

溶剂回收技术在化学制药工艺中得到应用研究

邢辉

山东科源制药股份有限公司

DOI:10.32629/fcmr.v8i3.21803

[摘要] 化学制药生产大量消耗有机溶剂,废溶剂直接排放容易造成环境污染、生产成本上升等不良影响,溶剂回收是实现行业清洁生产的重大技术。本文对溶剂回收在制药生产中经济、环境、质量安全三重价值进行梳理,介绍精馏、膜分离、吸附等工艺在原料药合成、药物精制、中间体提纯、废气处理等场景的实际应用,结合生产实践分析行业存在的痛点问题,即工艺适配性差、老旧设备能耗高、自动化控制弱、安全质量标准不健全。针对以上问题提出差异化工艺匹配、节能设备改造、智能在线监测、分级标准化管控四个优化方案。

[关键词] 化学制药; 溶剂回收; 制药工艺; 工艺优化

中图分类号: TQ46 **文献标识码:** A

Application and research of solvent recovery technology in chemical pharmaceutical processes

Hui Xing

Shandong Keyuan Pharmaceutical Co., Ltd.

[Abstract] Chemical pharmaceutical production consumes a lot of organic solvents, and the direct discharge of waste solvents is likely to cause adverse effects such as environmental pollution and rising production costs. Solvent recovery is an important technology to achieve cleaner production in the industry. In this paper, the triple values of solvent recovery in pharmaceutical production, such as economy, environment, quality and safety, are sorted out, and the practical applications of distillation, membrane separation, adsorption and other processes in API synthesis, drug refining, intermediate purification and waste gas treatment are introduced. Combined with production practice, the pain points existing in the industry are analyzed, namely, poor process adaptability, high energy consumption of old equipment, weak automatic control and imperfect safety and quality standards. In view of the above problems, four optimization schemes are put forward: differentiated process matching, energy-saving equipment transformation, intelligent on-line monitoring and grading standardization management and control.

[Key words] chemical pharmaceuticals; solvent recovery; pharmaceutical process; process optimization

前言

近年来,我国医药行业快速发展,废气污染量也在逐年上升。经过持续不断的环境污染治理和技术改造,化学制药企业领域所产生的酸性废气已得到有效控制和处理,但有机废气处理仍是生态环境治理的难点和重点。溶剂回收技术可以将废溶剂分离提纯、循环利用,具有较好的经济效益和生态效益。因此,本文根据制药各个工段的溶剂回收实践,总结出主流的回收工艺的应用效果,分析生产过程中存在的主要问题,并提出相应的优化措施,探究行业技术发展的方向,为制药企业完善溶剂回收体系、推进绿色低碳生产提供理论和实践上的支持。

1 化学制药工艺中溶剂回收的主要意义

1.1 经济效益: 降低生产成本, 提升企业盈利空间

有机溶剂是化学制药生产的主要消耗品,高端药用有机溶剂价格昂贵,长期一次性使用会造成企业大量原料采购成本的增加。采用科学的溶剂回收技术,使生产废溶剂的回收率达到85%到95%,部分常规溶剂回收率可以达到98%以上,回收后溶剂经提纯净化,纯度、含水率、杂质含量均能达到工业生产复用标准,可以直接替代新溶剂用于合成、精制、萃取等工艺环节。相比全新的采购溶剂,回收溶剂的处理成本是新溶剂采购成本的15%到30%,可以大大降低企业的原料成本^[1]。溶剂回收能削减废弃溶剂的处置费用,缩减危废处理的花费,改善企业的经济效益与市场地位。

1.2 环境效益: 践行清洁生产, 降低污染排放

化学制药废溶剂属于高危工业废液,大部分有机溶剂具有挥发性、毒性、腐蚀性,直接排放会污染水体和大气,破坏生态环境,传统的废液焚烧、填埋处理方式会产生二次污染。溶剂回收技术把废溶剂资源化利用起来,从源头上削减了废液排放量,大幅度减轻了污染物处理的压力。闭环回收模式可减少挥发性有机物(VOCs)无组织排放,符合制药行业大气污染治理要求,有利于企业达标环保标准,规避环保超标处罚风险,落实绿色低碳生产理念。

1.3质量、安全效益:稳定药品质量,保证生产安全

规范化溶剂回收工艺会严格控制溶剂的纯度、水分、残留杂质等重要指标,稳定的溶剂质量可以防止由于溶剂杂质超标造成药物纯度不够、杂质超标、收率波动等问题,保证药品生产的稳定性,符合cGMP药品生产质量管理规范的要求。同时废溶剂集中回收、闭环处理模式可以减少有机溶剂的储存、转运次数,降低溶剂泄漏、挥发、燃爆的安全隐患,改善车间生产环境,提高制药生产的安全管理水平^[2]。

2 溶剂回收技术在化学制药工艺中的应用分析

2.1原料药合成工艺中的溶剂回收技术应用

化学原料药合成是有机溶剂消耗最多的工艺环节,合成过程中溶剂主要用作反应介质、溶解剂、稀释剂,反应结束后产生大量的含未反应原料、中间体、副产物的混合废溶剂,溶剂浓度高、组分复杂,是溶剂回收的重点场景。目前行业内主流应用工艺为预处理、减压精馏、精密过滤三者结合的工艺,可以满足大部分原料药合成废溶剂的处理要求。

以抗生素、解热镇痛类原料药的生产为例,合成过程中产生的乙醇、乙酸酯废溶剂,先经沉降、过滤去除机械杂质、悬浮固体颗粒,然后进入减压精馏塔,根据溶剂沸点差异准确控制温度分离,去除水分、高沸点杂质和反应副产物,精馏后溶剂经精密滤芯过滤、纯度检测,合格后直接回流到合成工序再利用。对二氯甲烷、四氢呋喃等热敏性溶剂采用低温减压精馏工艺,使塔釜温度小于溶剂的分解温度,防止溶剂变质、杂质碳化,保证回收溶剂质量。经过实践数据表明,该组合工艺可以把原料药合成溶剂回收率提高到92%以上,溶剂复用率稳定在90%左右,大大减少原料药生产中使用的原料成本和废水排放量。

2.2药物结晶及精制工艺中溶剂回收技术的应用

药物结晶、精制环节直接影响到药品的纯度和质量,该环节所用溶剂纯度要求很高,废溶剂杂质含量低、组分单一,回收提纯难度小、复用价值高,主要采用共沸精馏、膜分离深度脱水工艺。药物结晶时用有机溶剂溶解粗品药物,降温结晶后母液中残存有大量纯溶剂和少量药物细粉,传统的处理方式直接丢弃,造成极大的资源浪费^[3]。

对于布洛芬、对乙酰氨基酚等常用的药物的结晶生产,使用结晶母液回收工艺,先用精密过滤去除药物晶体细粉,然后用渗透汽化膜分离技术对乙醇、丙酮溶剂进行深度脱水,除去微量水分和极性杂质,回收溶剂纯度可达99.8%,完全满足药物结晶精制的高纯溶剂使用标准。新型PerX结晶工艺可以达到闭环系统

完整溶剂回收的目的,在50℃的温和条件下就可以完成结晶和溶剂回收,不需要辅助干燥工序,结晶收率大于95%,具有高效的生产、低能耗的特点。该工艺应用之后,结晶环节的溶剂消耗降低85%以上,并且稳定的高纯溶剂可以提高药物结晶纯度,减少药品杂质的产生,达到提质降耗的效果。

2.3制药中间体提纯工艺中溶剂回收技术的应用

药物中间体提纯大多采用萃取工艺,会产生大量的萃取废溶剂,这些废液大多是溶剂-水的混合物,容易产生共沸物,普通的精馏不能完全分离,行业内多采用萃取精馏和加盐精馏相结合的方式回收处理。以医药中间体二氯甲烷提纯为例,生产废液经氯化钙预处理去除非水分,然后用连续精馏工艺提纯,得到高纯度二氯甲烷溶剂,直接回用于生产流程,实现危废废液资源化转化。

对四氢呋喃、乙酸乙酯、甲醇三元混合制药废液,采用侧线热泵辅助萃取精馏工艺,用Aspen Plus模拟优化分离序列,可以有效地降低系统的总能耗,比传统的工艺综合能耗降低了27.3%,溶剂回收率达到94%以上。中间体提纯溶剂回收工艺的应用,很好地解决了混合共沸溶剂难以回收的行业难题,满足了精细制药生产对溶剂回收的要求,广泛应用于高端医药中间体、特色原料药的生产加工过程中。

2.4制药废气中的溶剂回收技术应用

制药生产干燥、挥发、反应放空等过程都会产生含有VOCs的废气,废气中的溶剂浓度低、风量波动大,直接排放会造成严重的环境污染。行业内普遍使用活性炭吸附、蒸汽脱附、精馏提纯的组合工艺对废气进行回收处理,废气中的有机溶剂被活性炭吸附富集,饱和后用高温蒸汽脱附,脱附后的溶剂蒸汽冷凝成液态混合液,再经过小型精馏装置提纯,除去水分和轻组分杂质,达到溶剂回收复用的目的。

该工艺适合于甲醇、丙酮、二氯甲烷等挥发性溶剂的废气回收,溶剂回收率大于88%,不仅可以降低VOCs排放浓度达到环保排放标准,而且可以实现废气资源的资源化利用,是中小型制药企业低成本、高效能的溶剂回收方案。闭环吸附回收系统可以大大减少溶剂无组织挥发,改善车间生产环境,提高安全生产等级^[4]。

3 目前化学制药溶剂回收工艺存在的问题

3.1回收工艺适配性不足,回收率与纯度参差不齐

目前大多数制药企业使用通用型溶剂回收工艺,没有根据自身的生产溶剂体系和杂质特性进行有针对性的工艺优化,造成工艺适应性差。对单一组分、低杂质的废溶剂回收效果较好,但是对多组分混合、含复杂有机杂质的废溶剂,通用精馏工艺分离精度不够,造成回收溶剂纯度低、杂质含量高,不能用于高端生产环节,只能降级使用或者废弃,资源利用率大打折扣。

3.2设备老化落后,能耗大、运行费用高

我国大量的中小型制药企业溶剂回收设备为传统的老旧精馏塔、简易吸附装置,设备自动化程度低、换热效率低、能

耗高。传统的精馏设备没有节能换热系统,热能利用率低,大量热能被浪费掉,造成溶剂回收单位能耗一直居高不下;吸附设备用普通的活性炭,吸附容量小、再生频率高、损耗大,长期运行成本高。

3.3 智能化控制水平不高,工艺稳定差

大多数制药企业的溶剂回收系统仍然采用人工操作、人工调控的方式,温度、压力、回流比、进料速度等重要参数都是靠人工的经验来调节的,精度不高、滞后严重,很容易造成工艺波动,从而影响到溶剂回收的质量和效率。同时缺少实时在线监测系统,不能对回收溶剂的纯度、水分、杂质含量进行实时监测,只能采用离线抽样的方式进行检测,检测滞后性强,不合格的溶剂容易流入生产环节,存在药品质量安全隐患。

3.4 安全、质量管控体系不健全

有机溶剂大多为易燃易爆、有毒有害物质,回收工艺包含加热、减压、精馏等高危操作,部分企业安全管控体系不完备,设备防爆、防静电设施不健全,操作规范性不高,存在溶剂燃爆、中毒、泄漏的安全隐患。质量控制缺少标准化的回收溶剂分级复用体系,不同纯度、不同品质的回收溶剂没有进行分级管理,混用现象严重,容易造成药品纯度不合格、杂质超标,不符合药品生产质量管理规范。

4 化学制药溶剂回收工艺的优化策略

4.1 精准匹配工艺,提高回收的适应性和效率

根据不同的制药废溶剂体系来制定差异化的、精准化的回收工艺体系,避免使用通用工艺。对单一组分、热敏性小的常规废溶剂,采用常压、减压精馏法,准确控制塔釜温度、回流比、操作压力,提高分离精度和回收率;对共沸体系、沸点相近的混合溶剂,采用萃取精馏、共沸精馏耦合工艺,选用高选择性萃取剂、共沸剂,冲破组分分离的瓶颈;对低浓度废气溶剂、水溶性溶剂,采用吸附精馏、萃取膜分离组合工艺,取长补短,改善回收效果;对高端高纯溶剂需求场景,采用渗透汽化膜分离技术,实现溶剂深度提纯,保证回收溶剂品质。同时利用Aspen Plus流程模拟软件对工艺参数进行优化,使用遗传算法来求解最优操作条件,从而最大程度地提高溶剂回收率和提纯纯度^[5]。

4.2 升级节能设备,降低生产运行能耗

推进溶剂回收设备的升级换代工作,淘汰掉那些老旧、高能耗的设备,引进高效率节能型、自动化程度高的新设备。对传统的精馏塔进行升级,采用高效的填料精馏塔,改善塔内的结构,提高气液接触效率和分离精度,减少精馏能耗;采用热泵精馏、余热回收系统,回收精馏过程中产生的废热、余热,实现热能的循环利用,使热能利用率提高到85%以上,大幅度降低单位回收能耗;更换新型分子筛、特种吸附树脂,提高吸附容量和再生稳定性,降低吸附材料的损耗成本;对膜分离工艺,选用耐污染、高分离精度的功能膜组件,延长设备的使用寿命,降低长期运维

成本。通过设备升级来达到溶剂回收高效、低耗、稳定运行的目的。

4.3 创建智能化管控系统,保证工艺生产品质的稳定

依靠工业自动化、物联网技术,创建起智能化溶剂回收控制体系,达成工艺参数自动调节、品质及时检测、设备智能保养的目的。安装高精度温度、压力、流量传感器对生产数据实施实时采集,采用PLC控制系统自动调节进料速度、加热温度、回流比等重要参数,代替人工操作,提升工艺的准确性、稳定性,配备在线色谱检测设备,随时检测回收溶剂的纯度、水分、杂质含量,实现不合格溶剂自动截留、回流重处理,保证复用溶剂质量达标,建立设备智能预警系统,实时监控设备运行状况,及时察觉故障隐患,实行精准维护,保证生产连续性。

4.4 健全标准化管控体系,筑牢安全质量防线

建立完善的溶剂回收安全生产和质量控制标准体系,完全符合cGMP、FDA制药生产规范。制定完善的设备操作规程、安全管理制度、质量检测标准,规范溶剂回收全过程的操作;配备防爆、防静电、防泄漏、废气处理的安全设施,定期对设备进行安全检测和隐患排查,杜绝安全事故的发生;建立回收溶剂分级复用制度,根据溶剂纯度、杂质指标将回收溶剂分为高端复用、中端复用、降级使用三个等级,精准匹配合成、精制、清洗等不同的生产环节,杜绝溶剂混用造成质量问题。

5 结论

综上所述,溶剂回收技术对于化学制药行业的可持续发展起着不可替代的作用,精馏、膜分离、吸附等组合工艺可以满足原料药、精制、中间体、废气全部场景的溶剂处理需求,大大降低了原料成本和污染物排放。“双碳”政策以及药品质量标准不断升级的时候,集成耦合、低能耗、数字化回收工艺就会成为主要的发展方向。药企要根据自身的生产工况不断改善回收流程,从而达到经济效益、环境效益和药品质量安全的共同提高。

【参考文献】

- [1]徐允允.有机溶剂纳滤在精细化工行业领域中的应用[J].聚酯工业,2024,37(3):68-70.
- [2]过常乐.高效内转盘薄膜蒸发干燥机的研发及应用[J].上海化工,2021,46(3):40-44.
- [3]赵明明.制药工艺尾气中丙酮的膜法回收[J].化工管理,2021,(10):47-48.
- [4]商永圭.医药行业废气处理工程案例[J].上海化工,2020,45(4):21-24.
- [5]姚钰.化学制药行业有机废气治理及技术应用研究[J].资源节约与环保,2020,(7):103-104.

作者简介:

邢辉(1987--),男,汉族,山东济南人,工程师、注册安全工程师、本科,研究方向:医药原料药。