烟尘烟气综合	ZR-3260 (B040)		(5~80) L/min	2022-10-17	山西省计量科学研究院

测试仪					
低浓度自动烟尘烟气综合测试	ZR-3260D (B122)	颗粒物、 二氧化 硫、 氮氧化物	采样流量 (0~100)L/min; SO ₂ (0~5700)mg/m ³ ; NO(0~1300)mg/m ³ ; O ₂ (0~30)%; CO(0~5000)mg/m ³	2022-10-17	广东精衡检测 科技有限公司
电子天平	XSE105DU (A069)	颗粒物	最大称量值: 120g; 最小分度值:0.01mg	2022-07-01	山西省计量 科学研究院
秒表	PC894 (B172)	烟气黑度	最小分度值 0.01s	2022-03-02	山西省计量 科学研究院
气相色谱仪	G5 (A079)	非甲烷 总烃	基线噪声: ≤0.04mv 最高温度: 400℃	2022-04-29	山西省计量 科学研究院
环境颗粒物 综合采样器	ZR-3500 大气采样器 (B117、B118)	硫化氢、氨	(0.1~1.0) L/min	2022-10-17	中溯计量检测 有限公司
分光光度计	721G (A088)		340-1000nm; ±2nm	2022-04-19	山西省计量 科学研究院
便携式气体、 粉尘、 烟尘采样 仪综合校 准装置	ZR-5410A (B028)	/	罗茨流量计: (7~260) L/min 中流量孔口流量计: (80~150) L/min;	2022-09-01	中国计量 科学研究院
便携式气体、 粉尘、 烟尘采样 仪综合校 准装置	ZR-5410A (B133)	/	罗茨流量计: (6~260) L/min; 中流量孔口流量计: (40~130) L/min;	2022-05-18	中国计量 科学研究院
多功能 声级计	AWA6228+型 (B054)	厂界噪声	10Hz~20KHz±1dB	2022-09-26	山西省计量 科学研究院
声校准器	AWA6021A (B124)	/	--	2022-05-07	电视电声 研究所校准 实验室
手持式风 速 风向仪	PH-SD2 (B131)	/	风速测量范围: 0-30m/s	2022-04-11	山西省计量 科学研究院
温湿度计	BT-3 (B120)	/	--	2022-04-20	山西省计量 科学研究院
智能 大气压计	LTP-201 (B130)	/	测量范围: 800hPa~1060hPa;温 度范围:-10℃~+ 40℃	2022-04-22	山西省计量 科学研究院

便携式 pH 计	PHBJ-260 (B164)	pH	0.00~14.00; 精度:±0.01	2022-01-17	山西省计量 科学研究院
数显酸度计	PHS-3C (A111)	pH	0.00~14.00; 精度:±0.01	2022-10-17	山西省计量 科学研究院
比色管	100ml (BSG-100-01)	色度	量程: 100ml	2022-03-04	自校
电子天平	FA2004 (A062)	悬浮物、 溶解性 总固体	量程: 200g	2022-07-01	山西省计量 科学研究院
酸式滴定管	50ml (DDG-50-01、 04、02)	五日生化 需氧量、 氯化物、 耗氧量	最小分度值:0.10ml	2022-12-10	苏州朗博校准 检测有限公司
酸式滴定管	50ml (DDG-50-03、 05)	化学需氧 量总硬度	最小分度值:0.10ml	2022-12-29	苏州朗博校准 检测有限公司
紫外可见 分光光度计	752 (A012)	总氮、 硝酸盐	200-1000nm; ±2nm	2022-10-17	山西省计量 科学研究院
可见分光 光度计	721 (A152)	总铬、 六价铬、 氨氮、总 磷、 亚硝酸盐 氰化物、 挥发酚、 硫酸盐	波长范围 (nm):340~900; 波长最大允许误差 (nm):±2; 波长重复性 (nm): ≤1	2022-04-29	山西省计量 科学研究院
原子荧光 光度计	PF32 (A077)	汞、砷	噪声≤2.0% 重复性≤1.0%	2022-04-19	山西省计量 科学研究院
精密氟度 计	SX380F-2 (A003)	氟化物	pF:0~14.000pF; ±0.003pF	2022-04-19	山西省计量 科学研究院
生化培养 箱	BSP-150 (A024)	总大肠菌 群、 菌落总数	0~65℃;±0.5℃	2022-04-19	山西省计量 科学研究院
原子吸收 分光光度计	AA-7020 (A040)	铁、锰、 铅、镉	波长范围: 190~900nm;	2022-07-14	山西省计量 科学研究院

8.3 人员能力

表 8.3-1 监测人员上岗证号表

姓名	上岗证号	姓名	上岗证号
史鹏飞	ZNJC2018014	祁涛	ZNJC2021068
刁晓峰	ZNJC2018027	陈云鹏	ZNJC2018023
何若飞	ZNJC2018029	程奕恺	ZNJC2018030
宋金开	ZNJC2018006	赵天雪	ZNJC2020061
韩冰心	ZNJC2019045	闫文芳	ZNJC2020062
王丽霞	ZNJC2021067	张羽	ZNJC2019035
王琴	ZNJC2021066	/	/

8.4 废气监测分析过程中质量保证和质量控制

表 8.4-1 采样器校准结果一览表

仪器名称	ZR-3260D 低浓度自动烟尘烟气综合测试仪				仪器编号	B122		
校准器名称	便携式气体、粉尘、烟尘采样仪综合校准装置				校准仪器编号	B028		
仪器流量 (L/min)	使用前校准流量		使用后校准流量		判定依据 (%)	是否合格		
	流量读数 (L/min)	相对误差 (%)	流量读数 (L/min)	相对误差 (%)				
20	19.9	-0.5	20.1	0.5	不超过±5	合格		
30	30.2	0.7	30.2	0.7		合格		
50	50.5	1.0	50.4	0.8		合格		
仪器名称	ZR-3260D 低浓度自动烟尘烟气综合测试仪				仪器编号	B110		
校准器名称	便携式气体、粉尘、烟尘采样仪综合校准装置				校准仪器编号	B028		
仪器流量 (L/min)	使用前校准流量		使用后校准流量		判定依据 (%)	是否合格		
	流量读数 (L/min)	相对误差 (%)	流量读数 (L/min)	相对误差 (%)				
20	20.1	0.5	20.2	1.0	不超过±5	合格		
30	30.2	0.7	30.3	1.0		合格		
50	50.4	0.8	50.6	1.2		合格		
仪器名称	ZR-3260D 低浓度自动烟尘烟气综合测试仪				仪器编号	B122		
校准类别	标准气体 编号	标准值	使用前测试浓度		使用后测试浓度		判定 依据 (%)	是否 合格
			读数 浓度 (mg/m ³)	相对 误差 (%)	读数 浓度 (mg/m ³)	相对 误差 (%)		
零气校准	高纯氮气	≧ 99.99%	0	0	0	0	不超过 ±5	合格

一氧化氮 标气校准	65325190	50.2	50.7	1.0	50.6	0.8		合格
二氧化硫 标气校准	81703089	49.9	50.5	1.2	50.6	1.4		合格
仪器名称	ZR-3500 大气采样器			仪器流量(L/min)		1.0/0.50		
校准器名称	气体粉尘烟尘综合校准装置			校准仪器编号		B028		
仪器编号	使用前校准流量		使用后校准流量		判定依据 (%)	是否合格		
	流量读数 (L/min)	相对误差 (%)	流量读数 (L/min)	相对误差 (%)				
B117A	1.01	1.0	1.01	1.0	不超过± 5	合格		
B117B	0.51	2.0	0.51	2.0		合格		
B118A	1.02	2.0	1.01	1.0		合格		
B118B	0.50	0.0	0.51	2.0		合格		

表 8.4-2 声级计仪器校准一览表

仪器名称		AWA6228+多功能声级计				仪器编号	B054
校准器名称		AWA6021A 声校准器				校准仪器编号	B124
监测时段	标准声源数值 (dB)	测试前校准值		测试后校准值		判定依据 (dB)	是否合格
		实际示值 (dB)	绝对误差 (dB)	实际示值 (dB)	绝对误差 (dB)		
2021.11.10							
昼	94.0	93.9	-0.1	93.9	-0.1	不超过±0.5	合格
夜	94.0	94.1	0.1	93.9	-0.1		合格
2021.11.11							
昼	94.0	93.8	-0.2	93.9	-0.1	不超过±0.5	合格
夜	94.0	94.1	0.1	93.9	-0.1		合格

9 验收监测结果

9.1 生产工况

表 9-1 监测期间工况一览

监测日期	产品名称	设计生产量	实际生产量	生产负荷
2021.11.10- 11.14	恩扎鲁胺	0.084kg/d	0.076kg/d	90%
	阿法替尼	0.119kg/d	0.107kg/d	90%
	拉洛他赛	0.0041kg/d	0.0037kg/d	90%
	达沙替尼	0.272kg/d	0.245kg/d	90%
	来曲唑	0.096kg/d	0.086kg/d	90%
	锅炉	20t/h	7.8t/h	39%

备注：生产工况由企业提供

9.2 环保设施调试运行效果

9.2.1 环保设施处理效率监测结果

9.2.1.1 废气治理设施

溶解、氧化工序位于合成间，结晶过滤及结晶物水洗工序位于精制间，分别经固定式的集气管道（共4套）收集汇总后，由1套光氧催化+活性炭净化装置处理后通过15米排气筒达标排放。满足《化学合成类制药工业大气污染物排放标准》（DB33/2015-2016）表2排放标准。

燃气锅炉经超低氮燃烧器处理二次回用后通过 14 米排气筒排放，满足《锅炉大气污染物排放标准》（DB14/1929-2019）表 3 排放标准。

污水处理站经过漆雾喷淋塔+光氧催化+活性炭吸附后通过三根 15 米排气筒排放，硫化氢、氨、非甲烷总烃满足《制药工业大气污染物排放标准》GB37823-2019、表二排放标准。

9.2.1.2 噪声治理设施

采用低噪设备，进行基础减振，室内布置等措施后，厂界东、西、北侧满足《工业企业厂界环境噪声排放标准》GB12348-2008 2 类标准；南侧满足《工业企业厂界环境噪声排放标准》GB12348-2008 4 类标准

9.2.1.3 废水治理设施

结晶过滤母液及结晶物水洗废水属于危险废物，送振东公司现有危废暂存间暂存，委托山西中兴水泥有限责任公司进行处置；设备冲洗水及车间地坪冲洗水、生活污水、清净下水利用振东公司 2 个扩建的污水处理站（400m³/d、480m³/d），

采用水解酸化+UASB+生物接触氧化处理工艺进行处理，处理出水可以达到《化学合成类制药工业水污染物排放标准》（GB21904-2008）中表3水污染物特别排放限值标准。处理后废水经市政管网全部进入上党区城市污水处理厂处理。该污水处理厂设计规模为日处理污水1.2万吨，目前实际平均日处理量0.72万吨，采用悬浮链曝气活性污泥处理工艺，具体流程为：格栅+沉沙+活性污泥+终沉池+D型滤池+紫外线消毒。

9.2.1.4 固废治理设施

项目运营过程中产生的固体废物主要原料废包装桶、溶解过滤工序产生的滤渣及环保设施产生的废活性炭、废灯管，均属于危险废物，收集后交由山西中兴水泥有限责任公司处理。

固体废弃物处置方式合理，满足固体废物处置方式满足《一般工业固体废物贮存和填埋污染控制标准》（GB18599-2020）要求。

9.2.2 污染物排放监测结果

9.2.2.1 废气

9.2.2.2 废水

9.2.2.3 厂界噪声

9.2.2.4 地下水

9.2.2.5 污染物排放总量核算

根据晋环发[2015]25号“关于印发《山西省环境保护厅建设项目主要污染物排放总量核定办法》的通知”，结合本项目在实施过程中对环境的影响特点，故本项目不进行污染物总量控制。

9.3 工程建设对环境的影响

该企业20t/h燃气锅炉11月10日-11日颗粒物排放浓度为3.2-3.7mg/m³，二氧化硫未检出，氮氧化物排放浓度为27-28mg/m³，烟气黑度（林格曼黑度，级）<1；满足《锅炉大气污染物排放标准》（DB14/1929-2019）表3燃气锅炉大气污染物排放浓度限值：颗粒物5mg/m³，二氧化硫35mg/m³，氮氧化物100mg/m³，烟气黑度（林格曼黑度，级）≤1的要求；达标。

废水池处理措施11月12日-13日净化后氨排放浓度为3.22-3.94mg/m³，硫化氢排放浓度为0.062-0.098mg/m³，非甲烷总烃排放浓度为2.59-3.39mg/m³；

1[#]废水处理站处理措施11月12日-13日净化后氨排放浓度为3.76-3.96mg/m³, 硫化氢排放浓度为0.086-0.098mg/m³, 非甲烷总烃排放浓度为3.13-3.57mg/m³;

2[#]废水处理站处理措施11月12日-13日净化后氨排放浓度为2.12-3.96mg/m³, 硫化氢排放浓度为0.082-0.096mg/m³, 非甲烷总烃排放浓度为2.60-3.55mg/m³;

以上各点位氨、硫化氢、非甲烷总烃排放浓度均满足《制药工业大气污染物排放标准》(GB37823-2019)表2大气污染物特别排放限值:非甲烷总烃60mg/m³、氨20mg/m³、硫化氢5mg/m³的要求;达标。

原料药车间11月10日-11日净化后二氯甲烷排放浓度为2.41-6.64mg/m³, 非甲烷总烃排放浓度为2.26-3.05mg/m³, 乙腈、乙酸乙酯、其他物质B类(四氢呋喃)未检出,均满足《化学合成类制药工业大气污染物排放标准》(DB33/2015-2016)表2大气污染物特别排放限值:乙腈10mg/m³,二氯甲烷20mg/m³, 乙酸乙酯20mg/m³, 其他物质B类(四氢呋喃)20mg/m³, 非甲烷总烃60mg/m³的要求;达标。

该企业厂界无组织废气11月10日-11日硫化氢最高值0.006mg/m³, 氨最高值0.18mg/m³, 臭气浓度(无量纲)最高值<10;均低于《恶臭污染物排放标准》(GB14554-1993)表1恶臭污染物厂界标准值中二级新扩改建:氨1.5mg/m³, 硫化氢0.06mg/m³, 臭气浓度20(无量纲);达标。

厂界无组织非甲烷总烃11月10日-11日最高值为1.77mg/m³, *乙腈、*二氯甲烷、*乙酸乙酯、他物质B类(四氢呋喃)均未检出,低于《化学合成类制药工业大气污染物排放标准》(DB33/2015-2016)表5厂界大气污染物排放限值:乙腈2mg/m³, 二氯甲烷1mg/m³, 乙酸乙酯1mg/m³, 其他物质B类(四氢呋喃)50mg/m³, 非甲烷总烃4.0mg/m³;达标。

废水各项监测指标排放浓度均满足《化学合成类制药工业水污染物排放标准》(GB21904-2008)表3新建企业水污染物排放浓度限值的要求;达标。

地下水各项监测指标排放浓度均满足《GB/T14848-2017地下水质量标准》III类限值的要求,达标。

该企业11月10-11日东、西、北侧厂界噪声(等效声级)范围昼间55.0dB(A)-56.8dB(A)之间,夜间45.1dB(A)-46.7dB(A);低于《工业企业厂界环境噪声排放标准》(GB12348-2008)中的2类标准限值:昼间60dB(A),夜间

50dB(A)。11月10-11日南侧厂界噪声最大值（等效声级）昼间65.9dB(A)，夜间52.5dB(A)；均低于《工业企业厂界环境噪声排放标准》（GB12348-2008）中的4类标准限值：昼间70dB(A)，夜间55dB(A)；达标。

10 验收监测结论

10.1 环保设施调试运行效果

10.1.1 环保设施处理效率监测结果

原料药车间排放浓度符合《化学合成类制药工业大气污染物排放标准》(DB33/2015-2016)表2中的标准；原料药车间光氧催化+活性炭净化装置乙腈、乙酸乙酯、四氢呋喃未检出，二氯甲烷平均去除率为66.9%，满足环评60%的要求。

10.1.2 污染物排放监测结果

(1) 废气

该企业 20t/h 燃气锅炉 11 月 10 日-11 日颗粒物排放浓度为 3.2-3.7mg/m³，二氧化硫未检出，氮氧化物排放浓度为 27-28mg/m³，烟气黑度（林格曼黑度，级）<1；满足《锅炉大气污染物排放标准》(DB14/1929-2019)表 3 燃气锅炉大气污染物排放浓度限值：颗粒物 5mg/m³，二氧化硫 35mg/m³，氮氧化物 100mg/m³，烟气黑度（林格曼黑度，级）≤1 的要求；达标。

废水池处理措施11月12日-13日净化后氨排放浓度为3.22-3.94mg/m³，硫化氢排放浓度为0.062-0.098mg/m³，非甲烷总烃排放浓度为2.59-3.39mg/m³；

1[#]废水处理站处理措施11月12日-13日净化后氨排放浓度为3.76-3.96mg/m³，硫化氢排放浓度为0.086-0.098mg/m³，非甲烷总烃排放浓度为3.13-3.57mg/m³；

2[#]废水处理站处理措施11月12日-13日净化后氨排放浓度为2.12-3.96mg/m³，硫化氢排放浓度为0.082-0.096mg/m³，非甲烷总烃排放浓度为2.60-3.55mg/m³；

以上各点位氨、硫化氢、非甲烷总烃排放浓度均满足《制药工业大气污染物排放标准》(GB37823-2019)表2大气污染物特别排放限值：非甲烷总烃60mg/m³、氨20mg/m³、硫化氢5mg/m³的要求；达标。

原料药车间 11 月 10 日-11 日净化后二氯甲烷排放浓度为 2.41-6.64mg/m³，非甲烷总烃排放浓度为 2.26-3.05mg/m³，乙腈、乙酸乙酯、其他物质 B 类（四氢呋喃）未检出，均满足《化学合成类制药工业大气污染物排放标准》(DB33/2015-2016)表 2 大气污染物特别排放限值：乙腈 10mg/m³，二氯甲烷 20mg/m³，乙酸乙酯 20mg/m³，其他物质 B 类（四氢呋喃）20mg/m³，非甲烷总烃 60mg/m³ 的要求；达标。

该企业厂界无组织废气11月10日-11日硫化氢最高值0.006mg/m³，氨最高值

0.18mg/m³，臭气浓度（无量纲）最高值<10；均低于《恶臭污染物排放标准》（GB14554-1993）表1恶臭污染物厂界标准值中二级新扩改建：氨1.5mg/m³，硫化氢0.06mg/m³，臭气浓度20（无量纲）；达标。

厂界无组织非甲烷总烃11月10日-11日最高值为1.77mg/m³，*乙腈、*二氯甲烷、*乙酸乙酯、他物质B类（四氢呋喃）均未检出，低于《化学合成类制药工业大气污染物排放标准》（DB33/2015-2016）表5厂界大气污染物排放限值：乙腈2mg/m³，二氯甲烷1mg/m³，乙酸乙酯1mg/m³，其他物质B类（四氢呋喃）50mg/m³，非甲烷总烃4.0mg/m³；达标。

（2）废水

废水各项监测指标排放浓度均满足《化学合成类制药工业水污染物排放标准》（GB21904-2008）表3新建企业水污染物排放浓度限值的要求；达标。

（3）噪声

该企业11月10-11日东、西、北侧厂界噪声（等效声级）范围昼间55.0dB(A)-56.8dB(A)之间，夜间45.1dB(A)-46.7dB(A)；低于《工业企业厂界环境噪声排放标准》（GB12348-2008）中的2类标准限值：昼间60dB(A)，夜间50dB(A)。11月10-11日南侧厂界噪声最大值（等效声级）昼间65.9dB(A)，夜间52.5dB(A)；均低于《工业企业厂界环境噪声排放标准》（GB12348-2008）中的4类标准限值：昼间70dB(A)，夜间55dB(A)；达标。

（4）地表水

地下水各项监测指标排放浓度均满足《GB/T14848-2017地下水质量标准》III类限值的要求，达标。

（5）固废

原料废包装桶、废滤渣、废活性炭、废灯管、结晶过滤母液及结晶物水洗废水收集后暂存于危废暂存间，定期送往山西中兴水泥有限责任公司处置。

（6）根据晋环发[2015]25号“关于印发《山西省环境保护厅建设项目主要污染物排放总量核定办法》的通知”，结合本项目在实施过程中对环境的影响特点，故本项目不进行污染物总量控制。

10.2 工程建设对环境的影响

本项目废气达标排放，废水合理排放，噪声达标排放，对环境影响较小。固体废物合理处置，对环境影响较小。

综上所述，山西振东制药股份有限公司原料药车间 GMP 技术改造项目已按照环境影响评价报告书、环评批复要求将各项环保设施落实到位，环保设施建设内容符合环评及环评批复的要求，验收监测结果达到验收执行标准要求，满足验收条件，同意验收。

11 建设项目竣工环境保护“三同时”验收登记表