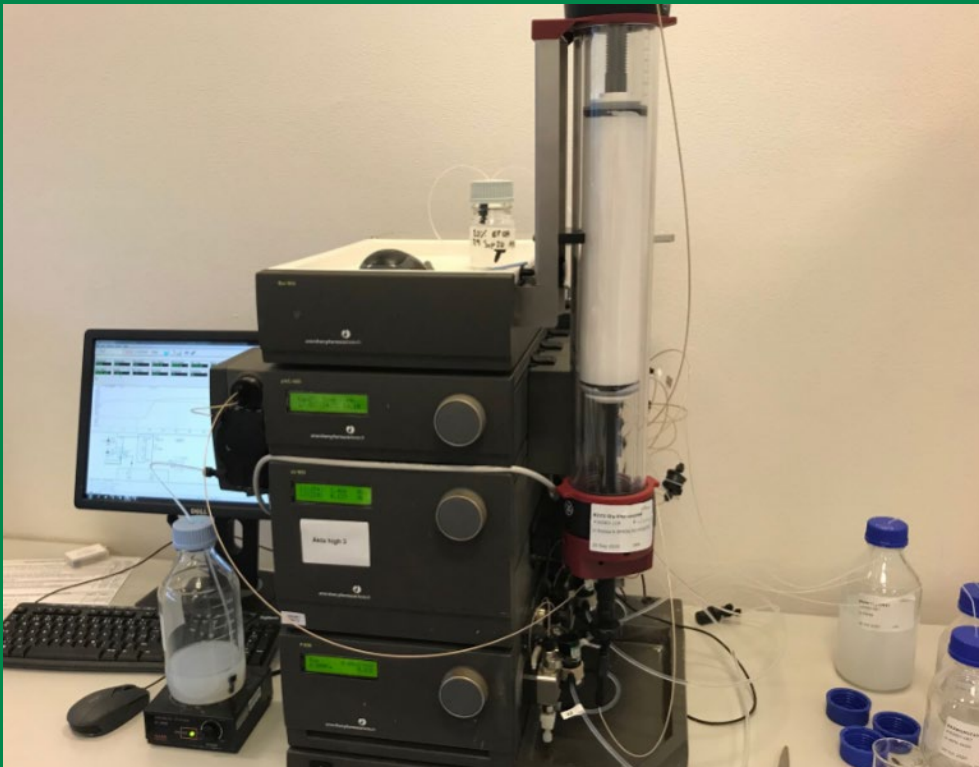




Udvikling af: Koncept for optimeret ressourcegenvinding ved ny dansk lægemiddelproduktion **Circular by design**



MUDP Rapport

August 2021

Udgiver: Miljøstyrelsen

Redaktion:

Morten Møller Klausen, Ultraaqua A/S

Gert Holm Kristensen, IN-Water ApS

Nicolas Krogh, MipSalus ApS

Klaus Gregorius, MipSalus ApS

ISBN: 978-87-7038-335-6

Miljøstyrelsen offentliggør rapporter og indlæg vedrørende forsknings- og udviklingsprojekter inden for miljøsektoren, som er finansieret af Miljøstyrelsen. Det skal bemærkes, at en sådan offentliggørelse ikke nødvendigvis betyder, at det pågældende indlæg giver udtryk for Miljøstyrelsens synspunkter. Offentliggørelsen betyder imidlertid, at Miljøstyrelsen finder, at indholdet udgør et væsentligt indlæg i debatten omkring den danske miljøpolitik.

Må citeres med kildeangivelse

Indhold

1.	Baggrund og formål	5
1.1	Udvikling af nyt dansk lægemiddel	5
1.2	Circular by design	6
1.3	Projektets gennemførelse	6
2.	Cirkulær økonomi i produktion af Phelimin	7
2.1	Cirkulær økonomi i industriel produktion	7
2.2	Produktionsprocessen	8
3.	Reduceret forbrug og genvinding af ressourcer	10
3.1	Genvinding og genbrug af synteseolie	10
3.1.1	Gravitationsseparation af syntesevæske efter ethanol tilsætning	10
3.1.2	Separation af syntesevæske efter ethanol tilsætning i centrifugalfelt	12
3.1.3	Renhed af synteseolie samt tab i vand/ethanol fase efter separation	15
3.2	Genvinding og genbrug af RO-vand	17
3.3	Genvinding og genbrug af ethanol	20
3.3.1	Modelberegninger til planlægning af kagevaskforsøg	20
3.3.2	Resultater af forsøg med kagevask	24
3.4	Genvinding og genbrug af fosforbuffer	26
3.5	Varmegenvinding og energibesparelse	26
3.5.1	Varmegenvinding	27
3.5.2	Reduktion i elektrisk energi til membranfiltrering	27
3.6	Reduceret ressourceforbrug ved produktrensning	28
3.7	Nyttiggørelse af biprodukt	29
3.8	Ny teknologi til reduceret udledning af miljøfremmede stoffer fra produktionen	32
3.8.1	Resultater af forsøg med partikulering af monomerer	33
3.8.2	Resultater af forsøg med nedbrydning af template molekylet	35
4.	Barrierer for implementering af cirkulær design af farmaproduktion	37
4.1	Cirkulær økonomi i farmaproduktion	37
5.	Sammenfatning	39
5.1	Sammenfatning af cirkulære tiltag	39

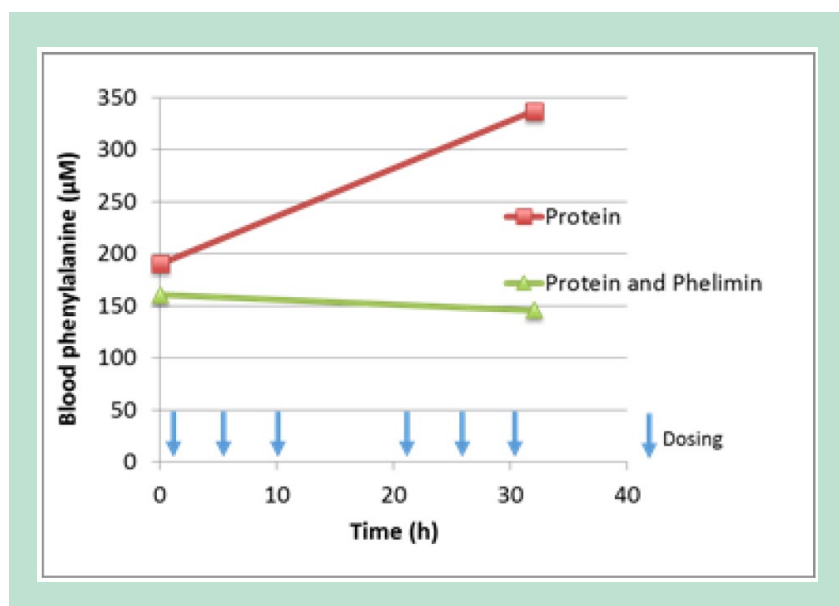
1. Baggrund og formål

Formålet med projektet har været at skabe et beslutnings-grundlag for integrering af cirkulære ressourcescenarier tidligt i planlægnings- og projekteringsfasen af fuldskalaproduktionen af et nyt MIP baseret lægemiddel – Phelimin - ved udvikling og afprøvning af dedikerede teknologikoncepter for ressourcegenvinding og -anvendelse.

1.1 Udvikling af nyt dansk lægemiddel

MipSalus udvikler en helt ny type lægemiddel, med et betydeligt kommercielt potentiale, til behandling af Phenylketonuri (PKU) baseret på MIP-teknologi (Molecular Imprinted Polymers). PKU er en arvelig sygdom, hvor patienten mangler evne til at omsætte phenylalanin, der er en af de 20 naturligt forekomne aminosyrer i proteinerne i en normal kost. Hvis en PKU patient spiser normal mad, ophobes phenylalanin i blodet og giver anledning til alvorlig og uoprettelig hjerneskade hos især børn og unge. For at undgå dette, skal PKU patienter minimere indtaget af phenylalanin. Det sker i dag ved ikke at spise en kost, der indeholder protein, men til gengæld supplere med de 19 øvrige aminosyrer, samt fedtsyrer, vitaminer, mineraler osv., der ellers ville følge med en normal kost. Disse supplementer gives som regel som ca. 250 tabletter per dag.

MIP- lægemidlet, Phelimin, består af polymerpartikler, der kan binde phenylalanin meget specifikt. Hvis Phelimin indtages sammen med normal kost kan det således forhindre, at phenylalanin fra kosten optages, men udskilles i afføringen sammen med polymerpartiklerne. Dette er blevet dokumenteret i PKU mus, såkaldt *proof-of-concept* (Figur 1), og fagfolk inden for PKU vurderer, at Phelimin har potentiale til at blive den førende behandling af PKU, da den vil sætte patienterne i stand til at spise en normal kost. Ikke at kunne spise normal mad og deltage i måltider på lige fod med andre, er den primære årsag til, at så mange PKU patienter ikke følger deres behandling.



FIGUR 1. Effekten af Phelimin er dokumenteret på musemodel - såkaldte PKU-mus.

Produktionen af Phelimin er hidtil udført i laboratorieskala, men alle processtrin er overført til metoder, der kan skaleres til industriel produktion. Næste skridt for Phelimin projektet er udvikling og etablering af en produktion i industrielt format med henblik på produktion af stof til toksikologiske og kliniske studier. Der er imidlertid et antal udfordringer i at etablere en industriel produktion af Phelimin. Dels er der et stort forbrug af vand, fosfatsalte, ethanol og en oliephase fra polymersyntesen, og dels er der en relativt stor mængde restprodukt af ikke-phenylalanin-specifikke polymerpartikler.

1.2 Circular by design

Produktionen af MIP baseret Phelimin involverer et meget stort forbrug af hjælpestoffer og vand der, hvis ikke der etableres en cirkulær produktion, vil kunne udgøre en betydelig belastning af det offentlige kloaknet og renseanlæg og heraf afledte forøgede driftsomkostninger og energiforbrug til rensning og bortskaffelse.

I lægemiddelindustrien er ændringer i godkendte produktionsprocesser ofte forbundet med betydelige omkostninger til nye godkendelser mv. Det er derfor af stor betydning, både økonomisk og miljømæssigt, at tekniske løsninger til ressourcebesparelser og genanvendelse udvikles og tænkes ind i etableringen af produktionen allerede på et tidligt tidspunkt i design af produktionsanlægget ved hjælp af Circular by design principper. Den samlede proces består af relativt få trin sammenlignet med de fleste andre produktionsprocesser af lægemidler, hvorfor implementering af cirkulær-økonomiske elementer forventes at være særdeles effektive med meget stor grad af genindvinding. En genanvendelse og nyttiggørelse af restpolymeren vil desuden have en markant effekt på projektets samlede økonomi til gavn for slutprisen for patienterne.

Formålet med projektet er således at skabe et beslutningsgrundlag for integrering af cirkulære ressourcescenarier tidligt i planlægnings- og projekteringsfasen af fuldskalaproduktionen af MIP lægemidlet Phelimin, ved udvikling og anvendelse af dedikerede teknologikoncepter for ressourcegenvinding og genanvendelse.

1.3 Projektets gennemførelse

Projektet er gennemført i perioden januar 2019 til oktober 2020 i samarbejde mellem MipSalus ApS og Ultraaqua A/S. IN-Water ApS har været underleverandør til projektet.

Der er i projektet – sideløbende med MipSalus' optimering af produktionsprocesserne for Phelimin i laboratorieskala med stigende produktionsvolumen – arbejdet med koncept- og teknologiuudvikling knyttet til ressourcebesparelser og ressourcegenvinding og -genbrug. Udviklingsaktiviteterne har været baseret på fysisk/kemiske karakteriseringer af processtrømmene fra laboratorieproduktionen – koblet med afprøvninger af forskellige relevante separationsteknologier. Herudover er udviklet værktøj til kvantificering af massestrømme for udviklede scenarier til ressourcebesparelser samt principskitser for den proces tekniske opbygning af produktionen ved forskellige ressourceoptimerende produktionskoncepter.

Forsøgsarbejdet er gennemført, så resultaterne i videst muligt omfang er skalerbare til stor skala. Da ressourcegenvindingen i betydeligt omfang kan afhænge af kendskab til tidlige variationer i processtrømmenes sammensætning og tilgængelighed, er der endvidere gennemført analytiske overvejelser og beskrivelser – samt i visse tilfælde monitoringer af sådanne variationer.

Forsøgsarbejdet har været gennemført dels hos MipSalus' laboratorier i Hørsholm og dels hos Ultraaqua's forsøgsfaciliteter i Aalborg.

2. Cirkulær økonomi i produktion af Phelimin

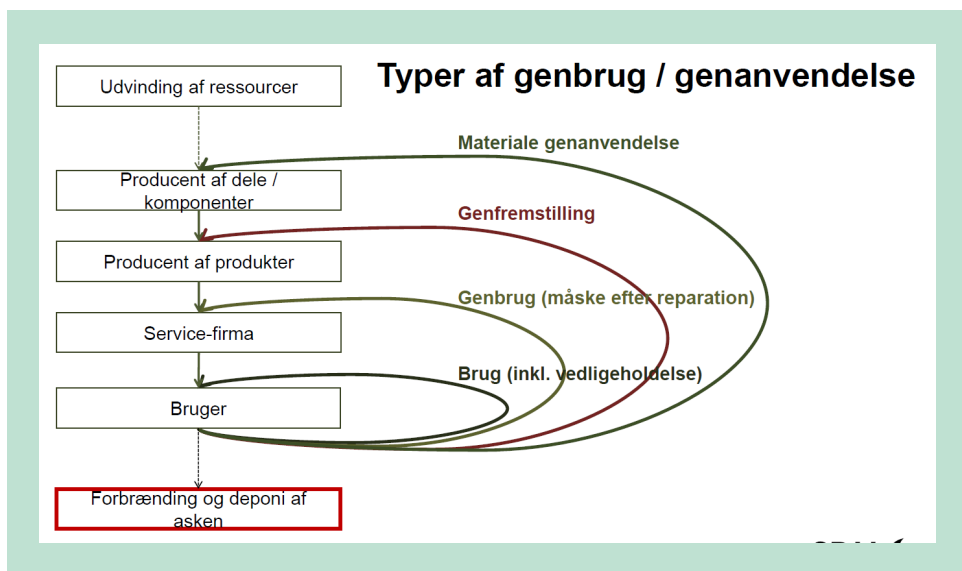
For virksomheder drejer cirkulær økonomi sig om at holde ressourcerne i cirkulation og tjene penge på det, og at forretningsmodeller bygges op til at holde både ressourcer og produkter længst muligt i kredsløb. Træk på ressourcer - især de som er globalt begrænsede - skal reduceres mest muligt og mindst muligt skal ende som affald, som ikke kan indgå i en ny proces.

2.1 Cirkulær økonomi i industriel produktion

Cirkulær økonomi er en måde at sikre bedre forvaltning af jordens ressourcer på, samtidig med at virksomheder får nye økonomiske muligheder - bl.a. ved at udvikle nye forretningsmodeller.

Det er afgørende, at virksomheder i deres designproces for et givet produkt indtænker hele produktets livscyklus - fra ressourcerne, der indgår i produktet, udvindes - til produktet produceres og derefter afsættes i en emballage til en serviceleverandør eller direkte til en slutbruger - og hvis det efter brug ikke kan genbruges - ender som affald.

Hvert trin i produktets livscyklus giver mulighed for overvejelser om genbrug/genanvendelse, der holder ressourcer og produkter i kredsløb, som illustreret i figur 2.



FIGUR 2. Overvejelser om tiltag for cirkulær økonomi kan foretages på alle trin i et produkts livscyklus, (Kilde: *Rethink Resources*).

Der ligger også muligheder for styrkelse af den cirkulære økonomi i virksomheder i valget af forretningsmodel for deres produkter, som illustreret i figur 3. Overvejelserne går her på, om forhold som: i) kan levetid og holdbarhed af produktet øges ii) kan produktet leveres som en service iii) kan der skabes en cirkulær forsyningskæde, så dele af produktet fx en emballage kan tages tilbage, osv.



FIGUR 3. Styrkelse af cirkulær økonomi gennem valg af forretningsmodeller, (Kilde: Accenture).

Hvert produkt vil have sine egne specifikke muligheder og begrænsninger i cirkulær økonomi. I en designproces for et produkt vil det være vigtigt at støtte udviklingen med en række analyser af:

- Produktets værdikæde i hele dets livscyklus.
- Mulighederne for genanvendelse/genbrug i hvert af livscyklustrinnene.
- Værdibevarelse i hvert livscyklustrin i form af energi, arbejde og materialer.
- Produktets påvirkning på miljø og ressourcer og identifikation af de mest miljøpåvirkende og økonomisk vigtigste trin fra ressourcer til bortskaffelse. Sådanne analyser kan støttes af fx eco-efficiency analyser.
- Forretningsmuligheder for produktet og tilpasning af dette til produktdesign.

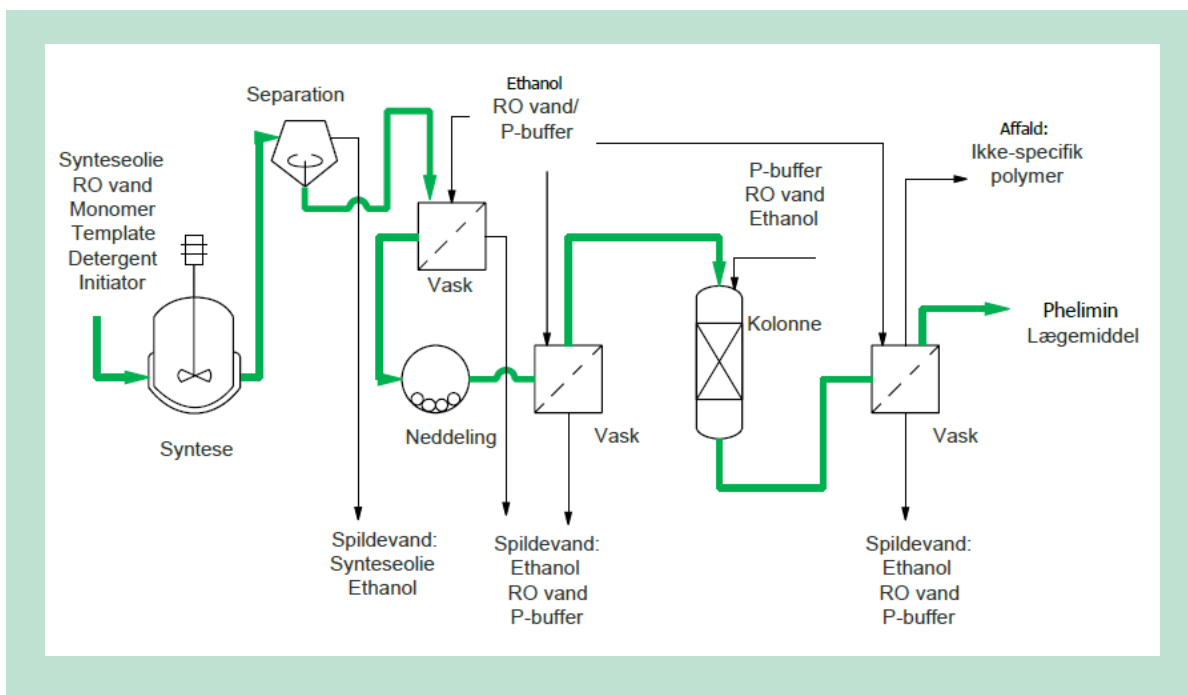
I indeværende projekt er der hovedsagelig fokuseret på mulighederne for at designe selve produktionsprocessen af lægemidlet samt bortskaffelsen af spildevand og restprodukt ud fra principperne for cirkulær økonomi.

2.2 Produktionsprocessen

I forhold til de fleste produktionslinjer inden for farmaceutisk indgår der ved produktion af Phelimin relativt få trin. Figur 4 viser i hovedtrin konceptet og processerne ved produktionsprocessen.

Produktionen af MIP lægemidlet sker gennem en primær synteseproces via reverse-phase polymerisering efterfulgt af en række oprensings- og neddelingsprocesser omfattende vaskeprocesser, filtreringsprocesser og affinitetskromatografi. I såvel syntese som oprensning anvendes store mængder af værdifulde råvarer der ved brug af de rigtige genvindingsteknologier vil kunne genanvendes for derigennem at minimere omkostningerne og miljøbelastningen for produktionen af Phelimin.

Der er to primære udfordringer i at etablere en industriel produktion af Phelimin: 1) der er et stort forbrug af RO vand, ethanol, fosfatsalte og en oliefase fra polymersyntesen 2) der er en relativt stor mængde restprodukt af ikke-phenylalanin-specifikke polymerpartikler i et stort volumen. Et overordnet procesdiagram for produktionen af Phelimin ses i figur 4.



FIGUR 4. Skematisk oversigt over deloperationer i produktion af Phelimin.

Projektets aktiviteter er centreret omkring udvikling og afprøvning af et koncept for cirkulær produktion af MIP lægemidlet Phelimin med maksimeret genvinding og genanvendelse af råvarer, hjælpestoffer og energi samt nyttiggørelse af restprodukter og reduceret miljøpåvirkning.

Til at understøtte udviklingsarbejdet omkring det cirkulære produktionskoncept for MIP lægemidlet er der i projektet gennemført detaljerede litteraturstudier og i stort omfang eksperimentelle undersøgelser og tests med henblik på fastlæggelse af et optimalt proceslayout samt designgrundlag, dimensioneringskriterier og opskaleringsparametre for identificerede og testede teknologier til ressourcegenvinding og -genanvendelse samt nyttiggørelse af restprodukt.

Udviklingsarbejdet med identifikation og afprøvning af de cirkulære tekniske løsninger er foregået i tæt samspil parallelt med optimering af kerneproduktionsprocessen og udvikling rettet mod opskalering af produktionsteknologien for lægemidlet Phelimin.

3. Reduceret forbrug og genvinding af ressourcer

Ved produktion af lægemidlet Phelimin er der fokuseret på reduceret forbrug af ressourcerne RO vand, ethanol, fosfatsalte, synteseolie og energi samt på nyttiggørelse af et dominerende restprodukt og på reduceret miljøpåvirkning fra spildevandet. Muligheder for reduktion i ressourceforbruget ved genvinding og genanvendelse er identificeret, afprøvet og dokumenteret i laboratorioskala – så vidt muligt med fokus på den efterfølgende opskalering af de testede teknologier til fuld produktionsskala.

De primære muligheder for implementering af cirkulære principper i selve produktionsprocessen omfatter genindvinding og genanvendelse af oliefasen fra syntesen samt genvinding og genanvendelse af RO vand, ethanol og fosforbuffer fra vask, neddeling, oprensning og opkoncentrering af lægemidlet. Desuden er der bredt i produktionsprocessen arbejdet med identifikation af muligheder for implementering af energibesparelser, dels ved implementering af energieffektiv produktionsteknologi og dels ved genvinding og nyttiggørelse af varmeenergi.

Til løsning af en af de primære udfordringer – nyttiggørelse af restproduktet - er udviklet en metode til at separere og koncentrere de ikke-phenylalanin-specifikke polymerpartikler, og der er foretaget indledende screening af muligheder for at nyttiggøre denne betydelige restproduktstrøm til andre formål.

Endelig er der udviklet og indledende afprøvet en ny metode og teknologi til reduktion af udledningen af ikke-reageret monomer fra produktionen.

En betydelig del af de identificerede løsninger er af generisk karakter og kan benyttes bredt i farmaproduktion samt andre industrielle sektorer.

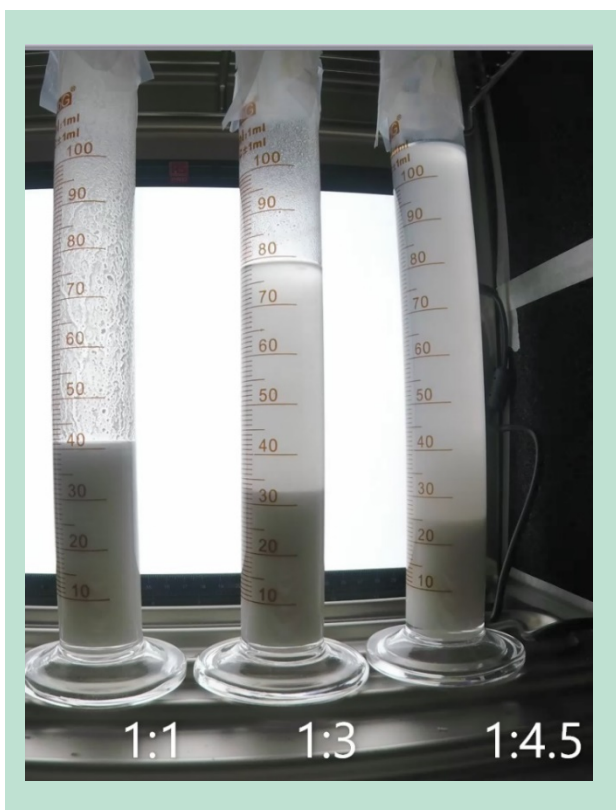
3.1 Genvinding og genbrug af synteseolie

Det første procestrin i produktionen af Phelimin består af en kemisk synteseproces karakteriseret som en såkaldt omvendt-fase polymerisering af monomerer i en emulsion af synteseolie og vand der er tilsat en række hjælpeadditiver i form af template molekyler, initiatorer, katalysatorer og overfladeaktive stoffer. I forhold til den forventede størrelse af en fuldskala produktionsfacilitet vil forbruget af synteseolie til dette procestrin være betydeligt. Der er derfor i projektet arbejdet med forskellige teknologiske løsninger til genvinding heraf. Resultaterne af de gennemførte aktiviteter er sammenfattet i nærværende kapitel.

For at kunne genvinde den anvendte synteseolie skal den separeres fra de øvrige komponenter i den reagerede syntesevæske. En forudsætning for at kunne separere olien fra syntesevæsken er at emulsionen brydes, og i den sammenhæng er der arbejdet med ethanol som emulsionsbryder, da ethanol samtidig forventes at kunne vaske de polymeriserede primærpartikler fri for overfladeaktive stoffer, der ellers senere i produktionen vil kunne skabe udfordringer i nedmølleprocessen.

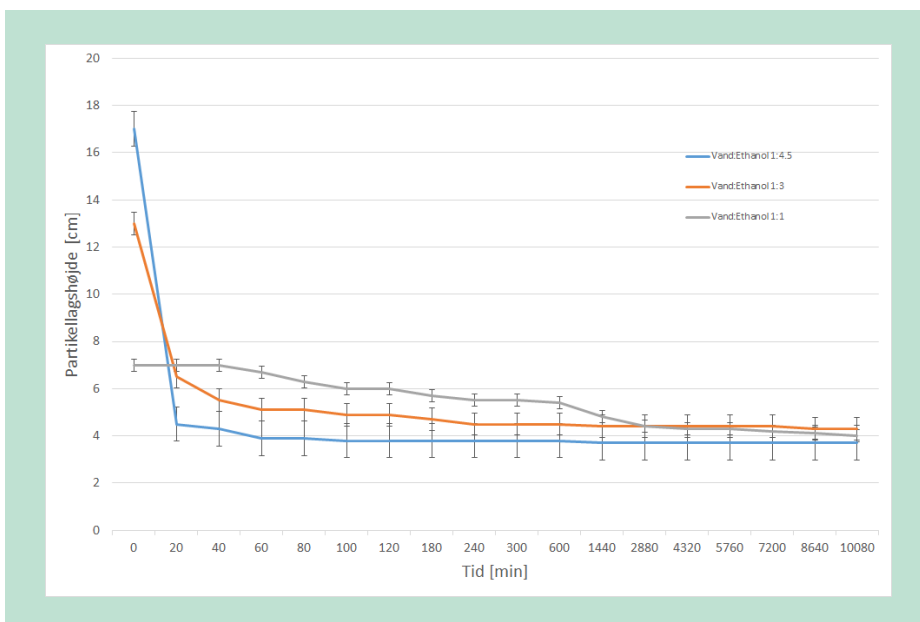
3.1.1 Gravitationsseparation af syntesevæske efter ethanol tilsætning

Indledningsvis blev effekten af varierende mængder af ethanol i forhold til syntesevæske undersøgt og vurderet ud fra gravitationssedimentation af primærpartiklerne som vist i figur 5



FIGUR 5. Gravitationssedimentation af primærpartikler efter tilsætning af ethanol i forhold til syntesevæske i forhold 1:1; 3:1 og 4,5:1 V/V EtOH/Syntesevæske.

For at vurdere sedimentationsegenskaberne kvantitativt blev processen filmet og højden af primærpartikellaget aflæst til forskellige tidspunkter. Højden af partikellaget som funktion af tid fremgår af figur 6.



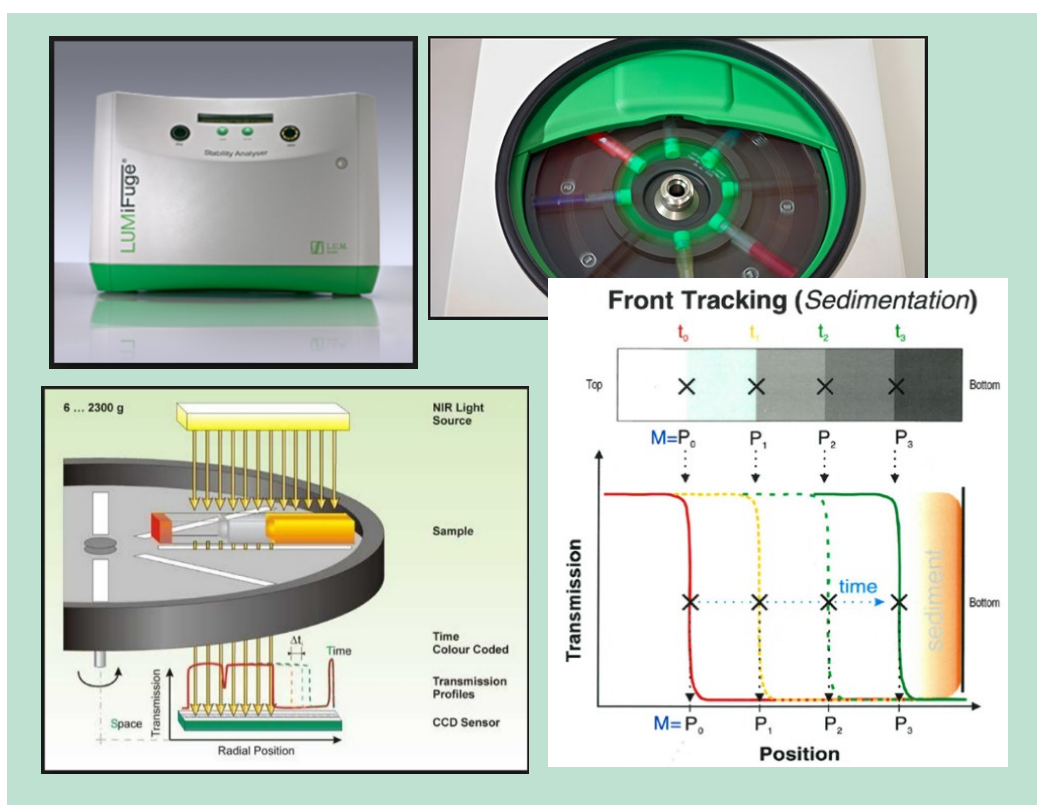
FIGUR 6. Højde af primærpartikellag som funktion af tid ved gravitationssedimentation.

Som det fremgår af de opnåede data, sedimenterer primærpartiklerne med stigende hastighed med en øget tilsætning af ethanol til syntesevæsken. Årsagen hertil skyldes en samtidig ændring af flere fysisk-kemiske egenskaber af syntesevæsken. Dels forårsager ethanol en

brydning af emulsionen således, at oliefasen separeres fra ethanol/vand blandingen. Ethanol/vand blandingen er betydeligt mindre viskøs end emulsionen, og da primærpartiklerne følger ethanol/vand fasen vil sedimentationshastigheden heraf stige. Derudover medvirker tilsætningen af ethanol til en fortynding af partikkelkoncentrationen således, at sedimentationsprocessen skifter fra at være i den såkaldte "hindred settling" fase, hvor partiklerne indbyrdes påvirker hinandens transport og dermed sedimentationshastighed til den såkaldte "free settling" fase, hvor partiklerne frit kan sedimentere uden påvirkning fra hinanden. De estimerede sedimentationshastigheder, der kan beregnes for den fri sedimentationsfase af forsøgene (0-20 min) med 1:3 og 1:4,5 V/V Syntesevæske:Ethanol forhold, er på henholdsvis 0,5-1 mm/s. Herefter skifter processen til konsolideringsfasen der er betydeligt langsommere i et gravitationsfelt og for de aktuelle forsøg karakteriseret ved gennemsnitlige konsolideringshastigheder på hhv. 0,4 og 0,9 $\mu\text{m/s}$

3.1.2 Separation af syntesevæske efter ethanol tilsætning i centrifugalfelt

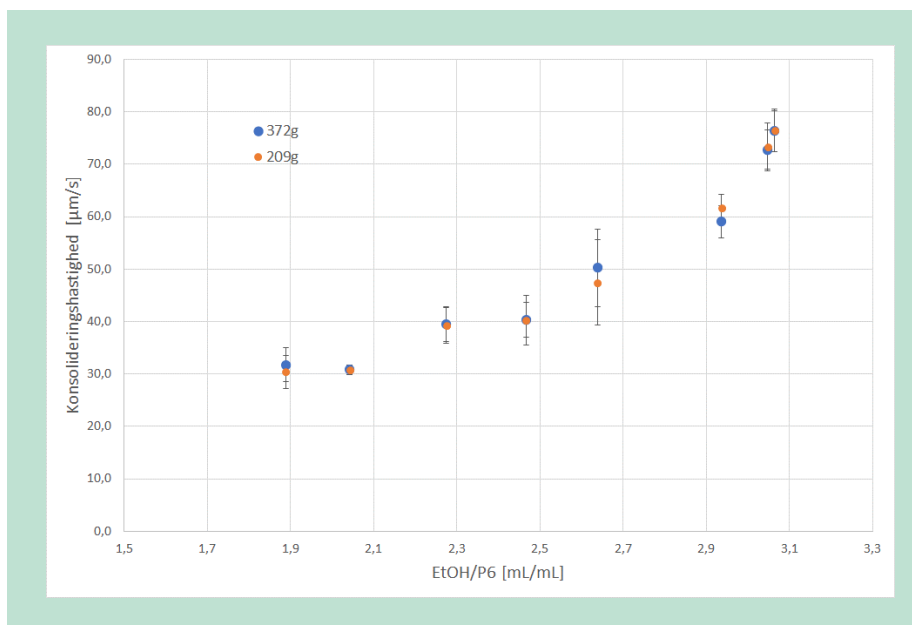
Sedimentationsegenskaberne af syntesevæsken med varierende ethanol tilsætning blev efterfølgende karakteriseret i et centrifugalfelt da en endelig implementering af olie separationen forventes at skulle ske i en centrifugeteknologi. Ved denne karakterisering blev der anvendt en avanceret analytisk centrifuge fra Lum GmbH, der ved hjælp af en indbygget spektrofotometrisk måleteknik er i stand til at måle sedimentationshastighederne af suspensioner i et centrifugalfelt. Centrifugen og dens grundlæggende måleprincip er illustreret i figur 7.



FIGUR 7. Illustration af Lumifuge® centrifugen og den indbyggede spektrofotometriske måleteknik.

Som det ses, kan den indbyggede spektrofotometriske måleteknik anvendes til at følge partikellagspositionen i den anvendte målekuvette over tid i det givne centrifugalfelt og herudfra kan sedimentationshastigheden af suspensionen beregnes. Udfordringen ved den anvendte måleteknik er at det grundet det øgede gravitationsfelt er svært at opnå data for den fri sedimentationsfase da denne vil være forløbet til ende indenfor en tidskala der er hurtigere end

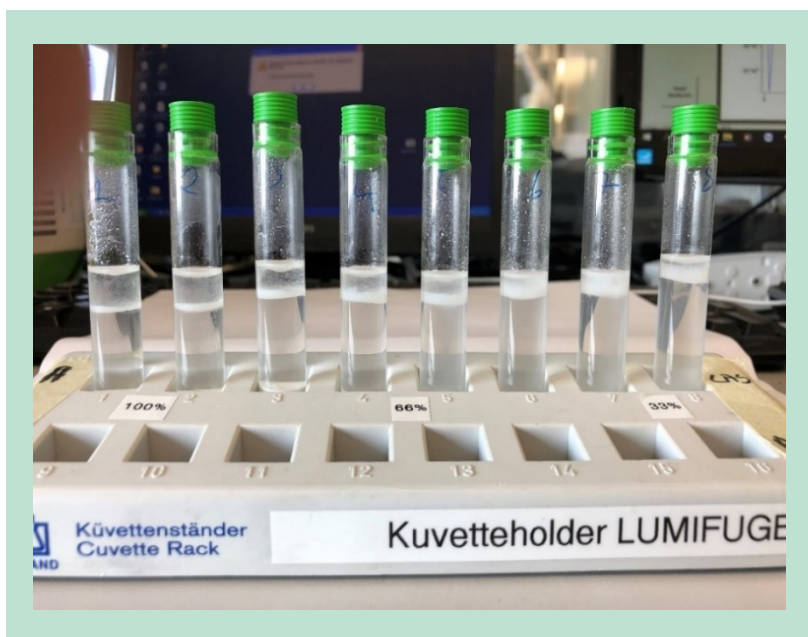
den tidskala der kan opsamles måledata for. Derfor repræsenterer de målte data fra karakterisering af sedimentationsegenskaberne af primærpartiklerne alene konsolideringshastigheden ved to forskellige G-værdier og otte forskellige ethanoltilsætninger. Resultaterne heraf er afbildet som konsolideringshastighed som funktion af ethanoltilsætning i figur 8.



FIGUR 8. Sedimentationshastighed af primærpartikler i centrifugalfelt på 209 og 372xg.

Det ses at den målte konsolideringshastighed stiger gradvist med øget ethanol tilsætning, hvilket bekræfter resultaterne fra forsøgene med sedimentation/konsolidering under gravitation. De målte konsolideringshastigheder ses desuden at være uafhængig af størrelsen af det påtrykte centrifugalfelt indenfor det undersøgte område. Konsolideringshastigheden ved et ethanol:syntesevæske forhold på 3:1 er således bestemt til gennemsnitligt 75 µm/s, hvilket er omkring 188 gange hurtigere end under konsolideringshastigheden under gravitation, hvilket synes plausibelt givet det større g-felt.

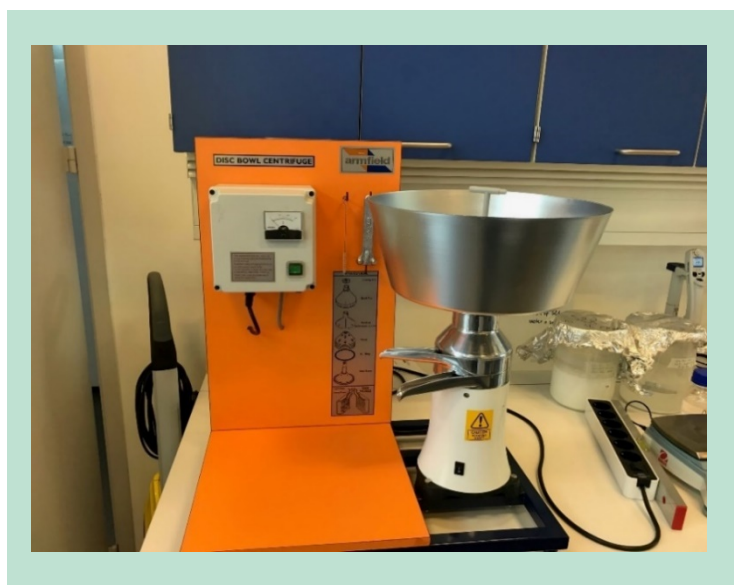
Resultaterne af karakteriseringerne med den analytiske centrifuge er yderligere visuelt afbildet i figur 9.



FIGUR 9. Visuelle resultater fra karakterisering af konsolideringsegenskaberne af råpolymer partiklerne fra olie/ethanol/vand-faserne efter syntese.

Af de visuelle resultater ses, at højden af det separerede olielag bliver mindre med stigende tilsætning af ethanol, hvilket indikerer en forbedret brydning af emulsionen med løbende reduceret vandindhold i den separerede olie. Ligeledes ses den separerede oliefase at indeholde en synlig mængde af polymerpartikler. Da olien er lettere end vand/ethanol-fasen indikeres således, at de polymerpartikler, der følger oliefasen, er både lettere og mindre i størrelse end de partikler, der sedimenterer (er ikke synlige på billedet).

Anvendelsen af centrifugering til separation af olie fra ethanol/vandfasen synes således også at kunne bidrage til en indledende fjernelse af små polymer partikler fra primærpartiklerne og dermed medvirke til en nemmere håndtering heraf i efterfølgende procestrin. En mulig praktisk implementering af centrifugeteknologi ved separationen af synteseolie vil være anvendelse af en såkaldt tallerken(disc-bowl) centrifuge som vist på figur 10. Den viste testcentrifuge vil blive afprøvet i det fortsatte udviklingsarbejde.



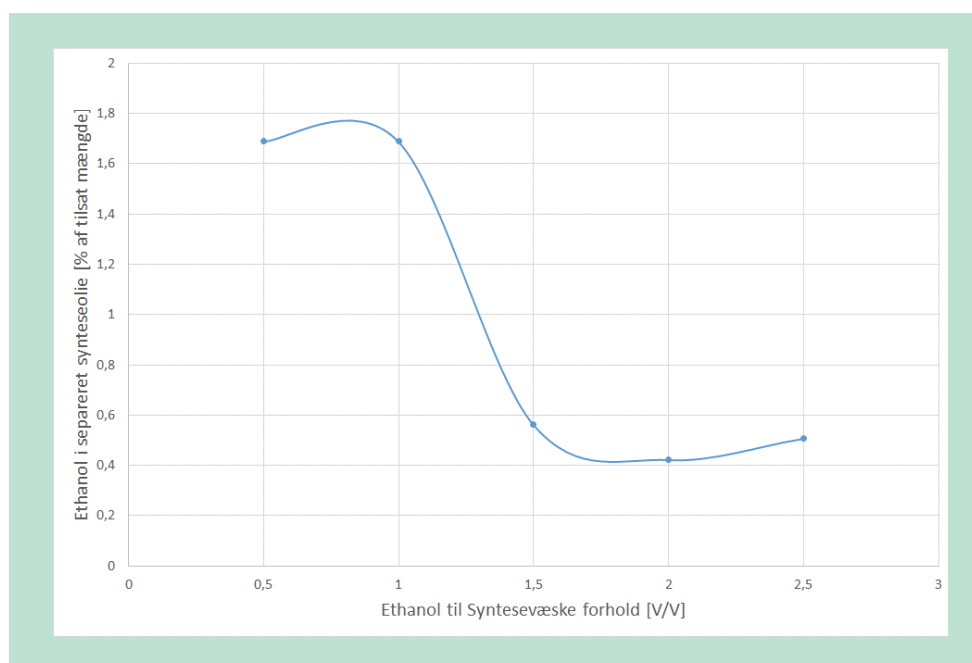
FIGUR 10. Tallerkencentrifuge som i en efterfølgende projektsammenhæng vil blive afprøvet til separation af polymer fra synteseolie.

3.1.3 Renhed af synteseolie samt tab i vand/ethanol fase efter separation

Det er afgørende for genbruget af synteseolien at den er tilstrækkelig ren til ikke at påvirke den efterfølgende synteseproces negativt. Udover at den separerede olie skal renses for de små polymerpartikler er det helt afgørende, at synteseolien ikke indeholder rester af ethanol da dette vil forhindre emulsionsdannelsen i den efterfølgende synteseproces.

For at vurdere renheden af synteseolien er der således lavet en karakterisering af ethanol indholdet i synteseolien med stigende tilsætning af ethanol til syntesevæsken. Indledningsvist blev denne karakterisering foretaget på rene blandinger af olie, ethanol og vand uden tilsætning af øvrige additiver og ved anvendelse af gravitation som separationsmetode.

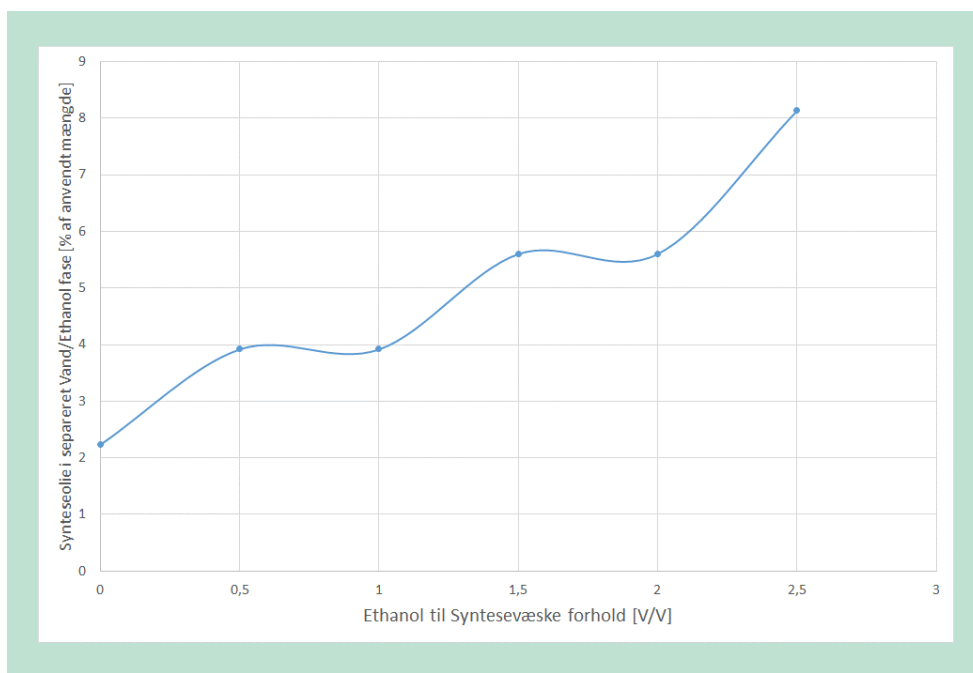
Denne karakterisering er gennemført ved en kombination af rotationsfordampning og gravimetrisk måling hvor den separerede oliefase er vejet af i en rotationsfordampningskolbe med efterfølgende fordampning af ethanol. Den resterende olie samt den kondenserede ethanol er efterfølgende vejet og sammenholdt med den samlede tilsatte mængde. Resultaterne heraf er afbildet i figur 11.



FIGUR 11. Ethanolindhold i separeret synteseolie med stigende ethanoltilsætning.

De opnåede data viser at det procentvise indhold af ethanol i synteseolien falder med stigende ethanol tilsætning fra omkring 1,7% til omkring 0,5% af den tilsatte mængde. Dette er et udtryk for at den absolutte mængde ethanol der forbliver i olien er tilnærmelsesvis konstant og uafhængig af den totale ethanol mængde der er tilsat. Dette er særdeles positivt i forhold til dimensionering af destillationsteknologi til oprensning og genvinding af ethanol fra oliefasen samt i forhold til at rense olien med henblik på genbrug.

Tilsvarende rotationsfordampning og gravimetrisk analyse er gennemført på den separerede ethanol/vand-fase med henblik på at vurdere tabet af synteseolie heri – se figur 12.



FIGUR 12. Olieindhold i separeret vand/ethanol fase.

I modsætning til ethanol indholdet i den separerede oliefase ses her en stigende mængde olie i den separerede vand/ethanol fase med stigende tilsætning af ethanol. Dette indikerer at det stigende ethanol indhold i vandfasen bevirker en større opløselighed af olien i denne fase. Dette er en vigtig information i forhold til håndtering af vand/ethanol fasen i den videre proces og er ligeledes vigtig i forhold til vurdering af tabet af synteseolie.

Imidlertid bliver der ved syntesen tilsat en række additiver der vil kunne påvirke ovenstående sammenhænge herunder især tilsætningen af overfladeaktive stoffer. For at vurdere betydningen heraf blev ovenstående forsøg gentaget med tilsætning af de overfladeaktive stoffer i to forskellige koncentrationer ved et ethanol til syntesevæske forhold på 2,5 V/V. De opnåede resultater heraf fremgår af tabel 1.

TABEL 1. Fordeling af ethanol og olie i hhv. separeret olie og vand/ethanol fase ved anvendelse af overfladeaktivt additiv

Detergent tilsætning	Ethanol indhold i olie [% af tilsat mængde]	Olie indhold i vand/ethanol fase [% af anvendt mængde]
Lav	3,5	26
Høj	5,9	22

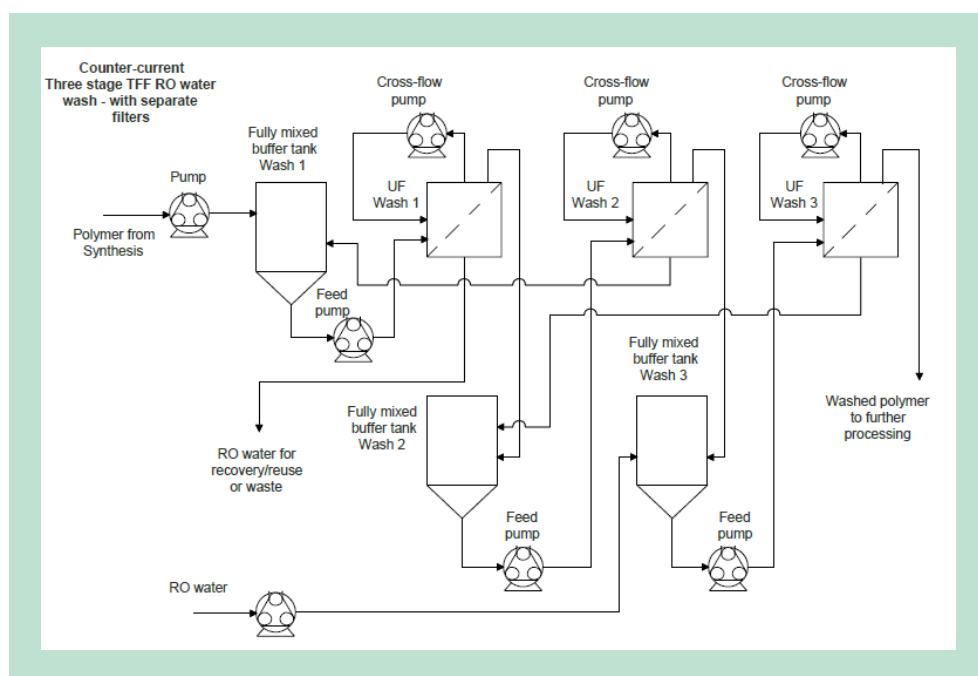
Anvendelsen af det overfladeaktive additiv ses at have stor betydning for fordelingen af ethanol og olie i hhv. separeret olie og vand/ethanol fase idet andelen af de to komponenter i de to faser stiger markant sammenholdt med situationen uden additiv. Andelen af ethanol i oliefasen stiger således med en faktor 8-10, mens andelen af olie i vand/ethanol fasen stiger med en faktor tre. Dette er betydelige tab af især synteseolie, der således skal håndteres i en efterfølgende rensning af vandfasen efter genvinding af ethanol herfra. Hertil skal dog nævnes, at de opnåede fordelinger kan ændre sig, når separationen af den demulgerede syntesevæske foretages med centrifugering. Dette vil blive undersøgt i det fortsatte udviklings- og projekteringsarbejde.

3.2 Genvinding og genbrug af RO-vand

Af hensyn til kvaliteten af MIP lægemidlet indgår der adskillige vaskeprocesser i produktionsprocessen, hvilket medfører et meget stort forbrug af vand med meget lavt indhold af opløste salte. Indholdet af opløste salte reduceres ved behandling af vandet med omvendt osmose, der er en meget energikrævende proces, hvorfor det er et naturligt mål at nedbringe forbruget af dette RO vand, når der planlægges ud fra cirkulære hensyn.

Vask af polymeren med RO vand sker typisk ved at suspendere polymerpartiklerne i vand og efterfølgende frafiltrere vandet og urenhederne, der er vasket af polymerpartiklerne, gennem et membranfilter. Ved at gennemføre denne proces i flere omgange renses polymerpartiklerne. På figur 13 er illustreret en sådan vask i tre trin, hvor det frafiltrerede RO vand genanvendes efter modstrømsprincippet, og kun det mindst rene første vaskevand sendes til udledning eller regenerering i fx et RO anlæg til fornyet anvendelse og kun den sidste vask gennemføres med nyt rent RO vand. Vandet fra andet vasketrin genanvendes til første vask ved næste produktbatch, og vandet fra sidste vask genanvendes til anden vask i næste batch.

Procesdiagrammet i figur 13 er baseret på tre separate vasketrin i serie, men processen kan udmærket opbygges med et fælles vaske-/separationstrin og blot tre separate buffertanke, hvis produktionsmønstret tillader det.



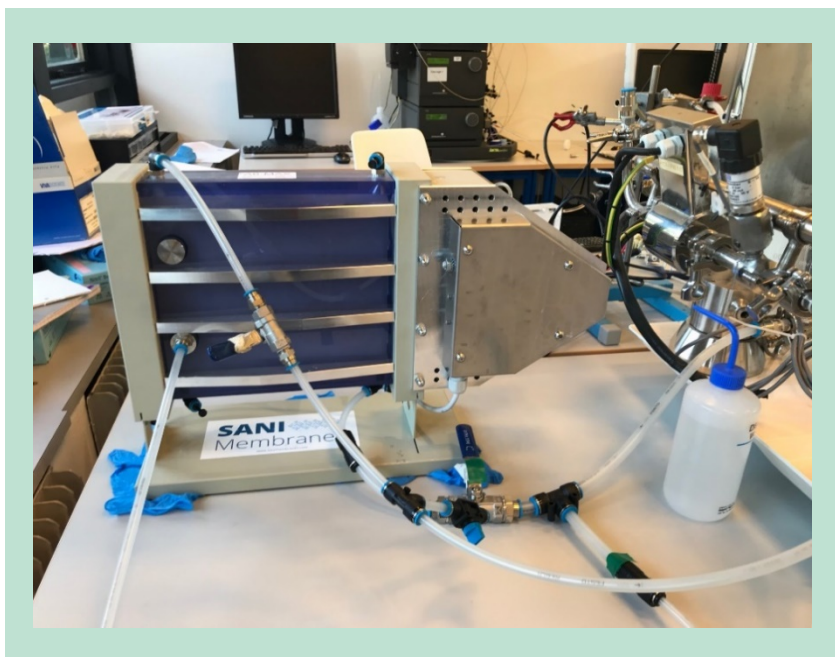
FIGUR 13. Principskitse af vask af polymer på ultrafiltreringsanlæg med RO vaskevand i tre trin – hvor vaskevandet genbruges efter modstrømsprincippet, og kun sidste vask gennemføres med nyt RO vand.

I lyset af at produktionsprocessen inkluderer et stort antal vaskeprocesser, hvor produktet vaskes med RO vand, ethanol eller P-buffer, har der været investeret en del arbejde i at identificere en teknologi, der er i stand til at fungere ressourceeffektivt med de forskellige vaskeprocesser ved de optimale driftsforhold. Forskellige teknologier – hovedsagelig baseret på cross-flow princippet - har været afprøvet. Traditionelt anvendes til dette formål cross-flow filtrering - også kaldet tangential flow filtrering. Denne filtreringsteknologi er omtalt i forbindelse med vask af partiklerne med ethanol i afsnit 3.3, da den i dette projekt primært har været afprøvet i den sammenhæng. Teknologien har imidlertid ikke vist sig attraktiv til ethanolvask af polymerpartiklerne og heller ikke været velegnet til vask med RO vand.

Den mest velegnede filterteknologi har indtil videre vist sig at være en vibrerende membran-teknologi - Vibro LE - som er et nyudviklet produkt, der markedsføres af den danske virksomhed SANI Membranes ApS, se figur 14.

I modsætning til teknologien illustreret i diagrammet figur 13 anvender teknologien ikke cross-flow til at reducere kagedannelse på membranoverfladen. I stedet anvendes en vibrerende teknologi, hvilket resulterer i et betydeligt lavere energiforbrug og en reduceret shear (forskydningskraft) på partiklerne, hvilket giver en mere skånsom filtrering. Teknologien forventes anvendt til vaskeprocesserne med såvel RO vand som ethanol og fosforbuffer.

Teknologien er gennem projektet taget i anvendelse i forbindelse med den igangværende laboratorieproduktion, hvor der produceres Phelimin til yderligere eftervisning af effekten i en musemodel - på PKU-mus. Vibro-teknologien forventes også afprøvet i fuld skala i forbindelse med opskalering af produktionsprocessen, hvor der skal produceres Phelimin, der skal anvendes ved de første kliniske tests på mennesker.



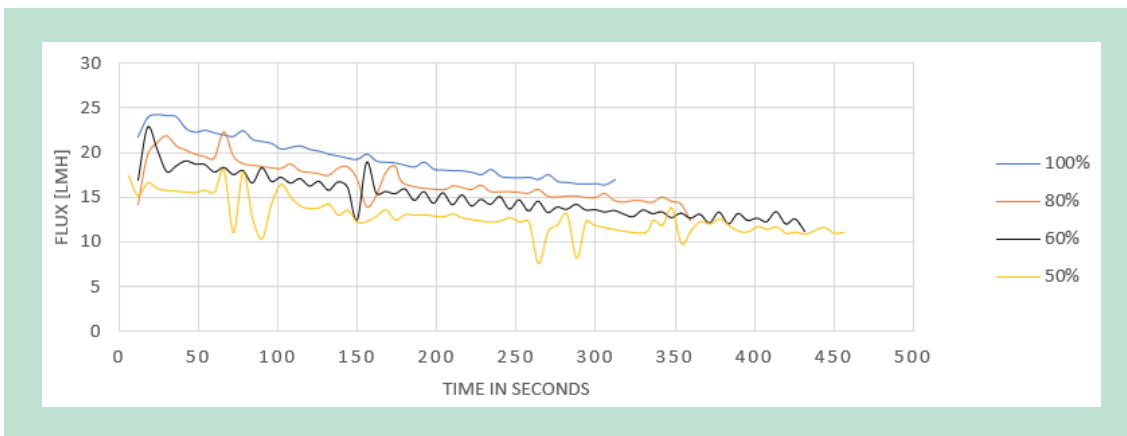
FIGUR 14. Forsøgsopstilling til test af membranlæg Vibro-LE fra SANI Membranes til resourceeffektiv vask med RO vand af såvel råpolymer som neddelt polymer. Teknologien anvendes også til resourceeffektiv vask med ethanol og P-buffer samt til opkoncentrering af polymer.

I løbet af projektet er identificeret og afprøvet en ny metode til – energieffektivt - at genvinde og genbruge RO vand ved denne produktionsproces. Metoden er baseret på, at der andetsteds i produktionen skal anvendes en betydelig mængde fortyndet P-buffer, der produceres ved at fortynde koncentreret P-buffer 10 gange med RO vand. Der er derfor gennemført indledende forsøg med at anvende det høje osmotiske tryk i den koncentrede P-buffer til at trække RO vand gennem en Forward Osmose membran. Ved forsøgsarbejdet blev benyttet en forsøgsopstilling fra AquaPorin A/S og en HFFO.6 membran fra AquaPorin – se figur 15.



FIGUR 15. Forsøgsopstilling med test af koncept til genvinding og genbrug af RO vand ved anvendelse af Forward Osmose med koncentreret P-buffer som draw solution. Membranmodulet er en HFFO.6 membran fra AquaPorin.

Figur 16 viser resultater fra en forsøgsrække med undersøgelse af udviklingen i transporten af RO vand, når der som draw solution anvendes P-buffer i forskellige koncentrationer. I figuren illustreres udviklingen i fluxen – angivet som liter pr m² membran pr time – som funktion af startkoncentrationen. Ved hvert forsøg fortyndes P-buffere til den halve koncentration. På basis af disse data er udarbejdet et preliminært koncept og design for et fuldskalaanlæg til denne proces, hvor den koncentrerede P-buffer fortyndes til 10% af den koncentrerede P-buffer.



FIGUR 16. Udviklingen af fluxen (liter pr m² pr time) af RO vand gennem 0,6 m² Forward Osmose membran – AquaPorin HFFO.6 - ved fortynding til den halve koncentration af P-buffer fra forskellige initiale koncentrationer af koncentreret P-buffer.

På basis af de opnåede resultater er der i samarbejde med AquaPorin udarbejdet konceptuelle design for FO-anlæg, der arbejder i batch-mode henholdsvis kontinuert mode.

Konceptet tillader en meget energieffektiv regenerering af udvalgte RO procesvandstrømme, der har været anvendt til vaskeprocesser i produktionen. De udvalgte procesvandstrømme vil være meget lidt forurenede strømme, hvor indholdsstofferne vil blive tilbageholdt af FO-membranen uden at danne irreversibel fouling på membranen. Efterfølgende forsøgsar-

bejde vil blive gennemført i forbindelse med udvælgelsen af relevante RO procesvandstrømme samt identifikation af sensorer, der vil kunne understøtte styret opsamling i realtid af de udvalgte procesvandstrømme.

3.3 Genvinding og genbrug af ethanol

Reduktion i forbruget af ethanol til vask af polymerpartiklerne er dels forsøgt opnået gennem anvendelse af kagevask og dels gennem anvendelse af ethanolbesparende genanvendelse via brug af modstrømsprincippet – samme princip som anvendt for reduktion af forbruget af RO vand.

Princippet i reduktion af ressourceforbruget ved at anvende kagevask i modsætning til vask i suspension er, at der i kagen afsættes en meget høj koncentration af produkt. Dette i kombination med det fænomen, at vaskevandet ikke som ved suspensionsvask fortyndes med et større volumen væske, medfører, at der for velegnede medier kan fjernes betydeligt større mængder uønsket komponent under anvendelse af et stærkt reduceret volumen vaske-/skyllevæske.

Kagevask med ethanol er anvendt ved produktionen i laboratorieskala – dels i forbindelse med vask af polymer efter syntesen for at vaske polymeren fri for olie, detergent og andre reaktanter og dels ved vask med ethanol efter neddeling af polymeren.

Der er i projektet gennemført modelleringer og forsøg med anvendelse af ethanolbesparende kagevask af den syntetiserede råpolymer.

3.3.1 Modelberegninger til planlægning af kagevaskforsøg

Det var på forhånd forventet, at kagevasken kunne være attraktiv, da det dels er et ressourcebesparende vaskeprincip og der samtidig er tale om hårde, ikke-sammentrykkelige partikler. For at få input til planlægningen af de eksperimentelle forsøg og et indtryk af de forventede tryk og flowforhold under filtreringsforsøgene anvendt ved kagevask blev der indledningsvist gennemført teoretiske modelleringer baseret på en beskrivelse af flow gennem porøst medie via Kozeny-Carman ligningen:

$$\frac{\Delta P}{L} = \frac{180 \cdot \mu}{\Phi_s^2 \cdot D_p^2} \cdot \frac{(1 - \varepsilon)^2}{\varepsilon^3} \cdot v_s$$

Hvor:

- ΔP er tryktabet over kagen [Pa];
- [m];
- v_s er overfladefilterhastigheden eller flux [m/s] defineret som det volumetriske flow divideret med filterarealet
- μ er den dynamiske viskositet af væskefasen [Pa·s];
- ε er porøsiteten af filterkagen [Porevolumen/Total Volumen]
- Φ er sfærisiteten af partiklerne i filterkagen (1 for kugle)
- D_p er diameteren af den volumækvivalente kugleformede partikel eller Sauter Mean Diameter

Baseret på denne ligning kan der foretages modelberegninger af tryktabet udøvet af en filterkage af den syntetiserede råpolymer under forskellige driftsbetingelser og filterareal ved hjælp af passende antagelser forklaret i det følgende.

Diameter af den volumenækvivalente kugleformede partikel

Baseret på dataene for partikelstørrelsesfordeling målt for de rå polymerpartikler antages det, at polymerpartiklerne er kugleformede med en monodispers størrelse fordeling med en partikelstørrelse på 2 μm . Dette betyder, at både Φ og D_p i modellen er givet.

Viskositeten af væsken

Efter syntese er de rå polymerpartikler suspenderet i en blandet væske af syntese olie og vand. Den blandede væskes viskositet antages at være et vægtet forhold mellem de individuelle viskositeter for de rene væsker.

Porøsitet

Porøsiteten af filterkagen i de rå polymerpartikler estimeres ud fra en antagelse om, at de pakker i henhold til såkaldt "Random Closed Packing" for en population helt ens kugler i tre dimensioner, hvilket er cirka 65% af volumenet, hvilket betyder at porøsiteten er 35%.

Overfladehastighed og højde på filterkagen

Overfladehastigheden og højden af filterkagen er begge variable i modellen og afhænger af det valgte membranareal. Overfladehastigheden er relateret til membranarealet i følgende ligning:

$$v_s \left[\frac{m}{s} \right] = \frac{Q \left[\frac{m^3}{s} \right]}{A_{Membran} [m^2]}$$

I de teoretiske modelberegninger, der præsenteres nedenfor, er det volumetriske flow konstant 0,005875 m³/h svarende til flowet af suspension, når der syntetiseres 1 kg rå polymerpartikler.

For at opnå værdier for filterkagens højde anvendes et antal beregninger og antagelser. For det første beregnes tværsnitsarealet af en kugle på 2 µm fra:

$$A_{Kugletværsnit} = \pi \cdot r_{Kugle}^2 [m^2] = 3,14 \times 10^{-12} [m^2]$$

Derefter beregnes antallet af partikler, der kan placeres i et lag på en kvadratmeter membran ved at fratække det areal, der er optaget af porøsiteten:

$$\#partikler \text{ i } \acute{e}t \text{ lag} = \frac{1 \text{ m}^2 - \text{membran}}{A_{Kugletværsnit} \cdot (1 - \epsilon) \left[\frac{m^2}{r_{Partikel}} \right]}$$

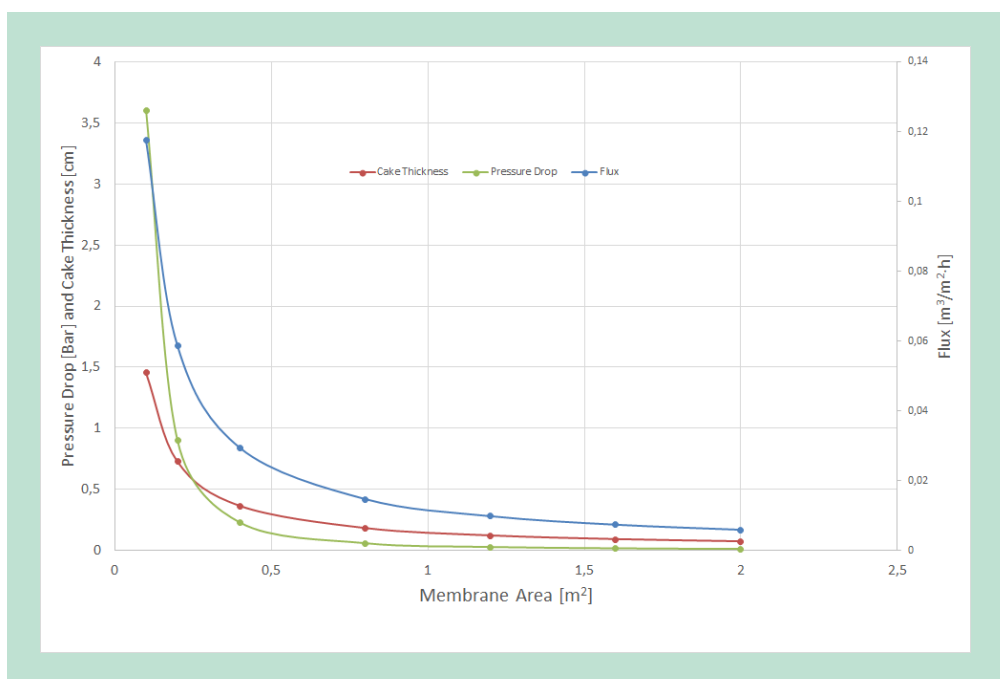
Dernæst beregnes antallet af partikler i 1 kg rå polymer ved at antage en partikelmassefylde på 1030 kg/m³ og ved at beregne volumenet af en kugle med en diameter på 2 µm. Antallet af partikellag kan herefter beregnes som antallet af partikler i 1 kg råpolymer delt med antal partikler i et lag.

Hvert lag af rå polymerpartikler udspænder en højde, der svarer til højden af en partikel minus porøsiteten. Da partiklerne vil pakke ind i porerne mellem partiklerne i laget nedenunder, vil det kun være det første lag der udspænder en højde på nøjagtigt en partikel, men da det første lag er ubetydeligt sammenlignet med det store antal lag, ignoreres dette i kagehøjdeberegningen.

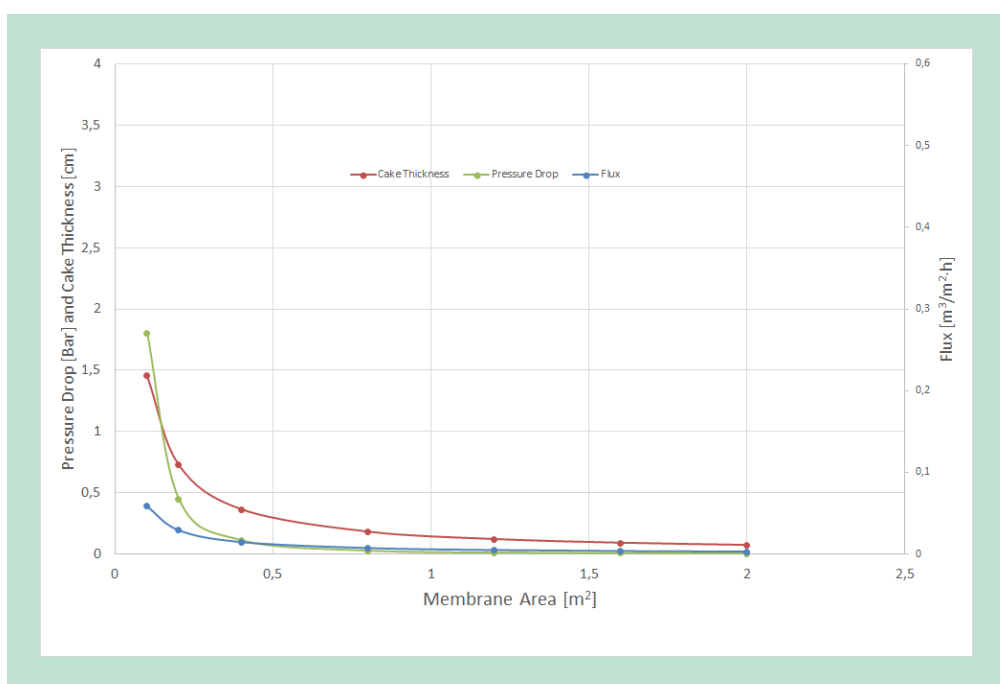
Ved i modellen at variere membranarealet vil filterkagehøjden enten øges eller formindskes.

Resultater af gennemførte modelleringer

De første modelberegninger havde til formål at undersøge betydningen af processeringstider for 1 kg råpolymer suspension på hhv. 0,5 og 1 time for tryktab og flux ved varierende membranarealer. Resultaterne heraf fremgår af figur 17 og figur 18.

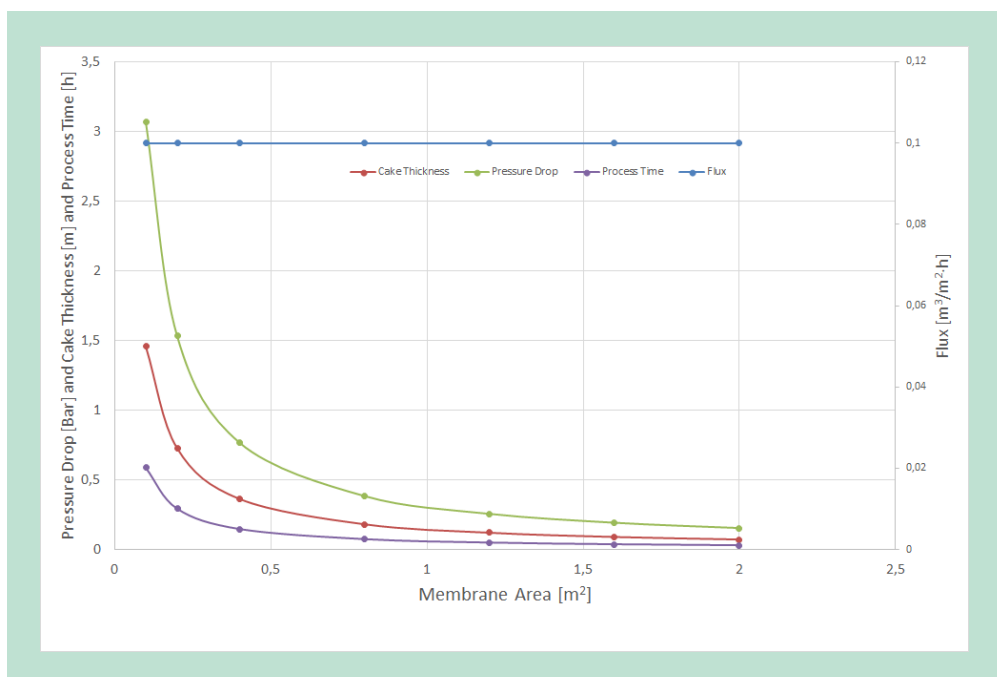


FIGUR 17. Tryktab, kagetykkelse og flux som funktion af membranareal ved en fast processe-
ringstid for 1 kg råpolymer suspension på 0,5 time



FIGUR 18. Tryktab, kagetykkelse og flux som funktion af membranareal ved en fast processe-
ringstid for 1 kg råpolymer suspension på 1 time

Som forventet vil en længere processestid give anledning til et lavere volumetrisk flow og dermed flux ved et givet membranareal og det vil medføre et mindre tryktab over kagen der gør at man vil kunne drive kagevaskprocessen med et lavere energiforbrug. Imidlertid vil det investeringsmæssigt kræve et større anlæg og der vil skulle laves afvejninger i forhold til sparet energiforbrug. For at komme nærmere et muligt beslutningsgrundlag for dette blev der gennemført yderligere modelleringer, hvor fluxen blev fastholdt til 0,1 m/h, og hvor membranareal og procestid blev variable i beregningerne. Resultaterne heraf fremgår af figur 19.

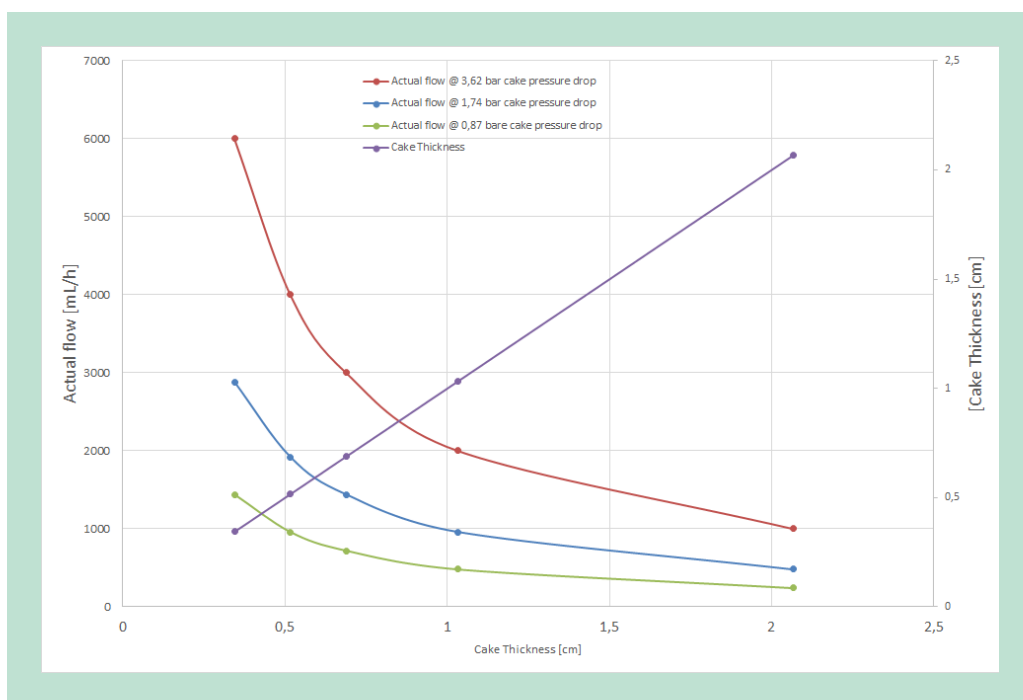


FIGUR 19. Tryktab, kagetykkelse og processeringstid ved fast flux som en funktion af membranarealet

Ved en flux på 0,1 m³/h vil 1 kg råpolymer suspension processeres inden for en halv time med tryktab mellem 0,15-1,5 bar afhængig af membranarealet. Det er igen fordelagtigt af hensyn til energiforbruget at vælge et større membranareal og dette vil i tilfældet med konstant flux ligeledes medføre kortere processtid.

Som en hjælp til de laboratorieforsøg, der blev udført med Dr. M filtreringsopsætningen, er modellen blevet brugt til at modellere de forventede filtreringsstrømme for forskellige påførte tryk under kageopbygningen. Dr. M-filtreringsopsætningen har et fast membranareal på 120 cm² og et volumen på en liter svarende til ca. 170 g rå polymerpartikler. For at modellere variationer i flow under kageopbygning ved konstant tryk er massen af de rå polymerpartikler justeret svarende til forskellige kagehøjder, og derefter er fluxen justeret til det valgte differensstryk. Det aktuelle flow er derefter beregnet som produktet af flux- og membranarealet. Resultaterne for tre forskellige differensstryk er vist i figur 20.

Som det fremgår, vil det initiale aktuelle flow ved et differensstryk mellem 0,9-3,6 bar ligge mellem 1,5-6 L/h. Det aktuelle flow vil falde løbende som funktion af aflejringen af kage og ende i et niveau på mellem 0,25 og 1 L/h. Processeringstiden vil inden for det valgte differensstrykinterval ligge mellem 1-4 timer for 1 liter råpolymer suspension.

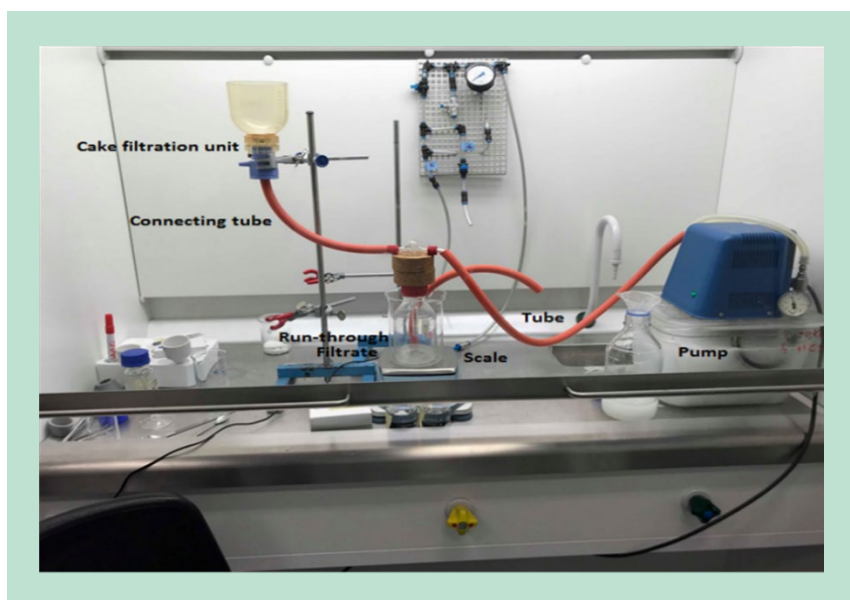


FIGUR 20. Modelleret filtratflow i Dr. M-filtreringsopstilling under kageopbygning ved tre forskellige differenstryk

3.3.2 Resultater af forsøg med kagevask

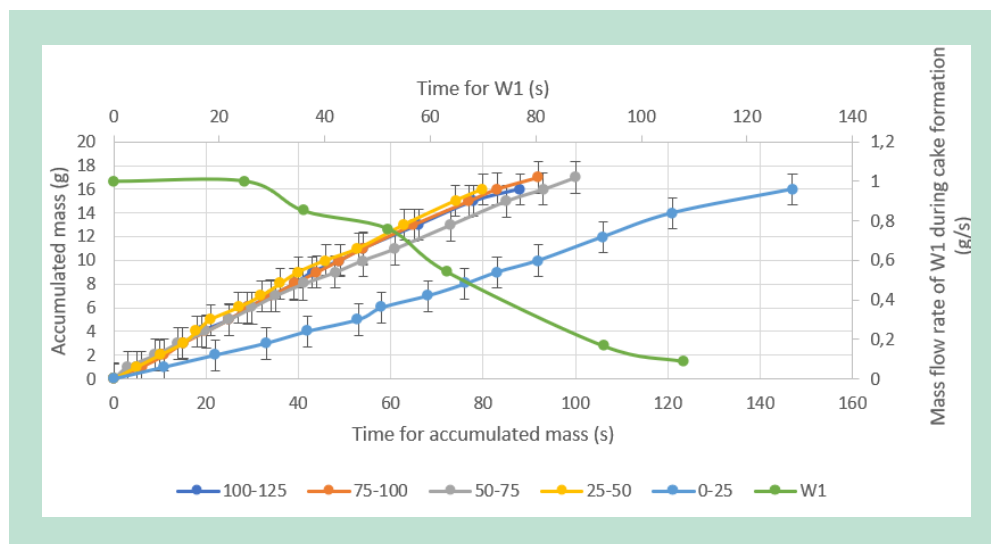
Der er dels gennemført forsøg med kagevask af sedimenteret råpolymer i åbne vakuumfiltre og dels forsøg med anvendelse af lukkede filtre i form af Dr. M candle filtre.

Forsøgsopstillingen med test af vakuumfiltrering er vist i figur 21. Forsøgsarbejdet er primært udført med sedimenteret råpolymer, der er gravimetrisk separeret efter tilsætning af ethanol og efterfølgende henstand. Det anvendte vakuumtryk lå i intervallet 0,2-0,8 bar.



FIGUR 21. Opstilling til undersøgelse af mulighederne for at anvende kagefiltrering med vakuumsug til minimering af forbruget af ethanol til vask af råpolymer efter syntese.

Figur 22 viser et typisk resultat fra forsøgene, hvor dels er afbildet filtreringsraten under kagedannelsen forud for forsøget og dels resultater af forsøg med måling af filtratdannelseshastigheden ved tilsætning af varierende mængder ethanol til vask. Som det fremgår af figuren, dannes ved kagedannelsen en tæt kage med markant aftagende filtreringsrate i takt med, at kagen pakker. Ved efterfølgende ethanolvask stiger filtratdannelseshastigheden efter første vask – formentlig på grund af udvaskning af synteseolie – mens filtratdannelseshastigheden ved de efterfølgende vaske med yderligere ethanol ikke øges markant.



FIGUR 22. Resultater fra forsøg med kageopbygning af sedimenteret råpolymer samt ethanolvask af råpolymer ved vakuumfiltrering – forsøg ved 0,8 bar vakuum.

Figur 23 viser til venstre forsøgsopstillingen med afprøvning af ethanolvask ved kagefiltrering i et Dr.M Candle filter. Filterdugen sidder på en filterholder i glascylinderen, og filtreringen opstår ved introduktion af et pumpeinduceret tryk i filterkammeret, hvorved ethanol tvinges gennem filterdugen. De suspenderede råpolymerpartikler, der ved vasken er suspenderet i ethanol, cirkuleres over filterkammeret, hvorved råpolymerpartiklerne afsættes i en kage på filterholderen, og ethanol passerer gennem filterkagen og renser herved polymerpartiklerne for synteseolie og uønskede reaktanter.

Den forventede filtreringshastighed, der på forhånd var modelleret for en partikelsammensætning svarende til en monodispers fordeling af råpolymerpartiklerne, kunne dog ikke opnås; ligesom den afsatte filterkage ikke kunne fastholdes på filteret ved dræning af filtreringsvæsken, hvilket medvirkede til, at filtreringsteknologien blev fravalgt til det videre arbejde med vask af råpolymerpartiklerne.

Figur 23 viser til højre forsøgsopstillingen, der blev benyttet til forsøg med vask af råpolymer såvel som nedmøllede polymerpartikler i et cross-flow baseret test-setup med tubulære keramiske membranmoduler. Partiklerne blev suspenderet i ethanol i glasbeholderen og cirkuleret under tryk gennem den tubulære membran og returneret til glasbeholderen. Cirkulationshastigheden gennem filteret skal tilstræbe, at modvirke afsætningen af en partikelkage på filteroverfladen med deraf følgende øget filtermodstand og reduceret kapacitet af filteret. Der blev afprøvet et antal forskellige membraner med vekslende udbytte, og der var blandt andet problemer med tilsætning af membranen ved filtrering af specielt de neddelte polymerpartikler. Ud over reduceret kapacitet og forlænget processtid resulterer den reducerede filterperformance også i et uønsket højt energiforbrug til cirkulering af processtrømmen gennem filteret.



FIGUR 23. Forsøgsopstillinger benyttet til at teste muligheden for at reducere forbruget af ethanol ved introduktion af ressourcebesparende kagevask (Dr.M Candle filter til venstre) og ved cross-flow filtrering med keramisk membran (Pall testsystem til højre).

Med baggrund i erfaringerne med de forskellige filtreringssystemer er filtreringssystemet fra SANI Membranes, som også er anvendt til kagevask med RO vand og PBS buffer, valgt som det foretrukne filtreringssystem til vaskeprocesserne i Phelimin produktionen. Denne teknologi vil blive videre undersøgt og opskaleret i en kommende projektsammenhæng.

3.4 Genvinding og genbrug af fosforbuffer

Fosforbuffer anvendes ved Pheliminproduktionen i forbindelse med oprensning af lægemidlet samt som suspensionsmedie for det færdige produkt.

I forbindelse med skifte til fosforbuffer forud for oprensning af lægemidlet benyttes samme ressourcebesparende metode som anvendt ved vask med RO vand og ethanol – nemlig modstrømsprincippet, hvor andet og tredje vasketrin opsamles og genbruges og ren fosforbuffer kun anvendes ved sidste vask. Ved denne proces benyttes som for RO vand og ethanol også den energibesparende Vibro-teknologi.

Samme teknologi benyttes til opkoncentrering af det ikke-specifikke restprodukt, der efter oprensningen foreligger i en meget tynd suspension – og den ved opkoncentreringen producerede mængde fosforbuffer er helt ren og vil forventeligt kunne genanvendes direkte.

Udviklingsarbejdet med nyttiggørelse af overskydende fosforholdige procesvandstrømme, der ikke kan genanvendes i produktionen, vil blive fortsat gennem yderligere udviklingsarbejde.

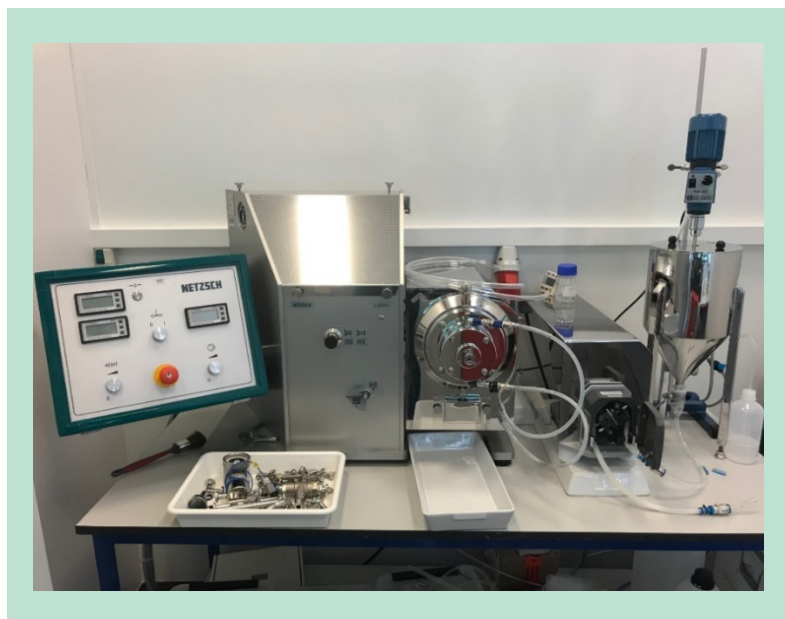
3.5 Varmegenvinding og energibesparelse

De cirkulære tiltag knyttet til energibevarelse ved Pheliminproduktionen omhandler dels anvendelse af nye energibesparende teknologier i produktionen og dels genvinding og nyttiggørelse af varmeenergi. Herudover er det sigtet at bidrage til reduktion af CO₂ aftrykket gennem øget elektrificering af produktionen. Det sidste tilstræbes gennem planlagt afprøvning og anvendelse af en ny diabatisk destillationsteknologi, der er baseret på elektrisk energi, og som

samtidig reducerer energiforbruget til destillation med ca 50% i forhold til konventionel destillationsteknologi.

3.5.1 Varmegenvinding

Ved produktionen forbruges varmeenergi i forbindelse med syntese- og polymeriseringsprocessen – mens der produceres varme ved den del af produktionen der finder sted i kuglemøllen, hvor den dannede råpolymer neddeles fra en størrelse omkring 2 μm til en størrelse omkring 200 nm. Den producerede varmeenergi vil blive vekslet og nyttiggjort til opvarmning i forbindelse med synteseprocessen og polymeriseringen, hvorved behovet for ekstern energitilførsel vil blive reduceret. Den ved laboratorieproduktionen anvendte kuglemølle – vist i figur 24 – forbruger ca. 6 kWh for at neddele 200 g polymer, og med et årligt behov på 200 kg polymer pr PKU-patient bliver der tale om et betydeligt energiforbrug, selv om der ikke umiddelbart kan skaleres lineært op for denne teknologi. Mere præcise estimater for besparelserne i varmeenergi vil blive opstillet i forbindelse med design af det første fuldskalaanlæg.



FIGUR 24. Kuglemøllen, der anvendes til neddeling af råpolymerpartikler, er energikrævende og genererer varme, som i et færdigt produktionsanlæg planlægges vekslet og genbrugt til opvarmning af syntese- og polymeriseringsprocessen.

3.5.2 Reduktion i elektrisk energi til membranfiltrering

I projektet er identificeret to primære kilder til opnåelse af besparelser i forbruget af elektrisk energi i Pheliminproduktionen. Dels anvendelsen af en ny energibesparende membranfiltreringsteknologi og dels anvendelsen af en ny energibesparende metode til genvinding af en markant del af det RO vand, der indgår i produktionen. Yderligere er der i projektet identificeret en ny dansk teknologi til genvinding af ethanol ved diabatisk destillation, hvor der som energikilde anvendes elektrisk energi, hvorved nationale bestræbelser på elektrificering af dansk producerende industri fremmes.

Energieffektiv membranfiltrering af polymersuspensioner

Produktionsprocessen inkluderer – som de fleste farmaproduktioner - omfattende trin med membranfiltrering af den producerede polymer. Disse trin er nødvendige dels for at opkoncentrere og vaske polymerpartiklerne rene for uønskede produktionskomponenter og dels for at foretage de bufferskifte-operationer, der er nødvendige for at sikre produktets kvalitet. Sådanne membranfiltreringsprocesser er traditionelt meget energikrævende – ikke mindst når

der som her typisk arbejdes med suspensioner i høje koncentrationer. Der har derfor i projektet været stor fokus på at identificere ressourcebesparende og energieffektiv filtreringsteknologi som led i den cirkulære tilgang til udviklingen af produktionsprocessen.

Projektaktiviteterne har resulteret i, at der er identificeret og afprøvet en nyudviklet dansk teknologi, hvor energiforbruget til membranfiltreringen af polymersuspensioner forventes reduceret med ca. 60-80% i forhold til de konventionelle cross-flow filtreringsteknologier, ligesom et eventuelt behov for energikrævende køling ved membranfiltreringen er bortfaldet. Teknologien, der er udviklet af SANI Membranes, er beskrevet i afsnittet om genvinding af RO vand til modstrøms skyl, men samme teknologi påtænkes anvendt ved anvendelse af modstrømsprincippet ved ethanolvask samt tilsvarende ved vask med fosfor-buffer og diverse opkoncentreringsprocesser.

Energieffektiv genvinding af RO vand ved Forward Osmose

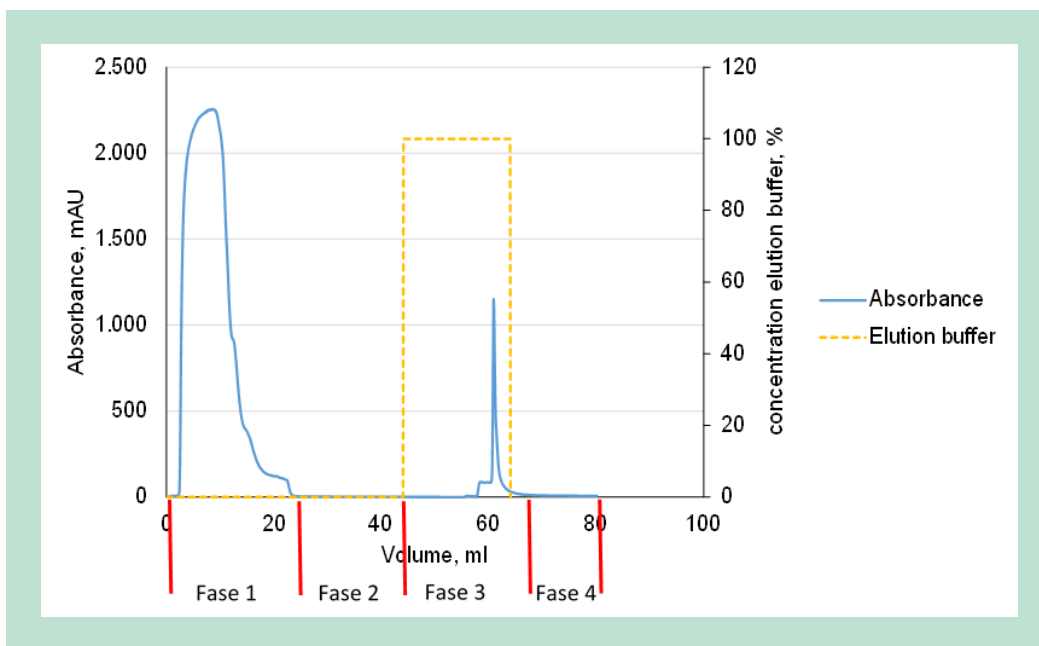
Ved produktionen anvendes en betydelig mængde fosforbuffer i en fortyndet udgave, som genereres ud fra en koncentreret opløsning af fosforsalte med fortynding af RO vand. Ved et nyt koncept, udviklet og afprøvet i projektet – se afsnit 3.2 - er det tanken at frembringe den nødvendige fortynding ved at filtrere RO vand fra udvalgte meget rene procesvand-spildstrømme gennem en Forward Osmose membran, hvorved energien til membranprocessen skabes af det osmotiske tryk i den koncentrerede fosfor-buffer. Herigennem spares energien til den RO-vandbehandling, der vil være alternativet udover, at det samlede RO-vandforbrug reduceres via dette genbrugsscenario.

Energibesparelse ved ny diabatisk destillation

I forbindelse med gennemførelsen af projektet er identificeret en ny mulighed for at reducere såvel energiforbrug som CO₂ aftryk for produktionen ved at anvende en ny dansk teknologi til destillation for genbrug af ethanol. Teknologien består i en diabatisk destillation opbygget i en horizontal enhed og drevet af elektrisk energi. Teknologien er udviklet af den danske virksomhed Process Design og forventes at kunne reducere energiforbruget til ethanolgenvindingen med 70-80% i forhold til konventionel destillationsteknologi og planlægges videreudviklet i en udgave med fokus på ethanolgenvinding og afprøvet/optimeret ved opbygningen af den første fulskalaproduktion af Phelimin.

3.6 Reduceret ressourceforbrug ved produktoprensning

Den sidste del af produktionen af Phelimin udgøres af en affinitetskromatografiproces til separation og oprensning til adskillelse af det færdige produkt fra de ikke-specifikke polymerpartikler. Denne proces bidrager til et betydeligt forbrug af såvel vand, PBS buffer og ethanol til eluering og regenerering af affinitetskromatografikolonnen. Processen forløber således i en række trin hvor først de ikke-specifikke polymerer elueres af kolonnen hvorefter kolonnen vaskes i RO vand inden produktet elueres i sidste trin. Et eksempel på en elueringsprofil for de forskellige faser fremgår af figur 25.



FIGUR 25. Elueringsprofil ved oprensning af Phelimin ved affinitetskromatografi

Som det fremgår af elueringskurven, udtrykt som absorbance, sker udvaskningen af såvel ikke-specifikke som aktive polymerpartikler ikke-ideelt, idet der er en tydelig hale på absorbancekurven af begge fraktioner i de givne eluateter. Dette indikerer en langsgående dispersion af partikler i kolonnen, hvilket skyldes uhensigtsmæssige forhold mellem filterhastighed og kolonne og resindimensioner. I forhold til ressourceforbrug vil det uhensigtsmæssige kolonnede-sign resultere i et øget forbrug af elueringsvæsker til de forskellige faser af oprensningsprocessen. Der ligger således et betydeligt ressourcebesparelspotentiale i optimering af procesdesignet af affinitetskromatografikolonnen hen imod en kolonne med et strømningsmønster, der tilnærmes ideelt plug-flow, idet det vil sikre skarpe elueringstoppe uden hale med færre kolonnevoluminer og skarpe overgange i skiftet mellem de forskellige elueringsvæsker. En vurdering af besparelspotentialet ud fra resultaterne af den nuværende kolonneproces vil være i størrelsesordenen 30-40%. Denne optimering vil blive et centralt element i opskaleringen af processen i en kommende projektsammenhæng.

3.7 Nyttiggørelse af biprodukt

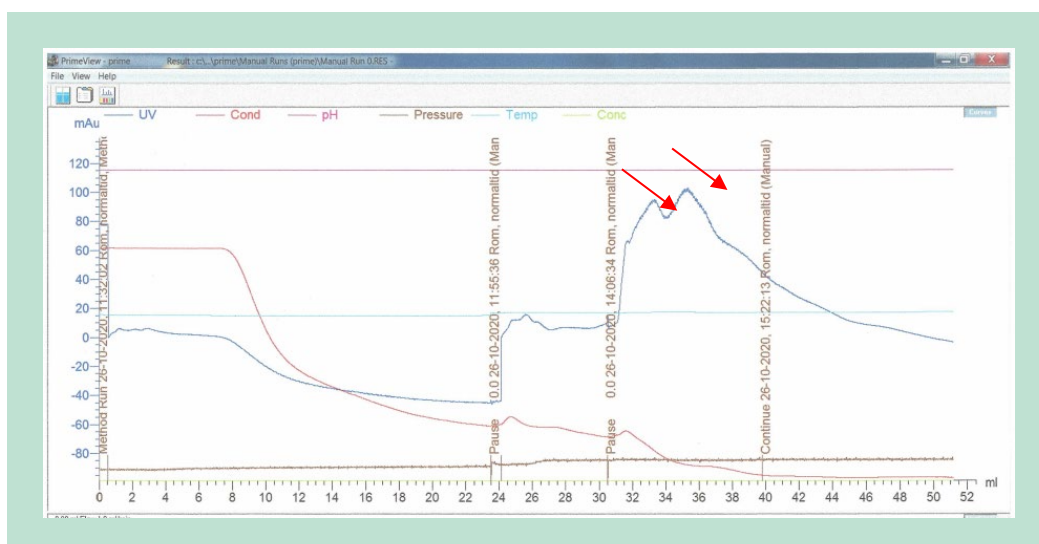
Ved produktionen af Phelimin fremkommer der en betydelig sideproduktion af polymer-partikler, der ikke har tilstrækkelig kapacitet til binding af Phenylalanin til at kunne udnyttes til det aktuelle lægemiddel. Disse polymerpartikler har imidlertid udvist gode egenskaber til specifik adsorption af andre komponenter. Det har derfor været et element i projektet – som et led i afklaringen af en eventuel biprodukt-nyttiggørelse - at screene materialets evne til at fungere som adsorbent i anden produktionssammenhæng eller til fjernelse af miljøfremmede stoffer fra spildevand.

Det er gennem projektet vist, at der i restproduktet findes MIP'er, der specifikt binder andre aminosyrer end phenylalanin. En af dem er tyrosin, der er problematisk for mennesker der lider af tyrosinemi eller alkaptonuri. Begge er sjældne sygdomme med mangelfulde behandlingsmuligheder i dag. Da begge disse sygdomme har mange fællestræk med PKU - både fysiologisk og farmakologisk - er der stor sandsynlighed for, at tyrosinbindende MIP'er vil kunne bruges terapeutisk. Eksisterende behandlinger af tyrosinemi og alkaptonuri er meget dyre og restproduktet fra Pheliminproduktionen vil således kunne danne basis for produktion af nye lægemidler med meget høj værdi.

Nyttiggørelsen af restproduktet vil således primært fokusere på oprensning af de fraktioner af restproduktet, der kan anvendes i forbindelse med et af de øvrige lægemidler, der hos MipSalus er under udvikling i relation til virksomhedens fokus på sjældne sygdomme. Efter at have ekstraheret de MIP'er, der specifikt binder forskellige relevante aminosyrer, er der stadig et restprodukt, der forventes at kunne anvendes til miljøteknologiske formål - fx polering af rensset spildevand. Et eksempel er vist i figur 26. Rest-MIP'er fra Phelimin produktion blev immobiliseret på et kromatografi-resin og efterfølgende blev hospitalsspildevand kørt gennem en søjle med det MIP-koblede resin. Efter vask af søjlen med rent vand, blev der elueret med ethanol og to (mindst) substanser blev observeret (de røde pile).

Det anvendte spildevand var biologisk rensset og ultrafiltreret hospitalsspildevand fra Herlev, som blev cirkuleret over kolonnen. Efter cirkulation af spildevandet blev der gennemført HPLC-analyse af det biologisk rensede og ultrafiltrerede spildevand og HPLC-spektrene før og efter behandling blev sammenlignet for at få et indledende indtryk af effekten på medicinresterne i spildevandet. Figur 27 viser opstillingen, der blev benyttet til kolonnetesten.

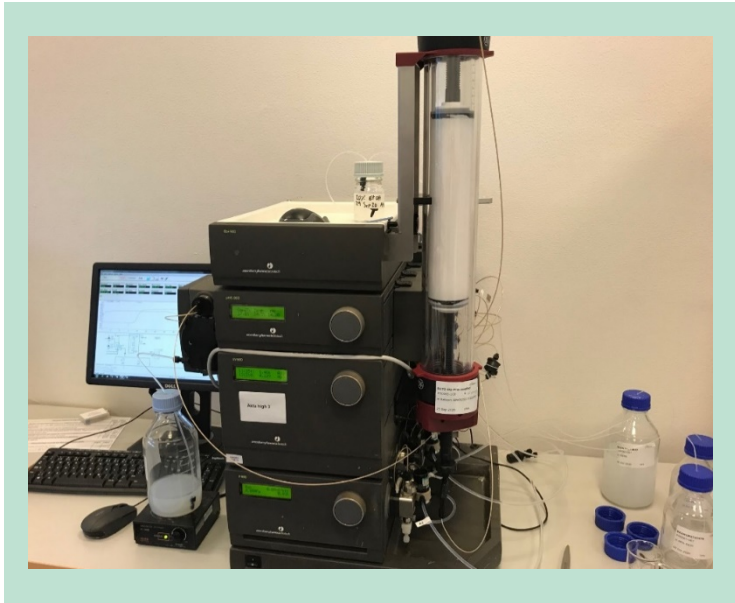
Der er velkendt, og bekræftet i HPLC analysen af spildevandet inden passage gennem MIP-søjlen, at det rensede hospitalsspildevand indeholder en række stoffer, hvoraf nogle er problematiske, som de i dag anvendte biologiske metoder ikke fjerner – og hvor der i dag anvendes kommercielle aktiv kul til slutpolering. Vores indledende forsøg, som vist her, tyder på et potentiale for brug af rest-MIP'er som en effektiv sorbent, og fordi den er væsensforskellig fra de metoder, der bruges i dag, vil det potentielt være et effektivt supplement til de problematiske rest-stoffer fra f.eks. hospitalsspildevand.



FIGUR 26. Resultat fra HPLC analyse af de på restproduktet sorberede og efterfølgende eluerede spildevandskomponenter fra hospitalsspildevand fra Herlev hospital.

Der er efterfølgende i projektet gennemført en indledende test af polymerpartiklernes effekt til polering af biologisk rensset spildevand fra Herlev Hospital. Selve testen er udført i forsøgskolber ved at suspendere restprodukt-polymer i hospitalsspildevand i biologisk rensset og ultrafiltreret hospitalsspildevand. Kolberne blev omrørt i 24 timer, hvorefter polymerpartiklerne blev filtreret fra og prøverne analyseret.

Ved testen blev det besluttet at analysere bredt for en "pakke" af komponenter, der udover de mest kritiske lægemiddelstoffer indeholder PFAS-forbindelser og benzotriazoler – ialt 37 stoffer. Ved testen blev en prøve af spildevand udtaget efter biologiske rensning i det eksisterende MBR-anlæg (Membran Bio-Reaktor). Efter den biologiske rensning er spildevandet filtreret i det eksisterende fuldskala ultrafiltreringsanlæg.



FIGUR 27. Opstilling til indledende test for nyttiggørelse af det ikke-specifikke polymerprodukt til miljøteknologiske sorptionsformål.

Den indledende test blev udformet som en screeningtest, hvor der i testspildevandet blev opløst forskellige koncentrationer af restprodukt, henholdsvis 0,1 g/l, 0,2 g/l, 0,3 g/l og 0,4 g/l. For at undgå sammenklumpning af de suspenderede partikler blev pH justeret til 9. Forsøgskolberne blev efterfølgende hængt omrørt ved stuetemperatur i 24 timer, hvorefter prøverne blev filtreret gennem 0,2 μm filterpapir og filtratet sendt til analyse.

Resultaterne fra forsøgsarbejdet viste, at rest-MIP produktet havde en signifikant effekt på 20 ud af de 37 analyserede aktive lægemiddelstoffer især ved rest-MIP koncentrationer på 0,3 g/l og 0,4 g/l. De målte reduktioner for de 20 stoffer ved de fire rest-MIP koncentrationer er afbildet på nedenstående figur 28.



FIGUR 28. Målt reduktion i koncentrationen af de 20 lægemiddelstoffer hvorpå rest-MIP produktet havde en effekt.

For et antal af stofferne ses en negativ reduktion ved de to laveste rest-MIP koncentrationer. Dette er et udtryk for en kombination af at rest-MIP produktet har en begrænset effekt på disse lægemidler ved den anvendte rest-MIP koncentration samt usikkerheden på målingerne af lægemidlerne.

Ved rest-MIP koncentrationer på 0,3 g/l og 0,4 mg/l ses en reduktion af alle 20 lægemidler. Sammenholdt med tidligere målte reduktioner af samme lægemidler med aktivt kul som adsorbent er de observerede reduktioner noget lavere og ligger i intervallet 10-70%¹. Som nævnt under forsøgsbeskrivelsen blev der foretaget en pH justering for at undgå sammenklumpning af rest-MIP produktet. Dette kan have påvirket affiniteten af lægemidlerne til rest-MIP produktet, da det kan bevirke en ionisering af såvel lægemidlet som rest-MIP'en afhængig af pKa værdien for eventuelle funktionelle grupper. Rest-MIP produktet kan således have et større potentiale for reduktion af lægemidler end hvad resultaterne af denne indledende screening viser. En yderligere undersøgelse af dette potentiale vil med fordel kunne foretages ved at gennemføre egentlige kolonneforsøg som vist i figur 27, hvor pH justering ikke er nødvendig. Dette vil dog kræve at rest-MIP produktet krydsbindes til større partikler. Ved anvendelse af kolonneforsøg opnås endvidere den fordel, at kontakten mellem restproduktet og de uønskede komponenter i vandfasen forbedres betydeligt, hvilket ligeledes vil bidrage til at optimere adsorptionsprocessen.

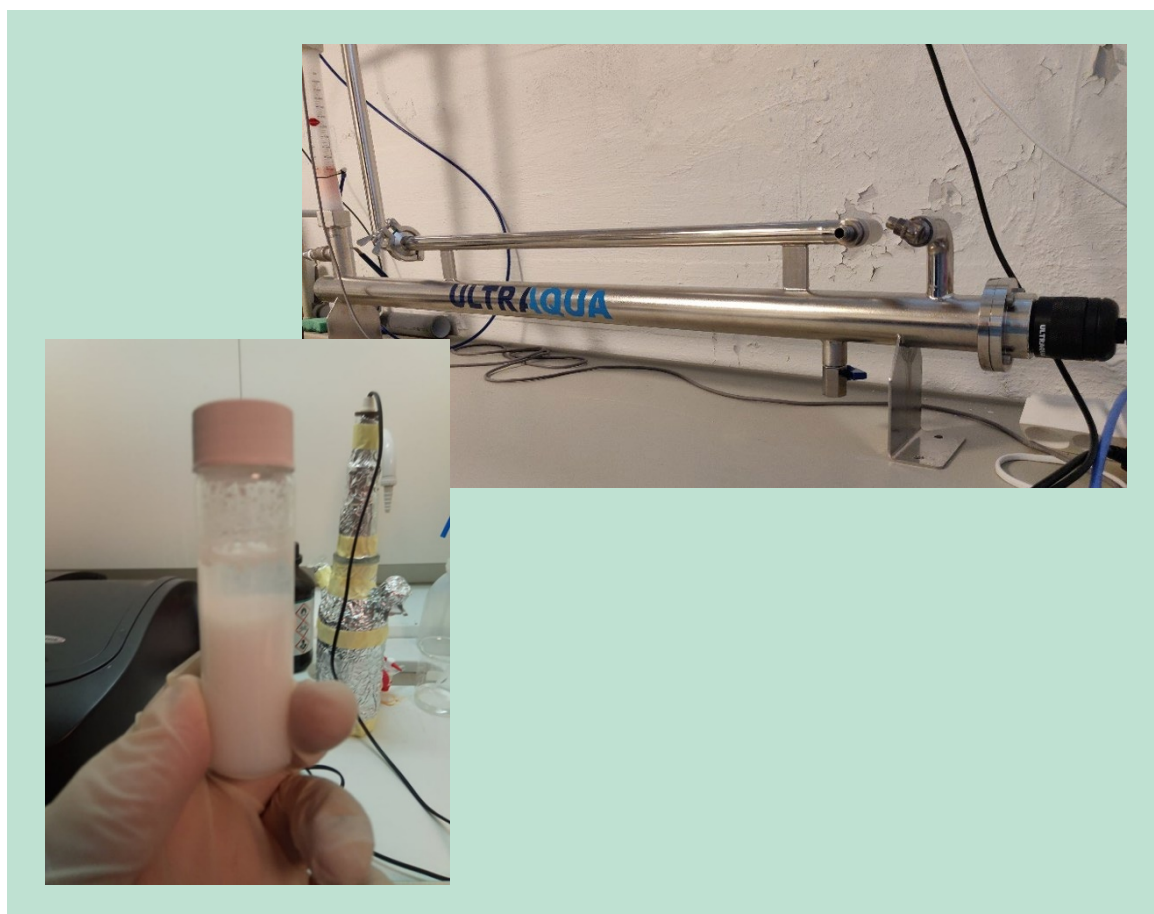
3.8 Ny teknologi til reduceret udledning af miljøfremmede stoffer fra produktionen

Uagtet at der er identificeret adskillige muligheder for implementering af ressourcegenvinding i produktionen af Phelimin, vil der fra de forskellige produktionstrin skulle udledes en mindre mængde spildevand. Med baggrund i de additiver der anvendes ved fremstillingen af Phelimin,

¹ Naturstyrelsen 2011, Hospitalsspildevand – BAT og udvikling af Renseteknologier, ISBN 978-87-7279-192-0

vil det udledte spildevand indeholde miljøfremmede stoffer, der vil skulle håndteres - herunder specifikt monomerer og template molekyler. Ud fra en vurdering af mængderne af ikke reagerede monomerer og template molekyler i vandfaserne efter synteseprocessen er der gennemført indledende undersøgelse af UV baserede avancerede oxidationsteknologier med henblik på hhv. partikulering af monomerer samt nedbrydning template molekyler.

To forskellige avancerede oxidationsteknologier er afprøvet i form af såkaldt Vakuum-UV teknologi kombineret med hydrogen-peroxid samt kombinationen af mellemtryks-UV og hydrogen-peroxid. Kendetegnet for begge teknologier er, at der genereres OH-radikaler med henblik på initiering af reaktioner, der med hensyn til monomererne vil kunne medføre en polymerisering og dannelse af partikler, som efterfølgende vil kunne filtreres fra vandet inden udledning, mens det med hensyn til template-molekyler vil kunne føre til en nedbrydning til CO_2 og vand. Vakuum-UV/ H_2O_2 er anvendt til nedbrydningen af template-molekyler, mens MP-UV/ H_2O_2 er anvendt til polymerisering af monomerer. De to forsøgsopstillinger er vist i figur 29. Forsøgsopstillingen for kombinationen af MP-UV og hydrogen-peroxid er vist sammen med en prøve af de polymeriserede og partikulerede monomerer.

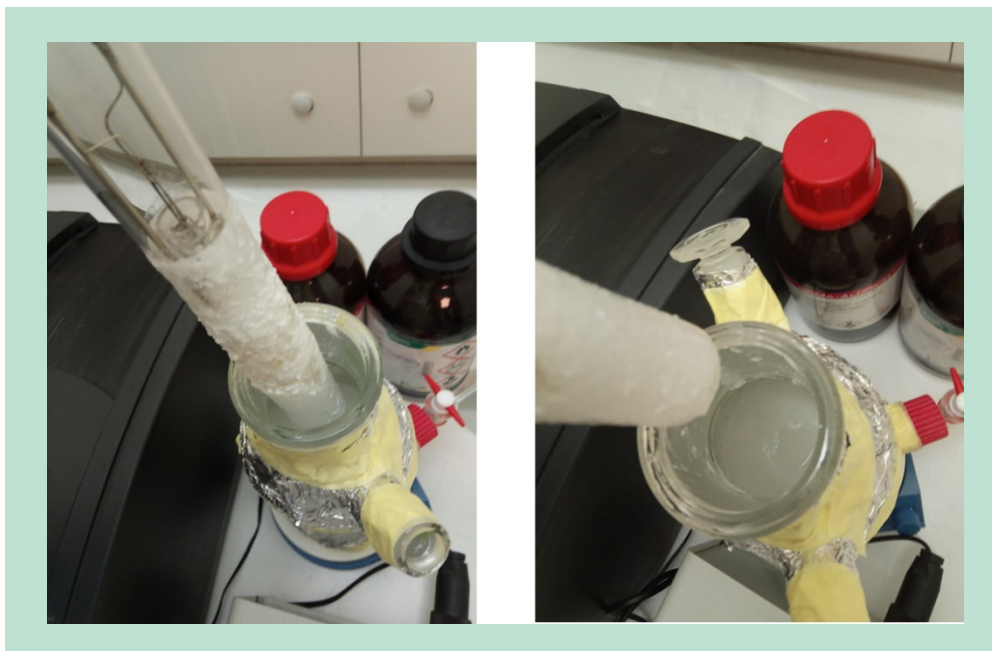


FIGUR 29. Forsøgsopstillinger anvendt ved indledende test af den nye teknologi til partikulering og oxidation af miljøfremmede stoffer i processpildevandet.

3.8.1 Resultater af forsøg med partikulering af monomerer

Ved forsøget med partikulering af monomererne blev der arbejdet med kunstigt fremstillet syntesevand. Indledningsvist blev der arbejdet med en initial monomer-koncentration svarende til en forholdsvis høj mængde ikke-reageret monomer fra syntesen. Der blev samtidig tilsat hydrogen-peroxid i en koncentration på 100 mg/L som mediator for OH-radikaldannelse og initia- tor for partikulering ved start af UV-lampen. Som det fremgår af fotos i figur 30 og figur 31 førte

processen til en kraftig partikulering af de tilsatte monomerer. Gennem partikuleringen muliggøres dels en reduktion af miljøfremmede stoffer i spildevandet og dels en energieffektiv og pladsbesparende separation og opkoncentrering af de dannede polymerpartikler.



FIGUR 30. Illustration af partikulering af monomerer ved behandling med MP-UV/H₂O₂ proces.

Ved filtrering af den partikelholdige væske kunne der observeres en klar væskefase - som illustreret i figur 31. På baggrund af kemiske analyser af denne væskefase kunne det konstateres, at omkring 50% af den ene monomer og 75% af den anden monomer var polymeriseret til partikler og dermed gjort tilgængelig for simpel fjernelse via filtrering.



FIGUR 31. Visuelt udseende af væskefase før og efter filtrering af MP-UV/H₂O₂ partikuleret monomeropløsning.

Ved en gennemgang af resultater fra synteseprocessen blev det efterfølgende vurderet, at startkoncentrationen af ureagerede monomerer i det første forsøg var betydeligt højere end det faktisk niveau. Det blev derfor besluttet at gentage forsøgene med startkoncentrationer af monomer svarende til hhv. 5 og 50 gange lavere end i det første forsøg. Samtidig blev det besluttet at gennemføre forsøg med varierende koncentrationer af hydrogen peroxid. Resultater af de gennemførte forsøg fremgår af nedenstående tabel.

TABEL 2. Rest monomerkoncentration efter MP-UV/H₂O₂ forsøg ved hhv. 5 og 50 gange lavere end i det første forsøg

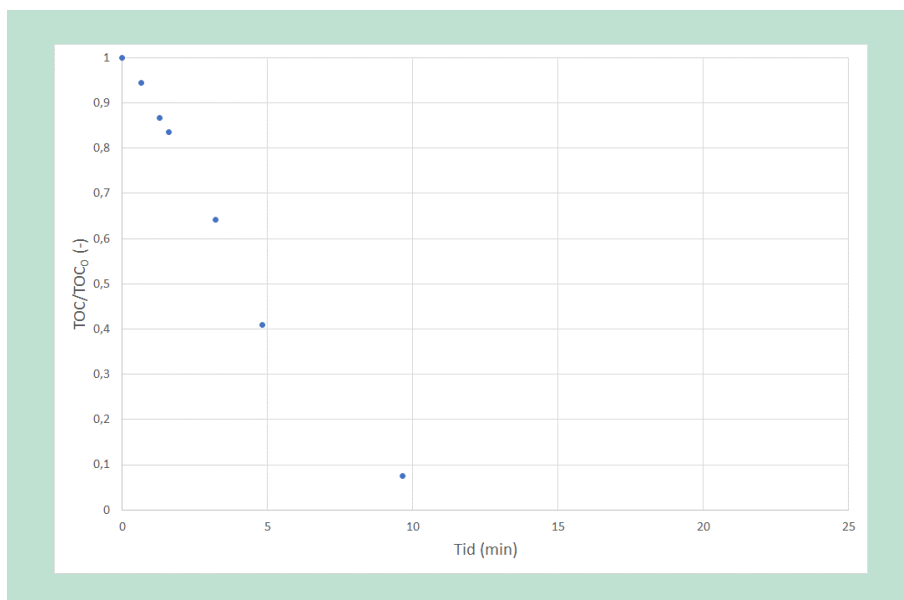
5 gange lavere monomer start konc.	Rest monomer koncentration efter UV/H ₂ O ₂ forsøg [% af start konc.]				
H ₂ O ₂ konc. [mg(L)]	25	50	75	100	1000
Monomer 1	99	95	98	94	95
Monomer 2	99	99	98	99	99
50 gange lavere monomer start konc.	Rest monomer koncentration efter UV/H ₂ O ₂ forsøg [% af start konc.]				
H ₂ O ₂ konc	25	50	75	150	1000
Monomer 1	98	93	94	88	21
Monomer 2	94	94	91	88	25

Af forsøget for den 5 gange lavere start monomer koncentration observeres en stort set uændret koncentration efter MP-UV/H₂O₂ processen inden for det afprøvede interval af H₂O₂ koncentrationer. Der blev ligeledes ikke observeret nogen partikulering af monomererne ved disse forsøg. Årsagen hertil kan være, at effektiviteten og hastigheden af de radikal-initierede polymeriseringsprocesser er afhængige af monomerkoncentrationen. Hvis monomer koncentrationen er for lav, er der større risiko for at kædeinitieringsprocessen bliver ineffektiv på grund af for lav monomer radikalkoncentration og deraf følgende en hurtig udtømmning af radikaler i systemet, der i sidste ende terminerer polymeriseringsprocessen med udelukkende dannelse af opløselige dimerer.

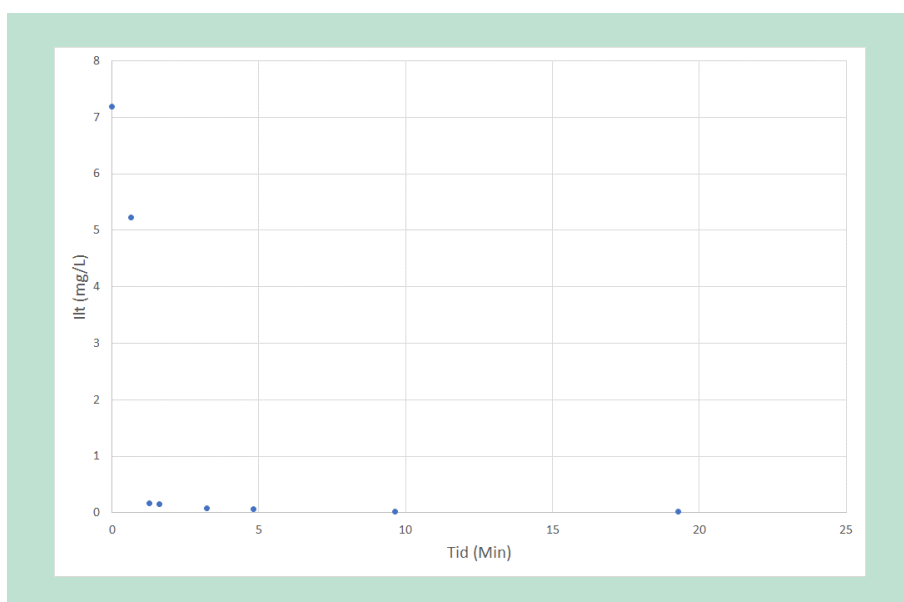
Af forsøget for den 50 gange lavere start monomer koncentration observeres for de laveste H₂O₂ koncentrationer ligeledes kun en begrænset ændring i monomer koncentrationen hvilket skyldes de samme årsager som for det forrige forsøg. Ved forsøgene med de højeste H₂O₂ koncentrationer ses en større ændring i monomer koncentrationen - og især for forsøget med 1000 mg/L H₂O₂ er ændringen markant med omkring 75% reduktion for begge monomerer. Ved dette forsøg synes der således at være en bedre balance i mellem monomer koncentration og radikaldannelse, hvilket fremmer polymeriseringsprocessen.

3.8.2 Resultater af forsøg med nedbrydning af template molekylet

Ved forsøget med nedbrydning af template molekylet blev der arbejdet med kunstigt fremstillet procesvand som en blanding af demineraliseret vand og template molekyler. Der blev anvendt en start koncentration svarende til en 80% genfinding i forhold til den ved syntesen anvendte mængde. Nedbrydningen blev karakteriseret ved at følge koncentrationen af opløst organisk kulstof (TOC) samt ilt over tid under VUV/H₂O₂ forsøget som vist på figur 32 og figur 33.



FIGUR 32. Relativ TOC koncentration under VUV/H₂O₂ nedbrydning af template molekylet.



FIGUR 33. Henfald af iltkoncentration under VUV/H₂O₂ nedbrydning af template molekylet.

Template-molekylet ses at kunne mineraliseres næsten fuldstændigt til CO₂ og vand ved behandling med VUV/H₂O₂ processen under samtidig forbrug af ilt i vandet. VUV/H₂O₂ processen har dermed et potentiale til at kunne forbedre kvaliteten af det brugte RO vand til en kvalitet, så det vil kunne genbruges i den efterfølgende produktionscyklus ved produktionen af pfe-limin.

4. Barrierer for implementering af cirkulær design af farmaproduktion

Farmaceutiske virksomheder er underlagt en skrap regulering der skal sikre fuldstændig sporbarhed i produktionen af lægemidler af hensyn til patientsikkerheden. Denne regulering indebærer et omfattende kvalitetsstyringsprogram der løbende skal dokumentere kvaliteten af råvarer, mellemprodukter og slutprodukter. Den skrappe regulering udgør en betydelig barriere i forhold til implementering af cirkulære elementer i farmaceutisk produktion idet dokumentation og sikring af kvaliteten af genbrugte råvarer er mere komplicerede.

4.1 Cirkulær økonomi i farmaproduktion

Farmaceutiske virksomheder er underlagt en skrap regulering, der bl.a. omfatter en såkaldt GxP validering af produktionsprocessen typisk foretaget af det amerikanske FDA. Den meget skrappe regulering i den farmaceutiske industri skyldes alene hensyntagen til patientsikkerhed.

GxP validering er et element i kvalitetsstyringsprogrammet der skal sikre at de producerede produkter er fejlfri og egnede til det tilsigtede brug. GxP validering betyder, at virksomheden på en veldokumenteret måde skal demonstrere, at de processer, metoder, tests, aktiviteter og udstyr de anvender, er i stand til konstant at producere det aktuelle produkt i den rigtige kvalitet og uden fejl. Derfor skal hvert kritisk trin i produktionsprocessen gennemgå en verifikationsproces, der dokumenterer, at den ved fastlagte veldefinerede betingelser fungerer som tilsigtet. Ovenstående betyder typisk, at der i den farmaceutiske industri kun anvendes rene nye råvarer uden eller med kun meget lidt hensyntagen til det miljømæssige fodaftryk fra produktionen og heraf følgende udledning af store mængder værdifulde ressourcer.

GxP validering af fremstillingsprocesser involverer følgende tre faser, der hver især repræsenterer barrierer og udfordringer i forhold til implementering af cirkulær økonomi og genbrug af genvundne ressourcer:

Fase 1. Procesdesign

Under dette niveau defineres den kommercielle fremstillingsproces, der vil være afspejlet i planlagte masterproduktions- og kontroloptegnelser. Dette involverer typisk definition og identifikation af kritiske kvalitetsegenskaber og procesparametre samt kilder til variation heraf og deres påvirkning af produktet samt gennemførelse af en risikovurdering. De kritiske processer, der kan udgøre en trussel mod kvalitet og sikkerhed, skal kunne analyseres med PAT (Process Analytisk Teknologi) og konsekvent overvåges gennem SPK (Statistisk Proces Kontrol). Det primære mål med FDA-procesvalideringens fase 1 er at definere og kontrollere fremstillingsprocessen, så variationskilderne ikke har nogen negativ indvirkning på produkternes sikkerhed og kvalitet så den konsekvent kan levere et produkt, der opfylder dets definerede kvalitetsegenskaber.

Fase 2. Procesvalidering/-kvalificering

I dette niveau evalueres og kvalificeres den tidligere definerede fremstillingsproces for at sikre, at den kan reproducere produktet i en ensartet og veldefineret kvalitet. Det indebærer indsamling og evaluering af data om alle aspekter og stadier af fremstillingsprocessen. Denne fase omfatter således løbende prøvetagning af og analyser af råvarer, mellemprodukter og slutprodukt for hver proces, der indgår i omdannelsen af råvarer og mellemprodukter til færdige produkter. Herunder skal anvendte procesanalytiske metoder og instrumenter samt prøvetagningsmetoder ligeledes demonstrere overholdelse af regulatoriske krav til nøjagtighed og præcision således, at de med sikkerhed kan levere klare statistiske data til at bevise, at råvarer, mellemprodukter og produktionsanlæg konstant overholder og produceres til ønsket kvalitet.

Fase 3. Løbende procesverifikation

I denne fase foretages en løbende validering under produktion af det kommercielle produkt for at sikre, at den designede proces, kvalificeret i de foregående faser, fortsat leverer ensartet kvalitet. Et af hovedmålene med denne fase er løbende og rettidigt at opdage og løse opståede variationer i procesdriften. Fase 3 involverer, ligesom fase 2, prøveudtagning, analyse og verifikation af råvarer, mellemprodukter og slutprodukter ved foruddefinerede steder i fremstillingsprocessen og kræver involvering af medarbejdere med uddannelse i kvalitetskontrol. Herunder er det nødvendigt med omfattende journalføring af data og registrering af afvigelser og problemer med produktkvaliteten.

Af ovenstående gennemgang af hovedelementerne i de tre grundlæggende faser af valideringsprocessen til opnåelse af en GxP godkendt fremstillingsproces er det klart, at det bærende element er en løbende sikring og dokumentation af kvaliteten af råvarer, mellemprodukter og slutprodukt. I forhold til implementering af cirkulære elementer i farmaceutisk produktion medfører dette nogle klare udfordringer idet identifikation og definition af kritiske kvalitetsegenskaber for genbrugte råvarer er mere komplicerede, når først en råvare har været brugt en gang.

En given råvare anvendes måske i delprocesser sammen med andre råvarer og er måske samtidig også i kontakt med mellemprodukter dannet i samme delproces. Ved genanvendelse af den givne råvare er det nødvendigt efter endt delproces at adskille den fra øvrige råvarer og mellemprodukter. Det er i den forbindelse, at der i valideringsøjemed, vil opstå usikkerhed omkring genfindning af de andre råvarer og/eller mellemprodukter i den givne råvare og hvilken indflydelse, det vil have på produktionen af produktet i den efterfølgende produktionscyklus, og hvordan indholdet heraf dokumenteres og kontrolleres så den samlede fremstillingsproces til stadighed er i kontrol.

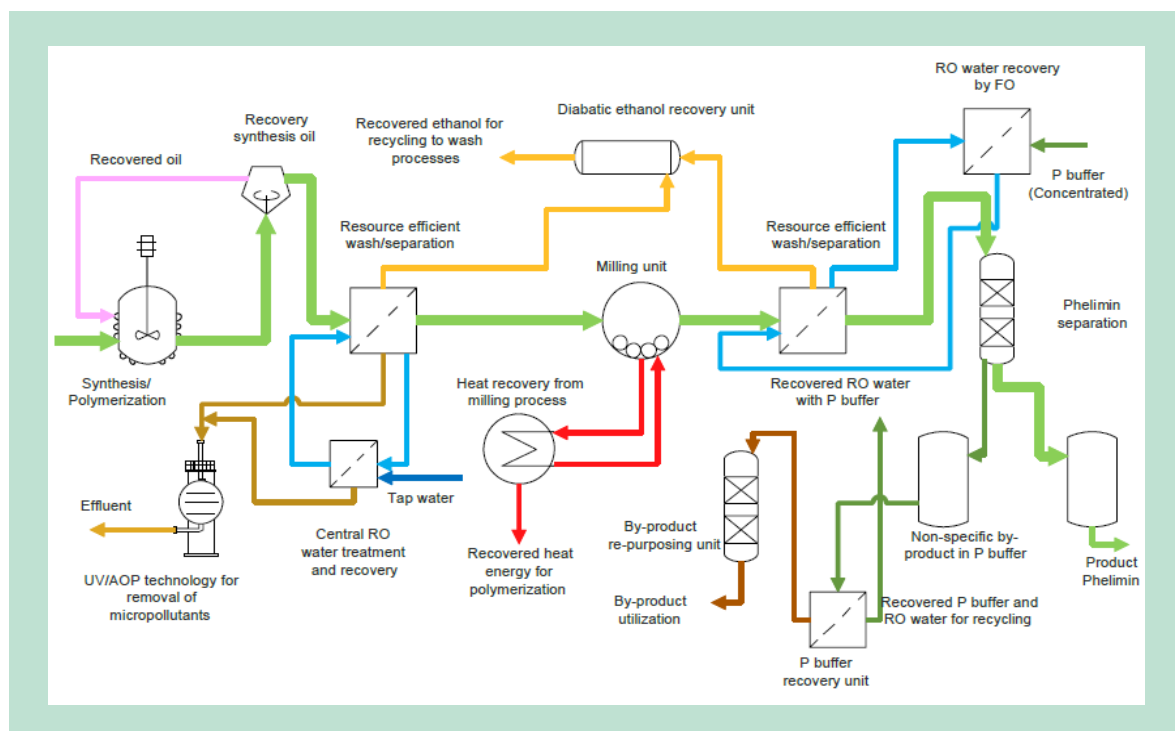
I forhold til en fremstillingsproces, der alene baserer sig på nye råvarer, vil en fremstillingsproces, der baserer sig på genbrugte råvarer, således skulle frembringe en større mængde af dokumentation for kvaliteten heraf og for dens betydning for kvaliteten af mellemprodukter og det færdige produkt. Dette vil kræve en ny kvalificering af fremstillingsprocessen samt omfattende ændringer i den løbende procesverifikation for at kunne opnå og fastholde en GxP godkendelse heraf, der trods de cirkulære elementer vil kunne leve op til de regulatoriske krav udstukket af det amerikanske FDA.

5. Sammenfatning

5.1 Sammenfatning af cirkulære tiltag

I dette afsnit sammenfattes beskrivelser af de cirkulære tiltag for en fremtidig produktion af Phelimin, der er identificeret gennem projektets aktiviteter. Der er i projektet fokuseret alene på mulighederne for at integrere cirkulære løsninger i selve produktionsprocessen.

En skematiseret udgave af produktionsprocessen – som den forventes opbygget i den opskalede produktion til fuld skala - er vist i figur 34.



FIGUR 34. Flowdiagram der i simplificeret form viser konceptet for den forventede etablering af fuldskalaproduktion med oversigtsmæssig angivelse af cirkulære tiltag.

Genvinding af synteseolie

Forsøgsarbejdet har vist, at det vil være muligt at genvinde en betydelig del af af synteseolien ved centrifugeseparation af synteseolie og råpolymer. Det forventes, at 50-60% af synteseolien vil kunne genvindes umiddelbart. Der er potentiale for yderligere oprensning og genvinding af synteseolie fra processen med ethanolvask af råpolymer.

Genvinding af RO vand

Genvinding og recirkulering af RO vand planlægges at ske via design af polymervaskprocesserne baseret på det ressourcebesparende modstrømsprincip – såvel for råpolymer som for nedmølet polymer. Herudover planlægges RO vaskevand med lave koncentrationer af udvaskede komponenter genanvendt ved opsamling og oprensning i et centralt RO rensetrin og ved energibesparende oprensning til fortyndingsvand i et FO-anlæg (Forward Osmose) ved fortyndning af koncentreret fosforbuffer. I forhold til base-line processen forventes den opskalede og ressourceoptimerede proces at kunne reducere forbruget af RO-vand med mindst 50-60%.

Genvinding af ethanol

Der anvendes betydelige mængder ethanol ved produktionsprocessen, og som for RO vand planlægges polymervask med ethanol at finde sted i ressourcebesparende modstrømsvask med recirkulering af ethanol fra anden og tredje ethanolvask. I øvrigt opsamles anvendt ethanol fra diverse vaske- og elueringstrin i udligningstanke, og der gennemføres energibesparende ethanolgenvinding ved hjælp af den diabatiske destillationsteknologi, der med fordel vil kunne benyttes decentralt. Det forventes, at den samlede genvinding af ethanol vil kunne ligge på 75-85%.

Genvinding af fosforbuffer

I forbindelse med skifte til fosforbuffer forud for oprensning af lægemidlet benyttes samme ressourcebesparende metode som anvendt ved vask med RO vand og ethanol – altså modstrømsprincippet. Herudover opsamles og recirkuleres fosforbuffer fra opkoncentreringsprocesser, som vil have potentiale for direkte genanvendelse. Det estimeres, at reduktionen i forbrug af fosforbuffer vil kunne ligge på mindst 50-60%. Fosforbuffer, der ikke kan recirkuleres til produktionen, vil blive opsamlet og sendt til ekstern oparbejdning og nyttiggørelse.

Nyttiggørelse af restprodukt

Ved produktionen fremkommer en betydelig mængde restprodukt af polymerpartikler. En del af disse synes at kunne oprenses og udnyttes til andre højværdi MIP lægemidler og en del – volumenmæssigt den største del – vil forventeligt kunne finde anvendelse som generelt sorptionsmedie til miljøteknologiske anvendelser. Indledende screeningforsøg med polering af biologisk rensed hospitalsspildevand har vist, at der er et sorptionspotentiale i restproduktet, som bør yderligere efterforskes under optimerede procesbetingelser, der vil kunne demonstrere størrelsen og værdien af dette potentiale.

Genvinding og udnyttelse af varmeenergi

Ved neddelingsprocessen i kuglemøllen produceres en del overskydende varmeenergi, der med anvendelse af varmepumpeteknologi forventeligt kan udnyttes til opvarmning i syntese- og polymeriseringsprocessen, der har et betydeligt behov for tilførsel af varmeenergi.

Besparelser i elektrisk energi

Ved alle vaske- og bufferskifteprocesser for råpolymer såvel som nedmølllet polymer benyttes den energibesparende Vibro-teknologi, der viser et stærkt reduceret forbrug af elektrisk energi i forhold til traditionel cross-flow-filtrering. Besparelsen ligger typisk på 50-70% i forhold til konventionel teknologi.

Der er udviklet og afprøvet en ressource- og energibesparende proces, hvor fortynding af fosforbuffer med RO vand finder sted ved anvendelse af Forward Osmose. Ved processen oparbejdes anvendt RO procesvand til genanvendelse ved udnyttelse af det osmotiske tryk i den koncentrerede fosforbuffer. Herved spares elektrisk energi til produktion af en ækvivalent mængde RO vand.

Ved anvendelse af den nye diabatiske destillationsteknologi forventes dels at kunne implementeres en besparelse i energiforbruget til ethanolgenvinding på ca 50% dels et skifte til en fleksibel og decentralt egnet destillationsteknologi drevet på elektricitet i stedet for fossilt brændsel.

Miljøforbedring

Der er udviklet og indledende afprøvet en ny teknologi til reduktion i udledningen af miljøfremmede stoffer fra produktionen. Teknologien er baseret på partikulering af ikke-forbrugte monomerer gennem behandling med UV teknologi. Ved partikuleringen reduceres indholdet af de miljøfremmede monomerer, og de dannede partikler kan fjernes fra spildevandet gennem energieffektiv separation.

Det er i projektet vist, at det er muligt at fjerne overskydende ikke-reageret template molekyle gennem avanceret oxidation – i dette tilfælde er anvendt en vakuum UV baseret teknologi suppleret med brintperoxid - VUV/H₂O₂ teknologi. Ud over til rensning af afløbsvand vil teknologien kunne anvendes til intern opgradering af RO procesvand i relation til genanvendelse af RO vand.

Reguleringsmæssige forhold

Farmaceutiske virksomheder er underlagt en omfattende regulering der skal sikre fuldstændig sporbarhed i produktionen af lægemidler af hensyn til patientsikkerheden. Denne regulering indebærer et omfattende kvalitetsstyringsprogram, der løbende skal dokumentere kvaliteten af råvarer, mellemprodukter og slutprodukter. Den skrappe regulering udgør en betydelig udfordring og potentiel barriere i forhold til implementering af cirkulære elementer i farmaceutisk produktion, idet dokumentation og sikring af kvaliteten af genbrugte råvarer ofte er mere komplicerede. De reguleringsmæssige forhold understreger således, at cirkulære tiltag inden for farmaceutisk produktion bør implementeres allerede i designfasen af produktionsprocessen.

Udvikling af: Koncept for optimeret ressourcegenvinding ved ny dansk lægemiddelproduktion - Circular by design

Projektet fokuser på en afdækning af mulighederne for at integrere cirkulære løsninger i produktionsprocessen af en fremtidig lægemiddelproduktion af Phelimin. Det eksperimentelle arbejde har været opdelt i de enkelte enhedsoperationer af produktionsprocessen.

Genvinding og genanvendelse af hjælpestofferne: synteseolie, vand, ethanol og fosfatbuffer har vist sig at være muligt med relativt simple processer - hovedsageligt baseret på modstrømsprincippet samt forward osmose, centrifugeseparation og decentral diabatisk destillationsteknologi. I de fleste processer kan forbruget reduceres med 50-75% i forhold til baseline-scenariet.

Nyttiggørelse af restprodukt af polymerpartikler har vist et potentiale ved at oprense og udnytte andre selektive MIP som højværdi-lægemidler eller mindre specifikke MIP som sorptionsmedie til miljøteknologiske anvendelser.

Genvinding og udnyttelse af varmeenergi og besparelser i elektrisk energi har et stort potentiale og indgår hovedsageligt gennem valg af eksisterende nye, energieffektive teknologier. Fokus har her været på energieffektiv membranfiltrering.

Miljøforbedring er generelt fokuseret på impact og specifikt på reduktionen i udledningen af miljøfremmede stoffer fra produktionen. Teknologien er baseret på partikulering af ikke-forbrugte monomerer gennem behandling med UV teknologi. Ved partikuleringen reduceres indholdet af de miljøfremmede monomerer, og de dannede partikler kan fjernes fra spildevandet gennem energieffektiv filtrering.

Farmaceutiske virksomheder er underlagt en omfattende regulering, hvilket kræver et omfattende kvalitetsstyrings-program. Dette udgør en betydelig udfordring og potentiel barriere i forhold til implementering af cirkulære elementer i farmaceutisk produktion, og dokumentation og sikring af kvaliteten af genbrugte råvarer er ofte kompliceret. De cirkulære tiltag inden for farmaceutisk produktion bør implementeres allerede i designfasen af produktionsprocessen.



Miljøstyrelsen
Tolderundsvej 5
5000 Odense C

www.mst.dk