

Elimination von Arzneimitteln im Abwasser einer pharmazeuti- schen Anlage

Elimination of pharmaceuticals from the wastewater of a pharmaceutical plant

Elmar Billenkamp, EnviroChemie GmbH, Rossdorf, Deutschland

Jürg Straub, Martin Studer, F. Hoffmann-La Roche AG, Basel, Schweiz

Jochen Türk, Institut für Energie- und Umwelttechnik e.V. (IUTA), Duisburg, Deutschland

Für eine neue Produktionsanlage in Mexiko hat die Roche AG das Unternehmen EnviroChemie beauftragt, ein Verfahren zu entwickeln, das eine unerwünschte Freisetzung ökotoxikologisch belastender Medikamente in die Umwelt verhindert und Arzneimittel im Abwasser direkt am Entstehungsort, noch vor Eintritt in die allgemeine Kläranlage, eliminiert. Im ersten Schritt wurden im Labormaßstab die drei verschiedenen Methoden UV/H₂O₂-Oxidation, Ozon-Oxidation und Adsorption an Aktivkohle getestet und unter ökologischen und ökonomischen Aspekten bewertet. Beim Vergleich der validierten Verfahren erwies sich die Ozonisierung für diesen speziellen Fall als effektivste Methode, um die Wirksubstanzen im Abwasser sicher und vollständig zu zerstören. Basierend auf diesen Ergebnissen hat EnviroChemie im zweiten Schritt eine großtechnische Anlage konzipiert und umgesetzt.

Der folgende Beitrag beschreibt die Projektentwicklung und die Konzeption der Envirochem Anlage für die Elimination von Wirksubstanzen direkt aus dem Abwasser der Produktionsanlage am Entstehungsort.

EINLEITUNG. Pharmaka und deren Metabolite werden immer häufiger in der aquatischen Umwelt nachgewiesen. Die Medikamente gelangen größtenteils durch Ausscheidungen von Mensch und Tier ins Oberflächen- und Trinkwasser. Im Weiteren können jedoch auch Abwässer aus Pharma-Produktionsanlagen mit Wirksubstanzen belastet sein. Werden die produzierten Medikamente als ökotoxikologisch belastend eingeschätzt, so sollte das Abwasser direkt am Entstehungsort behandelt werden, um sicherzustellen, dass nur biodegradierbare Stoffe in die Umwelt gelangen.

Diese Herausforderung stellte sich für Roche beim Bau einer neuen Produktionsanlage in Mexiko. In der Anlage werden zwei hochwirksame Medikamente zur Behandlung von Krebserkrankungen formuliert. Eingehende Analysen haben gezeigt, dass

Roche AG had commissioned the company EnviroChemie to develop a new procedure for a new production facility in Mexico, which prevents the undesired release of ecotoxicologically contaminating drugs into the environment and eliminates pharmaceuticals in the wastewater directly at the point of origin, even before they enter the general sewage treatment plant. In the first step, the three different methods UV/H₂O₂ oxidation, ozone oxidation and adsorption on activated carbon were tested on a laboratory scale, and evaluated with regard to ecological and economical aspects. When comparing the validated procedures, ozonisation in this special case proved to be the most effective method, in order to efficiently destroy the active ingredients in the wastewater safely and completely. Based on these results, EnviroChemie designed a large-scale technical plant in the second step and implemented it.

The following article describes the project development and design of the Envirochem plant for eliminating active ingredients from the wastewater of the production facility directly at the point of origin.

INTRODUCTION. Pharmaceuticals and their metabolites are detected on an increasing scale in the aquatic environment. The drugs mostly get into the surface and drinking water through the excretions of humans and animals. However, the wastewater of pharmaceutical production facilities can also be contaminated with active ingredients. If the drugs produced are rated as ecotoxicologically contaminating, the wastewater should be treated directly at the point of origin, to ensure that only biodegradable substances end up in the environment.

This was the challenge faced by Roche when building a new production facility in Mexico. Two highly effective medicaments for the treatment of cancer are formulated in this facility. In-depth analyses have shown that the two agents Capecitabine (Xeloda) and Mycophenolate Mofetil (Cellcept) could be ecologically criti-

die beiden Wirkstoffe Capecitabin (Xeloda) und Mycophenolat Mofetil (Cellcept) ökotoxikologisch kritisch sein könnten und vorsichtshalber nicht ins Abwasser gelangen sollten. Während der galenischen Produktion entstehen täglich circa 10.000 Liter Abwasser, die aufgearbeitet werden müssen. Pro Tag wird jeweils nur ein Wirkstoff verarbeitet. Roche beauftragte EnviroChemie, unterschiedliche Verfahren zum Abbau des Mycophenolat Mofetils im Labormaßstab zu testen und die Ergebnisse in einer großtechnischen Anlage umzusetzen. Das Ziel bestand darin, eine effektive und zugleich preisgünstige Methode zu finden, durch die sich die Medikamente vollständig eliminieren lassen. Untersuchungen zum Capecitabin wurden im Institut für Energie- und Umwelttechnik e.V. in Duisburg (IUTA) durchgeführt. Die Versuche zur Adsorption an Aktivkohle wurden bei Roche Basel durchgeführt.

Die Vorgaben an die Technologie sind:

- Ergebnisse zuverlässig liefern
- Eine sehr hohe betriebliche Sicherheit gewährleisten
- Hoher Grad an Automation
- Kompakte Gesamtkonstruktion für die Aufbereitungsanlage
- Geringes Chemikalien-Handling
- Möglichst wenig Abfälle erzeugen

LABORUNTERSUCHUNGEN. Zum Entfernen der im Abwasser enthaltenen Wirksubstanzen wurden drei verschiedene Verfahren im Labormaßstab getestet und betriebswirtschaftlich ausgewertet.

Neben der UV/H₂O₂-Oxidation und der Adsorption an Aktivkohle stand als dritte Methode die Ozon-Oxidation zur Auswahl. Je nach Produkt kämen auch Säure/Lauge/Natriumhypochlorit Behandlungen in Frage, welche an anderen Standorten des genannten Unternehmens verwendet werden. Diese Verfahren waren hier aber aus mehreren Gründen nicht geeignet.

Die Resultate zeigten, dass mit allen drei Verfahren die beiden Wirkstoffe grundsätzlich aus dem Abwasser entfernt werden können. Im vorliegenden Fall erfüllte die Ozonbehandlung des Abwassers im Rahmen der patentierten Envirochem-Technologie von EnviroChemie die Anforderungen am besten und erwies sich als optimale Methode. Aus Platzgründen können in dieser Veröffentlichung aber nur Ausschnitte dieses Vergleichs gezeigt werden. Eine Publikation der kompletten Untersuchung ist geplant.

Die Ergebnisse zur Oxidation von Capecitabin sind in Abbildung 1 dargestellt. Hierzu wurde eine Probe mit einer Wirkstoffkonzentration von 200 mg/l hergestellt. Der Oxidationsprozess war innerhalb von 20 Minuten abgeschlossen und erforderte insgesamt 18,33 g Ozon. Basierend auf den Laborergebnissen errechnet sich für die Produktionsanlage ein Tagesbedarf (24 h) an Ozon von maximal 917 g (18,33 g O₃ x 10.000l/200l), pro Stunde werden 38 g benötigt.

Für die Laboruntersuchungen zum Abbau von Mycophenolat Mofetil und dessen Hydrolyseprodukte wurde eine Probe mit einer Wirkstoffkonzentration von 25 mg/l eingestellt. In einem ersten Schritt wurde das Hydrolyseverhalten von Mycophenolat Mofetil untersucht. Es hat sich gezeigt, dass nach circa 24 Stunden noch circa 80 Prozent der Ursprungssubstanz vorhanden sind (siehe Bild 2). Die Ozonisierungsversuche zeigten, dass My-

cal and should therefore not get into the wastewater. During galenic production, approximately 10,000 litres of wastewater are generated daily, which need to be processed. Only one agent is treated per day. Roche commissioned EnviroChemie to test different procedures for decomposing Mycophenolat Mofetil on a laboratory scale and to implement the results in a large-scale technical plant. The aim was to find a effective and at the same time affordable method with which the drugs can be fully eliminated. Tests with the Capecitabin were carried out in the Institut für Energie- und Umwelttechnik e.V. in Duisburg (IUTA), Germany. Tests for adsorption on activated carbon were performed at Roche Basel in Switzerland.

The specifications for the technology are:

- Reliably deliver results
- Ensure a very high operational safety
- High degree of automation
- Compact construction for the processing plant
- Little handling of chemicals
- Generation of as little waste as possible

LABORATORY TESTS. For removal of the active ingredients contained in the wastewater, three different procedures were tested on a laboratory scale and evaluated economically.

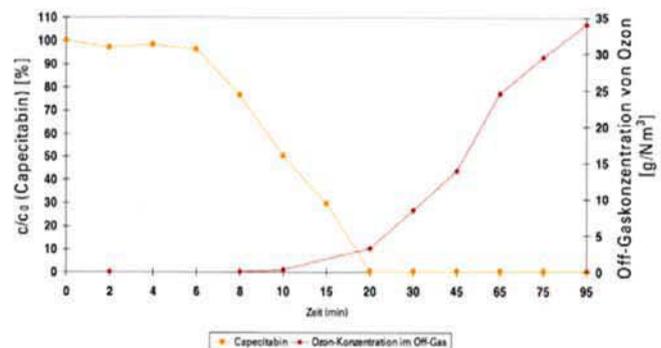


Bild 1: Ozonierung von Capecitabin in der Pilotanlage des IUTA. (200 l Leitungswasser, c₀ = 200 mg/l, Ozonkonzentration: 110g/Nm³, Gasdurchfluss: 0,5 Nm³/h)

Figure 1: Ozonisation of Capecitabin in the pilot facility of the IUTA. (200 l tap water, c₀ = 200mg/l, ozone concentration: 110g/Nm³, gas flow rate: 0.5Nm³/h)

Apart from the UV/H₂O₂ oxidation and the adsorption on activated carbon, the third method of choice was ozone oxidation. Depending on the product, acid/base/sodium hypochlorite treatments would also come into consideration, which are used at other locations of the said company. However, these procedures were not suitable here for several reasons.

The results showed that the two agents can basically be removed from the wastewater with all three methods. In the present case, ozone treatment of the wastewater best met the requirements within the scope of the patented Envirochem technology by EnviroChemie and proved to be the optimum method.

The results of Capecitabin oxidation are shown in Figure 1. For this purpose, a sample with an active agent concentration of 200mg/l was produced. The oxidation process was completed after 20 minutes and required a total of 18.33g ozone. Based on the lab results, the production plant would have a maximum daily re-

cophenolat Mofetil innerhalb von wenigen Minuten durch Ozon komplett zerstört wird. Es ergab sich ein rechnerischer Tagesbedarf von circa 460 g/d. Der Vergleich der Capecitabin-Resultate zeigt, dass die Dimensionierung der Anlage durch den Verbrauch an Ozon zu dessen Oxidation bestimmt wird.

PROZESSBESCHREIBUNG. Die erzielten Daten wurden zugrunde gelegt, um eine individuell angepasste Abwasseraufbereitungsanlage zu entwickeln, die allen Anforderungen gerecht wird. Das resultierende Envocem-System wird komplett in einem sechs Meter langen Container untergebracht und so konzipiert, dass es 24 Stunden am Tag vollautomatisch läuft, und das Abwasser in einem kontinuierlichen Prozess behandelt werden kann. Aus der Produktionsanlage soll das Abwasser zunächst in einen Speichertank gelangen, der mit einem Wasserstandsanzeiger ausgestattet ist und über ein Volumen von 15 Kubikmeter verfügt. Die Envocem Anlage wird direkt mit dem Tank verbunden sein. Eine Pumpe mit Frequenzwandler und induktivem Strömungssensor regelt die Flussgeschwindigkeit zum Aufbereitungssystem. Je nach Flüssigkeitsstand im Speichertank lässt sich die Flussrate in einem Bereich von 0,4 m³/h bis 0,8 m³/h variieren. Feststoffe werden von einem Filtersystem zurückgehalten.

OZONISIERUNG. Das Ozon wird von einem Ozongenerator erzeugt, der den Sauerstoff nicht direkt aus der Umgebungsluft, sondern aus einer vorgeschalteten PSA-Anlage bezieht. Ein Injektionssystem vermischt das Ozon mit dem Abwasser, das sich in zwei Reaktoren befindet (siehe Bild 3). Dort herrscht ein leichter Überdruck, wodurch eine effektive Reaktion des Ozons mit den vorhandenen Wirkstoffen sichergestellt wird. Überschüssiger Schaum wird in einem weiteren Reaktor abgetrennt. Da der Ozonbedarf von den chemischen Eigenschaften und der Konzentration der jeweiligen Medikamente im Abwasser abhängig ist, verfügt das patentierte System über Sensoren zur Messung der gelösten Ozon-Restkonzentration nach der Behandlung. Die Anlage reguliert die Leistung des Ozongenerators vollautomatisch, sodass immer eine definierte Ozonkonzentration z. B. von 2 mg/l vorliegt. Steigt der Ozonbedarf an, produziert der Generator automatisch mehr, sinkt er ab, wird auch die Ozonbildung reduziert. Um das restliche Ozon aus dem Abwasser zu entfernen, durchläuft das behandelte Wasser einen Aktivkohlefilter. Um ausreichende Sicherheit zu gewährleisten, gibt ein zusätzlich vorhandener Ozondetektor im Container Alarm, wenn Ozon in der Raumluft auftritt.

PROZESSKONTROLLE. Die Anlage ist mit einer Software ausgestattet, die eine einfache Bedienung aller installierten Elemente ermöglicht und eine Visualisierung des kompletten Prozesses erlaubt. Der Anwender hat zu jeder Zeit Zugriff auf die Messwerte und Prozessabläufe. Die generierten Daten werden in tabellarischer Form angezeigt und lassen sich leicht archivieren. Meldesignale werden komplett protokolliert und sind auch zu einem späteren Zeitpunkt einsehbar.

Ein optionales Modem ermöglicht Fernwartung und Kontrollschritte durch EnviroChemie, sodass im Notfall ein schnelles Eingreifen möglich ist.

quirement (24h) of 917g (18.33g O₃ x 10 000l/200l) ozone, 38g would be required per hour.

For the laboratory tests with regard to breaking down Mycophenolat Mofetil and its hydrolysis products, a sample with an active agent concentration of 25mg/l was produced. In a first step, the hydrolysis behaviour of Mycophenolat Mofetil was examined. It was shown that after approx. 24 hours, 80 percent of the original substance are still present (see figure 2). The ozonisation attempts demonstrated that Mycophenolat Mofetil is completely destroyed by ozone within a few minutes. A daily requirement of approximately 460g/d was calculated. Comparing the Capecitabin results shows that dimensioning of the plant is determined by the usage of ozone for its oxidation.

PROCESS DESCRIPTION. The obtained data were used as a basis to develop an individually adapted wastewater processing plant which meets all requirements. The resulting Envocem system is housed completely in a six metre long container and is designed to run fully automatically 24 hours a day, so that the wastewater can be treated in a continuous process.

The wastewater is supposed to run from the production facility to a storage tank initially, which is equipped with a water gauge and has a volume of 15 cubic metres. The Envocem plant is directly connected to the tank. The flow rate to the processing system is controlled by a pump with frequency converter and inductive flow sensor. Depending on the liquid level in the storage tank, the flow rate can be varied from 0.4m³/h to 0.8m³/h. Solids are retained by a filter system.

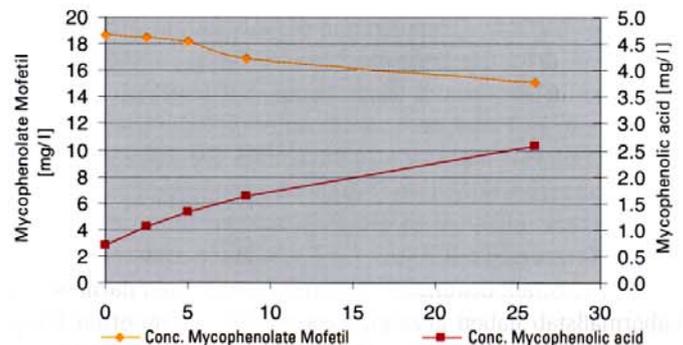


Bild 2: Hydrolyseverhalten über 30 Stunden.

Figure 2: Hydrolysis behaviour over 30 hours.

OZONISATION. The ozone is produced by an ozone generator, which does not draw the oxygen directly from the ambient air, but from an upstream PSA system. An injection system mixes the ozone with the wastewater, which is located in two reactors (see figure 3). There is a slight excess pressure, which ensures an effective reaction of the ozone with the available agents. Excess foam is separated in a second reactor. As the ozone requirement depends on the chemical properties and the concentration of the respective drugs in the wastewater, the patented system is equipped with sensors for measuring the dissolved remaining ozone concentrations after treatment. The system controls the performance of the ozone generator fully automatically, so that there is always a defined ozone concentration of e.g. 2mg/l. If the ozone requirement increases, the generator automatically produces more, if it decreases, ozone production is also reduced. In order to remove the remaining ozone from the wastewater, the

	Capecitabin	Mycophenolat Mofetil
Maximale Medikamentenkonzentration im Laborversuch [mg/l]	200	25
Tägliche Abwassermenge der Produktionsanlage [m ³ /l]	10	10
Ozonbedarf pro 24h (Produktionsanlage, [g ₃ /d])	916,5	240
Ozonbedarf pro Stunde (Produktionsanlage, [gO ₃ /h])	38,18	10

Tabelle 1: Medikamentenkonzentration im Laborversuch und errechneter Ozonbedarf zum vollständigen Abbau der Pharmaka im Routinebetrieb bei maximaler Abwasserbelastung.



Bild 3: Vormontierte Druckreaktoren zur Ozonisierung.

Figure 3: Pre-assembled pressure reactors for ozonisation.

INBETRIEBNAHME. Die Inbetriebnahme der Anlage erfolgte unter Anleitung von EnviroChemie. Alle Messinstrumente und Prozesskontrollsysteme des im Container vorinstallierten Systems einschließlich eines Störfalls wurden in Deutschland getestet. Zur Überprüfung der Funktionalität der Anlage wurde gemeinsam mit Roche ein Factory Acceptance Test (FAT) durchgeführt.

FAZIT. Die Untersuchungen zur Eliminierung von Pharmaka im Labormaßstab haben gezeigt, dass mit der patentierten Envirochem Technologie ein zuverlässiges Verfahren zur Verfügung steht, das Medikamentenrückstände in Abwässern vollständig abbauen kann. Die automatische Regulation der Ozonkonzentration im Abwasser gewährleistet den bedarfsgerechten Einsatz des Ozons.

EnviroChemie GmbH,
D-64380 Rossdorf,
www.envirochemie.com

treated water runs through an activated carbon filter. In order to ensure sufficient safety, an additionally available ozone detector in the container issues an alarm if ozone occurs in the ambient air.

PROCESS CONTROL. The system is equipped with software, which enables simple operation of all installed elements and allows visualisation of the complete process. The user can access the measurement values and process runs at any time. The generated data are displayed in a table and can be archived easily. Status signals are fully logged and can be viewed at a later time. An optional modem enables remote maintenance and control measures by EnviroChemie, so that in case of an emergency, quick action is possible.

	Capecitabin	Mycophenolat Mofetil
Maximum concentration of pharmaceuticals in the lab test [mg/l]	200	25
Daily wastewater volume of the production facility [m ³ /l]	10	10
Ozone requirement per 24 h (production facility, [g ₃ /d])	916.5	240
Ozone requirement per hour (production facility, [gO ₃ /h])	38.18	10

Table 1: Concentration of drugs in the lab test and calculated ozone requirement for complete decomposition of pharmaceuticals during routine operation with maximum wastewater contamination.

COMMISSIONING. The system was commissioned in Mexico under guidance of EnviroChemie. All measuring instruments and process control systems of the system pre-installed in the container including a breakdown were tested in Germany. In order to verify the functionality of the system, a Factory Acceptance Test (FAT) was performed together with Roche.

CONCLUSION. The tests for eliminating the pharmaceuticals on a laboratory scale have shown that a reliable system is available with the patented Envirochem technology, which can completely decompose residual drugs in the wastewater. Automatic control of the ozone concentration in the wastewater ensures the need-based application of the ozone.

EnviroChemie GmbH,
D-64380 Rossdorf

Veröffentlicht in
Pharma INTERNATIONAL 01/2011
S. 2 - 5

