



## Fachartikel

# Elimination von Arzneimitteln im Abwasser einer pharmazeutischen Anlage

veröffentlicht in „pharmind“ 10/07



Elmar Billenkamp

Jürg Staub, Martin Studer

Jochen Türk

EnviroChemie GmbH,  
Rossdorf, DeutschlandF. Hoffmann-La Roche AG,  
Basel, SchweizInstitut für Energie- und Umwelttechnik e.V. (IUTA),  
Duisburg, Deutschland

## Effizienter Medikamentenabbau durch Ozonierung

*Für eine neue Produktionsanlage in Mexiko hat die Roche AG das Unternehmen EnviroChemie beauftragt, ein Verfahren zu entwickeln, dass 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/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Oxidation, Ozon-Oxidation und Adsorption an Aktivkohle getestet und unter öko-logischen 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 wird EnviroChemie im zweiten Schritt eine großtechnische Anlage konzipieren und umsetzen.*

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

### 1. 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 Anla-

ge werden zwei hochwirksame Medikamente zur Behandlung von Krebserkrankungen formuliert. Eingehende Analysen haben gezeigt, dass 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 ca. 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 auf 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

### 2. Laboruntersuchungen

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



## Fachartikel

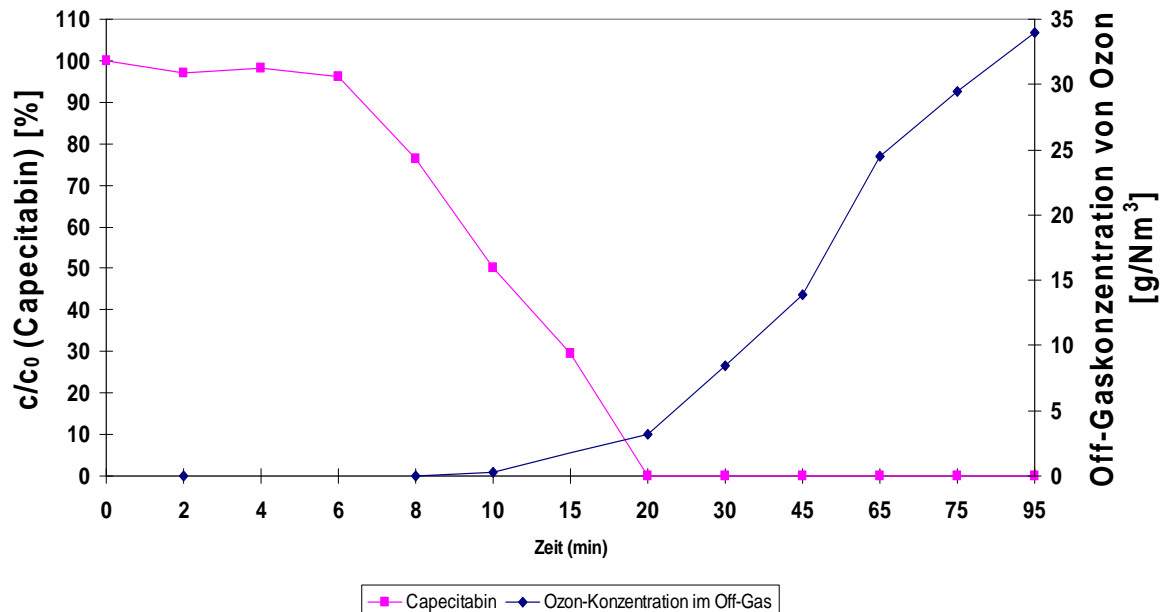


Abb. 1: Ozonierung von Capecitabin in der Pilotanlage des IUTA. (200 L Leitungswasser,  $c_0 = 200$  mg/L, Ozonkonzentration: 110 g/Nm<sup>3</sup>, Gasdurchfluss: 0,5 Nm<sup>3</sup>/h)

ausgewertet. Neben der UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Oxidation und 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 (24h) an Ozon von maximal 917 g (18,33 g O<sub>3</sub> x 10 000 L/200 L), 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 ca. 24 Stunden noch ca. 80 Prozent der Ursprungssubstanz vorhanden sind (s. Abb.2). Die Ozonisierungsversuche zeigten, dass Mycophenolat Mofetil innerhalb von wenigen Minuten durch Ozon komplett zerstört wird. Es ergab sich ein rechnerischer Tagesbedarf von ca. 460 g/d. Der Vergleich der Capecitabin-Resultate zeigt, dass die Dimensionierung der Anlage durch den Verbrauch an Ozon zu dessen Oxidation bestimmt wird.

### 3. Prozessbeschreibung

Die erzielten Daten wurden zugrunde gelegt, um eine individuell angepasste Abwasseraufbereitungsanlage zu entwickeln, die allen Anforderungen gerecht wird. Das resultierende Envirochem-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 Envirochem Anlage wird direkt mit dem Tank verbunden sein. Eine Pumpe mit Frequenzwandler und induktivem Strömungssensor regelt die Flussgeschwindigkeit zum Aufbereitungssystem. Je nach Flüssigkeitsstand im



Fachartikel

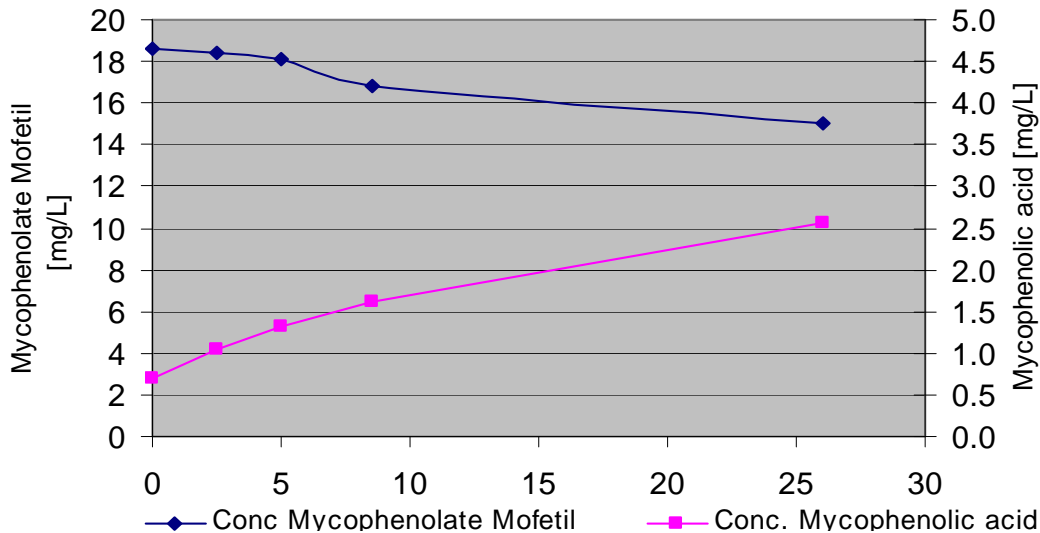


Abb. 2: Hydrolyseverhalten über 30 Stunden.

Speichertank lässt sich die Flussrate in einem Bereich von 0,4 m<sup>3</sup>/h bis 0,8 m<sup>3</sup>/h variieren. Feststoffe werden von einem Filtersystem zurückgehalten.

4. 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 (s. Abb.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.

5. Prozesskontrolle

Die Anlage ist mit einer Software ausgestattet, die eine einfache Bedienung aller installierten Elemente ermöglicht und eine Visualisierung des kompletten

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

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



## Fachartikel



Abbildung 3: Vormontierte Druckreaktoren zur Ozonisierung.

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.

### 6. Inbetriebnahme

Die Inbetriebnahme der Anlage erfolgt 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 wird gemeinsam mit Roche ein Factory Acceptance Test (FAT) durchgeführt. Derzeit befindet sich das Projekt in der Bauphase.

### 7. 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.