

# 《制药工业水污染物排放标准 生物工程类》

## 编 制 说 明

(征求意见稿)

《制药工业水污染物排放标准 生物工程类》编制组

二 00 七年九月

# 目 录

1、	制定本标准的必要性和工作过程	5
1.1	标准编制的背景	5
1.2	标准编制的工作过程	6
1.2.1	任务的来源	6
1.2.2	标准编制过程	7
1.3	制药工业（生物工程类）的工业概况	8
1.3.1	生物工程类制药的相关概念	8
1.3.2	生物工程类药物概况	9
1.3.3	企业分布情况	10
1.4	产业政策	12
1.5	标准制定的必要性	12
1.6	标准制定所依据的法律、法规和政策	14
1.7	制定本标准的原则	16
1.8	标准制定的总体思路	16
2	国内外相关标准的概述	16
2.1	国外相关标准概述	16
2.2	国内相关标准概述	31
3、	标准主要技术内容的说明	35
3.1	生物工程类制药的工艺发展	35
3.2	水污染控制水平发展	43
3.2.1	来源	43
3.2.2	控制技术	44
3.3	大气污染控制技术水平发展	47
3.3.1	大气污染物产生源	47
3.3.2	大气污染物的控制技术调研	48
3.4	生物安全性控制	49
3.4.1	生物安全问题的来源	49
3.4.2	环境安全问题类型	49
3.4.3	生物安全的防治技术	50
3.4.4	发展趋势	50
3.5	标准适用范围和控制污染源	50
3.5.1	标准适用范围	50
3.5.2	控制污染源	51
3.5.3	区域划分	51
3.5.4	时段划分	52
3.6	控制污染物及标准形式	52
3.6.1	控制污染物筛选的原则	52
3.6.2	污水排放控制污染物	52
3.6.3	标准值形式	522
3.7	水污染物排放限值的确定	53

3.8	技术管理规定的说明	67
3.9	污染物监测要求的说明	69
3.10	标准实施与监督的说明	71
4、	与国家有关法规和环保标准的关系	71
4.1	与环境保护法律、法规、规章和政策的关系	71
4.2	与现行国家环境保护标准的关系	72
4.3	与现行污染物排放标准的对比	72
4.4	与国外标准的比较	74
5、	污染排放现状调研及技术可行性分析	78
5.1	企业排污调研	78
5.2	废水处理技术现状和技术可行性分析	80
5.2.1	废水处理技术现状	80
5.2.2	废水处理技术存在问题和本标准技术可行性	83
6、	实施成本和效益分析	85
6.1	水污染物排放标准的成本效益分析	85
6.2	综合分析	87
6.3	环境效益分析	88
6.3.1	对总量削减的贡献	88
6.3.2	综合环境效益分析	89

# 《制药工业水污染物排放标准 生物工程类》

## 编制说明

### 1. 制定本标准的必要性和工作过程

#### 1.1. 标准编制的背景

生物技术产业在医药生物技术、农业生物技术、工业生物技术三个产业中浪潮推动下正快速地由最具发展潜力的高技术产业向高技术支柱产业发展，其中医药生物技术是生物技术产业的主导和主流。医药生物技术产业主要包括生物技术药物、生物技术疫苗、基因治疗、组织工程、临床诊断、药物发现等分支。基因重组、克隆等现代新生物技术的应用，既促进了传统抗生素的生产，又开发新药提供了崭新的途径。以重组人干扰素、重组人白细胞介素为代表的基因药物、抗体、基因工程疫苗等生物新药的开发，为疾病防治开拓了广阔的前景。《医药行业十五发展规划》、《医药科学技术政策》明确将抗生素改造、生物工程药物、生物化学药物列为国家十五重点发展的领域。《医药行业十一五规划》中明确指出：“积极发展环保与循环经济……如何防污治污，做到低消耗、低排放、高效率，将成为医药行业十一五发展重点”。作为现代新生物技术的集中体现，生物工程类制药工业也已经成为某些城市（如上海市）的支柱产业之一，上海、深圳、长春、浙江台州、北京大兴、湖南浏阳、湖北武汉葛店、吉林通化长白山、浙江杭州、河北石家庄、四川成都等都已经建成或者酝酿建设生物产业基地。近年来，世界医药产业以高于全球经济增长约 5 个百分点的速度快速增长，而以基因技术为核心的生物技术迅猛发展，根据有关部门预测，未来我国生物技术药物年均增长率不低于 25%，到 2006 年总产值可达 83-92 亿元人民币，利润可达 38-46 亿元人民币。目前，国内市场上国产生物药品主要是基因乙肝疫苗、干扰素、白细胞介素-2、G-CSF(增白细胞)、重组链激酶、重组表皮生长因子等 15 种基因工程药物。T-PA(组织溶纤原激活剂)、白介素-3、重组人胰岛素、尿激酶等十几种多肽药品还进行临床 I、II 期试验，单克隆抗体研制已由实验进入临床，B 型血友病基因治疗已初步获得临床疗效，遗传病的基因诊断技术达到国际先进水平，重组凝乳酶等 40 多种基因工程新药正在进行开发研究。自 1989 年干扰素上市后，我国已经有 27 种生物技术药物实现了国产化。

目前我国生物工程类制药工业已涵盖了基础创新、临床研究、应用开发、工艺优化等各个研发环节。根据不完全统计，经过政府的大力支持和扶植，以及广大科技企业家的积极努力，我国生物技术产业已具规模，据统计，2003 年底从事生物医药研发活动的 300 家公司中，近一半是最近 5 年内成立

的中小公司，已具有生产能力的公司约 150 家，其中生产基因工程药物的企业有 113 家，其余的企业生产疫苗、诊断试剂、血液制品和生化药物等。其中已申报基因工程药物并在有关部门登记立项的只有 60 家左右，而取得生产基因工程药物试产或生产批文的企业仅为 50 家左右。这些企业主要分布在一些经济发达的省、市和经济开发区，如北京、上海、广东、浙江、江苏、吉林、山东、辽宁等。2005 年底，我国生物制药企业约 400 家，其中具备基因工程药物生产能力的企业有 114 家，疫苗生产企业 28 家。我国已经成为世界疫苗产品的最大生产国，可以生产预防 26 种病毒的 41 种疫苗，年产量超过了 10 亿个剂量单位，其中预防乙肝、脊髓灰质炎、麻疹、百日咳、白喉、破伤风等儿科常见病的疫苗生产量达到 5 亿人份。

总体上看，生物工程类制药企业的总体特征是：投资虽大但绝对产量都很小，研发型企业或者研发—生产一体化的企业较多；部分企业与传统的制药（化学合成、发酵等）混合生产。

但生物工程医药作为新兴的产业，在带来经济飞速增长的前提下，也给环境保护带来了极大的挑战。一方面生物工程制药企业本身具有研发、生产一体化的特点，一些生物医药配套服务体系（如安全评价体系、药品检测体系等）建设建设部完全，导致药品、生物菌种管理混乱，若形成新的环境污染、生物失控，可能给人民生命财产造成重大损失；另一方面生物工程制药带来的生物安全问题令人担忧。而目前我国对生物工程类制药行业大气、水污染物等排放管理实施的主要为综合性排放标准。综合性排放标准由于包容的行业太多、细化内容不够，导致可操作性不强，不能全面系统地体现行业控制要求，不能与实际污染控制技术水平相一致，难以体现产业导向要求，对于大量行业特征污染物的排放控制缺少规定，影响了对污染物排放的有效监督管理。随着松花江事故、太湖蓝藻事件、巢湖富营养化等环境污染事件的发生，重点流域和湖泊等封闭、半封闭水域的环境污染防治越来越受到政府和公众的重视，为适应特定区域污染防治工作的需要，有必要对环境敏感地区的污染物排放限值作出特别规定。因此，为了适应环境管理的需要，我国的污染物排放标准体系正在由以综合性排放标准为主向以行业性排放标准为主转变。本标准作为制药工业污染物排放标准的一类，主要目的是通过制定该行业的污染物排放标准，对生物工程制药给予全过程地污染控制，预防其污染的发生，控制其污染的程度，为环境保护主管部门提供有力的管理手段，同时也为了提高生物工程类制药企业的环境管理水平，鼓励、引导企业提高清洁生产和污染控制技术，进一步改善环境质量和投资环境。

## 1.2. 标准编制的工作过程

### 1.2.1 任务的来源

2002 年 12 月 6 日在北京由国家环境保护总局科技标准司主持召开的《制药工业污染防治技术政策与水污染物排放标准》会议确定了制定《制药工业污染物排放标准》的计划和任务。2003 年 10 月

16 日在北京进行了《制药工业污染物排放标准与污染防治技术政策开题论证会》，并确定了牵头单位中国环境科学研究院标准研究所和河北环境科学研究院，华东理工大学为主要参加单位之一。

2004 年 10 月 26 日于北京召开了《制药工业污染物排放标准》阶段报告中，经过中国环境科学研究院标准研究所和河北环境科学研究院对制药标准的体系进行了研究，最终确定了将制药工业污染排放标准分为 7 个子类——发酵类、半合成类、化学合成类、提取类、生物工程类、中药类、混装制剂类。

国家环境保护总局发文《关于下达〈制药工业污染物排放标准〉编制任务的通知》（环办函[2005]16 号）正式下达了编制任务，生物工程类制药排放标准由华东理工大学主持编写，上海市生物医药行业协会、中国环境科学院环境标准研究所、上海市环境保护局等为参编单位。

### 1.2.2 标准编制过程

#### **2004 年 10 月至 2005 年 4 月课题研究开题论证**

制定排放标准的重点工作是污染源调查和分析，主要进行了以下工作：

——资料研究：尽可能收集了有关生物工程类制药污染控制的学术文献，环评报告书，世界卫生组织、美国等组织和国家的相关标准和规范，以及国内外有关资料和数据。

——问卷调查：由于上海张江药谷为生物制药产业集中区，而作为新兴产业，其产品的生产工艺技术水平在国内地区差异性很小，所以调研范围以上海地区为主进行重点企业调研，同时辐射国内典型的，向典型生物制药企业发放了调查表，同时通过收集其他多种途径收集企业的排污情况，最终共收到 20 家企业关于工艺、污染物排放特点及治理技术和初步的参考标准等数据和资料。

——专家咨询：向生物工程制药业内与环境工程领域的近十名专家和环境监测站、环境科学研究院等有关人士进行了咨询。

根据工艺调查、企业初步调查和专家咨询的结果完成了开题报告，并于 2005 年 4 月 26 日通过了国家环境保护总局组织专家进行的评审。

#### **2005 年 4 月至 2006 年 2 月课题研究**

——现场调研：2005 年 4 月至 2006 年 2 月，对重点企业的生产污染排放和治理情况现场考察，进一步掌握、验证当前的工艺及发展情况。

——企业补充调查和重点例证：在以上基础对企业进行了补充调查，主要目的在于全国范围内进行调研，调查了 18 家单位的实际排污情况。与上海市生物医药行业协会、中国医药生物技术协会等有关同志进行了座谈，讨论了标准的编制工作。由于上海市在生物工程类制药方面以张江药谷为中心，所以选择了基因工程药物、疫苗两大类的重点企业进行了重点企业分析。

## **2006 年 2 月和 3 月**

2006 年 2 月和 3 月在北京标准编制组进行了两次内部标准的协调讨论。主要讨论标准的适用范围和各标准文本中因子的协调。

## **2006 年 4 月 7 日-8 日**

2006 年 4 月 7 日—9 日在浙江海正药业集团所在地进行了企业座谈，就标准的初稿进行了讨论和征求意见。

## **2006 年 5 月 14 日**

2006 年 5 月 14 日在北京，标准组针对企业座谈提出的意见进行了讨论和回答，并就标准的结构和标准的内容进行了确定。

## **2006 年 7 月 29 日**

2006 年 7 月 29 日在河北石家庄，标准编制组内部进行了标准文本（征求意见稿）和标准编制说明（征求意见稿）等的交流，就标准的适用范围、现有污染源和新建污染源划分、标准文本格式以及企业调研资料等进行了进一步的协商和讨论。

## **2007 年 9 月 7 日至 20 日**

2007 年 9 月 7 日国家环境保护总局科技标准司在北京召开了标准制修订的会议，讨论环境标准内容的规范化，特别是加强对环境敏感区污染源的控制，进一步修订完善排放标准征求意见稿。

在上述工作的基础上，标准编制组通过综合考虑生产工艺、污染防治、排放因子、处理技术、排放水平以及处理成本等方面的因素，并参考国外相关环境标准和企业意见，确定出标准排放限值，起草了《制药工业污染物排放标准 生物工程类（征求意见稿）》和《制药工业污染物排放标准 生物工程类 编制说明（征求意见稿）》。

### **1.3. 制药工业（生物工程类）的工业概况**

#### **1.3.1 生物工程类制药的相关概念**

目前生物工程类制药的概念在业内也互有交叉，有关联的概念有生物药物、生化药物、生物制品、生物技术药品、微生物生化药品等。生物制药领域中对其的定义和互有交叉。

生物药物是利用生物体、生物组织或其成分，综合应用生物学、生物化学、微生物学、免疫学、物理化学和药学的原理与方法进行加工、制造而成的一大类预防、诊断、治疗制品。广义的生物药物包括从动物、植物、微生物等生物体中制取各类天然生物活性物质及其人工合成或半合成的天然物质类似物。但由于抗生素发展迅速，已经成为制药工业的独立门类，所以生物药物主要包括生化药品与生物制品及其相关的生物医学产品。

生化药物是运用生物化学的理论、方法和研究成果，从生物体分离、纯化得到的一些重要生理活性物质，如氨基酸、多肽、蛋白质、酶与辅酶、维生素、激素、糖类、脂类、核酸、核苷酸及其衍生物等。

生物制品指用微生物及微生物代谢产物或动物血清制成的用于预防、诊断和治疗的制品。《新生物制品审批办法》中将生物制品定义为应用普通的或以基因工程、细胞工程、蛋白质工程、发酵工程等生物技术获得的微生物、细胞及其各种动物和人源的组织和液体等生物材料制备，用于人类疾病预防、治疗和诊断药品。

基因工程药物（或称生物技术药物）是指利用重组 DNA 技术生产的多肽、蛋白质、酶、激素、疫苗、单克隆抗体和细胞生长因子等。

转基因动物技术就是选取外源性包括报告基因和目的基因，直接或通过克隆载体导入动物的生殖细胞或早期胚胎内，然后再将此转基因生殖细菌或胚胎植入假孕雌性动物生殖器官进行表达，以产生具有新遗传特征或性状的转基因动物，并能将新的遗传信息稳定地整合和遗传给后代，获得转基因系或转基因群的基因技术。

转基因植物技术是指利用现代生物技术将优良的目的基因导入植物细胞或组织，并在其中进行表达，从而使植物获得新的性状。

克隆是指通过无性繁殖过程所产生的与亲代完全相同的子代群体。

但由于以上各个定义各有涵盖，标准中需要加以界定。

1.3.2 生物工程类药物概况

根据不完全统计，我国已经批准上市的基因工程药物和疫苗如表 1 所示。

表 1 我国已经批准上市的基因工程药物和疫苗

序号	名称	生产单位（剂型、批准年份）
1	干扰素 α 1b (IFN-α 1b) (滴眼液)	长春生物制品研究所 (1996)
2	干扰素 α 1b (IFN-α 1b)	深圳科兴 (注射剂、1997; 冻干制剂 2002)、北京三元 (注射剂、冻干制剂 2002)、 <b>上海生物制品研究所 (冻干制剂 1995)</b> 、丽珠生物 (冻干制剂 1998)
3	干扰素 α 2a (IFN-α 2a)	注射剂: 沈阳三生 (2001)、 <b>上海罗氏</b> (2000)、海南新大洲一洋 (2002)
		栓剂: 武汉天奥 (1998、2003)、长春长生 (1999)
		冻干制剂: 长春生物制品研究所 (1996)、海南贝尔特 (1996)、沈阳三生 (1997)
		喷雾剂: 天津华立达 (2003)
4	干扰素 α 2b (IFN-α 2b)	<b>上海华新 (注射剂 1999、冻干制剂 2001)</b> 、天津华立达 (注射剂 2000、冻干制剂 1996)、合肥兆峰科大 (凝胶剂 2000)、安徽安科 (乳膏剂 2002)、长春长生 (栓剂 1999)、 <b>上海万兴 (注射剂、2002; 粉针剂 2001)</b>
		冻干制剂: 北京远策 (1999)、中国预防医学院病毒所 (1999)、山东鼎力 (1999)、长春生研所 (1999)、哈尔滨金亚哈尔 (1996)、丽珠苏州新宝 (2000)、安徽华科 (2001)、深圳海王英特龙 (2001)、安徽安科 (1997)
5	干扰素 γ (IFN-γ)	冻干制剂: <b>上海生物制品研究所 (1999)、上海克隆 (1998)</b>
6	白细胞介素 (IL-2)	注射剂: 南京军区后勤军事医学所 (1996)、威海安捷医药生物技术 (2002)
		冻干制剂: <b>上海克隆/成都地友</b> (1997)、北京瑞德合通 (1998)、江苏金丝利 (1997)、深

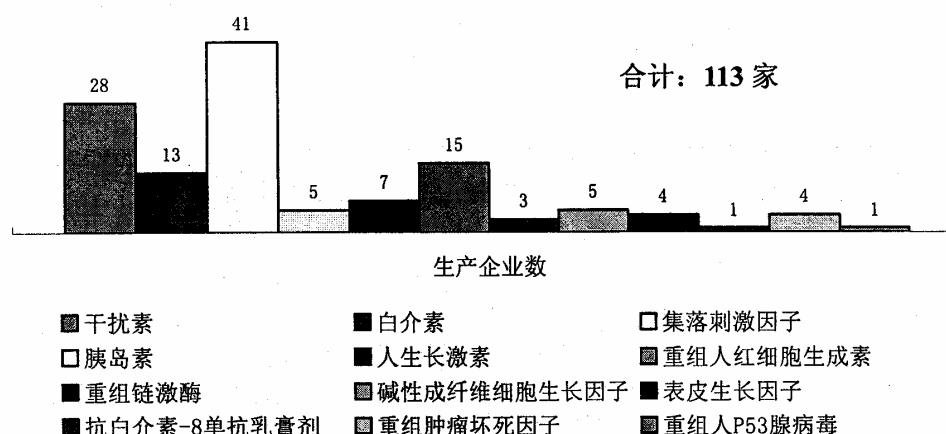


		圳科兴 (1997)、山东金泰 (1997)、沈阳三生 (1995)、山东泉城 (1998)、沈阳康利 (1995)、四环生物/上海华新 (1994)、长春生物制品研究所 (1994)、北京双鹭药业 (1999)、沈阳恩世 (2000)
7	粒细胞集落刺激因子 (G-CSF)	注射剂: 深圳新鹏 (2002)、长春金赛 (1998)、北京双鹭药业 (1998)、军科院放射医学所/上海三维 (1998)、北海方舟 (1998)、杭州九源 (1996)、山东泉城生研所 (1999)、华北制药 (1999)、苏州中凯 (1999)、济南金鲁 (1999)、北京九九艳阳 (1999)、哈尔滨亚哈尔 (2000)、广州南方 (1998)、山东科兴 (2001)、成都蓉生 (2001)、四环生物 (2001)、齐鲁制药 (1999)、厦门特宝 (1999)、山东格兰百克 (2000)
8	粒巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF)	冻干制剂: 长春金赛 (2002)、海南华康 (1998)、厦门特宝 (1998)、辽宁卫星 (2002)、广东顺德南方制药 (1997)、华北制药 (1997)、海口制药厂 (1997)、医科院医学生物研究所 (1999)、四军大 (1999)、北京鑫金炎 (1999)、上海海济 (1999)、淮南福寿 (2000)、哈尔滨亚哈尔 (1999)、长春生物制品研究所 (2000)、南方制药 (1998)、上海东昕 (2001)、中科院上海生化所 (2001)
9	人胰岛素 (Insulin)	深圳科兴 (注射剂、原料药 1999)、通化东宝 (注射剂 1998)、徐州生化制药 (注射剂 1997)、诺和诺德 (注射剂 1996)
10	人生长激素 (HGH)	冻干制剂: 长春金赛 (1998)、上海生化所 (1998)、上海阿尔法 (1998)、中科院上海细胞所 (1998)、深圳科兴 (1999)、上海联合赛尔 (1999)
11	促红细胞生成素 (EPO)	注射剂: 大鹰药业 (2001)、上海华新 (1999)、上海实业科华 (1999)、深圳雷克 (2000)、广州白云山制药 (2001)、沈阳三生 (2001)、南京华欣药业 (2001)、四环生物 (2001)、山东阿华生物 (1998)、深圳斯贝克 (2001)、华北制药 (2001)、山东科兴 (1997)、上海克隆 (1998)、山东东阿胶 (1997)、成都地奥 (1998)
12	链激酶 (rSK)	上海实业医大 (粉针 1997)、山东金泰 (冻干制剂 2001)
13	牛 rbFGF (外用)	冻干制剂: 珠海东大生物 (1999)、长春长生基因 (1999)
14	重组人碱性成纤维细胞生长因子 (rh-bFGF, 外用)	北京双鹭药业 (冻干制剂 2000, 2002)
15	重组人表皮生长因子 (rh-bEGF, 外用)	冻干制剂: 上海长江 (1998)、中国科学院上海生化所/军科院生物工程研究所 (2000) 深圳华生元 (液体, 1998)、桂林神龙 (凝胶剂 2002、滴眼剂 2002)、桂林华诺威 (滴眼液 2002、凝胶剂 2002)
16	重组人表皮生长因子衍生物	深圳华生元 (液体, 2001)
17	乙肝疫苗 (病毒)	上海生物制品研究所 (1998)、长春生物制品研究所 (1996)
18	乙肝疫苗 (CHO)	北京华尔盾 (注射剂 2001)、华北制药 (注射剂 2002)、长春生物 (吸附制剂 2002)
19	口服重组霍乱菌苗	军事医学科学院生物工程研究所 (2000)
20	乙肝疫苗 (酵母)	天坛生物 (2001)、深圳康泰 (2002)
21	痢疾双价活菌苗	兰州所
22	口服重组 B 亚单位 1 菌体霍乱菌苗	军事医学科学院生物工程研究所 (肠溶胶囊 2002)
23	IL-11	北京双鹭药业 (注射剂 2002、冻干制剂 2003)、齐鲁制药 (注射剂 2003)
24	注射用重组改构人肿瘤坏死因子	上海赛达 (冻干制剂 2003) 上海复旦生物 (冻干制剂、04)
25	重组人 p53 腺病毒	深圳赛百诺 (注射剂、04)

### 1.3.3 企业分布情况

#### (1) 按产品分类

产品分布如图 1 所示。

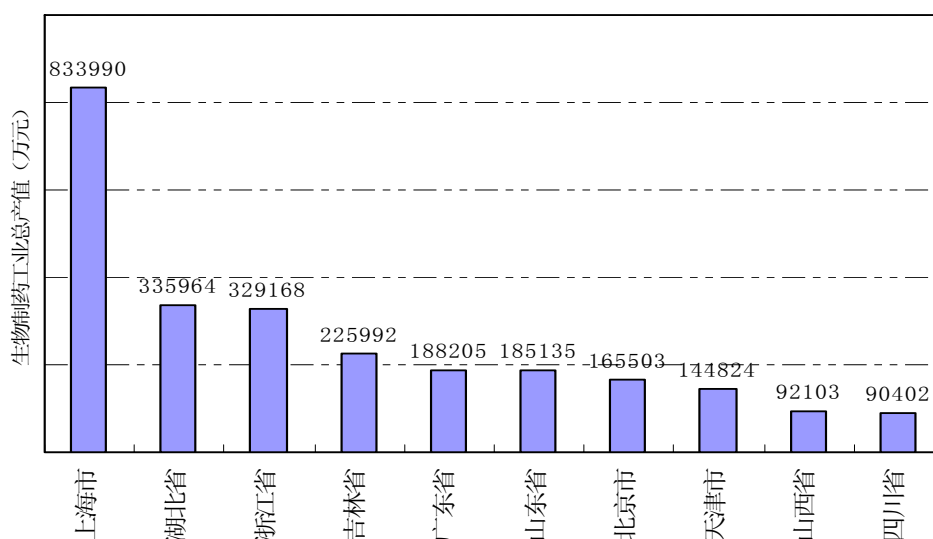


（数据来源：《2003 年中国医药统计年报》）

图 1 生物工程类制药企业的产品分布

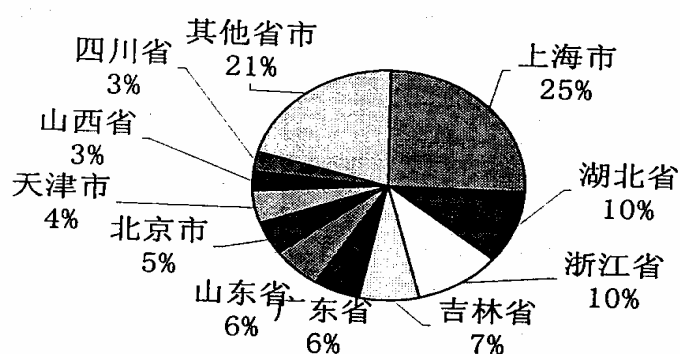
## （2）产业的区域分布

如同其他产业分布不均衡一样，生物医药产业的分布也是很失衡的。生物制药企业的分布如图 2 和图 3 所示。从图 2 和图 3 可见，上海市是生物制药工业总产值最主要的贡献者，因此本标准在制定期间，以上海市主要的企业为主，展开了具体的调研。



（数据来源：《2003 年中国医药统计年报》）

图 2 2003 年生物制药工业总产值前十名地区分布



(数据来源:《2003 年中国医药统计年报》)

图 3 2003 年生物制药工业总产值地区分布比例

#### 1.4. 产业政策

##### 1.4.1 《产业结构调整指导目录(2005 年本)》

根据国家发展和改革委员会 2005 年公布的《产业结构调整指导目录(2005 年本)》对医药类的政策如下:

鼓励类:具有自主知识产权的新药开发和生产、重大传染病防治疫苗和药物开发与生产;新型诊断试剂及生物芯片技术开发与生产;医药生物工程新技术开发与应用;微生物开发利用等。

限制类和淘汰类均没有生物工程制药类产品。

因此生物工程类制药产业属于国家鼓励发展的产业。

##### 1.4.2 《国家中长期科学和技术发展纲要(2006-2020 年)》

根据《国家中长期科学和技术发展纲要(2006-2020 年)》(国发(2005)44 号)中将生物技术列为前沿技术,其中包括基因操作和蛋白质工程技术、新一代工业生物技术、基于干细胞的人体组织工程技术等。这些技术都表明,我国生物工程类制药将处于一个良好的发展趋势。

##### 1.4.3 《医药行业十一五发展指导意见》

根据国家发改委对十一五期间医药行业发展指导意见,十一五医药行业发展的主要任务之一是“发展现代医药生物技术”,包括“应用高新生物技术推动我国医药产业的优化升级,加快发展新一代生物技术药物,提高产业化水平”。具体包括“运用基因重组技术、原生质融合技术进行医药发酵的工业菌种改良和工艺流程优化”、“发展单克隆抗体、细胞因子等重组药物和预防疾病的基因工程疫苗,以及疾病诊断防疫用的 PCR、生物芯片等新产品”、“重点突破高密度发酵、大规模哺乳动物细胞培养和蛋白质纯化等关键技术,发展基因工程和细胞工程专用分离设备、高效分离介质、生物反应器等,发展我国生物医药产业”。

#### 1.5. 标准制定的必要性

##### 1.5.1 我国工业污染物排放标准体系发展的需要

我国目前执行的立足于功能区特征,以综合标准为主的污染物排放标准体系,在过去的岁月中发挥了极大的作用,但标准值过少,主要注重标准值的规定,不注重实施技术的规定,不分行业也无法体现出各行业的不同工艺特征,所以为了适应环境管理的需要,目前我国的污染物排放标准体系正在

由以综合性排放标准为主向以行业性排放标准为主转变。本标准作为制药工业污染物排放标准的一类，主要目的是通过制订该行业的污染物排放标准，对生物工程制药给予全过程地污染控制，预防其污染的发生，控制其污染的程度，为环境保护主管部门提供有力的管理手段，同时也为了提高生物工程类制药企业的环境管理水平，鼓励、引导企业提高清洁生产和污染控制技术，进一步改善环境质量和投资环境。

#### 1.5.2 生物工程类制药企业规范发展的要求

生物工程医药作为新兴的产业，在带来经济飞速增长的前提下，也给环境保护带来了极大的挑战。一方面生物工程制药企业本身具有研发、生产一体化的特点，一些生物医药配套服务体系（如安全评价体系、药品检测体系等）建设建设不完全，导致药品、生物菌种管理混乱，若形成新的环境污染、生物失控，可能给人民生命财产造成重大损失；另一方面生物工程制药带来的生物安全问题令人担忧，生物工程制药过程中使用的溶剂、助剂等许多有毒化学物质，如果处理不当会通过水、气、固体废物等方式排放到环境中，对人体健康和环境造成即时的或潜在累积性的影响；同时生物工程制药过程中使用的活菌体、病毒以及转基因等带来的环境安全性问题至今尚不为人所详知。而目前我国对生物工程类制药行业大气、水污染物等排放管理实施执行的综合性排放标准，则由于包容的行业太多、细化内容不够，不能全面系统地体现行业控制要求。生物工程制药企业的相关管理上更侧重于生产质量管理规范以及安全管理，缺乏环境污染相关标准，所以制订行业污染物排放标准是生物工程类制药行业发展的必然要求。

#### 1.5.3 减少污染物排放总量，全面实现我国“十一五”环境保护目标的需要

“十五”期间，我国在推进经济发展的同时，采取一系列的措施加强环境保护工作，取得了积极的进展。虽然在资源消耗和污染物产生量大幅度增加的情况下，环境污染和生态破坏加剧的趋势并未呈线性递增，但长期积累的历史环境问题和新兴产业等带来的环境新问题等交错出现，“十五”期间，我国经济发展的各项指标大多超额完成，但二氧化硫和化学需氧量等环境保护指标尚未完成。国家提出了“十一五”期间环境保护的主要目标是：“在保持国民经济平稳较快增长的同时，使重点地区和城市的环境质量得到改善，生态环境恶化趋势基本遏制。单位国内生产总值能源消耗比“十五”期末降低 20%左右，主要污染物排放总量减少 10%；森林覆盖率由 18.2%提高到 20%”。确保主要污染物总量削减的关键是加强重点污染源的污染控制和监管力度，本标准的制定也正是基于“污染物总量削减”的需要，通过标准制定，有利于促进企业的技术革新，加强资源的重复利利用率，是全面实现国家十一五环境保护目标的重要措施之一。

#### 1.5.4 与国际标准体系接轨、规避绿色壁垒的必然要求

随着我国加入 WTO 以来，我国众多行业需要与国际接轨，环境标准体系也必然如此。在国外，分行业按照不同工艺、污染物控制技术为标准体系越来越为大多数发达国家所接受。作为新兴产业，生

物工程类制药技术发展速度很快，同时由于其生物安全等方面的敏感性，各国对其控制的力度也不同。因此制订生物工程制药污染物排放标准是为了有效地控制国外化学品生产商规避其国内法律而将我国作为免费试验场的严重环境风险，科学地避免国内生产和进口新化学物质时因不了解而导致的不预防所造成的环境风险和突发事件，合法地跨越因“黑户”身份而遭到拒绝或不公平待遇导致的对外贸易受阻的绿色壁垒，将有利于进一步推动生物工程制药工业在国际上的市场竞争能力。

#### 1.5.5 保护环境敏感区环境质量，加强环境污染事故预防和应急能力的需要

松花江事故、太湖的蓝藻事件、云南滇池、淮河流域治理等多方面的环境污染事故层出不穷，如何防患于未然，或者提高环境污染事故应急的能力是当前政府所面临的一个深刻的课题。作为源头控制的依据，污染物排放标准起到了关键的指导作用。但目前的环境敏感地区，如封闭或半封闭水域、水环境容量差的地区，有的污染物由于过于宽松而引发污染物的累积，产生持久性的环境污染。制定针对环境敏感区的行业污染物排放标准也是当前国家环境安全的重要方面之一。

### 1.6. 标准制定所依据的法律、法规和政策

#### 1.6.1 《中华人民共和国环境保护法》

该法第十条规定：“国务院环境保护行政主管部门根据环境质量标准和国家经济、技术条件、制定国家污染物排放标准”。

#### 1.6.2 《中华人民共和国水污染防治法》

该法第七条规定：“国务院环境保护部门根据国家水环境质量标准和国家经济、技术条件、制定国家污染物排放标准”；第八条规定：“国务院环境保护部门和省、自治区、直辖市人民政府，应当根据水污染防治的要求和国家经济、技术条件、适当修订环境质量标准和污染物排放标准”；第十六条规定：“省级以上人民政府对实现水污染物达标排放仍不能达到国家规定的水环境质量标准的水体，可以实施重点污染物排放的总量控制制度，并对有排污量削减任务的企业实施该重点污染物排放量的核定制度”；第二十条规定：“禁止向生活饮用水地表水源一级保护区内的水体排放污水”。

#### 1.6.3 《国家环境保护标准制修订工作管理办法》

2006年8月国家环境保护总局41号公告发布了《国家环境保护标准制修订工作管理办法》。该办法第四条规定“本办法规定了标准制修订工作的程序、内容、时限和其他要求。标准制修订工作应按本办法的规定进行。”该办法第二章规定了“标准制修订工作的基本原则、程序和各方职责”；第二十七条规定了“在污染物排放（控制）标准制修订工作中，要按照以环境保护优化经济增长的要求，妥善处理经济发展与环境保护之间的关系。应对相关行业的情况进行调查和了解，掌握国家的环保和产业发展相关政策，确定标准的适用范围和控制项目，根据行业主要生产工艺、污染治理技术和排放

污染物的特点，提出标准草案，并对标准中排放限值进行成本效益分析（包括实施排放限值对产品成本的影响等），预测行业的达标率。污染物排放（控制）标准中应规定采用的污染物监测方法。”。该办法是标准编制过程的主要依据。

#### 1.6.4 《加强国家污染物排放标准制修订工作的指导意见》

2007年3月1日国家环境保护总局以2007年17号公告发布了《加强国家污染物排放标准修订工作的指导意见》。该指导意见三〔（二）〕指出“（二）排放标准只适用于法律允许的污染物排放行为，对法律禁止的排放行为，排放标准中不规定排放控制要求，并应明确表述新设立污染源的选址和特殊保护区域内现有污染源的管理，按照《中华人民共和国大气污染防治法》第十六条、《中华人民共和国水污染防治法》第二十条和第二十七条、《中华人民共和国海洋环境保护法》第三十条、《中华人民共和国固体废物污染环境防治法》第二十二条、《中华人民共和国放射性污染防治法》第四十二条和第四十三条和《饮用水水源保护区污染防治管理规定》等法律、法规、规章的相关规定执行。”二〔（三）〕中指出“（三）排放标准应对企事业单位等污染源执行排放控制要求作出明确规定，任何情况下污染物排放均应符合排放限值的要求，以保证其污染防治设施正常运行；排放标准对重点污染源（包括设施、装置等），应提出安装自动监控设备的要求。”

#### 1.7 制定本标准的原则

本标准制定的主要原则是：

- （1）以科学发展观为指导，以实现经济、社会的可持续发展为目标，以国家环境保护相关法律、法规、规章、政策和规划为根据，通过制定和实施标准，促进环境效益、经济效益和社会效益的统一；
- （2）有利于保护生活环境、生态环境和人体健康；
- （3）有利于形成完整、协调的环境保护标准体系；
- （4）有利于相关法律、法规和规范性文件的实施；
- （5）与经济、技术发展水平和相关方的承受能力相适应，具有科学性和可实施性，促进环境质量改善；
- （6）根据本国实际情况，可参照采用国外相关标准、技术法规；
- （7）促进清洁生产，体现污染的过程控制；
- （8）制定过程和技术内容公开、公平、公正。

#### 1.8 标准制定的总体思路

- （1）明确“标准”的适用范围。

(2) 按生物工程类制药企业的建立时间,分二个时段执行不同的标准,标准实施之日前设立的企业(现有企业)按现有企业排放标准执行,但自××××年起执行新建企业排放标准,即给予现有企业3年的过渡时间。自实施之日起建设的企业(新建企业)则执行本标准的规定。

(3) 标准制定不与功能区挂钩,环境空气1类区禁止排放,而其余功能区执行统一的排放标准;

(4) 污水排放设立排放标准,特殊保护水域以及取水口区域不得设立新排污口。

(5) 根据环境敏感程度,划分为环境敏感地区和一般地区,环境敏感地区内现有企业和新建企业执行更为严格的标准。标准中环境敏感地区指国土开发密度已经较高、环境承载能力开始减弱,或环境容量较小、生态环境脆弱,容易发生严重环境污染问题而需要采取特别保护措施的地区。对现有和新建企业执行环境敏感地区污染物排放浓度限值的地域范围、时间,由省级人民政府规定。

## 2 国内外相关标准的概述

### 2.1 国外相关标准概述

#### 2.1.1 美国 水污染物排放标准

美国《制药行业水污染物排放限值》(pharmaceutical Manufacturing category effluent limitations---- 40CFR 439)于1998年7月30日颁布,并经过多次修订补充。该排放标准适用于排入可通航水域点源标准和排入公共处理系统的预处理标准,将制药行业按照工艺分为发酵产品类、生物及天然材料提取类、化学合成类、混装制剂类、研发类,而且针对不同控制技术制订了不同标准值,共规定了43种控制因子。对于每一污染指标规定一次最大排放限值和连续30天不得超过的日平均值。

##### (1) 工艺分类

A、发酵(Fermentation)。大多数抗生素和类固醇由此工艺生产,可分为3个步骤:种子的准备及接种,发酵,产品提纯。此工艺使用最多的溶剂有:丙酮、甲醇、异丙醇、乙醇、戊醇和甲基异丙酮。此工艺的废水用生化法处理很适合,废水特点为:高BOD<sub>5</sub>、COD和TSS浓度,较大的水量,及4.0-8.0的pH值变化范围。

##### B、提取(Extraction)

原料大多采用树木的根、叶、动物腺体及寄生菌类。废水中含的优先控制因子有:甲基氯化物、甲苯、氯仿、二氯乙烷和酚(有毒);非常规污染物有:乙醇、甲醇、乙酸戊酯、异丙醇和丙酮。此类工艺产生的废水特征为:低BOD<sub>5</sub>、COD、TSS,液流量较小,和6.0-8.0的pH值范围。

##### C、化学合成(Chemical Synthesis)

废水中含有的优先控制因子有:苯、氯苯、氯仿、氯甲醇、邻-二氯苯、二氯乙烯、二氯甲烷、酚、甲苯和氰化物;其他污染物有:甲醇、丙酮、异丙醇、乙酸乙酯、乙醇。废水特征为:高BOD<sub>5</sub>、

COD<sub>cr</sub>，较大的液流量，pH 值变化范围很大（1-11）。

#### D、混装制剂（Mixing, Compounding or Formulating）

此工艺过程的主要生产目的是将制药初产品转化为最终可进行市场发售和使用的成品。此过程废水的主要来源有设备清洗液、溢液等，废水产生量很小，可用生化处理系统进行降解，废水特征为：低 BOD<sub>5</sub>、COD 和 TSS 浓度，6.0-8.0 的 pH 值变化范围。

#### E、研发过程

主要是研究开发过程的污染。类似我国的孵化基地实验楼中的研发阶段。

### （2）控制技术分类

#### ①现有最佳实用控制技术（BPT）

BPT标准以高级生物处理技术为基础，主要集中于常规和非常规污染物的控，也能控制优先污染物，例如氰化物。在制药工业点源排放标准中，它的控制指标有COD、总氰化物、BOD<sub>5</sub>、TSS和pH值。

#### ②现有最佳经济可行控制技术（BAT）

BAT标准以最经济可行的控制技术为基础，对于A和C类，BAT标准的技术基础是汽提和高级生物处理技术以及硝化技术（针对氨）；对于B和D类，BAT标准的技术基础是高级生物处理技术。

BAT标准是控制有毒污染物和非常规污染物的主要手段。对于A和C类设施，EPA选择的BAT标准控制选项包括有机物、氨、COD、氰化物；对于B和D类设施，EPA选择的控制选项为COD。由于EPA选择了BPT处理技术（高级生物处理）作为B和D类的技术基础，因此，BAT标准与BPT标准中的COD限值相同。

#### ③最佳常规污染物控制技术（BCT）

BCT 标准是以最佳常规污染物控制技术为基础，以一组工厂的现有最佳平均水平为依据的，因此，BCT 标准和 BPT 标准的排放限值一样严格。

BCT标准规定了BOD<sub>5</sub>和TSS的排放限值，同时标准中的pH限值等同于BPT标准中的pH限值。

#### ④依据现有最佳示范技术（BADT）制订的新源控制实行标准（NSPS）

NSPS的指定依据是最佳示范技术（BADT）。新建立的生产厂家都有条件安装最好和最有效的生产工艺和废水处理技术。企业可以在新的制药设施中设计和安装最佳的和最有效的工艺设备和废水处理系统。NSPS针对常规、优先、非常规污染物建立了排放限值。

对于A和C类，NSPS标准的技术基础是管道末端高级生物处理技术与硝化技术相结合的综合技术。就COD限值而言，其水平等同于BPT标准；就优先、非常规有机污染物和氨而言，其水平等同于BAT标准。

对于B和D类，NSPS标准的技术基础是管道末端高级生物处理技术。就COD限值而言，其水平等



同于BPT标准。

### （5）PSES标准和PSNS标准

预处理标准是用来防止污染物“穿透”和“干扰”污水处理厂（POTWs），从而限制了与POTWs不兼容的污染物的排放。《清洁水法》要求对“穿透”POTWs，且总量超过直接排放限值或POTWs污泥处理方案的污染物，需要进行预处理。

预处理标准基于一定的技术基础，类似于BAT标准，主要去除优先和非常规污染物。对于A和C类，PSES标准和PSNS标准的技术基础是去除有机物和氨的厂内汽提技术；对于B和D类，这两个标准的技术基础也是去除有机物的厂内汽提技术。

根据《清洁水法》的规定，上述六个标准都是通过许可证来执行的，它们不要求企业应用某种指定技术，制药厂或制药设施可以选择合适的处理技术来满足其许可限值。

### （3）筛选污染物控制因子

共调查到 146 种污染物，这些污染因子不完全都具有被控制的意义，因此环保局对其进行了筛选，筛选规则如下：

①废水排放量<3000 磅/年，并且不会引起有毒污染的；②在 BPT 或 PSES 技术控制下的处理装置不能有效除去的；③只有很少点源排放的；④负荷的降解量很小的。

因此，最终被列为控制的污染因子只剩下 43 种，如表 2 所示。不同工艺的控制指标情况如表 3 所示。

表 2 水污染物控制因子

污染物类别	子类	种数	举例
常规污染物	ABCD	3	BOD <sub>5</sub> 、TSS、pH
优先控制物	A/C	8	苯、氯苯、氯仿、氰化物、邻-二氯苯、二氯乙烷、苯酚、甲苯
	B/D	1	二氯甲烷
非常规污染物	A/C	24	丙酮、乙腈、氨、乙酸戊酯、戊醇、COD、己烷、乙醇等
	B/D	5	丙酮、戊酸、COD、乙酸、异丙醇

\*: A: 发酵产品类 B:提取产品类 C:化学合成类 D: 混合、组装、配制类

表 3 不同工艺控制指标数目比较

工艺分类	现有源	新源	预处理
发酵	34	36	25
提取	4	4	5
化学合成	34	36	25
混装制剂	4	4	5

研发	2	2	2
----	---	---	---

(4) 具体标准值

具体标准值见表 4、表 5、表 6、表 7、表 8、表 9。

表 4 BPT 标准废水排放限值（A、B、C 和 D 类） 单位：mg/L，pH 除外

分 类	污染物或 污染指标	末端监测点的 BPT 废水限值	
		任何一日最大值	月均值不得超过
A、C 类	COD	1675	856
B、D 类	COD	228	86
A、C 类	总氰化物	33.5	9.4
A、B、C 和 D 类	pH	6.0~9.0	6.0~9.0

注：A、B、C 和 D 类的 BCT 标准与 BPT 标准的废水排放限值相同。

表 5 BAT 标准废水排放限值（A、C 类） 单位：mg/L，pH 除外

序号	污染物或污染指标	末端监测点的 BAT 废水限值	
		任何一日最大值	月均值不得超过
1	氨（以氮计）	84.1	29.4
2	丙酮	0.5	0.2
3	4-甲基-2-戊酮（MIBK）	0.5	0.2
4	异丁醛	1.2	0.5
5	乙酸正戊酯	1.3	0.5
6	乙酸正丁酯	1.3	0.5
7	乙酸乙酯	1.3	0.5
8	乙酸异丙酯	1.3	0.5
9	甲酸甲酯	1.3	0.5
10	戊醇	10.0	4.1
11	乙醇	10.0	4.1
12	异丙醇	3.9	1.6
13	甲醇	10.0	4.1
14	甲基溶纤剂	100.0	40.6
15	二甲亚砜	91.5	37.5
16	三乙胺	250.0	102.0
17	苯酚	0.05	0.02
18	苯	0.05	0.02
19	甲苯	0.06	0.02

序号	污染物或污染指标	末端监测点的 BAT 废水限值	
		任何一日最大值	月均值不得超过
20	二甲苯	0.03	0.01
21	正己烷	0.03	0.02
22	正庚烷	0.05	0.02
23	二氯甲烷	0.9	0.3
24	氯仿	0.02	0.013
25	1,2-二氯乙烷	0.4	0.1
26	氯苯	0.15	0.06
27	邻二氯苯	0.15	0.06
28	四氢呋喃	8.4	2.6
29	异丙醚	8.4	2.6
30	二乙胺	250.0	102.0
31	乙腈	25.0	10.2
32	COD	1675	856
33	总氰化物	33.5	9.4
34	pH	6.0~9.0	6.0~9.0

表 6 BAT 标准废水排放限值（B、D 类） 单位：mg/L，pH 除外

污染物或污染指标	末端监测点的 BAT 废水限值	
	任何一日最大值	月均值不得超过
COD	228	86

表 7 NSPS 标准废水排放限值（A、C 类） 单位：mg/L，pH 除外

序号	污染物或污染指标	末端监测点的 NSPS 废水限值	
		任何一日最大值	月均值不得超过
1	BOD <sub>5</sub>	267	111
2	TSS	472	166
3	COD	1675	856
4	氨氮	84.1	29.4
5	丙酮	0.5	0.2
6	4-甲基-2-戊酮（MIBK）	0.5	0.2
7	异丁醛	1.2	0.5
8	乙酸正戊酯	1.3	0.5

序号	污染物或污染指标	末端监测点的 NSPS 废水限值	
		任何一日最大值	月均值不得超过
9	乙酸正丁酯	1.3	0.5
10	乙酸乙酯	1.3	0.5
11	乙酸异丙酯	1.3	0.5
12	甲酸甲酯	1.3	0.5
13	戊醇	10.0	4.1
14	乙醇	10.0	4.1
15	异丙醇	3.9	1.6
16	甲醇	10.0	4.1
17	甲基溶纤剂	100.0	40.6
18	二甲亚砜	91.5	37.5
19	三乙胺	250.0	102.0
20	苯酚	0.05	0.02
21	苯	0.05	0.02
22	甲苯	0.06	0.02
23	二甲苯	0.03	0.01
24	正己烷	0.03	0.02
25	正庚烷	0.05	0.02
26	二氯甲烷	0.9	0.3
27	氯仿	0.02	0.013
28	1,2-二氯乙烷	0.4	0.1
29	氯苯	0.15	0.06
30	邻二氯苯	0.15	0.06
31	四氢呋喃	8.4	2.6
32	异丙醚	8.4	2.6
33	二乙胺	250.0	102.0
34	乙腈	25.0	10.2
35	总氰化物	33.5	9.4

序号	污染物或污染指标	末端监测点的 NSPS 废水限值	
		任何一日最大值	月均值不得超过
36	pH	6.0~9.0	6.0~9.0

表 25 NSPS 标准废水排放限值（B、D 类） 单位：mg/L，pH 除外

污染物或污染指标	末端监测点的 NSPS 废水限值	
	任何一日最大值	月均值不得超过
生化需氧量（BOD <sub>5</sub> ）	35	18
总悬浮性固体（TSS）	58	31
化学需氧量（COD）	228	86
pH	6.0~9.0	6.0~9.0

表 8 PSES 标准废水排放限值（A、C 类） 单位：mg/L，pH 除外

序号	污染物或污染指标	末端监测点的 PSES 废水限值	
		任何一日最大值	月均值不得超过
1	氨（以氮计） <sup>1</sup>	84.1	29.4
2	丙酮	20.7	8.2
3	4-甲基-2-戊酮（MIBK）	20.7	8.2
4	异丁醛	20.7	8.2
5	乙酸正戊酯	20.7	8.2
6	乙酸正丁酯	20.7	8.2
7	乙酸乙酯	20.7	8.2
8	乙酸异丙酯	20.7	8.2
9	甲酸甲酯	20.7	8.2
10	甲基溶纤剂	275.0	59.7
11	异丙醚	20.7	8.2
12	四氢呋喃	9.2	3.4
13	苯	3.0	0.7
14	甲苯	0.3	0.2
15	二甲苯	3.0	0.7
16	正己烷	3.0	0.7
17	正庚烷	3.0	0.7
18	二氯甲烷	3.0	0.7
19	氯仿	0.1	0.03
20	1,2-二氯乙烷	20.7	8.2

序号	污染物或污染指标	末端监测点的 PSES 废水限值	
		任何一日最大值	月均值不得超过
21	氯苯	3.0	0.7
22	邻二氯苯	20.7	8.2
23	二乙胺	255.0	100.0
24	三乙胺	255.0	100.0
25	总氰化物	33.5	9.4

注：1）表中 1 表示不适用于排放到具有硝化能力的公共污水处理厂（POTW）的污染源。

2）A、C 类的 PSNS 标准与 PSES 标准的废水排放限值相同。

表 9 PSES 标准废水排放限值（B、D 类） 单位：mg/L，pH 除外

污染物或污染指标	末端监测点的 PSES 废水限值	
	任何一日最大值	月均值不得超过
丙酮	20.7	8.2
乙酸正戊酯	20.7	8.2
乙酸乙酯	20.7	8.2
乙酸异丙酯	20.7	8.2
二氯甲烷	3.0	0.7

注：B、D 类的 PSNS 标准与 PSES 标准的废水排放限值相同。

## （5）监测要求

美国标准是通过许可证来执行的，许可证将受控污染物的标准限值转化为质量限值，但保持氰化物的浓度限值。许可证的质量限值是以标准中受控污染物的管道末端浓度限值和企业长期平均排水量为基础的。许可证中要求制药企业非工艺废水量不超过总排放口废水量的25%，若非工艺废水量超过25%，则需要重新确定质量限值。

标准中受控污染物（除氰化物）的监测点在管道末端。EPA通过调查发现A和C类的含氰废水量一般不超过总工艺废水量的2.1%，在管道末端检测氰化物浓度是不切合实际的。因此，EPA规定氰化物的监测点应该在厂内含氰废水与非含氰废水混合前的某一点，除非制药企业能够合理地证明在该厂管道末端可以检测出氰化物浓度。

对污染物的监测频率由颁布许可证的环保部门来确定。一般对COD、BOD<sub>5</sub>和TSS采取日监测，对氨氮及有机污染物采取周监测。监测浓度必须转化为质量负荷。转化方法为取样测得的受控污染物浓度乘以相应的变化系数（日变化系数或30天变化系数），再乘以取样期间废水排放总量。如果转化后的质量负荷超过许可证中的质量限值，就视为超标。

## （6）测试方法

EPA 为制药工业污染物建立了测试方法，即《制药工业废水污染物的分析方法》（EPA-821-B-98-016，1998）。该方法中包括三种方法：方法1666同位素稀释质谱/色谱法分析挥发性有机污染物、方法1667 衍生化高性能液体色谱法分析甲醛、糠醛和异丁醛和方法1671 火焰电离检测法分析挥发性有机污染物。

同时，EPA允许使用饮用水测试方法和ASTM（American Society for Testing and Materials）中的部分方法（如，D3371、D3695和D4763），来检测受控污染物。EPA之所以允许使用多种方法是为了在监测中保持更大的灵活性，企业可以以废水性能为基础确定合适的测量方法，同时与饮用水和废水管理项目中应用的方法保持一致。

## 2.1.2 美国大气污染物排放标准

美国《制药行业大气污染物排放标准》（National Emission Standards for Hazardous Air Pollutants for Pharmaceuticals Production，63 FR 50279）于1998年实施，经多次补充修订。该标准中主要规定了有机 HAPs（二氯甲烷、甲醇、甲苯、二甲基甲酰胺、己烷和其他 HAPs）和无机 HAPs（氯化氢），对工艺排气、储罐呼吸气、污水处理场废气排放中 HAPs 的最高允许排放量及超过排放量后的最低允许削减率，并提供了 TOC、卤素的浓度作为选择。

具体标准限值见表10~12。

在实际执行时，企业可以根据自己的实际情况，选择合适的控制方式，如削减率、排放量、污染物浓度。但对于单个比较大的污染源则要求比较严格。在有害空气污染物（HAPs）的削减率和排放负荷方面，强调对于不可测的情况可根据物料衡算进行计算。

表 10 美国大气污染物排放标准

排放源	现/新建企业	适用范围		具体要求
		适用等级	临界值	
工艺排气	新源	工艺	>400 磅/年（182kg/年）（没有控制措施）	削减率≥98%或者排放口满足 TVOC≤20ppm、氯化氢和卤素≤20ppm
	现有源	工艺	≥2000 磅/年（900kg/年）（有控制措施）	全厂：削减率≥93%或排放量<2000 磅/年（900kg/年）或者排放口满足 TOC≤20ppm、氯化氢和卤素≤20ppm（如果没有控制措施，仍需要削减率≥93%）； 单个污染源*：满足削减率≥98%或者 TOC≤20ppm、氯化氢和卤素≤20ppm
储罐呼吸	新建企业和现有企业	10000 加仑（38m <sup>3</sup> ）≤储罐体积<20000 加仑（75m <sup>3</sup> ）	≥1.9 磅/平方英寸（0.134kg/cm <sup>2</sup> ）（储存液体的蒸汽压）	削减率≥90%或者出口浓度 TVOC≤20ppm、氯化氢和卤素≤20ppm

排放源 器	现/新建 企业	适用范围		具体要求
		适用等级	临界值	
		储罐体积≥20000 加仑 (75m <sup>3</sup> )	≥1.9 磅 / 平方英寸 ( 0.134 kg/cm <sup>2</sup> ) (储存液体的蒸汽压)	削减率≥95%或者出口浓度 TVOC≤20ppm、氯化氢和 卤素≤20ppm**
废 水 处 理 设 施	新建企 业和现 有企业	制药企业单元所有测定 点总 HAP 排放负荷大于 1 吨/年	表 2.14 中 HAPs 在监控口的浓 度≥1300 ppm (w)	表 11 中 HAPs 削减率≥99%
			表 2.14 中 HAPs 在监控口的浓 度≥5200 ppm (w)	表 11 中 HAPs 削减率≥99%; 表 12 中 HAPs 削减率≥90%使用生物处理削减 HAPs 总量≥95%
		所有设施的排放负荷大 于 1 吨/年	表 2.14 中 HAPs 在监控口的浓 度≥10000ppm (w)	表 12 中 HAPs 削减率≥99%; 表 12 中 HAPs 削减率≥90%, 使用生物处理削减 HAPs 总量≥95%
	新污染 源	制药企业单元所有测定 点总 HAP 排放负荷大 于 1 吨/年	表 2.15 中 HAPs 在监控口的浓 度≥11000 ppm (w)	表 12 中削减率≥99%及现有企业的要求
泄 漏	新建企 业和现 有企业	所有的 HAPs		启动泄漏检修计划 (LDAR)

注：\*：1997 年 4 月 2 日前设立的污染源仅仅执行 93%的削减率，不执行该条款。

\*\*：1997 年 4 月 2 日前设立的储罐仅仅执行 90%的削减率，不执行本条款。

表 11 部分可溶的有害空气污染物 (HAPs)

1,1,1-三氯乙烷	丙烯腈	二氯乙醚	苯乙烯
1,1,2,2-四氯乙烷	氯丙烯	二硝基苯酚	四氯乙烯
1,1,2-三氯乙烷	苯	3-氯-1,2-环氧丙烷	四氯化碳
1,1-二氯乙烯	苯基氯	丙烯酸乙酯	甲苯
1,2-二溴甲烷	联苯	乙苯	三氯苯
1,2-二氯乙烷	三溴甲烷	环氧乙烷	三氯乙烯
1,2-二氯丙烷	溴甲烷	六氯苯	三乙胺
1,2-二氯丙烯	丁二烯	六氯丁二烯	三甲基戊烷
2,4,5-三氯苯酚	二硫化碳	六氯乙烷	乙酸乙烯酯
2-丁酮	氯苯	甲基丙烯酸甲酯	氯乙烯
1,4-二氯苯	氯乙烷	甲基-t-丁基醚	邻二甲苯
2-硝基丙烷	三氯甲烷	二氯甲烷	对二甲苯
4-甲基-2-戊酮	氯甲烷	N,N-二甲基苯胺	间二甲苯
乙醛	氯丁二烯	丙醛	正己烷
丙烯醛	异丙基苯	1,2-环氧丙烷	

表 12 可溶性有害空气污染物 (HAPs)

1,1-二甲基肼	硫酸二乙酯	乙酸乙二醇丁醚酯	硝基苯
1,4-二噁烷	硫酸二甲酯	乙酸乙二醇甲醚酯	甲苯胺
乙腈	二硝基甲苯	异佛尔酮	
苯乙酮	乙二醇二甲醚	甲醇	

### 2.1.2 德国空气质量控制技术规范

德国对废气的控制主要按照 TA-Luft (空气质量控制技术规范, 2002 年) 进行控制, TA-Luft 中将空气有机污染物根据致癌性、恶臭、毒性高低分为三个级别, 还规定了无机颗粒物、气态无机物、致癌污染物的排放标准。非致癌污染物按照级别 1 (>0.1kg/h): <20mg/m<sup>3</sup>; 级别 2 (>2kg/h): <100mg/m<sup>3</sup>; 级



别 3(>3kg/h): <150 mg/m<sup>3</sup>. 而致癌污染物分三类, 按照 I 类<0.1mg/m<sup>3</sup>(≥0.5Kg/h)、II 类<1mg/m<sup>3</sup>(≥5Kg/h)、III 类<5mg/m<sup>3</sup>(≥25Kg/h)、I 类+II 类<1mg/m<sup>3</sup>、I 类+ III 类或 II 类+ III 类, <5mg/m<sup>3</sup>。

### 2.1.3 德国化工生产水污染物排放标准

德国在《化工生产水污染物排放标准》(2001 年 9 月)中制订了一些常规要求、排放废水的 COD、总氮(氨氮、亚硝酸盐氮和硝酸盐氮的总和)、总磷和毒性指标的控制要求, 特别是对急性毒性、浮游动物毒性、藻类毒性、发光菌测试、遗传毒性(umu 测试)等的规定值得借鉴。

#### 2.1.3.1 适用范围

- ① 适用于通过化学、生化和物理方法进行产品生产的废水排放, 以及相应的预处理、中间处理和后期处理产生的废水。
- ② 用于废水排放小于 10m<sup>3</sup>/天的情况
- ③ 对于制剂加工(例如通过混合、溶解和灌注制造进行产品和制剂的生产)产生的废水, 在排放之前未和其它废水混合, 不适用于本标准, 原始废水发生点只需遵从本标准中对(常规要求)的规定。

#### 2.1.3.2 常规要求

通过各污染源具体情况的考察, 在以下措施容许的条件下(限于篇幅, 略), 应尽量降低污染物的负荷:

#### 2.1.3.3 以下标准适用于排入水体处的废水水质:

##### (1) COD

针对废水产生点处废水 COD 的不同浓度, 有以下规定,

- a) 废水 COD 浓度大于 50000mg/L 时, 排放限值为 2500 mg/L。
- b) 废水 COD 浓度大于 750 mg/L, COD 削减率应为 90%。
- c) 废水 COD 浓度等于或小于 750mg/L, 排放限值为 75mg/L。
- d) 废水 COD 浓度小于 75mg/L, 排放限值为实际值。

对于某一废水, 如果其合格随机样本(qualified random sample)或两小时混合样本(hour composite sample)的 COD 浓度为 75mg/L, 可以认为已经达到以上要求, 并符合本标准(常规要求)的规定。

##### (2) 总氮(氨氮、亚硝酸盐氮和硝酸盐氮的总和)

对于合格随机样本或两小时混合样本, 标准限值为 50 mg/L。

如果氮负荷的削减率为 75%, 其允许排放限值可提高到 75mg/L。在附加说明中, 如果限值水平定义为“总固定氮”, 可默认为排放已达到上述给定值的要求。

##### ③总磷

对于合格随机样本或两小时混合样本，标准限值为 2mg/L。

在附加说明中，如果限值水平定义为“总磷”，可默认为排放已达到上述标准要求。

④毒性

急性毒性	$T_F=2$
浮游动物毒性	$T_D=8$
藻类毒性	$T_A=16$
发光菌测试	$T_L=32$
遗传毒性 (umu 测试)	$T_M=1.5$

以上要求针对合格随机样本或两小时混合样本。

2.1.3.4 废水混合前要求

与其他废水混合前合格随机样本或两小时混合样本 (mg/L)：

①可吸附有机卤素 (AOX)， 针对不同工艺制定（限于篇幅，略），针对 AOX 相关活性制药生产废水，标准值为 8mg/L.

②其它物质：

污染物	合格随机样本或两小时混合样本 (mg/L)
	II
汞	0.001
镉	0.005
铜	0.1
镍	0.05
铅	0.05
总铬	0.05
锌	0.2
锡	0.2

2.1.4 世界银行

世界银行 1998 年 7 月生效的《污染预防与消除手册》中规定了制药企业废气、废水和固体废物的排放指南。指南中的规定不具有强制性，但具有一定的指导意义。其中活性组分指指一切有趋向对诊断、治疗、处理或者疾病预防过程中产生病理性影响或影响人体或其他动物的功能和结构的成分。但不包括食物、食物添加剂（除了维生素外）、色素、化妆品、x-射线膜、测试指示剂、医用设施（如移植、人工接骨、绷带和缝合材料等）。从其定义上看，活性组分类似于生物安全控制的因子，具体如表 3.12。其中，生物试验应确保出水的毒性在可接受的范围内（对鱼类的毒性=2；对大型蚤的毒性=8；对藻类的毒性=16；对细菌的毒性=8）。

(1) 废气

制药企业废气排放应满足表 13 中的最大限值。其中 A 类化合物是指那些能对人体健康和环境产生严重危害的物质，包括《蒙特利尔议定书》中规定的物质，以及欧盟指南《某些工艺和工业装置的有机溶剂排放限制》（The Limitation of Organic Solvents from Certain Processes and Industrial Installations, 1999/13/EC）中对 B 组化合物的评价所识别出的其他物质和其他国际标准中规定的物质。如乙醛、丙烯酸、苄基氯、四氯化碳、氯氟烃（正在被淘汰）、丙烯酸乙酯、哈龙（正在被淘汰）、马来酐、1,1,1-三氯乙烷、三氯甲烷、三氯乙烯和三氯甲苯。B 类化合物：指那些对环境的影响比 A 类化合物小的有机化合物，如甲苯、丙酮和丙烯。指南要求制药企业厂界处的气味应该是可接受的。

表 13 制药工业大气排放限值 单位：mg/Nm<sup>3</sup>

参数	最大值
活性成分（每种） <sup>a</sup>	0.15
PM（颗粒物）	20
A 类化合物总量 <sup>b</sup>	20
B 类化合物总量 <sup>c</sup>	80
苯、氯乙烯、二氯乙烷（每种）	5

注：a 低于此限值以下的排放可能不是微不足道的，因此可能仍然需要控制并确定合理的排放限值。

b 当 A 类化合物总量超过 100g/hr 时适用。

c 当 B 类化合物总量（以甲苯计）超过 5t/a 或 2kg/hr 时适用。

## （2）废水

制药企业出水排放应满足表 14 中的最大限值。其中，生物试验应确保出水的毒性在可接受的范围内（对鱼类的毒性=2；对大型蚤的毒性=8；对藻类的毒性=16；对细菌的毒性=8）。

表 14 制药工业出水限值 单位：mg/L, pH 除外

项目	最大值
pH	6-9
生化需氧量（BOD） <sup>a</sup>	30
化学需氧量（COD）	150
可吸附有机卤化物（AOX）	1
总悬浮性固体（TSS）	10
矿物油和油脂	10
苯酚	0.5
砷	0.1
镉	0.1
六价铬	0.1
汞	0.01
活性成分（每种）	0.05

注：<sup>a</sup> BOD 测试的前提条件是，出水中不含有对测试中使用的微生物产生毒害的物质

### （3）监测

制药企业的生产往往是间歇式的，一批药品生产完成后，可通过改变原料和生产线上的工作任务来生产另一种药品。不同药品的生产会排放不同的活性成分，因此指南规定每生产一批药，监测一次活性成分，废水中其他污染物指标采取日监测。对大气污染物的监测采取连续监测的方法。

#### 2.1.5 欧盟

欧盟在环境标准和污染控制方面的政策法规都是以指令形式给出的。其中《污染综合防治指令》（IPPC 指令）针对六大行业（能源工业、金属制造加工业、采矿加工业、化学工业、废物管理和其他）建立了排放限值，目前还没有针对制药工业的污染控制指令，但是欧盟在《On the limitation of emissions of volatile organic compounds (VOCs)》1999/13/EC 中，对制药工业有机溶剂的排放作出了规定，如表 15 所示。该指令中，有机化合物（VOCs）是指在温度为 293.15 K 的条件下，蒸汽压大于或等于 0.01KPa，或在特殊条件下具有相应挥发性的任何有机化合物。

表 15 制药工业 VOCs 排放限值

溶剂消耗量 (吨/年)	废气排放值 (mgC/Nm <sup>3</sup> )	瞬时排放值* 占溶剂的百分比		总排放限值	
		新建企业	现有企业	新建企业	现有企业
制药工艺 (>50)	20 <sup>a</sup>	5	15	溶剂总量的 5%	溶剂总量的 15%

注：a 如果工艺中存在溶剂的回收和再利用技术，以废气形式排放的有机溶剂应该为 150 mgC/Nm<sup>3</sup>。

\* 瞬时排放不包括以密封的产品或制剂形式出售的溶剂。

企业的瞬时排放量可以通过工艺的物料衡算得到，企业的 VOCs 总排放量为废气排放和瞬时排放量的和。

指令要求企业每年提交一次责任书或相关数据，以证明其达标情况。排放限值的监测形式有两种，即连续监测和阶段性监测。对于管道末端总有机碳（TOC）排放量超过 10kg/h 的废气削减设备，应实行连续监测。阶段性监测要求每一次测量时至少读数三次。此外，指令要求各成员国在该指令试行三年后进行 VOCs 控制和管理的交流。

#### 2.1.6 日本污水排放标准

日本污水排放标准包括两个方面，即保护人体健康项目(27 项，包括镉和氰化物)和保护生活环境项目(15 项)。分别如表 16 和表 17 所示。

表 16 保护人体健康项目(27 项)

有毒物	排放允许限值(mg/L)
镉及其化合物	0.1
氰化合物	1

有机磷化合物 (仅指对硫磷, 甲基对硫磷, 甲基内吸磷合 EPN)	1
铅及其化合物	0.1
六价铬化合物	0.5
砷及其化合物	0.1
总汞	0.005
烷基汞化合物	不得检出
PCB	0.003
三氯乙烯	0.3
四氯乙烯	0.1
二氯乙胺	0.2
四氯化碳	0.02
1,2-二氯乙烷	0.04
1,1-二氯乙烯	0.2
cis-1,2-二氯乙烯	0.2
1,1,1-三氯乙烷	3
1,1,2-三氯乙烷	0.06
1,3-二氯丙烷	0.02
二硫四甲秋兰姆(thiram)	0.06
西玛三嗪(simazine)	0.03
Thiobencarb	0.2
苯	0.1
硒及其化合物	0.1
硼及其化合物	10(海域为 230)
氟及其化合物	8(海域为 15)
氨, 铵化合物, 硝酸盐和亚硝酸盐	100

注：“不得检出”系指采用环境厅规定的方法进行测定，污染物的浓度水平在可检出精度水平之下。

表 17 保护生活环境项目(15 项)

生活环境项目	排放限值
氢离子浓度(pH)	5.8-8.60(海域为 5.0-9.0)
生化需氧量(BOD)	160mg/L(日平均为 120mg/L)
化学需氧量(COD)	160mg/L(日平均为 120mg/L)
悬浮物(SS)	200mg/L(日平均为 150mg/L)
己烷提取物(石油)	5 mg/L
己烷提取物(动植物油脂)	30 mg/L
苯酚	5 mg/L
铜	3 mg/L
锌	5 mg/L
溶解性铁	10 mg/L
溶解性锰	10 mg/L
铬	2 mg/L
大肠菌群数	日平均 3000/cm <sup>3</sup>
氮	120mg/L(日平均为 60mg/L)
磷	16 mg/L(日平均为 8mg/L)

注:

1. 本标准适用于平均日废水排放量大于 50m<sup>3</sup>/d 的工业企业。
2. 生化需氧量仅用于排放到湖泊和海洋以外公共水域的废水，化学需氧量仅用于排放到湖泊和海洋的废水。
3. 含氮物质的排放标准适用于环境厅指定的湖泊和水库，一旦水体内氮含量过多，导致水体内有关藻类过量繁殖，使得这些水域发生富营养化。
4. 磷的排放标准适用于环境厅指定的湖泊和水库，一旦水体内磷含量过多，导致水体内有关藻类过量繁殖，使得这些水域发生富营养化。

## 2.2 国内相关标准概述

### 2.2.1 污水综合排放标准

目前国家除了一些地方标准外，大部分地区执行《污水综合排放标准》(GB8978—96)。国家颁布的《污水综合排放标准》(GB8978—1996)，中按照国家综合排放标准与国家行业排放标准不交叉执行的原则，除了目前有行业排放标准的工业执行各自的排放标准外（这 12 个生产行业不包括制药行业），

其他水污染物排放均执行这个标准。

《污水综合排放标准》(GB8978—1996)对常见污染物因子的综合标准,除了浓度控制外,还做出了针对不同水质区域适用的(分一、二、三类水域)最高允许排放浓度的限制,其中《污水综合排放标准》(GB8978—1996)中对生物制药行业只具体规定了 COD<sub>Cr</sub> 的特殊排放限值,医药原料药还规定了氨氮的排放限值。但上海市污水综合排放标准没有专门针对制药行业或是生物制药行业做出任何污染物因子的限制和规定,只是制订了适用一切行业的综合排放标准。

目前我国制药行业执行的标准如表 18 所示。在国家污水综合排放标准中还规定了部分行业最高允许排水量,但主要针对 1997 年 12 月 31 日后建设的单位。在制药行业中重点在于抗生素废水量的限制如表 19 所示。

**表 18 国家污水综合排放标准中生物制药行业的污水执行标准**

类 别	COD	BOD <sub>5</sub>	SS	氨氮	磷酸盐	色度	pH
	97 年 12 月 31 日后建成的单位						
一级标准	100	20	70	15	0.5	50	6~9
二级标准	300	100	150	医药原料药 50 其他 25	1.0	80	
三级标准	1000	600	400	—	—	—	
	97 年 12 月 31 日前建成的单位						
类 别	COD	BOD <sub>5</sub>	SS	氨氮	磷酸盐	色度	pH
一级标准	100	30	70	15	0.5	50	6~9
二级标准	300	150	200	医药原料药 50 其他 25	1.0	80	
三级标准	1000	600	400	—	—	—	

**表 19 《污水综合排放标准》中制药工业排放标准**

制药工业医药原料药	青霉素	4700m <sup>3</sup> /t(青霉素)
	链霉素	1450m <sup>3</sup> /t(链霉素)
	土霉素	1300m <sup>3</sup> /t(土霉素)
	四环素	1900m <sup>3</sup> /t(四环素)
	洁霉素	9200m <sup>3</sup> /t(洁霉素)
	金霉素	3000m <sup>3</sup> /t(金霉素)
	庆大霉素	20400m <sup>3</sup> /t(庆大霉素)
	维生素 C	1200m <sup>3</sup> /t(维生素 C)
	氯霉素	2700m <sup>3</sup> /t(氯霉素)
	新诺明	2000m <sup>3</sup> /t(新诺明)
	维生素 B1	3400m <sup>3</sup> /t(维生素 B1)
	安乃近	180m <sup>3</sup> /t(安乃近)
	非那西汀	750m <sup>3</sup> /t(非那西汀)
	呋喃唑酮	2400m <sup>3</sup> /t(呋喃唑酮)
	咖啡因	1200m <sup>3</sup> /t(咖啡因)

## 2.2.2 地方污水综合排放标准

上海、广东、北京有自己的地方污水综合排放标准,《上海市污水综合排放标准(DB31/199-1997)》

DB31/199-1997 按污染物的危害性分为一类污染物 17 项（总汞、总镉、总铬、六价铬等），二类污染物 63 项（pH、悬浮物、色度、BOD<sub>5</sub>、COD<sub>cr</sub>、氨氮等），并对黄浦江上游水源保护区和准水源保护区的排放标准进行了专门规定。但未对医药行业提出专门的规定。《广东省地方标准水污染物排放限值》（DB44/26-2001）基本保留了国家污水综合排放标准的行业分类，只某些地方做了略微的调整，如 NH<sub>3</sub>-N 的指标中将合成氨单独做了规定，增加了大肠杆菌、二氧化氯（仅仅对纺织染整行业）两项指标；《北京水污染物排放标准》（DB11/307-2005）则规定了 75 种污染物排放限值，其中一类污染物 13 项、二类污染物 62 项，比 GB8978-1996《污水综合排放标准》多设立了 8 项，北京地方污水综合排放标准总体上偏严格。具体如表 20 所示。

表 20 上海、广东、北京对医药类标准的规定

	类 别	COD	BOD <sub>5</sub>	SS	氨氮	磷酸盐	色度	pH
上海市		97 年 12 月 31 日前建成的单位						
	一级标准	100	25	70	15	0.5	50	6~9
	二级标准	100	30	200	15	1.0	50	
	三级标准	300	150	400	25	—	—	
广东省（医药原料药）	2002 年 1 月 1 日以后							
	一级标准	100	20	60	15	0.5	40	
	二级标准	300	30	100	50	1.0	60	
	三级标准	1000	300	400	—	—	—	
北京市	一级标准	15 (A) 50 (B)	5.0 (A) 15 (B)	10 (A) 30 (B)	2.0 (A) 5.0 (B)	0.1 (A) 0.5 (B)	10 (A) 30 (B)	
	二级标准	60	20	50	10	0.5	50	
	三级标准	100	30	80	15	1.0	80	
	预处理标准	500	300	400	—	—	—	

### 2.2.3 地方相关行业污染物排放标准

上海市有专门的《生物制药行业污染物排放标准》（DB31/373-2006）中分成发酵类、生化提取类、生物技术制药、生物制剂四大类，其中生物技术制药与本标准制定的生物工程类标准的概念和涵盖范围是基本一致的。

水污染物排放限值具体如表 21~表 25。

表 21 第一类污染物最高允许排放浓度

单位：mg/L

序号	污染物	适用范围	最高允许排放浓度 mg/L	
			A 标准	B 标准
1	六价铬（按 Cr <sup>6+</sup> 计）	发酵、生化提取、生物技术制药	0.05	0.5
2	总铬（按 Cr 计）	发酵、生化提取、生物技术制药	0.15	1.5
3	总镉（按 Cd 计）	发酵、生化提取、生物技术制药	0.01	0.1
4	总汞（按 Hg 计）	发酵、生化提取、生物技术制药	0.005	0.02
5	总砷（按 As 计）	发酵、生化提取、生物技术制药	0.05	0.5
6	总硒（按 Se 计）	发酵、生化提取、生物技术制药	0.1	0.1
7	烷基汞（按 Hg 计）	发酵、生化提取、生物技术制药	不得检出	不得检出

表22 现有污染源第二类污染物 I 子类最高允许排放浓度

单位: mg/L

序号	污染物	适用范围	特殊保护水域标准	一级标准	二级标准
1	pH	一切排污单位	6~9	6~9	6~9
2	色度(稀释倍数)	一切排污单位	40	50	50
3	悬浮物(SS)	一切排污单位	50 (65)	70 (91)	150 (195)
4	生化需氧量(BOD <sub>5</sub> )	一切排污单位	15 (20)	20 (26)	30 (39)
5	化学需氧量(COD <sub>cr</sub> )	发酵	60 (78)	100 (130)	250 (325)
		生化提取、生物技术制药、生物制剂			100 (130)
6	氨氮	发酵	8 (10.5)	10 (13)	20 (26)
		生化提取、生物技术制药、生物制剂			15 (20)
7	总磷(以P计)	发酵、生化提取、生物技术制药	0.2 (0.26)	0.5 (0.65)	1.0 (1.3)
8	总有机碳(TOC)	发酵	18 (23)	20 (26)	30 (39)
		生化提取、生物技术制药、生物制剂			20 (26)

注:表中括号内的限值以瞬时值计;无括号的限值,均以日均值计。

表23 新污染源第二类污染物 I 子类最高允许排放浓度

单位: mg/L

序号	污染物	适用范围	特殊保护水域标准	一级标准	二级标准
1	pH	一切排污单位	6~9	6~9	6~9
2	色度(稀释倍数)	一切排污单位	40	50	50
3	悬浮物(SS)	发酵	50 (65)	70 (91)	120 (156)
		生化提取、生物技术制药、生物制剂		60 (78)	60 (78)
4	生化需氧量(BOD <sub>5</sub> )	一切排污单位	15 (20)	20 (26)	25 (32)
5	化学需氧量(COD <sub>cr</sub> )	发酵	60 (78)	100 (130)	150 (195)
		生化提取、生物技术制药、生物制剂			100 (130)
6	氨氮	一切排污单位	8 (10.5)	10 (13)	15 (20)
7	总氮(按N计)	发酵	20 (26)	60 (78)	60 (78)
8	总磷(以P计)	发酵、生化提取、生物技术制药	0.2 (0.26)	0.5 (0.65)	1.0 (1.3)
9	总有机碳(TOC)	发酵	18 (23)	20 (26)	30 (39)
		生化提取、生物技术制药、生物制剂			20 (26)

注:表中括号内的限值以瞬时值计;无括号的限值,均以日均值计。

表24 第二类污染物 II 子类最高允许排放浓度

单位: mg/L

适用范围	序号	污染物	特殊保护水域标准	一级标准	二级标准	三级标准
生物技术制药	1	挥发性酚	0.2	0.5	0.5	2.0
	2	甲醇	8.0	8.0	10.0	15.0
	3	甲醛	0.5	1.0	2.0	5.0
	4	乙腈	3.0	3.0	3.0	5.0
	5	乙酸乙酯	1.3	1.3	1.3	20.7
	6	正己烷	0.03	0.03	0.03	3.0
	7	可吸附有机卤化物(AOX)(以Cl计)	1.0	1.0	5.0	8.0
	8	总锌(以Zn计)	1.0	2.0	4.0	5.0

表25 最高允许排水量

产品类别	现有污染源标准	新污染源标准
链霉素	1450m <sup>3</sup> /t(链霉素)	1232m <sup>3</sup> /t(链霉素)
金霉素	3000m <sup>3</sup> /t(金霉素)	2550m <sup>3</sup> /t(金霉素)
洁霉素	9200m <sup>3</sup> /t(洁霉素)	7820m <sup>3</sup> /t(洁霉素)
庆大霉素	20400m <sup>3</sup> /t(庆大霉素)	17340m <sup>3</sup> /t(庆大霉素)
青霉素	4700m <sup>3</sup> /t(青霉素)	2000m <sup>3</sup> /t(青霉素)



四环素	1900m <sup>3</sup> /t(四环素)	1615m <sup>3</sup> /t(四环素)
头孢类	3995m <sup>3</sup> /t(头孢类)	2000m <sup>3</sup> /t(头孢类)
土霉素	1300m <sup>3</sup> /t(土霉素)	1105m <sup>3</sup> /t(土霉素)
维生素 C	1200m <sup>3</sup> /t(维生素 C)	600m <sup>3</sup> /t(维生素 C)

3. 标准主要技术内容的说明

3.1 生物工程类制药的工艺发展

3.1.1 基因工程药物生产工艺流程及排污节点

基因工程药物的生产涉及 DNA 重组技术的产业化设计和应用，包括上游技术和下游技术两大组部分。上游技术指的是外源基因重组、克隆后表达的设计与构建（狭义的基因工程）；而下游技术则包括含有重组外源基因的生物细胞（基因工程菌或细胞）的大规模培养以及外源基因表达产物的分离纯化、产品质量控制等过程（图 4）。

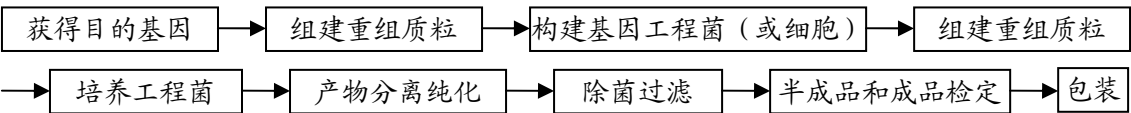


图 4 制备基因工程药物的一般程序

不同的基因工程药物的生产工艺又有所不同，下面分细胞因子、重组多肽和酶类药物、疫苗、克隆技术制药几个类型介绍其工艺流程及产污情况。

（1）细胞因子

细胞因子主要包括干扰素、白细胞介素、集落刺激因子、肿瘤坏死因子、红细胞生成素等 5 大系列。

①人干扰素

人干扰素 α 的制备工艺及排污分析如图 5。人干扰素 β 的生产工艺流程及排污分析如图 6 所示。

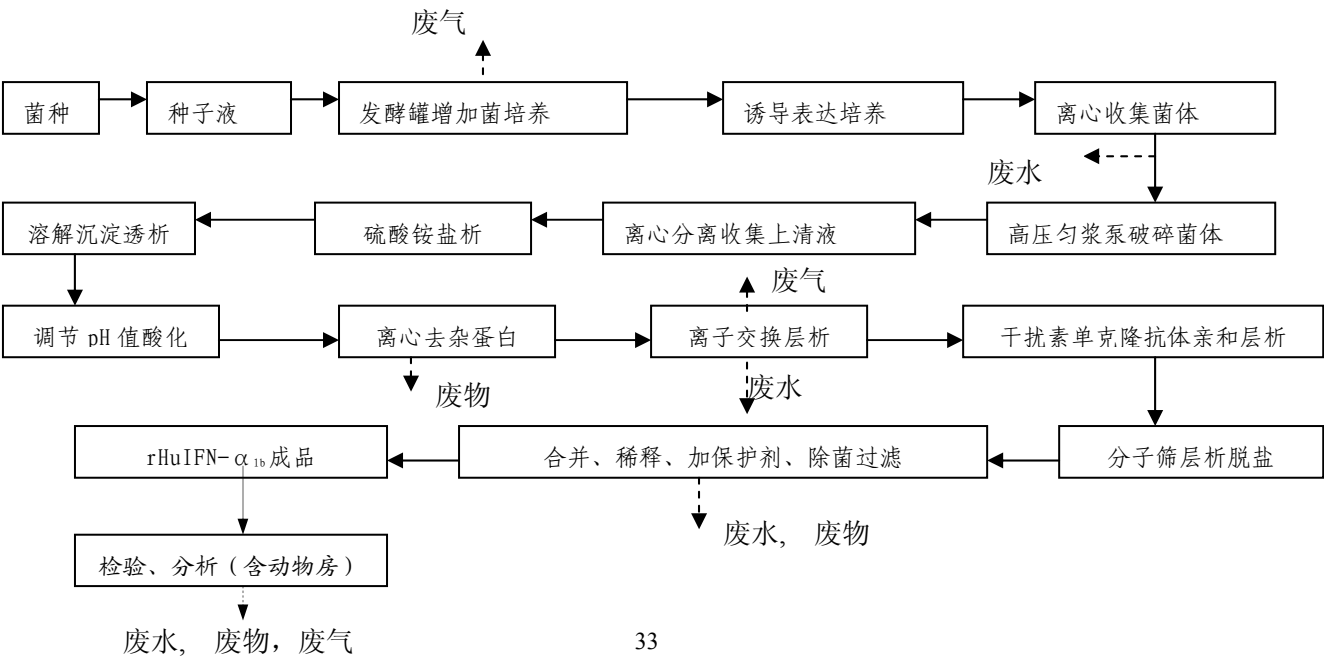


图 5 人干扰素  $\alpha$  的生产工艺流程

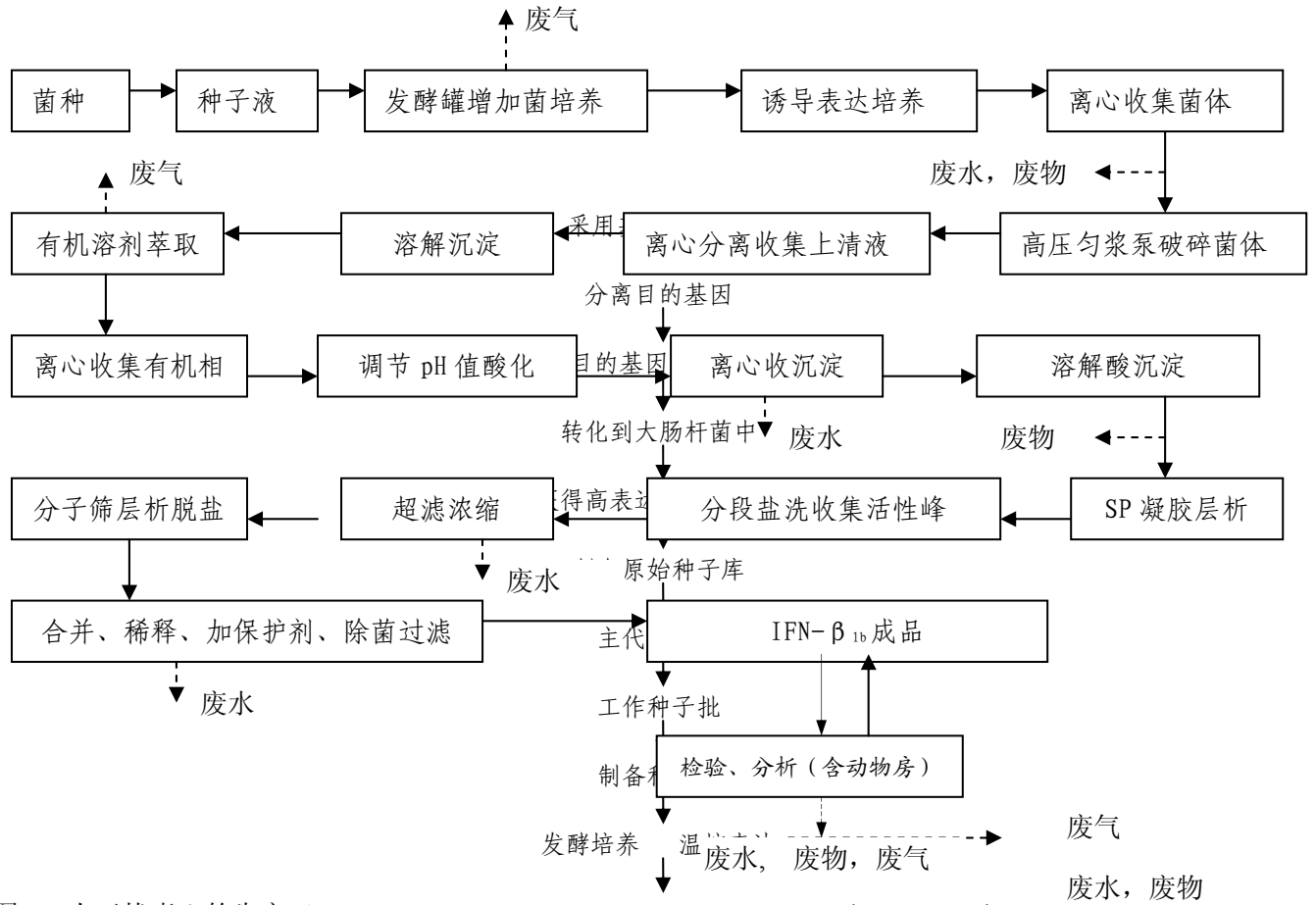


图 6 人干扰素  $\beta$  的生产工艺流程

## ② 白细胞介素

白细胞介素的生产工艺流程如图 7 所示。

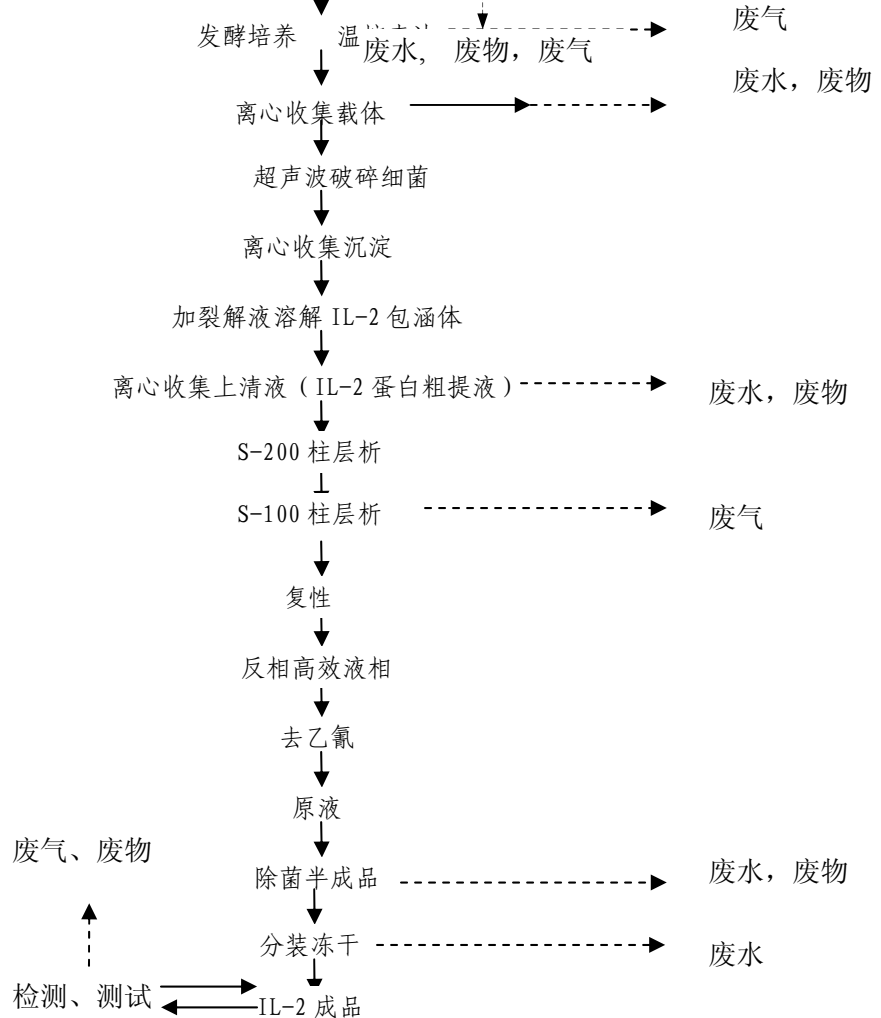


图 7 重组人白介素 2 生产工艺流程

### ③集落刺激因子

集落刺激因子是一种能够参与造血调节过程作用的糖蛋白，所以又称造血刺激因子或造血调节因子。可分为粒细胞—巨噬细胞集落刺激因子（GM-CSF）、粒细胞集落刺激因子（G-CSF）、巨噬细胞集落刺激因子（M-CSF）和多功能集落刺激因子（Multi-CSF）共 4 种。工艺流程及排污如图 8 所示。

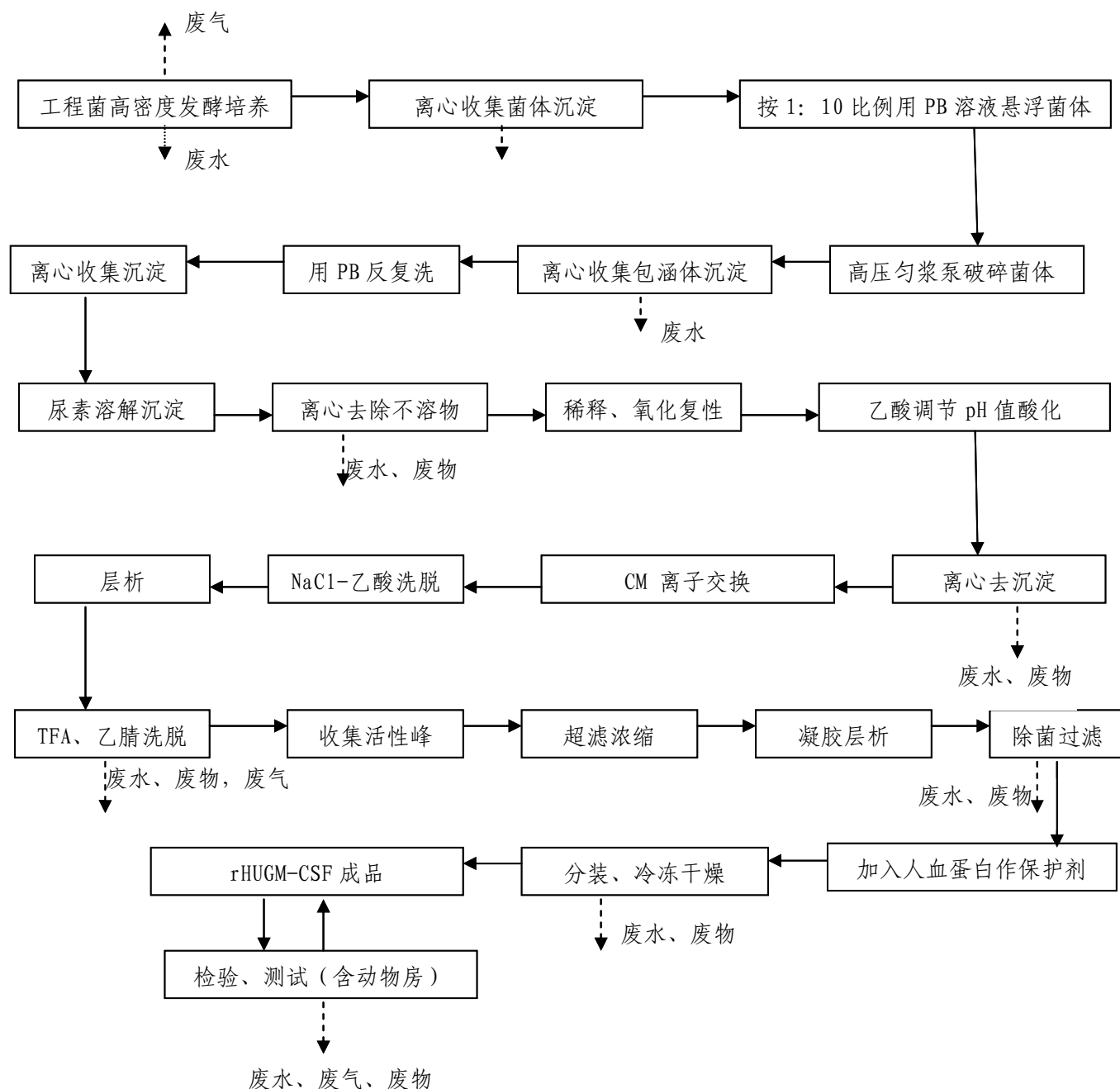


图 8 粒细胞—集落刺激因子生产工艺流程

### ④ 肿瘤坏死因子

肿瘤坏死因子的主要生产工艺流程和产污环节如图 9 所示。

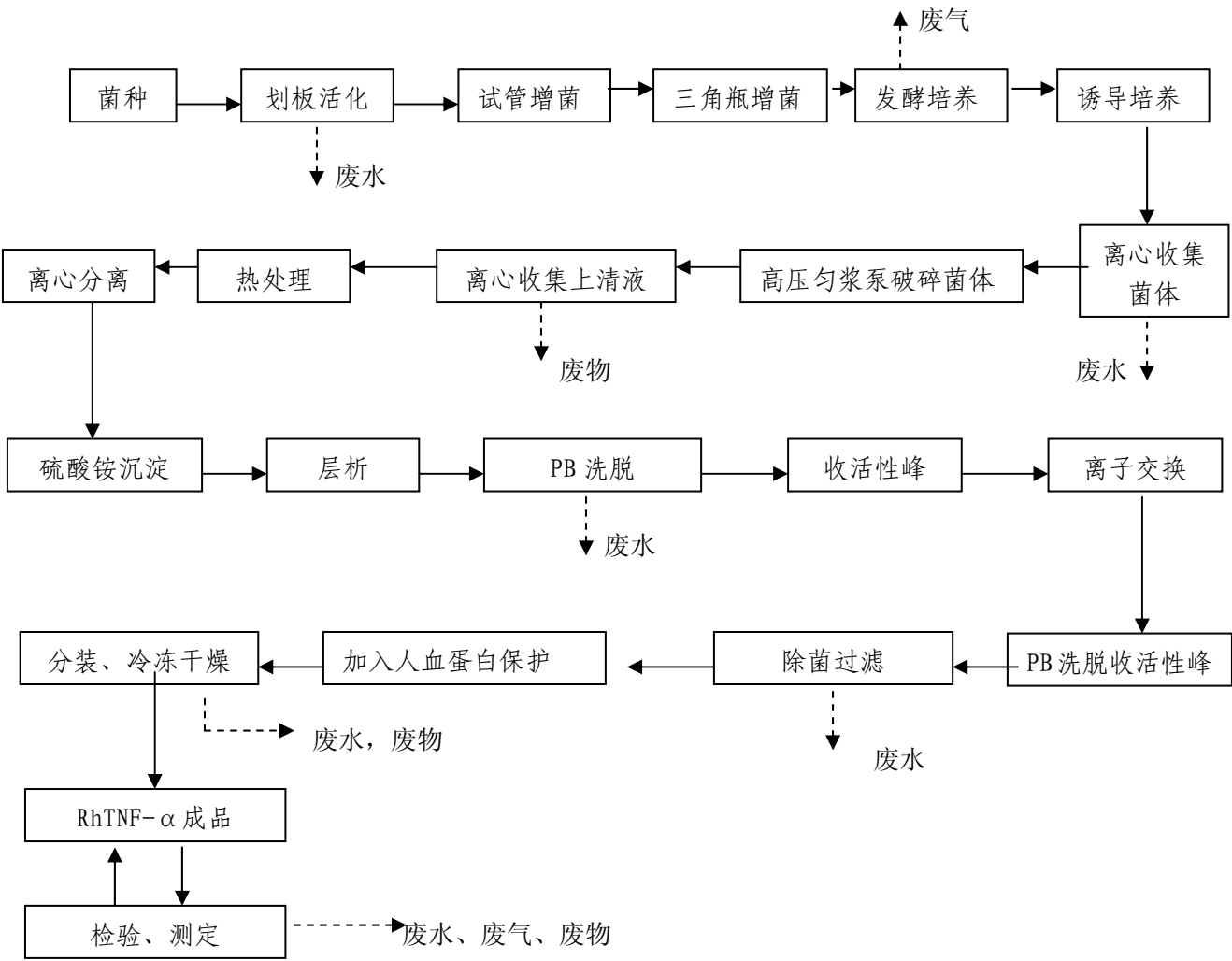


图 9 肿瘤坏死因子的生产工艺流程

⑤ 红细胞生成素

红细胞生成素（EPO）是一种由肾脏分泌的唾液酸蛋白，能促进红细胞系的增殖、分化和成熟。主要制备工艺是根据已经知道的天然 EPO 的氨基酸序列，合成相应的寡核苷酸探针，筛选出人 EPO 基因，引入真核生物质粒表达载体 PD11，用磷酸微量沉淀法转染 CHO 细胞，克隆培养后，检测培养上清液中 EPO 的生物学活性，筛选出合格的高效表达的 EPO 细胞株，建立种子库，用于生产。工程生产中将表达的 EPO 分泌到培养上清液中，加热到 80℃或用乙醇、尿素沉淀，去除大多数杂蛋白。经过超滤、层析等纯化措施后，得到成品。

（2）重组多肽和酶类药物

主要有重组人胰岛素、重组纤溶酶原激活剂、重组组织型纤溶酶原激活剂等。以尿激酶原为例的工艺流程如图 10。

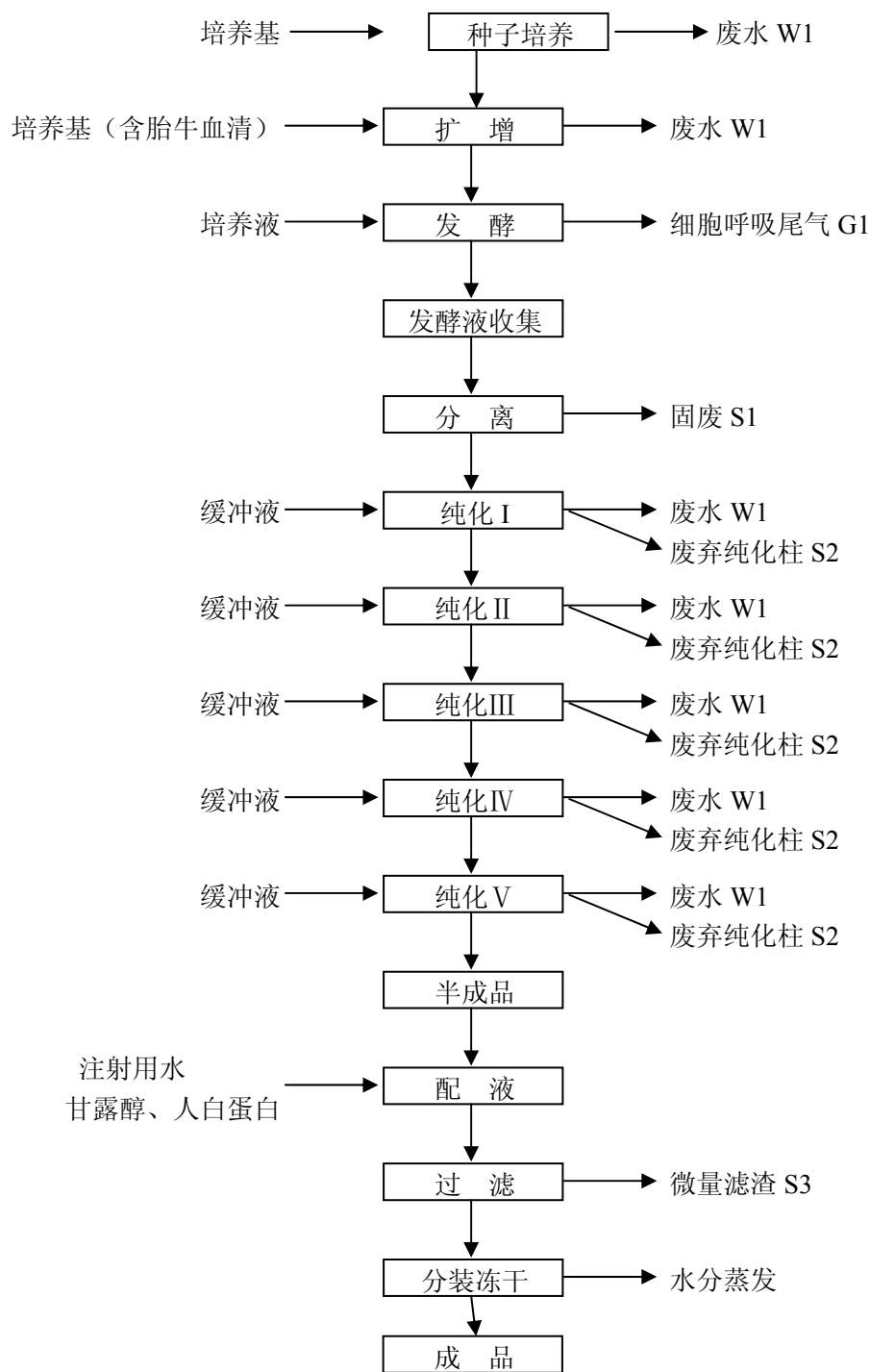


图 10 尿激酶原生产工艺流程

### (3) 基因工程疫苗生产工艺流程

以抗原乙型疫苗为例，说明基因工程疫苗的生产流程，如图 11 所示。

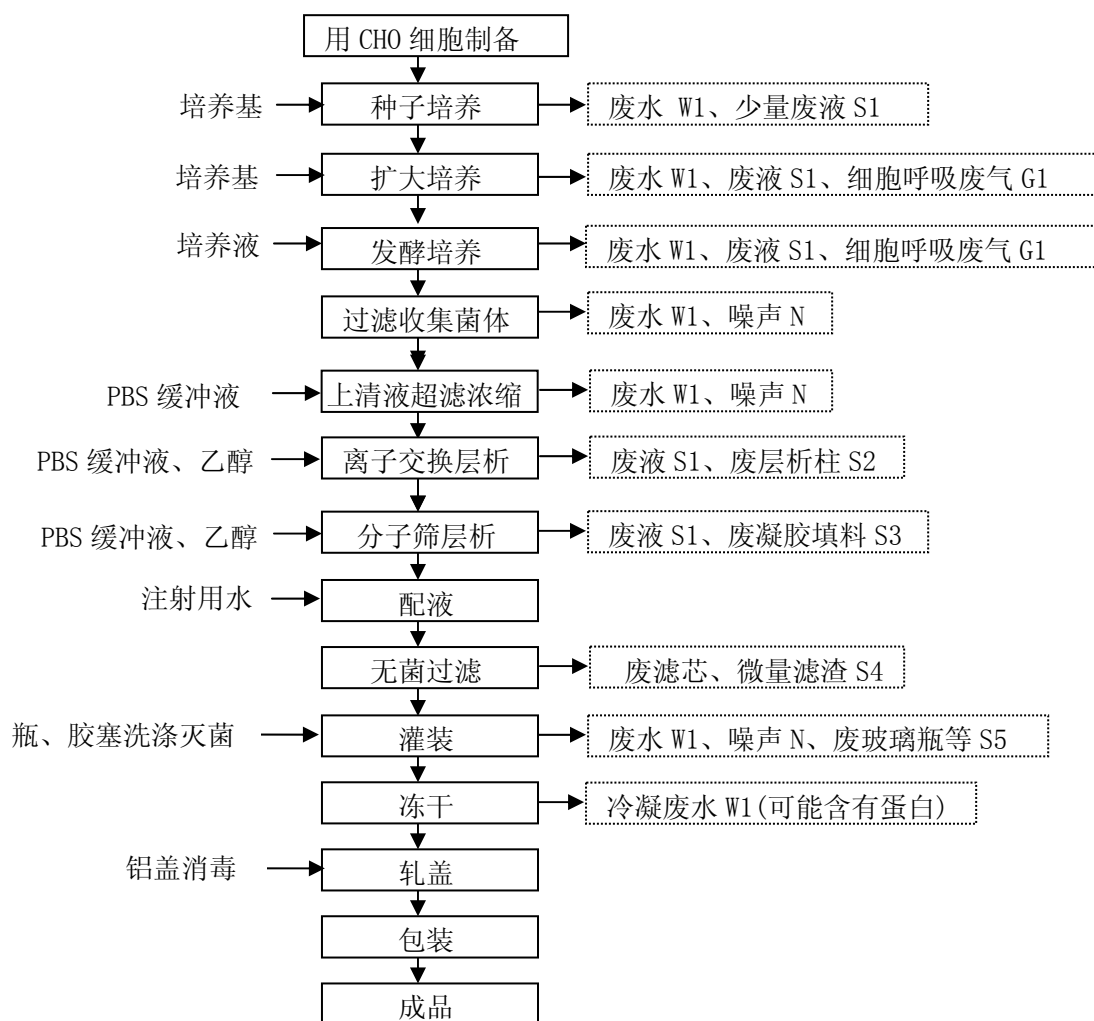


图 11 抗体化抗原乙型肝炎治疗型疫苗生产工艺

#### (4) 克隆技术制药工艺流程

以抗乙型肝炎表面抗原（HBsAg）单克隆抗体为例介绍其工艺流程。如图 12 所示。

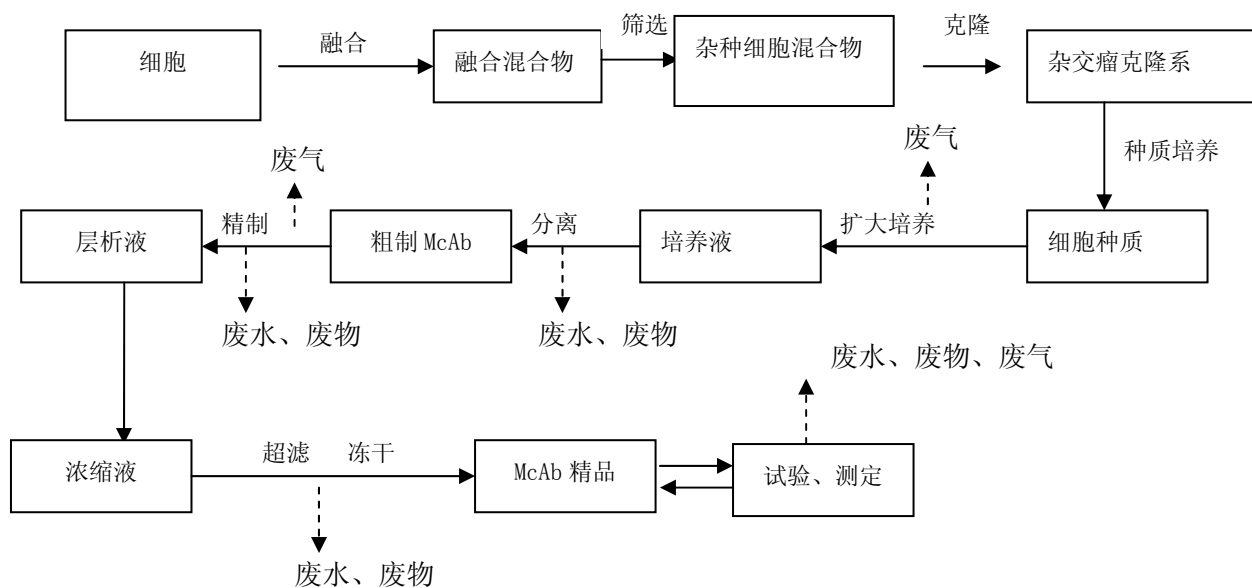


图 12 克隆技术制药的工艺流程

### 3.1.2 生物制药的几个关键工序

#### (1) 灭菌工艺

在生物制药过程中最关键的过程之一是灭菌工艺。其灭菌指应用物理或化学等方法将物体上或介质中所有的微生物及其芽孢（包括病的和非致病的微生物）全部杀死，达到无菌状态的总过程。根据美国食品和药品管理局和欧洲制药工业界，灭菌后的物品的标准是在物体表面或内部发现活的微生物的概率应低于百万分之一（ $10^{-6}$ ）。目前企业常用的灭菌工艺有高压蒸汽灭菌法、干热灭菌。

##### ① 高压蒸汽灭菌

高压蒸汽灭菌是利用饱和蒸汽 121℃、15min 来迅速使蛋白质变性，即微生物死亡。传统的高压蒸汽灭菌工艺有手提式高压蒸汽灭菌器、立式高压蒸汽灭菌器、卧式高压蒸汽灭菌器。随着目前技术的发展，目前比较典型的高压蒸汽灭菌器为脉动真空高压蒸汽灭菌器。该技术在通入蒸汽前有一预真空阶段，即腔体内抽压至 2.6KPa，使腔体内原空气被排除约 98%，然后再进入高温洁净蒸汽，温度可达到 132-135℃，具有灭菌周期短、效率高，自动化程度高、节省人力、物力等，但设备价格相对较高。

##### ② 干热灭菌器

干热灭菌器是目前最常用的灭菌和去热原方法，它可用于不易被蒸汽穿透，易被湿热破坏，能耐受较高温度的物品的灭菌和去热原，例如玻璃容器、吸管、试管、培养皿、不锈钢金属容器等。

干热灭菌实际上是一种焚化过程，主要是通过提高温度使微生物的蛋白和核酸等重要生物高分子产生而非特异性氧化而被破坏。目前常用的有强制对流批量灭菌器、红外线隧道灭菌器、强制对流隧道灭菌器。其中强制对流批量灭菌器是目前一种国际标准的干热灭菌器。

#### (2) 分离纯化工艺

除了发酵工序外，分离纯化工艺是生物工程制药的重要工序，也是污染物容易产生的环节。目前分离纯化的工艺有沉淀分离纯化、离心分离纯化、过滤和超滤纯化、层析分离纯化、萃取等。

##### ① 沉淀分离纯化

目前常用的沉淀分离纯化方法有盐析沉淀、有机溶剂沉淀法、聚乙二醇法等。

盐析沉淀法中最常用的是硫酸铵盐析法，所以该类工序的废水中含有较高的  $\text{NH}_3\text{-N}$ 。有机溶剂沉淀法比盐析法具有较高的分辨能力，还能使很多的溶于水的生物大分子

（如核酸、蛋白质及多糖等）和小分子生化物质发生沉淀，所以应用广泛。但也具有明显的不足，例如容易使活性分子变性，此外还具有一定的毒性。常用的溶剂有水、甲醇、甘油、乙醇、丙酮、乙醚、乙酸、三氯乙酸。

聚乙二醇法操作复杂，还需要用乙醇沉淀、吸附等方法将目的物吸附或沉淀，因此并不常用。

## ②离心分离纯化技术

离心分离技术在生物工程制药中应用广泛，主要用于生物材料的初步处理和蛋白质等高分子产物的纯化。比如人胎盘血丙种球蛋白及白蛋白的提纯过程。

## ③过滤和超滤纯化技术

过滤和超滤纯化技术的原理非常简单，利用滤膜的孔径大小将细菌过滤除去，对于那些不耐高温的液体只有采用过滤法才能达到除菌的目的。除菌器的使用需要得到完整性的实验并通过 GMP 的严格论证。除菌效果主要取决于滤膜的穿透孔径。

## ④层析分离纯化工艺

层析技术目前的应用越来越普遍，从早期的胰岛素到目前的干扰素、疫苗、抗凝血因子、生长激素、单克隆抗体、凝血因子等。在生物工程制药中，该类技术应用最为普遍。层析就是色谱的别称，所以层析的基本原理就是基于一组不同分子在固定相合流动相两相介质中分配比例不同而互相分离的技术。根据企业调研，该部分可能使用到乙腈、乙醇等溶剂。

### 3.2 水污染控制技术水平发展

#### 3.2.1 来源

生物工程类制药企业的主要生产废水可以分为三大类来源：

一是生产工艺废水，包括微生物发酵的废液、提取纯化工序所产生的废液或残余液、发酵罐排放的洗涤废水、发酵排气的冷凝水、可能含有设备泄漏物的冷却水、瓶塞/瓶子洗涤水、冷冻干燥的冷冻排放水等。

二是实验室废水，包括一般微生物实验室废弃的含有致病菌的培养物、料液和洗涤水，生物医学实验室的各种传染性材料的废水、血液样品以及其他诊断检测样品，重组 DNA 实验室废弃的含有生物危害的废水，实验室废弃的诸如疫苗等的生物制品，其他废弃的病理样品、食品残渣以及洗涤废水。

三是实验动物废水。包括动物的尿、粪以及笼具、垫料等的洗涤废水及消毒水等。以某生物工程制药企业的废水主要产生点及相对量如表 27 所示。

表 27 主要的废水产生点及大致的污染物浓度

排放源	废水名称		排放量* (m <sup>3</sup> /d)	排放浓度				
				CODcr	BOD <sub>5</sub>	NH <sub>3</sub> -N	SS	pH
生产车间	生产废水	生产过程排放废水（高浓度废水）	0.82	几千到15000	7000	~10	200	6~9
		设备洗涤水						
		设备地面冲洗水	26.67	150	50	-	100	6~9
		洗瓶水	35	<100	<50	-	<70	6~9
	水处理排污水		5.5	<100	-	-	<70	6~9



	生活污水	15.8	300	150	25	250	6~9
综合楼	质检、实验	7	~1000	~200	-	100	6~9
	生活污水	11	300	150	25	250	6~9
未预见排污水		12	~150	~50	-	100	6~9
合计		113.8	~276	~123	~6	~125	6~9

\*: 该排放量为某重组尿激酶企业的数据

从表 27 可见，生物工程类制药的高浓度废水出现在发酵环节，但相比传统抗生素发酵来看，生物工程类制药的发酵规模比较小，废水产生量小得多，根据企业调研，该部分废水通常作为废液委托由资质单位处置，一般不在厂内处理。除此之外，生产工艺的设备洗涤水、反应过程的产生水、冻干粉针剂生产中的水蒸气冻冰后通常溶解后作为废水排放，该部分排水不能作为清净下水处理。此外，在基因工程制药中，由于盐析、沉淀、酸化等是通常必须的步骤，所以酸洗废水是其一股重要的废水。

### 3.2.2 控制技术

企业目前对于废水的处理是根据废水的特征来确定的。

#### (1) 发酵工序的废液

根据调研，一般情况下，发酵工序的废液浓度高，但由于其产生量很少，所以企业通常作为危险废物交由有资质单位处理。

#### (2) 其余工艺污水处理

目前企业对废水的处理基本上都是以二级生化为主，从常规污染物的出水浓度看，出水基本上都达到了国家规定的排放标准（或者纳管标准）。但目前比较欠缺考虑的是污水处理中消毒工艺的落实，为了考虑到企业中工艺废水中可能残留的活性菌种等因素，应该增加消毒工艺（下面具体介绍），所以目前企业的最佳实用技术就是二级生化+消毒的组合工艺，该工艺基本能够满足废水处理的要求。

企业调研情况如表 28 所示。

表 28 废水处理技术现状

序号	企业名称	水量 t/d	工艺	序号	企业名称	水量 t/d	工艺
1	A	200	生物法	11	K	~228	外包处理
2	B	200	生物法	12	L	~31	普通活性污泥法
3	C	113.8	生物法	13	M	~160	中和—NaClO 消毒
4	D	300	中和—兼氧—接触氧化	14	N	49.75	水解—接触氧化
5	E	193	好氧生化	15	O	60	厌氧—好氧—过滤工艺
6	F	120	好氧生化（SBR）	16	P	480	消毒—活性污泥—生物接触氧化—
7	G	55.5	二级生化+消毒	17	Q	4(生产废水)	二级生化
8	H	66.6	接触氧化—消毒	18	R		SBR
9	I	80	二级生化	19	S	12.94	—
10	G		发酵	20	T	133.18	接触氧化

#### (3) 动物房废水处理

根据调研，目前的生物制药企业对于动物房的废水几乎不单独收集，单独检测处理。一般情况下，

均混合入生活污水一起排放。但根据目前的先进企业来看，完全有可能做到这部分废水单独收集单独处理，这需要在标准中加以规范。

#### （4）废水消毒工艺的选择

废水消毒工艺有两大类。一是物理法消毒，二是化学法消毒。

##### A、物理法消毒

物理法消毒是利用热、光波、电子流等来实现消毒作用的方法。常用的有加热、紫外线、辐射、活性炭吸附消毒法，而冷冻、高压静电和微波消毒等方法尚不成熟。

###### ①加热消毒

加热消毒法是通过加热来实现消毒的一种方法。大部分病毒在 55-65℃、接触 1 小时后即可失活。用一般只能杀死营养细胞而对细胞芽孢无效的 62℃、30min 的方法，也可处理一般废水。对于致病菌培养及后处理的生产废水，则必须加压消毒，其处理方式根据试验或生产的具体情况而定。如发酵罐中的残液或洗罐水可直接以蒸汽加热到 134℃、消毒 1 小时后，再排放到处理工序。中国医学科学院生物化学研究所中对生产车间采用蒸汽加热灭菌罐来杀死病菌。使用蒸汽加热到 92.5℃、保温 1 小时来实现消毒。

###### ②紫外线消毒

紫外线消毒时利用紫外线照射废水进行杀菌消毒的方法。当紫外线波长为 200-295nm 时，有明显的杀菌作用。当波长为 260-265nm 的紫外线杀菌力最强。利用紫外线消毒，要求悬浮物的浓度低，色度低，水层浅，否则会影响光的透过力。从而影响消毒效果。

###### ③辐射消毒

辐射消毒是利用电子射线等高能射线来照射污水或目标物，从而杀死病原微生物来达到消毒的目的。这些射线具有较强的穿透能力，可瞬间杀灭病原微生物，一般不受压力、温度和 pH 值等因素的影响。

###### ④ 活性炭吸附消毒

活性炭吸附可采用颗粒活性炭吸附柱来去除废水中的细菌、病毒，去除率低，约有 18%-40% 的病毒可停留在吸附柱上。但吸附法具有可逆性，在长时间运转后，可能有部分已吸附的病毒被置换出来。

##### B、化学法消毒

化学法消毒是通过向水中投加各种化学药剂进行消毒。化学消毒法可分为氯化消毒法、二氧化氯消毒法、臭氧消毒法、甲醛消毒法及碱消毒法等。

###### （1）氯化消毒

氯化消毒法是利用氯系消毒品（漂白粉、液氯、次氯酸钠、氯片等）来杀死水中的微生物。

## （2）二氧化氯消毒

二氧化氯消毒法是目前较为先进的废水消毒方法，可避免用氯处理后导致余氯偏高的缺点，刺激性较小、稳定性较好。该合成剂为无色、无味、无臭的透明液体，腐蚀性较小，不易燃，不挥发，在-5~95℃下较稳定，不易分解。

## （3）臭氧消毒法

臭氧在水中的溶解度是氧的 10 倍，1%-4%浓度的臭氧在水中可溶解 5-20mg/L。臭氧容易分解，所以使用时候通常在现场用臭氧发生器制备。臭氧消毒的效率高，速度快，几乎可杀死所有的病菌、病毒及芽孢。同时能有效地降解水中残留的有机物、色、味等。

## （4）甲醛消毒法

对小量至中等规模的病原体废水可用甲醛处理，具有费用低、无强烈腐蚀和有杀孢子作用的特点，最低浓度为 80g/L，在 40℃以上时效果更好。主要缺点是对操作人员有强烈的刺激和对环境的污染，并有致癌作用。其处理设备必须是密闭的容器，不适用于大规模的废水处理。

## （5）碱消毒法

几乎所有的病原体废水都可用氢氧化钠等强碱调节 pH 值使之灭活或抑制其生长，一般可使细胞悬浮液的存活计数降低相当数量级。该方法可用于病原体废水在室温下的预处理。

以上消毒方法各有优缺点，应用最为广泛的是蒸汽加热消毒，该消毒方法在生产过程的安全控制以及废水处理中都有应用，效果也良好。其次是氯系消毒和甲醛消毒：氯系消毒在基因工程废液的消毒方面有较广泛的应用，具有代表性的华北某制药厂采用 NaClO 消毒法；甲醛消毒在疫苗生产中具有较大的应用，如上海某生物制品有限公司等。除此之外，对于大规模的制药用品的消毒，辐射消毒法越来越得到广泛的应用，但通常不在厂内进行，而是由专门的集中工厂负责处理。因此从目前来说，最佳的消毒技术仍然是蒸汽加热消毒法。

## 3.3 大气污染控制技术水平发展

### 3.3.1 大气污染物产生源

大气污染物主要来自溶剂使用，主要产生点在于瓶子洗涤、溶剂提取、多肽合成仪等的排风以及实验室的排气、制剂过程中的药尘等。

#### ①发酵过程通常产生的是细胞呼吸尾气

发酵过程中产生的细胞呼吸气体，主要成份是 CO<sub>2</sub>、N<sub>2</sub>。因此该部分废气通常不处理，直接排放。因为基因工程中可能使用较多的接种菌种等，因此在发酵罐的设计中，对该部分呼吸气的处理目前采用的是高效过滤器等来控制。根据 GMP 要求，高效过滤器一般可以去除 100nm 到 1000nm 的颗粒物，因

此对于部分细菌可以通过该类方法加以控制。

②有机溶剂挥发气体

如表 1 和实际企业调研，溶剂的使用以乙醇、丙酮、甲醛、乙腈等为主。产生废气的主要工艺点来自瓶子洗涤、溶剂提取以及合成仪器、层析柱等。其次是实验室废气。由于实验室使用的有机溶剂品种多、量小，一般通过通风橱收集后排放。而生产工艺中的废气用量也相对不大，生物工程类制药因为有洁净度的要求，都是封闭车间，整体排风，因此生产车间的有机溶剂几乎都以有组织形式排放。根据调研，主要的溶剂的物性参数如表 29 所示。

表 29 主要溶剂的理化性质与毒理性质

名称	沸点	溶解度 (g/L)	BOD/COD	毒性	LD50 (mg/Kg)	是否 水 优 控物	我国现行 水标准有 否	我国现行大气 标准有否	备注
甲醇	64.7	互溶	0.651	中等毒性		●	※	☆	VOCs
乙醇	78.3			微毒	13700				VOCs
丙二醇	187.3			低毒	32500				VOCs
丙酮	56.2			低毒					VOCs 、 非 HAPs
甲醛			0. 673	可疑致癌	385			☆	VOCs
乙腈	81.6	互溶	0.898	致癌					VOCs
乙酸	118.1	互溶	0.805	低毒					VOCs
正己烷				低毒					VOCs
二氯甲烷	39.6	13.2	0	低毒		●			VOCs
乙酸乙酯	77.2	80	0.80	低毒					VOCs
环氧乙烷	11	互溶		致癌					VOCs

从表 29 可见，使用的主要溶剂大部分属于低毒类，其中毒性较大的是甲醛、环氧乙烷、乙腈、甲醇。甲醛和环氧乙烷主要来自于消毒，乙腈和甲醇主要来自于层析或洗涤过程。乙醇主要用于瓶子的洗涤等过程。

③臭气浓度

生物工程类制药企业的臭气浓度来自于动物房和发酵过程的异味。动物房的臭气主要来自于实验动物的粪便以及实验动物本身的臭气等。目前生物工程类制药企业对动物房臭气的处理基本上都是采取动物房封闭，定时换气的方式进行处理。动物房臭气的浓度取决于动物房饲养动物的种类，饲养较多的动物为兔子、老鼠、羊等。

④ 药尘

生物工程类企业的产品通常为粉针剂型、水针剂型以及颗粒剂。与制剂类大气污染物的性质是一样的。该部分使用的有机溶媒很少，主要比较敏感的是药尘的排放。

3.3.2 大气污染物的控制技术调研

① 工艺废气控制技术

根据企业调研，实验室废气都直接通过通风橱收集后由排气筒排放。工艺废气中主要在于有机溶媒的使用，目前企业基本上不对废气进行净化处理。但目前的生物工程类制药企业中对使用量较大溶

剂都是采取溶剂回收装置来控制溶剂的散发。根据咨询和调研，对该部分小风量的废气的控制技术比较有效的是活性炭吸附技术。

② 颗粒物的控制技术

目前的药尘控制是通过袋式除尘器和高效过滤除尘器来控制的。目前常用的过滤器如表 30 所示。

表 30 各类过滤器的主要性能

类型	过滤器形式	有效的捕集尘埃粒 径 $\mu\text{m}$	压力损失 / $\text{Pa}$	过滤效率
初效	板式、袋式、卷绕式	$>5$	30-200	70-90
中效	袋式、抽屉式	$>1$	80-250	90-96
高效	玻璃纤维滤纸类过滤材料	$>0.5$	250-490	无法鉴别
静电	二段电式	$<1$	80-100	$>99$

根据目前的调研看，目前最佳实用控制技术是高效过滤器。目前的高效过滤器又分为亚高效过滤器（过滤 $<1\mu\text{m}$ 的微粒）、高效过滤器（过滤 $>0.5\mu\text{m}$ 的微粒）和超高效过滤器（过滤 $>0.1\mu\text{m}$ 的微粒）。制药厂在洁净厂房设计中通常在高效过滤器前必须设置初效过滤器和中效除尘器。

③臭气的处置

动物房是很多生物制药企业所具有的一个重要的生产组成部分，一方面用于某些原料的获得（如血清、组织或器官），另一方面，则用于产品效果试验。所以动物房（包括粪便、排污水、废气、动物尸体）是病毒/病菌等泄漏于环境中的重要途径之一。目前对动物房的臭气几乎不处理，只是进行换气处理。根据一般的动物房的调研，实验动物房换气一般为 5 次/小时，通常动物房的面积在  $300\text{m}^2$  以下，则主要的臭气排放量为  $4500\text{m}^3/\text{h}$ ，臭气浓度基本能达到目前《恶臭大气污染物排放标准》中的要求。

目前市场上流行的脱臭方法有活性炭吸附法、喷淋法、活性氧化法和生物法等。各种方法各有优缺点。对于动物房臭气的处理，活性炭吸附法最为简单易行，其次是植物液喷淋法。生物法等不太适合动物房臭气的处理，因为其操作往往比较复杂，而且如果操作不当，其本身也将是一个恶臭污染源。

3.4 生物安全性控制

3.4.1 生物安全问题的来源

生物工程类制药企业中涉及的生物安全问题主要产生于以下几点：

- （1） 在发酵过程残留的废液、废培养基、发酵尾气中可能残留的效价、废菌丝等也将通过各种途径在自然中累积，如果最终处置不当，可能通过动物等对生态、对人体健康造成内分泌干扰、抗药性增强等。
- （2） 采取基因培养、细胞培养工程中可能产生的病菌、病毒等进入环境中后通过重组、突变等方式对人类造成生存的威胁。

- (3) 转基因动物在制药工业中的应用，可以通过牲畜房冲洗水、排污物处置等途径进入环境，构成对人类的威胁。
- (4) 实验、检测过程中病毒、菌种等的使用过程中因控制不当或突发事件等导致的病毒泄漏而引发的生物安全问题。
- (5) 废实验动物尸体。废动物尸体可能带有病菌或病毒，如果处理不当，会引发生物安全问题。

从生物安全问题的环境途径主要有三条：废水、废气、固体废物。其中固体废物是主要途径，尤其是转基因动物制药。

### 3.4.2 环境安全问题类型

生物制药企业引发的环境生物安全性问题可以分为三大方面：

#### (1) 急性毒性

这主要是来自于带有病毒、活性菌种等的废水、废气或固体废物直接为人所接触导致的急性中毒。正如前面所述，急性毒性的预防主要在于日常的严格监控和管理，特别是企业自身，通过加强消毒、灭活等方面，严格贯彻 GMP 的要求，确保活性菌种不出车间/实验室，确保涉及带毒操作的工艺全过程灭活、灭菌。

#### (2) 慢性影响

生物医药产品残留的微量效价通过药尘、固体废物、废水、废气等进入环境，在环境中造成累积，对周围环境的群体造成长期的影响，这类影响包括耐药性、慢性遗传毒性等。比如大量抗生素在其被摄入机体后，会随血液循环分布到淋巴结、肾、肝、脾、胸腺、肺和骨骼等各组织器官，动物机体的免疫能力就被逐渐削弱，人和动物慢性病例增多，一些可以形成终生坚强免疫的疾病频频复发。抗生素还会导致抗原质量降低，直接影响免疫过程，从而对疫苗的接种产生不良影响。长期使用抗生素引起畜禽内源性感染和二重感染，因为抗生素虽都有自己的抗菌谱，但基本都难以避免在作用于病原菌同时会影响机体内有益菌群生长，因此长期、大量使用，会造成机体内菌群失调，微生态平衡破坏。潜伏在体内的有害菌趁机大量繁殖，而引起内源感染。另外一种情况，抗生素会消灭体内敏感菌，在体内某些微生物附着点上造成大量空位，为外界耐药病菌乘虚而入提供机会，从而造成外源感染。二重感染也是由于施用大量抗生素杀灭某种细菌时，破坏微生态平衡，另外一种或多种内源或外源病菌随即再次感染机体造成的（薛恒平，1998）。

#### (3) 生物入侵的影响

随着转基因技术、克隆技术在生物医药行业中的应用，新的物种可能通过正常的排放和异常的泄漏进入环境，改变环境的物种多样性，进而带来新的疾病或新的遗传问题。鉴于目前国际上对转基因

的生物安全性尚没有定论，因此在生物入侵方面，环境安全的潜在问题只能通过加强与完善管理措施来预防和控制。

### 3.4.3 生物安全的防治技术

#### (1) 灭活、灭菌过程

根据调研和专家咨询，其中带毒疫苗中的病毒是生物安全性最为重要的方面，但 GMP 对生产过程中已经强调了必须对其灭活，否则不能通过 GMP 论证。灭活和灭菌的工艺分别见本编制说明的 2.1.2，目前最为常用的是高温消毒。

#### (2) 生物安全柜的使用

生物安全柜是实验室研发机构和生物制药企业中菌种操作的重要设备。生物安全柜中通常设置高效过滤器。

### 3.4.4 发展趋势

实际上生物制药类企业中最重要的是生物安全威胁的途径是气溶胶，这也是目前国际上关注的重点。生物气溶胶可以通过实验室的操作人员、实验室动物的饲养和废弃物处置、生产车间的操作等传播入环境。因此必须通过控制颗粒物的排放和全过程的灭菌灭活控制，最大可能地减少生物气溶胶可能带来的风险。

## 3.5 标准适用范围、控制污染源和区域划分

### 3.5.1 标准适用范围

根据前面介绍，由于目前生物工程类制药的各个定义各有涵盖，根据以上定义和协会专业人士咨询，本标准界定了标准适用的范围，将其定义为：

生物工程类制药是指以微生物、寄生虫、动物毒素、生物组织作为起始材料，利用新的生物方法（主要是基因工程技术），进行生产，作为治疗、诊断等用途的多肽和蛋白质类药物、疫苗等药品的过程。具体包括包括重组人类 DNA 产品、克隆抗体等，如白细胞干介素（IL-2）、干扰素（interferon  $\alpha$ -2a,  $\alpha$ -2b,  $\alpha$ -1b 和  $\gamma$ ）、重组人粒细胞集落刺激因子（G-CSF）、重组人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子（GM-CSF）、重组人红细胞生成素（EPO）、胰岛素、生长激素（GH）、链激酶（SK）、碱性成纤维细胞生长因子（bFGF）、人表皮生长因子（EGF）、基因工程乙肝疫苗、诊断试剂等。生物工程类制药的研发结构也参照本标准执行。

本标准以我国当今的生产技术装备和污染控制技术为基础，规定了生物工程类制药生产企业特征生产工艺和装置的水污染物的排放限值、监测和监控要求。生物工程类制药工业企业排放恶臭污染物、环境噪声以及锅炉、火电厂排放大气污染物适用相应的国家污染物排放标准，产生固体废物的鉴别、处理和处置适用国家固体废物污染控制标准。为适应特定区域污染防治工作的需要，本标准对环境敏感地区的污染物排放限值作出了特别规定。

本标准适用于生物工程类制药生产企业的水污染物排放管理，生物工程类制药生产企业建设项目的环境影响评价、环境保护设施设计、竣工验收及其投产后的污染控制和管理。

本标准只适用于法律允许的污染物排放行为，对法律禁止的排放行为，排放标准中不规定排放控制要求，新设立污染源的选址和特殊保护区域内现有污染源的管理，按照《中华人民共和国大气污染防治法》第十六条、《中华人民共和国水污染防治法》第二十条和第二十七条、《中华人民共和国海洋环境保护法》第三十条、《中华人民共和国固体废物污染环境防治法》第二十二条、《中华人民共和国放射性污染防治法》第四十二条和第四十三条和《饮用水水源保护区污染防治管理规定》等法律、法规、规章的相关规定执行。

### 3.5.2 控制污染源

生物工程类制药企业的噪声没有特殊性，虽然危险废物可能是生物安全性的来源，但我国已经有了固体废物防治方面的规定，而且国家已制订和将修订完善相关的标准和规范。因此本标准只控制水污染源。

### 3.5.3 区域划分

为适应特定区域污染防治工作的需要，本标准对环境敏感地区的污染物排放限值作出了特别规定。环境敏感地区指国土开发密度已经较高、环境承载能力开始减弱，或环境容量较小、生态环境脆弱，容易发生严重环境污染问题而需要采取特别保护措施的地区，其余地区划分为一般地区。对现有和新建企业执行环境敏感地区污染物排放浓度限值的地域范围、时间，由省级人民政府规定。

### 3.5.4 时段划分

按生物工程类制药企业的建立时间，分二个时段执行不同的标准，标准实施之日前设立的企业（现有企业）按现有企业排放标准执行，但自××××年起执行新建企业排放标准，即给予现有企业 3 年的过渡时间。自实施之日起建设的企业（新建企业）则执行本标准的规定。

## 3.6 控制污染物及标准形式

### 3.6.1 控制污染物筛选的原则

（1）具有较大的生产量(或排放量),并较为广泛地存在于环境中。

（2）急性或慢性毒性效应大的化学物质。国际上公认的致癌物质和国家优先控制名单上的物质为当然控制项目。

（3）在环境中难于降解、在生物体中有积累性的污染物。

（4）国内外相关标准中列为控制因子的污染物。



(5) 已经具有一定基础条件，且可以监测、控制的污染物。

### 3.6.2 污水排放控制污染物

根据工艺调研和企业调研，确定了 pH、色度、悬浮物(SS)、生化需氧量(BOD<sub>5</sub>)、化学需氧量(COD<sub>Cr</sub>)、氨氮和总有机碳(TOC)，共 7 项。生物工程制药中使用量稍大的是乙醇、甲醇、乙二醇等容易生化的有机物，这些溶剂可以通过 COD<sub>Cr</sub>、TOC 两项综合因子控制。

生物工程制药中的污染物特征因子虽然比较多，但用量都很少，而且实验室化验废水占了主要部分，此外，生物工程制药中使用的有机溶剂多为容易生化降解的，所以本着根据目前的污染控制技术容易控制的因子归于综合因子 COD、TOC 中控制，则减少特征污染物数目。甲醛属于中等毒性，而且属于可疑致癌物质。在生物工程类制药中，甲醛主要用于除菌消毒工艺，使用相对比较普遍，所以单独列为因子；乙腈的使用主要在于层析过程和实验室过程，考虑到乙腈属于中等毒性，所以单独列为控制因子。挥发酚类使用也相对较多，在企业调研中多家企业提出了有该类污染物排放，因此单独列为因子。环氧乙烷毒性中等，应用于消毒工艺，考虑到水中环氧乙烷的分析测试方法很不成熟，所以不单独列为控制因子。考虑到目前消毒工艺中采用 NaClO 等含氯消毒工艺较多，因此增加总余氯的控制指标。因此确定特征控制因子为：挥发酚、甲醛、乙腈、总余氯。

为了控制生物安全性的问题，增加了急性毒性作为控制指标。

### 3.6.3 标准值形式

本标准中涉及的标准值形式主要有浓度、单位产品基准排水量等四种，这四种标准值形式特点如下：

#### (1) 浓度

在我国已颁布和将颁布的污染物排放标准中，无一例外地均将污染物的浓度作为标准值的形式。这种形式由于具有数据获得容易，并能直接用于控制和管理，因而已被我国广大的环保工作者和管理者所接受并应用。

#### (2) 单位产品基准排水量

为了避免企业通过使用清洁水稀释达标排放，标准规定了单位产品基准排水量，即指用于核定水污染物排放浓度而规定的生产单位产品的废水排放量上限值。所以水污染物排放浓度限值适用于单位产品实际排水量低于单位产品基准排水量的情况。若单位产品实际排水量超过单位产品基准排水量，须按污染物单位产品基准排水量将实测水污染物浓度换算为水污染物标准排放浓度，并以水污染物基准水量排放浓度作为判定排放是否达标的依据。产品产量和排水量统计周期为一个工作日。换算公式

如下：基准水量排放浓度 =  $\frac{\text{单位产品实际排水量}}{\text{单位产品基准排水量}} \times \text{实际水污染物浓度}$

3.7 水污染物排放限值的确定

主要采用了以下方法确定浓度限值：（1）调查现有企业排放浓度和污染控制水平，计算常规污染物排放标准；（2）参考国外标准对比分析；（3）根据多介质环境目标值 AMEG<sub>mi</sub> 计算；（4）根据毒理学比较。

3.7.1 化学需氧量 COD<sub>cr</sub> 和生化需氧量 BOD<sub>5</sub>

（1）涵义

BOD<sub>5</sub>表示五日生化需氧量。是指水样在微生物的作用下，在 20℃、培养五天的条件下所消耗的溶解氧量。

COD<sub>cr</sub> 表示的是化学需氧量。是指在规定条件下，经重铬酸钾氧化处理时水样中的溶解性物质和悬浮物质所消耗的重铬酸钾盐相对应的氧的量。

（2）危害

COD<sub>cr</sub> 和 BOD<sub>5</sub>是综合指标，当指标较高时，会将水体中的溶解氧耗尽。这时，水体不能确保得到自净，有机物转入厌氧发酵，并释放出臭气和有害气体，导致水体中的鱼虾等水生生物由于缺氧、无氧而窒息死亡。

（3）标准制定依据

国内外相关标准见表 31。

表 31 国内外相关标准中 COD<sub>cr</sub> 和 BOD<sub>5</sub> 排放限值 （mg/L）

标准	COD <sub>cr</sub>		BOD <sub>5</sub>		备注
	一次值	日均值	一次值	日均值	
日本标准	160*	120*	160	120	1991 年总理政府令 29 号
新加坡标准	100		50		排入水体
	60		20		排入控制水体
	600		400		排入下水道
英国标准			20		工业废水
德国标准			25~30		
美国标准	日最大 1675	月平均不超过 856			制药行业标准（发酵）
美国标准	日最大 228	月平均不超过 86	日最大 35, 月平均不超过 18		制药行业标准（提取）
美国标准	日最大 228	月平均不超过 86	日最大 35, 月平均不超过 18		制药行业标准（混合、制剂配制加工）
世界银行	150		30		制药行业
国家污水综合排放标准	100/300/1000		20/30/300		GB8978-1996（原料药、生物制药）
	100/150/500		20/30/300		GB8978-1996（其他排污单位）
上海污水综合排放标准	100/100/300		25/30/150		DB31/199-1997
广东污水综合排放标准	100/200/1000		20/30/300		DB4426-2001
北京地方水污染物排放标准	50/60/100/500		15/20/30/300		DB11/307-2005

\*：为 COD<sub>Mn</sub> 的值

根据企业调研(如表 32), 18 家生物工程类制药企业中 15 家企业的排水 COD<sub>cr</sub> 都在 100mg/L 以下，最高的是某生物工程有限公司的排水 COD<sub>cr</sub> 约 300mg/L。而对于排入设置污水处理厂的排水则在 300mg/L。从表 6 中可见，所以我国目前的针对生物制药规定的 COD<sub>cr</sub> 300mg/L 的排放标准是比较宽松

的，但针对于生物工程类制药企业来说，GMP 本身的要求就比较高，而且效益相对比较好，所以根据实际企业调研结果，按照 100mg/L 来控制是切实可行的。本着循序渐进的原则，对于现有企业则参照 GB8978 中其他排污单位中规定的 150mg/L 控制。

表 32 主要企业调研结果

序号	企业名称	水量 t/d	工艺	进水浓度	出水	投资(万元)
1	A	200	生物法	COD: ~500	COD: <100	
2	B	200	生物法		COD: <100	~200
3	C	113.8	生物法	COD: ~300 (发酵: ~15000)	COD: <100	123
4	D	300	中和-兼氧-接触氧化	COD: 4000	COD: <100	180
5	E	193	好氧生化	COD: 500 NH <sub>3</sub> -N: 4.3 SS: 139	COD: <100	100
6	F	120	好氧生化 (SBR)	COD 350~1000	COD: <100	95
7	G	55.5	二级生化+消毒	COD: 340 NH <sub>3</sub> -N: 30 SS: 200	COD: 110 NH <sub>3</sub> -N: 15 SS: 150	
8	H	66.6	接触氧化-消毒			159
9	I	80	二级生化		COD: 30~50	60~70
10	G		发酵			
11	K	~228	外包处理	COD: 286.8 BOD: 137.7 SS: 58.9 NH <sub>3</sub> -N: 4.1		
12	L	~31	普通活性污泥法	COD: 147-241 BOD: 46-130 SS: 208-219 NH <sub>3</sub> -N: 10.1-20.5	COD: 52 BOD: 6.85 SS: 22 NH <sub>3</sub> -N: 8.4	
13	M	~160	中和—NaClO 消毒	COD: 300-2000 SS: 150-300 NH <sub>3</sub> -N: 很低	COD: <300 SS: <150 NH <sub>3</sub> -N: 很低	128
14	N	49.75	水解—接触氧化	COD <sub>cr</sub> : 250-1950 BOD <sub>5</sub> : 86.5-150 SS: 200-231	COD <sub>cr</sub> : 186 BOD <sub>5</sub> : 55.8 SS: 35	
15	O	60	厌氧—好氧-过滤工艺	COD <sub>cr</sub> : 800-900 BOD <sub>5</sub> : ~150 SS: 1600	COD <sub>cr</sub> : 82.7 BOD <sub>5</sub> : 12.5 SS: 57.5	
16	P	480	消毒—活性污泥—生物接触氧化	COD <sub>cr</sub> : 150 BOD <sub>5</sub> : 80 SS: 220	COD <sub>cr</sub> : 5.8 BOD <sub>5</sub> : 2.1 SS: 25.5	
17	Q	4(生产废水)	二级生化	COD <sub>cr</sub> : 510-3080 BOD <sub>5</sub> : 194-258 SS: 67-256 NH <sub>3</sub> -N: 3.09-10.4	COD <sub>cr</sub> : 20-46 BOD <sub>5</sub> : 6-14 SS: 7-39 NH <sub>3</sub> -N: 0.37-25.2	
18	R		SBR 生化法	COD: 324 BOD: 133 SS: 10-133		
19	T	133.18	接触氧化	COD 1600, BOD: 720	COD: 300, BOD: 150	

对于 BOD<sub>5</sub> 的排放标准，实际企业的可生化性相对比较好，经过生化处理后，出水的 BOD<sub>5</sub> 都较低，从可得到的企业调研结果看（表 32），大部分 BOD<sub>5</sub> 都比较低。因此现有污染源维持目前的 30mg/L 来控制，而对新建污染源则将 BOD<sub>5</sub> 标准适当加严 20%，订为 25mg/L。

根据企业调研（表 32），各工艺废水混合后的 COD<sub>cr</sub> 的浓度约为 200-2000mg/L，实际上高浓度度

水水量很少，一般作为废液处理，所以经过与生活污水混和后 COD<sub>Cr</sub> 浓度约为 500mg/L 左右，BOD 约为 100-200mg/L。根据目前调研，该类废水的最佳实用技术为二级生化+消毒法，而二级生化处理工艺的 COD<sub>Cr</sub>、BOD 的处理效率完全可以达到 80%和 90%以上，所以正常情况下，出水可以达到 75mg/L、10-20mg/L，所以达到 100mg/L、25mg/L 是可行的。调研过程中也发现有的企业生产工艺是混合型的（含有其他化学合成或者提取类废水），则出水 BOD 和 COD 排放不能达到标准。

### 3.7.2 悬浮物（SS）

#### ①涵义

用 0.45 μm 滤膜过滤水样，经 103-105° C 烘干后的不可滤残渣含量。

#### ②危害

地表水的悬浮物主要来自水土流失及接纳污水的悬浮物。大量悬浮物能使水体浑浊，透明度降低，影响水生生物的呼吸和代谢，甚至造成鱼类窒息死亡。悬浮物多时还可能造成河道（或航道）阻塞。如果悬浮物中含有大量有机物时，固态有机物水解后形成的溶解性有机物对水体亦可造成危害。

#### ③标准制定依据

国内外相关标准见表 33。

表 33 国内外相关标准中悬浮物的排放限值

标准		日最高	月平均	一级	二级	三级
美国制药行业（新源）	发酵	472	166			
	提取	58	31			
	化学合成	472	166			
	混装与制剂	58	31			
日本标准		200（日均值 120mg/L）				
新加坡标准		400（排入下水道）、50（排入水体）、30（排入控制水体）				
国家污水综合排放标准				70	150	400
上海污水综合排放标准				70	150	350
广东污水排放标准				60	100	400
北京地方标准				30	50	80/400
世界银行				10		
城镇污水处理厂污染物排放标准				10(20)	30	50

生物工程类制药过程中的废水本身 SS 含量就相对较低，而目前采取的好氧生化或者厌氧-好氧生化技术对于 SS 的去除是比较有效的，根据类似制药企业的 SS 出水的调研（如表 34）时大部分出水中 SS 浓度在 100mg/L 以下，70%的企业可以达到 46mg/L。所以参考美国制剂类企业的标准（58mg/L），新污染源制定为 60mg/L，而现有污染源按照目前调研的结果 100mg/L 控制。

表 34 制药企业厌氧—好氧处理工艺的 SS 的出水情况

企业名称	工艺	出水浓度（mg/L）	企业名称	工艺	出水浓度（mg/L）
1	厌氧-好氧	23	8	厌氧-好氧	62
2	厌氧-好氧	44	9	厌氧-好氧	42
3	厌氧-好氧	100	10	厌氧-好氧	100
4	厌氧-SBR	62	11	深井曝气	40
5	厌氧-好氧	27	12	厌氧-好氧	28.3
6	普通活性污泥	22	13	水解—好氧	35
7	消毒—活性污泥—	25.5	14	二级生化	7-39

	生物接触氧化				
--	--------	--	--	--	--

### 3.7.3 氨氮 $\text{NH}_3\text{-N}$

#### ① 涵义

氨氮是指  $\text{NH}_3$  和  $\text{NH}_4^+$  的总和；总氮是指总的有机氮与无机氮。

#### ② 危害

氨氮是造成湖泊、海洋水体富营养化的主要污染物之一。在好氧条件下，水体的氨氮可在硝化菌的作用下转变为硝酸态氮；在无氧环境中，水中存在的硝酸盐亦可在微生物作用下还原为亚硝酸盐，乃至氮。水体中氨氮的硝化会消耗一定量溶解氧（1mg/L 的氨氮被硝化需消耗 4.57mg/L 溶解氧），因此氨氮含量高时会可能造成水体缺氧（硝化性缺氧）。鱼类对水中氨氮比较敏感，当氨氮含量高时会导致鱼类死亡。此外，水源水体的氨氮含量高时，将导致自来水管的加氯量提高（折点加氯），同时形成的过量氯胺可能对人体健康有影响。

#### ③ 标准制定依据

国内外相关标准见表 35。

表 35 国内外相关标准中氨氮的排放限值

标准		日最高	月平均	一级	二级	三级
美国制药行业（新源）标准	发酵	84.1	29.4			
	提取	--	--			
	化学合成	84.1	29.4			
	混装与制剂	--	---			
国家污水综合排放标准	$\text{NH}_3\text{-N}$			15	50	--
城镇污水处理厂污染物排放标准	$\text{NH}_3\text{-N}$			5(8)/8(15)	25(30)	--
城镇污水处理厂污染物排放标准	总氮			15(20)	--	--
广东污水排放标准				10	40	--
上海污水综合排放标准				15	15	25
北京地方标准				5.0	10	15/--
日本（保护人体健康）标准	氨，铵化物、硝酸盐、亚硝酸盐	100				
日本（保护生活环境项目）标准	氮	120（最大），60（日均）				
世界银行	氨氮	15				

根据企业调研，生物工程类制药需要硫酸铵等沉淀，所以含有一定浓度的  $\text{NH}_3\text{-N}$ ，但该部分水量非常少，基本作为废液处理，其他废水的  $\text{NH}_3\text{-N}$  则比较低。所以出水基本上能够达到 15mg/L，从表 7 中有监测结果的企业的数据看， $\text{NH}_3\text{-N}$  出水很低，都在 15 以下。根据 2006 年 5 月与其他标准编制组的协调，目前对于氨氮的处理技术可以保证能够达到 10mg/L 以下。从生物工程类的最佳实用技术—二级生化法+消毒来看，达到 10mg/L 也是可行的。所以本标准确定新建污染源的排放标准为 10mg/L，而对现有污染源则从目前的 50mg/L 加严到 15mg/L，即参照世界银行、上海地方污水排放标准（二级）控制。

### 3.7.4 pH 值

根据常规的生物生命活动的要求，本标准订为 6~9，与 DB31/199-1997 一致。

### 3.7.5 色度

色度也是生物工程制药废水的一个重要因子。除血液制品外，一般生物工程类制药企业废水的色度都比较低，经过生化处理后，一般可以稳定达到 80（稀释倍数），北京地方标准规定 50（二级）/80（三级）/—（污水处理厂），广东地方标准规定为 40/60/—，上海为 50/—。所以新建污染源参照北京和上海地方污染物排放标准的 50 作为排放标准，现有污染源则沿用 GB8978 中二级标准 80 的规定。

### 3.7.6 总有机碳（TOC）

#### ① 涵义

总有机碳是以有机物中碳的含量作为表征水体中有机物总量的综合性指标。

#### ② 危害

总有机碳的来源、性质及危害基本同 COD<sub>Cr</sub>。

#### ③ 制定依据

对于一种稳定排放的废水来说，其 TOC 浓度与 COD<sub>Cr</sub> 值存在一个良好的相关关系。从包括上海市在内的各城市 TOC 在线监测数据与 COD<sub>Cr</sub> 比对结果分析，TOC/COD<sub>Cr</sub> 比值约在 0.3 左右。因此，本标准中的各级标准的 TOC 以相应的 COD<sub>Cr</sub> 限值的 30% 作为最高允许排放日均浓度限值，即为 30mg/L 作为排放标准。北京、上海、广东地方标准二级标准分别为 20/30mg/L、30mg/L、30mg/L，所以新建污染源和现有污染源均制定排放标准为 30mg/L。

### 3.7.7 挥发酚

#### ① 涵义

挥发酚是指在酸性条件下，随水蒸气挥发的酚类化合物、包括苯酚、苯二酚、苯甲酚等酚类化合物，其含量以苯酚计。

#### ② 制定依据

根据目前的调研，目前挥发酚的控制标准是比较有效的，挥发酚得到了比较好的控制，所以本标准现有污染源和新建污染源的排放限值与 GB8878-96 中保持一致。排放标准订为 0.5mg/L。

### 3.7.8 甲醛

#### ① 性质与危害

甲醛作为生物工程类制药中常常使用的消毒灭活用，所以规定甲醛的排放标准。甲醛的有关毒性数据如表 36 所示。

表 36 甲醛污染物的毒性指标

污染物	LD <sub>50</sub> (mg/Kg)	溶解度 (g/L)	COD	BOD	B/C	毒性
甲醛	800		1.07~1.56	0.6~1.07	0.673	对皮肤、黏膜有严重刺激作用，严重者肺气肿

#### ② 制定依据

目前企业均未对甲醛的浓度进行监测，所以本标准规定的现有污染源和新建污染源甲醛排放限值均按照 GB8978-96 中新污染源执行。具体为 2.0mg/L、5.0mg/L。如果企业不使用甲醛进行消毒、灭菌等，则不执行该标准。

### 3.7.9 乙腈

#### ①性质与危害

乙腈对生物具有一定的毒性，在生化处理中有一定的抑制作用。有关毒性数据见表 37。

表 37 乙腈的毒理学性质

污染物	LD <sub>50</sub> (mg/Kg)	溶解度 (g/L)	COD	BOD	B/C	毒性
乙腈	3800/612	互溶	1.56	1.4	0.898	中等

#### ② 制定依据

表 38 国内外相关标准中的乙腈限值

标准		乙腈
美国制药行业（现有源、新源）排放标准	日最高	25.0
	月平均	10.2
DB31/199-1997		3.0/3.0/5.0
GB8978-1996		--
DMEG <sub>日</sub>		0.25

美国标准规定太过宽松，而根据多介质环境目标值计算结果太严格。所以本标准中乙腈的新建污染源排放限值按照上海市地方污水综合排放标准（DB31/199-1997）一致。对现有污染源暂时不作规定。具体如表 39 所示。

表 39 乙腈的排放标准

污染物	排放标准
乙腈	3.0

### 3.7.10 总余氯

目前的企业并不进行该指标的检测，由于含氯消毒方法与医疗机构的方法是完全一致的，所以新建污染源的排放标准参照《医疗机构水污染物排放标准》（GB18466-2005）中的规定执行，即 0.5mg/L。对现有污染源不做规定。如果不使用含氯消毒剂，则不执行该标准。

### 3.7.11 急性毒性

目前在污水水质毒性测试方面的工作已经越来越多，目前常用的水质毒性测试方法可分为急性毒性和慢性毒性，急性毒性的测试指标主要有急性毒性、细菌毒性等。传统的化学物理分析方法能定量分析污染物中主要成分的含量，但是不能直接和全面地反映各种有毒物质对环境的综合影响。生物测试能够弥补理化检测方法的不足，因此在水污染研究中，它已经成为监测和评价水体环境的重要手段之一。对于生物工程类制药企业来说，控制水质的毒性也是控制其生物安全性的一个重要方面。

利用细菌来监测废水毒性的方法，具有以下优点：生物机体小、种群数量大、生长繁殖快、保存简单方便、试验费用低、对环境变化的反应快、生长条件便利，并且同高等动物有着类似的物理化学特性和酶作用过程等特点，因此特别适合于生物毒性试验。利用生物发光菌毒性监测方法，易于测试，是一种快速、简便、灵敏、廉价的方法，并与其他水生生物测定的毒性数据有一定的相关性，因此，该方法对有毒废水的评价有重要意义。

急性毒性实验是监测工业废水污染物综合毒性的一种简便易行的方法。Davis (1946 年) 用一种比较小的食蚊鱼 (Gunbusia) 做废水毒性的现场检验。Wxeden (1970 年) 用鱼的咳嗽次数来反映造纸厂废水对鱼的影响，并据此确定废水安全浓度，把鱼类用于检测水源污染的监测系统中，同时将鱼类用于现场水质监测。目前国际通用的急性毒性实验标准用鱼是斑马鱼，国内常用于毒性测试的鱼还有青、草、鲢、鳙四大家鱼以及鳊鱼、金鱼、呆头鱼。

水蚤类急性毒性试验。水蚤类是淡水生物的重要类群，对许多毒物敏感，而且由于蚤类取材容易，试验方法简便，繁殖周期短，实验室易培养，产仔量多，是一类很好的试验生物，且实验项目使用的参数在个体间相对恒定，可以为实验结果统计学处理提供方便，因此常被选定为毒性测试生物。

藻类急性毒性实验藻类是一种原植体植物，是水体中的初级生产力。如果某种有害的化学物质进入水体，藻类的生命活动将会受到影响，生物量也会发生改变。通过测定藻类的生物量，可评价有害物质对藻类生长的作用，反映对水体中初级生产营养级的影响以及对整个水生生态系统的可能的综合环境效应。确定藻类生长的指标较多，因而在设计藻类毒性实验时，必须考虑所有相关的环境因素，根据实验目的和实验条件选择测试指标。

《德国化工生产水污染物排放标准》(2001 年 9 月 20 日) 规定了废水排放随机样本或两小时样本的毒性标准，具体为：急性毒性  $T_F=2$ 、浮游动物毒性  $T_D=8$ 、藻类毒性  $T_A=16$ 、发光菌测试  $T_L=32$ 、遗传毒性 (umu 测试)  $T_M=1.5$ 。我国《水和废水监测分析方法》(第四版，2002 年) 规定的急性毒性测定指标有藻类生长抑制试验、藻类活动抑制试验、急性毒性试验、发光菌的急性毒性、种子发芽和根伸长的毒性试验的试验方法。美国全水质毒性分析方法也提供了类似的分析方法。

因此本标准暂时选择急性毒性作为控制指标。综合比较以上方法，选择发光细菌法作为急性毒性分析方法标准，主要理由是：(1) 发光细菌法毒性实验是监测工业废水污染物综合毒性的一种简便易行的方法。(2) 我国已经有专门的国家标准分析方法 GB/T 15441，易于执行。

本标准依据水质毒性分级标准 (参见万家玲编著《环境微生物学实验》，张秀君的发光细菌法监测废水综合毒性研究)， $HgCl_2$  毒性指标值小于“0.07mg/L”属于低毒，大于“0.07mg/L”属于中毒，所以将一般地区及环境敏感地区的  $HgCl_2$  毒性指标值定为“0.07mg/L”，分析方法按 GB/T 15441-19951 中发光细菌分析方法标准执行。



急性毒性的控制需要根据实际运行后进行监控，待其他毒性测试技术成熟后，再进行修订。

### 3.7.12 单位产品基准排水量

制定单位产品基准排水量有利于总量控制，通过单位产品基准水量来核定水污染物排放浓度。根据调研，实际上生物工程类制药的废水产生量总体上是比较小的，产量比较小，多数为千克级，经过制备成成品后，通常单位产品的最高排水量比较小。例如某重组人溶栓因子注射剂生产线每批产生废水 16.615 m<sup>3</sup>，每批生产 3000 支，大约每支生产工艺废水 0.0055m<sup>3</sup>/支；某抗体化抗原乙型肝炎治疗疫苗每批产生废水 3.675 m<sup>3</sup>，每批 4 万支，则每批生产废水约 0.09L/支，所以相对比较少，即使加上预先洗涤瓶子的水，平均每单位的废水生产量约 0.01 m<sup>3</sup>/支，因此本标准提出按照每千克产品的排水量作为基准水量。采取物料平衡法核算单位产品的耗水量，选择重组人溶栓因子、基因疫苗、重组尿激酶作为对比，重组人溶栓因子的物料衡算如图 13 所示。

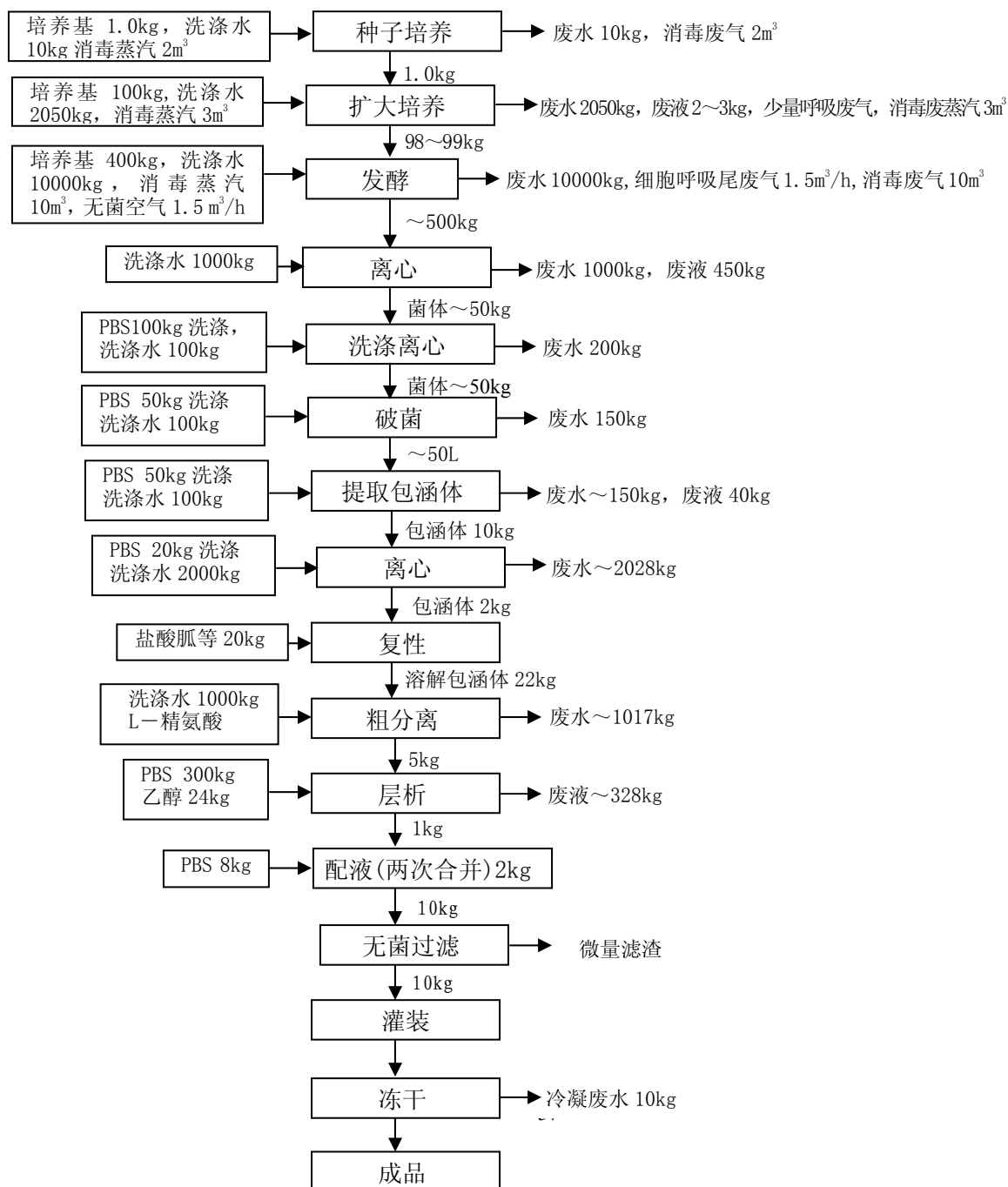


图 13 重组人溶栓因子注射剂的物料平衡图

根据相同方法计算得到重组人溶栓因子的单位产品排水量为 16.6 t/Kg 产品, 重组尿激酶 75 t/Kg, 重组乙肝疫苗 4 t/Kg, 重组水蛭素: 3t/Kg, 考虑到生物工程类制药技术保密性强, 企业提供数据可能存在着一一定的保守性, 所以确定 80t/Kg 作为基准排水量。

### 3.7.13 环境敏感地区的标准的确定

为促进地区经济与环境协调发展, 推动经济结构的调整和经济增长方式的转变, 引导工业生产工艺和污染治理技术的发展方向, 根据环境保护工作的要求, 在国土开发密度已经较高、环境承载能力开始减弱, 或环境容量较小、生态环境脆弱, 容易发生严重环境污染问题而需要采取特别保护措施的地区, 应严格控制企业的污染物排放行为, 在上述地区的企业执行水污染物排放先进控制技术限值, 其地域范围、时间, 由省级人民政府规定。

根据根据《关于发布《城镇污水处理厂污染物排放标准》(GB18918-2002) 修改单的公告》(国家环境保护总局公告 2006 年 第 21 号) “城镇污水处理厂出水排入国家和省确定的重点流域及湖泊、水库等封闭、半封闭水域时, 执行一级标准的 A 标准, 排入 GB3838 地表水 III 类功能水域(划定的饮用水水源保护区和游泳区除外)、GB3097 海水二类功能水域时, 执行一级标准的 B 标准”。本着从严的原则, 本标准规定的适用于环境敏感区的污水排放标准主要参照《城镇污水处理厂污染物排放标准》中一级 A 标准制定, 即 pH 值、色度、悬浮物、生化需氧量、化学需氧量、氨氮、总磷、总氮选用一级 A 标准, 甲醛、挥发酚均参照《城镇污水处理厂污染物排放标准》中标准和《污水综合排放标准》(GB8978) 中的一级标准, 乙腈参照《城镇污水处理厂污染物排放标准》中丙烯腈标准。总有机碳根据 COD 推算得到 15mg/L。急性毒性、总余氯则与一般地区新建企业保持一致。最终取值见表 40。

表 40 现有和新建企业水污染物排放先进控制技术限值

序号	污染物	单位	排放限值	污染物排放监控位置
1	pH	无量纲	6~9	常规污水处理设施排放口
2	色度	稀释倍数	30	常规污水处理设施排放口
3	悬浮物(SS)	mg/L	10	常规污水处理设施排放口
4	生化需氧量(BOD <sub>5</sub> )	mg/L	10	常规污水处理设施排放口
5	化学需氧量(COD)	mg/L	50	常规污水处理设施排放口
6	氨氮(以N计)	mg/L	5	常规污水处理设施排放口
7	总氮(以N计)	mg/L	15	常规污水处理设施排放口
8	总磷(以P计)	mg/L	0.5	常规污水处理设施排放口
9	总有机碳(TOC)	mg/L	15	常规污水处理设施排放口
10	挥发性酚	mg/L	0.5	常规污水处理设施排放口
11	甲醛	mg/L	1.0	常规污水处理设施排放口

12	乙腈	mg/L	2.0	常规污水处理设施排放口
13	急性毒性（以 HgCl <sub>2</sub> 计）	mg/L	0.07	常规污水处理设施排放口
14	总余氯（以 Cl 计）	mg/L	0.5	常规污水处理设施排放口
15	单位产品基准排水量	t/Kg	80	
注 1：如果采用非含氯消毒剂，则不执行总余氯指标。				
注2：如果不采用甲醛作灭菌、消毒剂，则不执行甲醛标准。				

### 3.8 技术管理规定的说明

#### 3.8.1 废水处理技术管理规定

##### （1）关于全过程保持灭活和灭菌的要求

根据企业调研和专家咨询，生物工程类制药企业所涉及的主要生物安全性问题是所接触病毒、活性菌种的废水、废液以及动物房的动物尸体等将所带病毒或活性菌种带出工厂，进入环境。本着尽可能确保不发生生物安全性问题，因此本标准要求对“接触病毒、活性细菌等的生产工艺污水和废液应进行全过程灭活、灭菌处理”。

##### （2）动物房废水

大部分生物工程类制药企业有动物房，饲养的动物主要用于药物试验，因此其也可能将所使用的毒素传播出去，因此本标准要求动物房废水应该单独收集、单独处理。

##### （3）溶剂回收

生产工艺中废水和废气的产生源主要是溶剂的适用，按照国家GMP认证的要求，生产工艺中使用的溶剂应该尽量回收，因此本标准要求生产工艺中使用的溶剂应该设置回收装置。

#### 3.8.2 废气控制技术管理规定

（1）生物工程制药企业涉及的工艺废气主要来自于泄漏和动物房的臭气。

（2）原则上禁止无组织排放情况的发生，但在一些情况下却难以避免，因此工艺废气的无组织排放是控制中难度大的方面，根据国外对 VOCs 无组织排放控制的经验，对易泄漏的阀门、法兰等设施定期的泄漏检测制度，对 VOCs 无组织排放的控制是十分有效的。根据美国等对泵、法兰等泄漏检查的效果分析，对溶剂使用量大的企业大约可削减总 VOCs 的 50-60%左右。因此本标准设立“对于溶剂使用工序中易泄漏的阀门、法兰等设施应建立定期检查制度，并记录存档”的要求。

（3）动物房臭气取决于饲养动物的种类和数量，动物房臭气对于试验动物来说也可能构成生物安全的风险源，况且目前很多企业不进行脱臭，因此为了促进技术的不断进步，避免生物安全性带来的风险问题，本标准规定“动物房应设置除臭设施，确保厂界臭气浓度达标”的要求。

### 3.8.3 生物安全性技术管理规定

生物安全性问题的控制关键在于对病毒、活性菌种实施全过程灭活、灭菌。对于生物安全柜等设施须根据菌种的危险性，选择合适的设施，因此提出了“企业生产、实验研发等过程使用病毒或活性菌种的过程须全程设置灭活、灭菌设施，设施措施须经过专题可行性论证。”的要求。进一步确保生物安全。

### 3.8.4 总量控制方面的技术管理规定

为了推动和贯彻总量控制，新建企业应按照《污染源自动监控管理办法》的规定，安装污染物排放自动监控设备，并与监控中心联网。各地现有企业安装污染物排放自动监控设备的要求由省级环境保护行政主管部门规定。

### 3.8.5 其他规定

- (1) 新建（包括改、扩建）的项目应在废气处理设施的进口和出口预设采样孔。
- (2) 对企业废水采样应根据监测污染物的种类，在规定的污染物排放监控位置进行。在污染物排放监控位置须设置永久性排污口标志。
- (3) 企业产品产量的核定，以法定报表为依据。
- (4) 对企业污染物排放情况进行监督性监测的频次、采样时间等要求，按国家有关污染源监测技术规范的规定执行。

## 3.9 污染物监测要求的说明

因为国家对排污口的设置、样品采集、样品采集频次、保存和管理都有专门的规定，所以在标准中仅仅强调了需要参照 GB 12998、HJ/T 91、GB 12999 中的要求。

根据《加强国家污染物排放标准制修订工作的指导意见》，为了促进排放总量的削减，特别强调了以下的要求：

- (1) 总排口应设置污水水量计量装置，并宜设污水比例采样器和 pH 值、TOC（或 COD<sub>cr</sub>）在线监测设备，监测数据应即时输送给当地环境保护部门。
- (2) 排污单位如有污水处理设施并能正常运转使污水能稳定排放，则污染物排放曲线比较平稳，监督监测可以采瞬时样；对于排放曲线有明显变化的不稳定排放污水，要根据曲线情况分时间单元采样，再组成混合样品。正常情况下，混合样品的单元采样不得少于两次。如排放污水的流量、浓度甚至组分都有明显变化，则在各单元采样时的采样量应与当时的污水流量成比例，以使混合样品更有代表性。

(3) 废水采样频率根据生产周期确定，生产周期在8小时以内的，每2小时采集一次；生产周期大于8小时的，每4小时采集一次，最高允许排放浓度按日均值计。新建企业竣工环境保护验收按照有关规定进行，采用污染物平均浓度值评价。

#### (4) 混合废水排放标准的确定

水污染物排放浓度限值适用于单位产品实际排水量不高于单位产品基准排水量的情况。若单位产品实际排水量超过单位产品基准排水量，须按污染物单位产品基准排水量将实测水污染物浓度换算为水污染物基准水量排放浓度，并以水污染物基准水量排放浓度作为判定排放是否达标的依据。产品产量和排水量统计周期为一个工作日。

当企业同时生产两种以上、单位产品基准排水量的不同的产品，且将产生的污水混合处理排放时，按下式换算水污染物基准水量排放浓度：

$$C_{\text{基}} = \frac{Q_{\text{总}}}{\sum Y_i \times Q_{i\text{基}}} \times C_{\text{实}}$$

式中：

$C_{\text{基}}$ —水污染物基准水量排放浓度（mg/L）

$Q_{\text{总}}$ —排水总量（吨）

$Y_i$ — 某产品产量（吨）

$Q_{i\text{基}}$ —某产品的单位产品基准排水量（吨/吨）

$C_{\text{实}}$ —实测水污染物浓度（mg/L）

若  $Q_{\text{总}}$  与  $\sum Y_i \times Q_{i\text{基}}$  的比值小于 1，则以水污染物实测浓度作为判定排放是否达标的依据。

在发现企业耗水或排水量有异常变化的情况下，应核定企业的实际产品产量和排水量，按 4.6 的规定，换算水污染物基准水量排放浓度。

#### (4) 分析方法

本标准所列大部分控制污染物的分析方法，国家及行业均已颁布相应的标准，详见标准文本的表 4。这些标准均已被本标准引用并成为本标准的条款。但乙腈和急性毒性则尚没有国家标准的方法。选择《水和废水监测分析方法（第四版）》（中国环境科学出版社，2002 年）中推荐的方法进行。待国家标准分析方法颁布后再执行国家标准分析方法。

### 3.10 标准实施与监督的说明

(1) 由于我国县以下人民政府尚未设置环境保护行政主管部门。因而，本标准 6.1 条规定本标准由县级及其以上人民政府环境保护行政主管部门负责监督实施。

(2) 根据我国的环境标准体系，省、自治区和直辖市人民政府有权采纳和实施严于国家标准的地方标

准，并优先于国家标准的执行。为此，省、自治区、直辖市可采纳和实施严于本标准的地方标准。

（3）在任何情况下，企业均应遵守本标准的污染物排放控制要求，采取必要措施保证污染防治设施正常运行。各级环保部门在对企业进行监督性检查时，可以现场即时采样或监测的结果，作为判定排污行为是否符合排放标准以及实施相关环境保护管理措施的依据。

（4）对现有和新建企业执行环境敏感地区污染物排放浓度限值的地域范围、时间，由省级人民政府规定。

## **4 与国家有关法规和环保标准的关系**

### **4.1 与环境保护法律、法规、规章和政策的关系**

#### **4.1.1 与法律的关系**

本标准是依据《中华人民共和国环境保护法》、《中华人民共和国水污染防治法》等环境保护法律相关条款的规定（详见本编制说明的 1.5 节）制定的。本标准还是由国家环保总局组织制订、审批、发布的强制性国家标准。因而，本标准既是上述环境保护法律的组成部分，又是环境执法必不可少的依据。

#### **4.1.2 与行政法规的关系**

环境保护行政法规通常是指国务院以国务院令发布的有关环境保护的管理条例、实施细则等。例如：国务院 2000 年 284 号令颁布的《中华人民共和国水污染防治法实施细则》等生物工程类制药企业进行监管时，鉴别其废气和污水的污染物排放，是否符合环境保护行政法规要求的依据。

#### **4.1.3 与部门规章的关系**

环境保护部门规章是指国家环保总局以国家环保总局令或文件颁布的规定、管理办法等。例如：1987 年颁布的《建设项目环境保护设计规定》、2003 年颁布的《排污费征收管理办法》、2006 年颁布的《国家环境保护局国家环境标准制（修）订管理办法》等。可见，本标准是环境保护行政主管部门对生物工程类制药企业执行环境保护部门规章的重要依据。

#### **4.1.4 与国家环境保护政策的关系**

国家环境保护政策是国家为实现一定历史时期环境保护的路线和任务所规定的行为准则。通常出现在国家的规则（计划）和国务院发布的文件之中。例如，2006 年 3 月发布的《国民经济和社会发展第十一个五年规划纲要》、2006 年 12 月国务院下发的《关于落实科学发展观加强环境保护的决定》等。本标准的编制，必须全面贯彻国家环境保护政策提出的与生物工程类制药企业相关的各项规定和要求。

## 4.2 与现行国家环境保护标准的关系

现行国家环境保护标准可分为环境质量标准、污染物排放标准、环境监测方法标准、环境标准样品标准和环境基础标准。本标准属污染物排放标准，它是根据环境质量标准，以及适用的污染控制技术并考虑经济承受能力，对生物工程类企业污染源进行控制的标准。而环境监测方法标准、环境标准样品标准和环境基础标准中有关标准的有关条款已被本标准引用并成为本标准的条款。

## 4.3 与现行污染物排放标准的对比

本标准中新建污染源的排放标准与国家污水综合排放标准、主要地方污染物排放标准的宽严比较见表 22。

### 4.3.1 本标准与国家《污水综合排放标准》(GB8978-1996) 比较

#### (1) 新污染源执行标准与 GB8978 中新污染源标准比较

加严的有 5 项，即色度、COD<sub>cr</sub>、BOD<sub>5</sub>、SS、氨氮；

增加了 3 项，即乙腈、急性毒性、总余氯

其余 4 项污染物与 GB8978-1996 中规定一致。

#### (2) 现有污染源执行标准与 GB8978 中新污染源标准比较

加严的有 3 项，即 COD<sub>cr</sub>、SS、氨氮；

增加了 3 项，即乙腈、急性毒性、总余氯

其余 6 项污染物与 GB8978-1996 中规定一致。

### 4.3.2 本标准与地方标准的比较

与上海市、北京市、广东省相关综合污水排放标准比较，结果如下：

与上海市地方标准标准比较，悬浮物、BOD<sub>5</sub> 严格；与北京市地方标准比较，悬浮物、BOD<sub>5</sub> 严格，而甲醛宽松；与广东标准比较，色度、悬浮物、BOD<sub>5</sub>、COD<sub>cr</sub>、氨氮加严，而甲醛宽松。

与上海市地方标准增加了总余氯、急性毒性 2 项目；与北京地方标准比较，增加了增加了总余氯、急性毒性等 2 项；与广东地方标准比较，增加了乙腈、急性毒性、总余氯等 3 项。

表 50 本标准水污染物排放标准（二类污染物 I 子类）

与 GB8978-1996 和各地方标准的比较

序号	污染物	现有源	新建源	排放标准			
				GB8978-1996 二级	DB31/199-1997 (上海) 二级	DB11/307-2005 (北京) 二级	DB44/26-2001 (广 东) 二级
1	pH	6-9	6-9	6~9	6~9	6~9	6~9
2	色度(稀释 倍数)	<u>80</u>	<u>50</u>	80	50	50/80	60
3	悬浮物(SS)	<u>100</u>	<u>60</u>	150	150	50/80	100
4	生化需氧量	<u>30</u>	<u>25</u>	30	30	20/30	30

	(BOD <sub>5</sub> )						
5	化学需氧量 (COD <sub>cr</sub> )	<b><i>150</i></b>	<b><i>100</i></b>	300	100	60/100	200
6	氨氮	<b><i>15</i></b>	<b><i>10</i></b>	50 (医药原料 药)/25 (其他)	15	10/15	40 (医药原料药) /15 (其他)
7	总有机碳	30	30	30	30	20/30	30
8	挥发酚	0.5	0.5	0.5	0.5	0.2/0.5	0.5
9	甲醛	2.0	2.0	2.0	2.0	0.5/1.5	1.5
10	乙腈	3.0	3.0		3.0		
11	总余氯	3.0	0.5				
12	急性毒性 (以 HgCl <sub>2</sub> 计)	0.07	0.07				

\*：表中绿色阴影部分为新增加项目，阴影+黑体+斜体的为加严标准（与国家污水综合排放标准比较），其余为保持一致项目。

#### 4.4 与国外标准的比较

从 3.7 中确定标准值章节中内容可以看出，本标准规定的标准总体上严格于美国标准，与世界银行基本保持一致或略严。

COD<sub>cr</sub> 严格于美国的 228mg/L(日最大)，现有企业排放标准与世界银行一致，但新建企业排放标准严格于世界银行。

BOD<sub>5</sub>：严格于美国的 35mg/L（日最大），现有企业排放标准与世界银行一致，但企业新建排放标准严格于世界银行。

SS：现有企业排放标准宽松于美国和世界银行标准，新建企业排放标准与美国基本一致，但仍宽松于世界银行标准。

NH<sub>3</sub>-N：总体上严于美国标准。现有企业排放标准与世界银行一致，但新建企业排放标准严格于世界银行。

乙腈远严格于美国标准。

因此总体上看，本标准与国外水平基本一致。



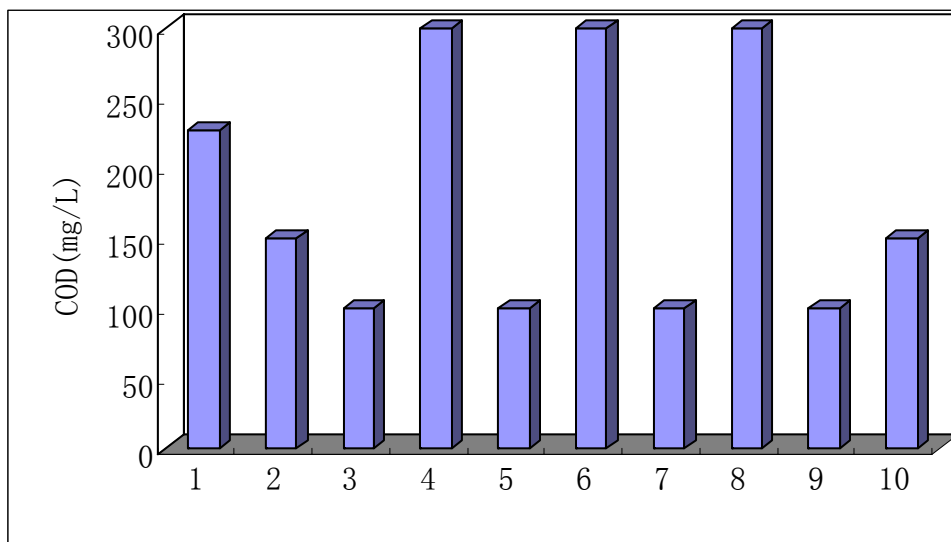


图 14 本标准与国内外标准的 COD 限值对比

1-美国标准; 2-世界银行标准; 3-国家污水综合排放标准 GB 8978 -1996 一级标准; 4-国家污水综合排放标准 GB 8978 -1996 二级标准; 5-山东省污水综合排放标准一级标准; 6-山东省污水综合排放标准二级标准; 7-广东省污水综合排放标准一级标准; 8-广东省污水综合排放标准二级标准; 9-本标准生物工程类新建企业; 10-本标准生物工程类现有企业

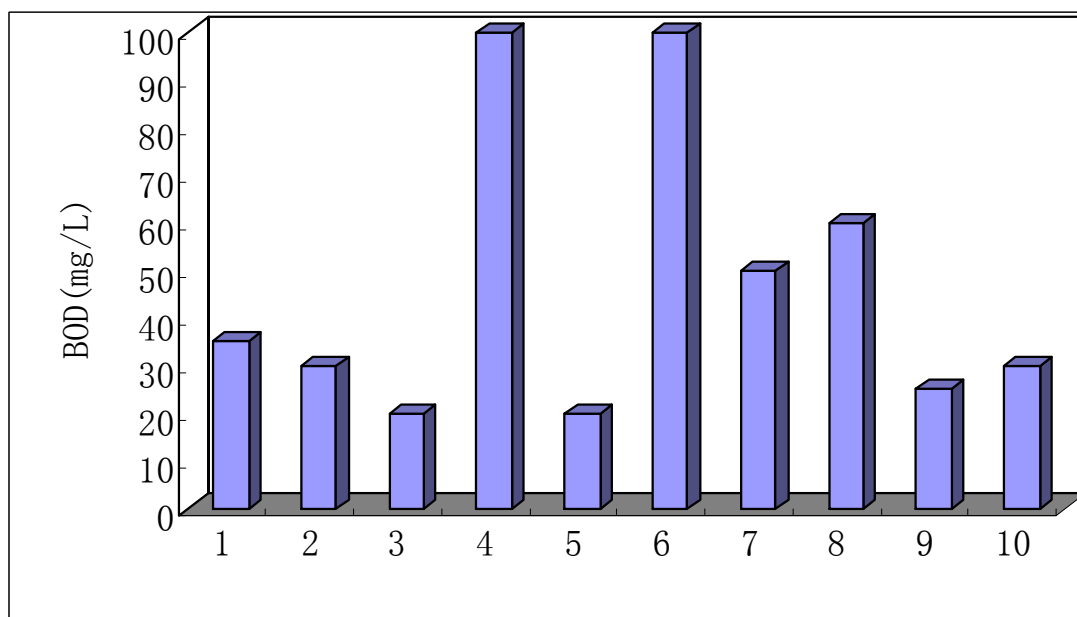


图 15 本标准与国内外标准的 BOD 限值对比

1-美国标准; 2-世界银行标准; 3-国家污水综合排放标准 GB 8978 -1996 一级标准; 4-国家污水综合排放标准 GB 8978 -1996 二级标准; 5-山东省污水综合排放标准一级标准; 6-山东省污水综合排放标准二级标准; 7-广东省污水综合排放标准一级标准; 8-广东省污水综合排放标准二级标准; 9-本标准生物工程类新建企业; 10-本标准生物工程类现有企业

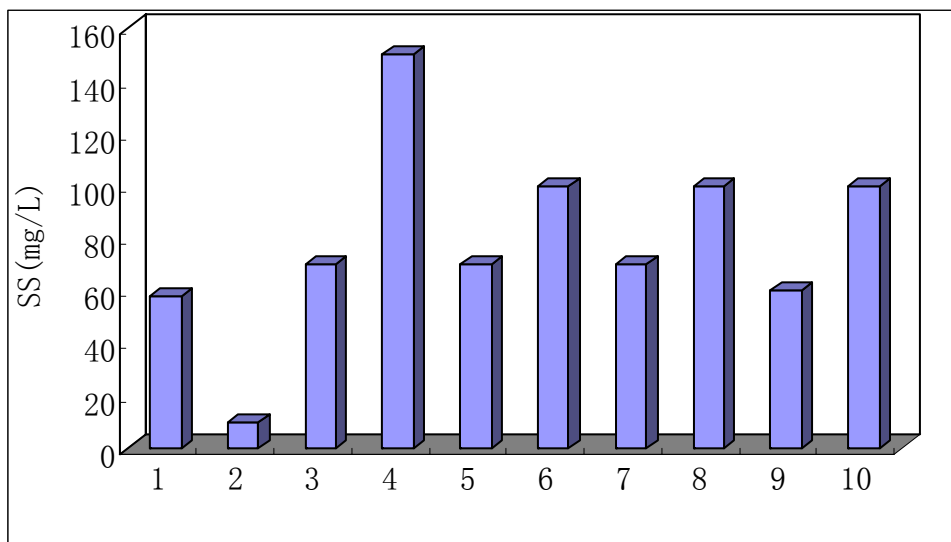


图 16 本标准与国内外标准的 SS 限值对比

1-美国标准; 2-世界银行标准; 3-国家污水综合排放标准 GB 8978 -1996 一级标准; 4-国家污水综合排放标准 GB 8978 -1996 二级标准; 5-山东省污水综合排放标准一级标准; 6-山东省污水综合排放标准二级标准; 7-广东省污水综合排放标准一级标准; 8-广东省污水综合排放标准二级标准; 9-本标准生物工程类新建企业; 10-本标准生物工程类现有企业

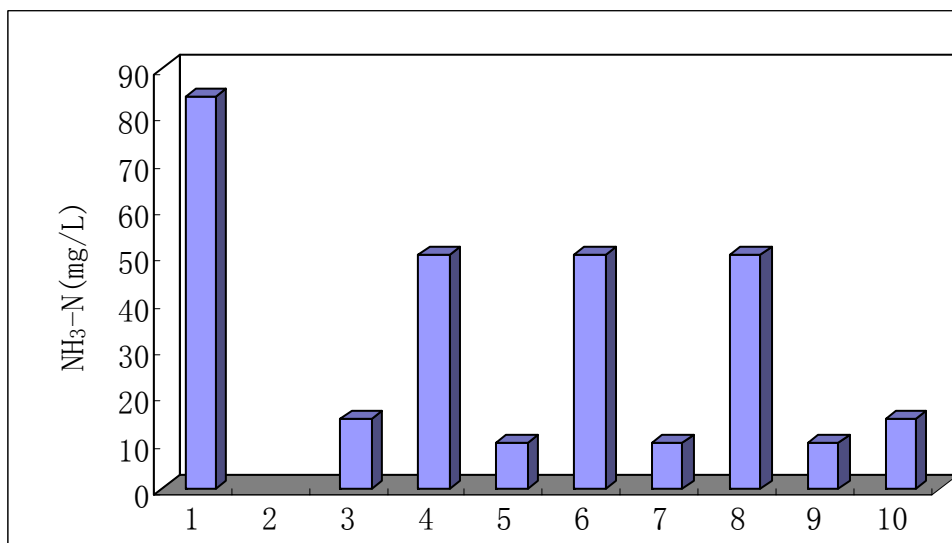


图 17 本标准与国内外标准的 NH<sub>3</sub>-N 限值对比

1-美国标准; 2-世界银行标准; 3-国家污水综合排放标准 GB 8978 -1996 一级标准; 4-国家污水综合排放标准 GB 8978 -1996 二级标准; 5-山东省污水综合排放标准一级标准; 6-山东省污水综合排放标准二级标准; 7-广东省污水综合排放标准一级标准; 8-广东省污水综合排放标准二级标准; 9-本标准生物工程类新建企业; 10-本标准生物工程类现有企业

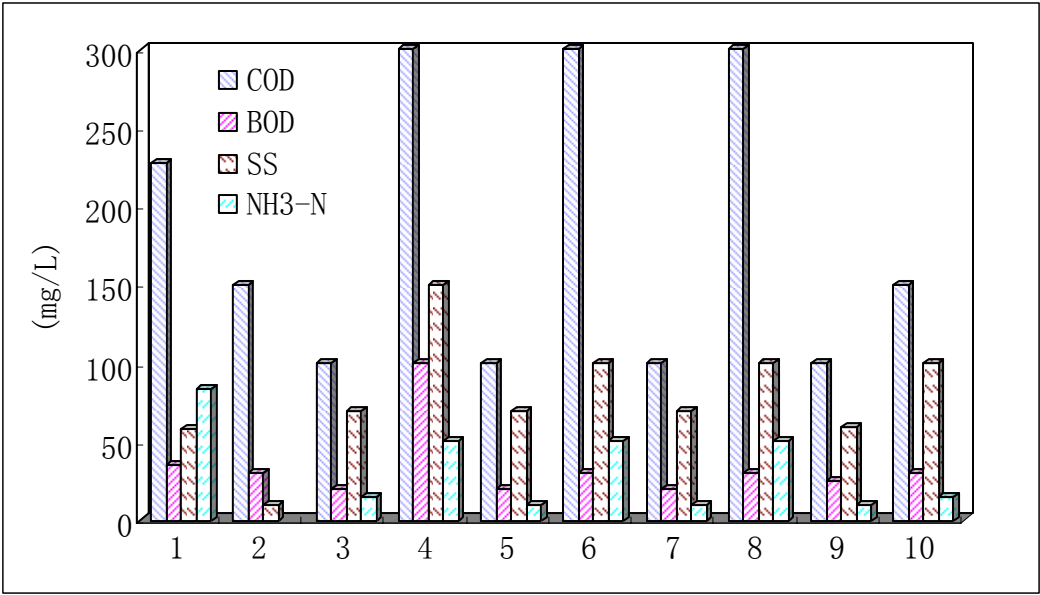


图 18 本标准与国内外标准的 COD、BOD、SS、NH<sub>3</sub>-N 限值对比

1-美国标准; 2-世界银行标准; 3-国家污水综合排放标准 GB 8978 -1996 一级标准; 4-国家污水综合排放标准 GB 8978 -1996 二级标准; 5-山东省污水综合排放标准一级标准; 6-山东省污水综合排放标准二级标准; 7-广东省污水综合排放标准一级标准; 8-广东省污水综合排放标准二级标准; 9-本标准生物工程类新建企业; 10-本标准生物工程类现有企业

从表 51 及图 14，图 15，图 16，图 17，图 18 中可以看出，本标准均严于美国标准，而与世界银行标准相同。与《污水综合排放标准》和地方标准相比，COD 值严于该标准的二级标准值。

5. 污染排放现状调研及技术可行性分析

5.1 企业排污调研

(1) 污染物排放调研

19 家企业的调研结果如表 52 所示。

表 52 企业调研情况

序号	企业名称	主要产品	工艺类型	主要辅助材料	废水	废气	固体废物
1	A	重组人红细胞生成素注射液（EPO）、重组人粒细胞集落刺激因子注射液（G-CSF）	基因工程		酸性废水		有机溶液
2	B		细胞提取		总汞、色度、pH、COD <sub>Cr</sub> 、BOD <sub>5</sub> 、SS、NH <sub>3</sub> -N、TP、总砷、甲醛、二甲苯、乙醚	粉尘、甲醛、丙酮	浓硫酸、大部分为实验室废弃物
3	C	棒酸、头孢派酮钠舒巴坦钠、拉西林钠他唑巴坦钠、头孢派酮钠、注射用两性霉素 B 脂质体	发酵、生化提取、基因工程、生物制剂		pH、COD、BOD、SS、NH <sub>3</sub> -N、乙酸丁酯、甲酸甲酯、三氯甲烷、乙腈、二甲基甲酰胺		发酵菌丝体、废溶剂

4	D		基因工程		pH、COD、BOD、SS、NH <sub>3</sub> -N、油类		
5	E	注射用水溶性维生素、抑肽酶、蛙降钙素、辅酶 A、绒促性素、胰岛素、胃蛋白酶、丹参	发酵、生化提取、基因工程、制剂		色度、pH、COD、BOD、SS、挥发酚、甲醇、乙酸乙酯、乙醚、正己烷、三氯乙酸、乙腈、环氧乙烷	硫化氢	
6	F	rhgh、OCN	基因工程		总铬、pH、甲醇、苯酚、甲醛、乙腈、正己烷	氯化氢、甲醇、甲醛	甲醛
7	G	rhPTH	基因培养	尿素、乙腈、三氟乙酸、磷酸钠			
8	H	疫苗	基因培养	甲醛、丙二醇			
9	I	重组人尿激酶原酶、重组水蛭素-2	基因工程	丙酮、二氯甲烷、乙醇			
10	J	重组人溶栓因子 (rh-NTA)、抗体化抗原乙型肝炎治疗型疫苗	基因工程	乙醇			
11	K	APA-BCCs	生化提取、细胞培养	乙醇			
12	L	吉姆欣、吉赛欣、济脉欣	基因培养		大肠杆菌、pH		
13	M	体外诊断试剂			pH、COD <sub>Cr</sub> 、BOD <sub>5</sub> 、NH <sub>3</sub> -N、石油类、SS		
14	N	金磊生长素，金磊赛强	基因工程	葡萄糖、硫酸铵	pH、COD <sub>Cr</sub> 、BOD <sub>5</sub> 、NH <sub>3</sub> -N、		报废药物
15	O	基因重组人胰岛素注射液			COD <sub>Cr</sub> 、BOD <sub>5</sub> 、SS		
16	P	新型重组人肿瘤坏死因子——NC	基因工程				
17	Q	VERO 细胞狂犬病疫苗	细胞工程				
18	T	甲肝疫苗	基因工程	牛血清、培养基、氯仿，甲醛	pH、COD <sub>Cr</sub> 、BOD <sub>5</sub> 、NH <sub>3</sub> -N、		废培养基、动物尸体、不合格疫苗等
19	U	抗体研发	基因工程				

## (2) 主要溶剂

溶剂使用是生物工程类制药企业水污染物和废气污染物的主要来源，根据调研生物工程类制药企业常用的溶剂情况如表 53 所示。

表 53 一些主要生物工程制药产品的溶剂使用情况

名称	生产工艺	主要溶剂
α-干扰素	基因工程	磷酸、乙醇
白细胞介素-2、白细胞介素	基因工程	HCl、NaOH、硫酸铵、甘氨酸
RNA	基因培养	NaOH、HCl、酵母、
组织纤溶酶原激活剂	基因培养	乙醇胺、磷酸、硼酸、硫氰化钾
疫苗	基因培养	甲酸、硫酸铵、甲醛
抗 HBsAg	克隆	丙酮、谷氨酰胺、磷酸、乙醇胺、
重组人尿激酶原	基因培养	氯化钠、氢氧化钠、乙醇
水蛭素	基因培养	酵母、甲醇、磷酸、氢氧化钾
细胞苗、鸡胚苗、灭活苗	基因培养	甲醛、丙二醇、氢氧化钠、盐酸、硫酸
抗毒素	基因培养/生物制品	甲醛、HCl、硫酸铵
细菌疫苗	基因培养	乙醇、丙酮
乙肝疫苗	基因培养	硫酸铵、KBr、甲醛
细胞灭活疫苗	细胞培养	无机盐、乙酸锌
人血蛋白制剂	生化提取、培养	乙醇
白细胞介素	基因培养	乙腈、乙酸
集落刺激因子	基因培养	乙腈、乙酸
肿瘤坏死因子-α	基因培养	硫酸铵

### （3）废水中细菌的调研情况

废水中的微生物和生物性污染可能含有的致病性细菌、病毒、寄生虫及其他微生物等，各种病原体在废水中存活时间和致死条件如表 54。

表 54 病原体在废水中的存活时间及致死条件

病原体	在污水中存活的时间/d	致死条件	
		温度（℃）	时间/min
伤寒杆菌	24-27	60	10
痢疾杆菌	30-40	60	10-20
霍乱弧菌	5-12	60	10-20
肝炎病毒	70	--	--
结核杆菌	150	60	30
炭疽杆菌	80	50-55	60
口蹄疫病毒	--	60	30
埃可病毒-7	114	--	--
脊髓灰质炎病毒	90-120	--	--
钩端螺旋体	30	--	--
猪瘟病毒	--	50-60	15
绿脓杆菌		55	7h
蛔虫卵	150-240	33-38	逐渐变化
钩虫卵		>37	不能发育
蠕虫卵		36	数小时

## 5.2 废水处理技术现状和技术可行性分析

### 5.2.1 废水处理技术现状

目前生物工程类制药废水处理常用:物化法、生物法、物化法—生物法联用等工艺。主要企业的废水处理技术如表 55 所示。

表 55 典型企业的废水处理技术现状

序号	企业名称	水量 t/d	工艺	进水浓度	出水
1	A	200	生物法	COD: ~500	COD: <100
2	B	200	生物法		COD: <100
3	C	113.8	生物法	COD: ~300（发酵： ~15000）	COD: <100
4	D	300	中和-兼氧-接触氧化	COD: 4000	COD: <100
5	E	193	好氧生化）	COD: 500 NH <sub>3</sub> -N: 4.3 SS:139	COD: <100
6	F	120	好氧生化（SBR）	COD 350~1000	COD: <100
7	G	55.5	二级生化+消毒	COD: 340 NH <sub>3</sub> -N: 30 SS: 200	<b>COD: 110</b> NH <sub>3</sub> -N: 15 SS: 150

8	H	66.6	接触氧化-消毒		
9	I	80	二级生化		COD: 30~50
10	G		发酵		
11	K	~228	外包处理	COD: 286.8 BOD: 137.7 SS: 58.9 NH <sub>3</sub> -N: 4.1	
12	L	~31	普通活性污泥法	COD: 147-241 BOD: 46-130 SS: 208-219 NH <sub>3</sub> -N: 10.1-20.5	COD: 52 BOD: 6.85 SS: 22 NH <sub>3</sub> -N: 8.4
13	M	~160	中和—NaClO 消毒	COD: 300-2000 SS: 150-300 NH <sub>3</sub> -N: 很低	<b>COD: &lt;300</b> SS: <150 NH <sub>3</sub> -N: 很低
14	N	49.75	水解—接触氧化	COD <sub>cr</sub> : 250-1950 BOD <sub>5</sub> : 86.5-150 SS: 200-231	<b>COD<sub>cr</sub>: 186</b> BOD <sub>5</sub> : 55.8 SS: 35
15	O	60	厌氧—好氧-过滤工艺	COD <sub>cr</sub> : 800-900 BOD <sub>5</sub> : ~150 SS: 1600	COD <sub>cr</sub> : 82.7 BOD <sub>5</sub> : 12.5 SS: 57.5
16	P	480	消毒—活性污泥—生物接触氧化—	COD <sub>cr</sub> : 150 BOD <sub>5</sub> : 80 SS: 220	COD <sub>cr</sub> : 5.8 BOD <sub>5</sub> : 2.1 SS: 25.5
17	Q	4(生产废水)	二级生化	COD <sub>cr</sub> : 510-3080 BOD <sub>5</sub> : 194-258 SS: 67-256 NH <sub>3</sub> -N: 3.09-10.4	COD <sub>cr</sub> : 20-46 BOD <sub>5</sub> : 6-14 SS: 7-39 NH <sub>3</sub> -N : 0.37-25.2
18	R		SBR	COD: 324 BOD: 133 SS: 10-133	
19	S	12.94	—	COD <sub>cr</sub> : 1960-11850 NH <sub>3</sub> -N: 73	—
20	T	133.18	接触氧化	COD: 1600, BOD: 720	COD : <300 , BOD<150 ( 纳 管)

据前面的企业调研分析，项目的废水处理的核心技术是二级生化，然后考虑增加消毒工艺。如表 55 可见，生物工程类企业排水所采用的处理技术的常规污染物的出水大部分可以满足<100mg/L 的要求。根据对几家有代表性企业的处理技术进行分析。

#### (1) 某生物制药有限公司

某生物制药有限公司主要产品是重组人溶栓因子（rh-NTA）冻干粉针和抗体化抗原乙型肝炎治疗疫苗项目废水量不是很大，各股废水混合后污染物浓度不高，而且水的可生化性较好。项目首先对可能带菌的废水进行灭菌处理，需进行灭菌的废水通过密闭管道排入废水收集槽，采取适当的灭菌方法处理后再进行生化处理；对于残留有活的菌体或细胞的反应器、储罐和管路，采取在位或拆零灭菌，杀死残留活的菌体或细胞之后再对罐体进行清洗，经灭活后的设备清洗水与其它废水一起进行处理。经灭菌的废水与其余生产废水和生活污水混合后，进行生化处理，可以达到纳管标准。废水处理主要

工艺流程见图 19。

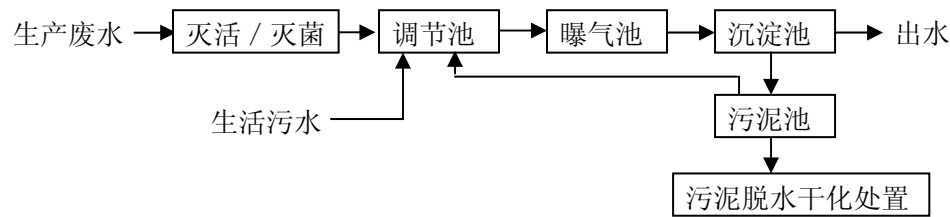


图 19 某生物制药有限公司的污水处理工艺流程

从处理效果看，该公司的废水排放 COD<sub>Cr</sub> 可以达到 100mg/L。

## (2) 某生物研究所污水处理

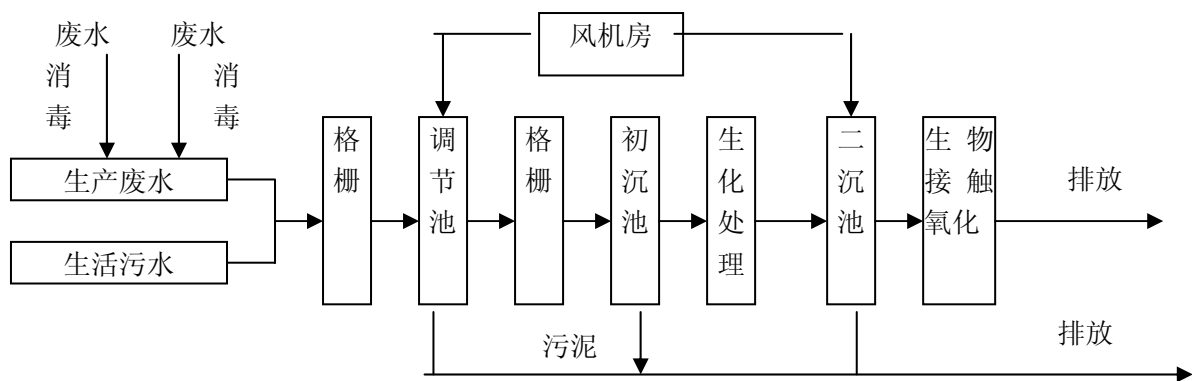


图 20 某生物研究所污水处理工艺流程

该单位是集科研、生产为一体的开发型科研单位。主要生产废水中含有一定的致病性细菌、病毒等微生物。企业采用的污水处理方法如图 20 所示。

消毒方式采用加热消毒法，一个车间蒸汽加热到 92.5℃，保温 1 小时；另一个车间，则采用 4 台加压蒸汽灭菌罐，以蒸汽加热到 105℃，保温 1 小时。处理效果如表 56 所示。

表 56 污水处理效果

项目	进水/mg/L	出水/mg/L	去除效率 (%)
BOD <sub>5</sub>	80	2.1	97.25
COD	150	5.8	96.1
SS	220	25.5	88.4
总磷	1.5	0.04	97.3
总氮	35	3.5	90
氨氮	25	0.3	98.8

## (3) 某生长素生产企业

该企业生产的主要是生长素。废水处理工艺如图 21 所示。

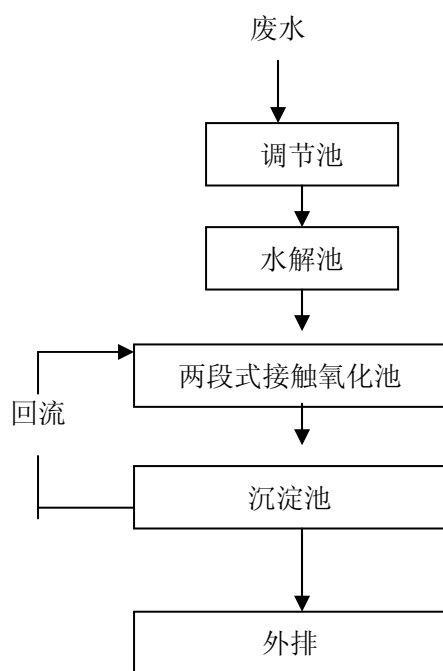


图 21 某生长素企业的废水处理工艺

经过预处理后，COD<sub>Cr</sub>、BOD<sub>5</sub>、SS 分别为 186mg/L、55.8 mg/L、35mg/L. 根据了解，该工艺的主要问题在于接触氧化池的效果不高。该项目将发酵后的高浓度废水也放入废水处理系统，所以导致废水处理效果不高是其主要原因。

## 5.2.2 废水处理技术存在问题和本标准技术可行性

### 5.2.2.1 存在的问题

目前企业在废水处理方面存在的主要问题：

- (1) 对消毒和灭菌方面的重视程度不够。有的企业并不是对所有的废水进行消毒处理。
- (2) 某些企业将高浓度发酵液混合入废水后，普通的二级生化处理效果不能完全保证达到本标准规定的 COD $\leq$ 100mg/L 的要求。

### 5.2.2.2 加严和新增加项目的技术可行性

本标准与国家污水综合排放标准比较，加严的色度、COD<sub>Cr</sub>、BOD<sub>5</sub>、SS、氨氮都是常规污染物，采用二级生化的技术是完全可以达到要求的。关键是对于高浓度的发酵液的处置，由于其量很小，控制该类污染最好的方法是收集起来，作为危险废物由有资质的单位统一处置，这样企业废水中就可以保证达标了。从北京等地方污水综合排放标准加严来看，目前的污水控制技术是完全可行的。

从新增加的乙腈、急性毒性和总余氯的指标来看，乙腈很难生化处理，所以最好的方法是气提、冷凝等方法将溶剂回收，避免进入废水中。总余氯的控制完全在于管理水平，有效地控制加氯的量和



浓度等就可以控制总余氯的排放了。急性毒性的增加是为了控制废水的毒性，其实是个综合指标，因此达到该指标的方法是前面方法的综合，一方面必须增加消毒装置，另一方面必须控制乙腈等有中等毒性的污染物，最终保证水质毒性处于低毒或无毒的水平。本标准对溶剂回收提出了要求，同时提出了消毒的要求，所以控制以上标准达标是完全有可能的。

6 实施成本和效益分析

6.1 水污染物排放标准的成本效益分析

主要考察两方面，一是新增加的因子造成成本的增加，二是已有标准的加严。

① 常规因子的加严

根据排放标准与 GB8978-96 中二级标准比较，从《工业污染经济学》中研究得对制药行业的边际费用的估算方法，对某些目前尚未达标或者接近标准的企业，仅仅理想地考虑标准从现有排放标准严格到本标准中新源规定值，则最大可能需要增加的常规因子的治理成本变化如表 58，为 30%。

表 58 各不同工艺类型常规因子的治理成本变化

加严项目	新污染源标准 达标成本增加比率
CODcr、BOD、SS、色度、氨氮	+30%

实际上，根据调研，生物工程类制药企业的实际废水产生量大约为 200m<sup>3</sup>/d 左右，污染物的混合 CODcr 浓度大约在 1000mg/L 以下(多数为几百 CODcr)，经过二级生化后可能达到的排放浓度在 100mg/L 左右或以下。从以上的企业调研来看，绝大多数企业可以达到 100mg/L 以下，对于少数尚不能达标的企业来说，增加废水主要在于工艺的完善和管理的加强，所以实际提高的费用并不会太多，要低于 30%。

②增加的有机物因子

本标准与现行的污水综合排放标准相比，增加了乙腈、急性毒性、总余氯等 3 项因子。

单个企业一般只有 3-4 个有机物因子属于控制之列，不会同时使用所有的溶剂，以此来核算新增成本。调研发现，目前企业基本上不对出水中特征因子进行控制，因此，新增有机物控制因子对企业增加的成本，主要是使企业加强对溶媒的回收造成的成本，此外，企业也需加强废水处理和运行维护管理。据估算，一般溶媒回收系统的投资<50-80 万元，运行费用在于 70 万元以下。由于 GMP 认证等管理也要求制药企业对溶剂必须采取回收套用，所以该部分费用的是生物制药企业必须保证的。该部分费用对于研发机构来说是需要增加的。

③ 水污染物控制的效益分析

评价水污染物控制加严对环境的改善是客观的，所以根据排污收费间接估算标准加严所带来的环

境效益。根据《排污征收标准及计算方法》中规定，对污水的排污收费的污染物种类最多不超过 3 项目，但出于考虑间接表征标准加严后的环境效益，对每个因子进行了核算，按照平均每家企业  $200\text{m}^3/\text{d}$  计算，则每家企业可增加环境效益约 885 元/天，则全年可增加环境效益 22.14 万元/年。其中还不包括特征有机物等没有当量值的污染物的增加。考虑到该部分的环境效益，部分超标企业因项目增加的运行费用实际上增加约 30 万左右，对于生物工程类制药是可行的。

## 6.2 综合分析

### （1）生物工程类制药企业的经济状况调研

根据对全国 70 家生物工程类制药企业的销售收入和利润的调研看，生物工程类制药企业的经济状况参差不齐，70 家的平均工业产值为 7843 万元（2004 年）、6781 万元（2003 年）；销售收入为 7089 万元（2004 年）、6129 万元（2003 年）；利润平均为 1007 万元（2004 年）、787 万元（2003 年）。70 家企业中 2004 年出现亏损的有 14 家，利润最高的达到 1 亿元以上。总体而言，生物工程类制药企业一般经济效益较好。出现亏损的原因可能是由于生物工程类药物在新药开发过程的周期长所造成的，但一旦得到批准，利润相当可观。

2005 年我国生物制药工业完成现价总产值 356.7 亿元，2001–2005 年递增 30.7%，产品销售收入 2001–2005 年递增 31.2%。因此可以预见生物制药产业的销售收入和利润将持续增加，这将为环境保护标准的落实提供了经济基础。

### （2）可能增加的成本与企业利润比较

根据调研数据，经估算本标准实施所增加的投资约占生物工程类制药类企业利润的 5%–7%，年运行费用占企业利润的 6%–10% 以下。占销售收入的比例就更低了，大约为 0.5%–1% 左右。

对废气标准新增加的因子，企业可利用原有的治理有机污染物的设施进行处理，如溶剂回收塔、洗涤塔等，一般也不需要增加太大的投资。增加投资较多的，是完全不控制废气的现有企业，这类企业有责任加强废气排放控制，据估算这类企业需增加投资为 40 万元左右。总体而言，本标准实施对企业污染控制增加的投资和运行费用是适当的。

## 6.3 环境效益分析

### 6.3.1 对 COD 总量削减的贡献

本标准的实施对生物工程类企业污染物排放总量削减具有积极的意义。由于生物工程类制药企业一般不使用大型锅炉，所以本标准实施主要对于国家总量控制污染物 COD 具有积极的贡献。

《中华人民共和国国民经济和社会发展第十一个五年规划纲要》提出：“到 2010 年，COD 的排放量

要在 2005 年的基础上减少 10%。”因此 COD 总量控制任务艰巨。由于本标准实施前，生物工程类企业 COD 排放按照医药原料药控制，则为 300mg/L 来控制，本标准实施后，大部分企业执行 100mg/L。而根据本标准调研企业看，出水平均值在 115mg/L 左右，所以现有企业基本能达到 150mg/L 的水平。根据企业调研，生物工程类企业废水排放量大多数在 200m<sup>3</sup>/d 左右，日工作时间 8 小时，年工作时间约 200-250 天。

因为三年后，现有污染源需执行本标准中的新建企业排放标准，所以按照以下三个幕景来预测对总量削减的贡献：

幕景一：全部企业原废水排放标准 COD≤300mg/L，直接排入水体，本标准实施后，COD<sub>cr</sub> 排放执行≤100mg/L；

幕景二：50%企业执行原废水排放标准 COD≤300mg/L，直接排入水体，本标准实施后，COD<sub>cr</sub> 排放执行≤100mg/L；

幕景三：10%企业执行原废水排放标准 COD≤300mg/L，直接排入水体，本标准实施后，COD<sub>cr</sub> 排放执行≤100mg/L；

则对 COD 总量削减的贡献如表 60 所示。

表 61 不同发展幕景下 COD 总量削减贡献值

幕景	本标准实施前（t/a）	本标准实施后（t/a）	削减量（t/a）	削减率
一	6000	2000	4000	66%
二	4000	2000	2000	50%
三	2400	2000	400	16.7%

2005 年全国 COD 排放总量为 1413 万吨，生物工程类制药企业最大可能年排放量为 6000 吨，仅占 0.04%；本标准实施后对 COD 总量削减具有积极的作用，即使是在最低的幕景下，其削减率也可达到 10% 以上。按照本标准的实施后，对我国十一五减排任务的完成可以贡献 0.02%到 0.28%。

6.3.2 综合环境效益分析

本标准对生物工程类制药企业明确污染控制的特征因子，加严了部分污染物控制要求，补充了部分污染物控制项目（主要是有机因子），有利于加强生物制药企业污染控制，保护环境，保护人体健康。

同时，本标准实施可以促进企业采用先进生产工艺，加强溶剂回收，提高处理技术，充分发挥标准对技术发展的引导作用。通过明确特征因子，可以提高执法、监测和管理的效率。本标准的实行还能使本市生物制药企业的污染控制有据可依，有利于企业持续改进，加强企业产品的“绿色”性，提高企业产品在市场中的竞争能力。