ABWASSER AUS DER FORMULIERUNG VON ARZNEIMITTELN

WIRKSTOFFEINTRÄGE IN SCHWEIZER GEWÄSSER

Wirkstoffeinträge von formulierenden Pharmabetrieben führen häufig zu Spitzenkonzentrationen in kommunalen Abwasserreinigungsanlagen. Schweizweite Untersuchungen in Zusammenarbeit mit neun Betrieben zeigen das Ausmass der Einträge für unterschiedliche Abwasservorbehandlungen. Die Studie schliesst wichtige Kenntnislücken bezüglich der Abwasserbelastung von formulierenden Pharmabetrieben und zeigt Handlungsoptionen für die Unternehmen auf.

Julian Bosshard, Eawag
Fabienne Eugster; Rebekka Gulde, VSA-Plattform «Verfahrenstechnik Mikroverunreinigungen»
Heinz Singer, Eawag

RÉSUMÉ

EAUX D'ENTREPRISES GALÉNIQUES: APPORTS DE SUBSTANCES ACTIVES DANS LES MILIEUX AQUATIQUES SUISSES

La formulation des médicaments génère des eaux industrielles contenant des substances actives. L'OFEV a financé une étude où les rejets de substances actives de 9 entreprises galéniques ont été analysés pendant 4 à 6 semaines dans 8 STEP communales. Des rejets entraînant de brefs pics de concentration allant jusqu'à 0,5 mg/l dans l'effluent de la STEP ont été constatés. Sur la période analysée, 7 des 9 entreprises ne prétraitaient pas leurs eaux et deversaient entre 0,1 et 1,5% de la quantité traitée de substances actives vers la STEP. Ces rejets étaient de 10 à 100 fois moindres lorsqu'ils étaient prétraités à l'aide d'une filtration au charbon actif. La récupération du «first-flush» (première eau de nettoyage) peut également s'avérer une mesure adaptée. Pour cela, les principales sources d'apport doivent être connues. Cela n'est pas toujours facile, même pour les spécialistes. À des fins de contrôle, il convient donc d'analyser les substances traitées dans des échantillons journaliers mixtes de l'affluent de la STEP. Grâce aux connaissances ainsi acquises, les entreprises peuvent améliorer leur évaluation du risque environnemental, adapter le prétraitement des eaux et ainsi minimiser les apports en substances actives dans les milieux aquatiques.

EINLEITUNG

Pharmazeutische Wirkstoffe sind für unsere Gesellschaft unverzichtbar. Sie mildern Kopfschmerzen, helfen bei Bluthochdruck, bekämpfen Krebs und verhindern, dass Menschen durch eine simple bakterielle Infektion sterben. Der Nutzen ist riesig und die Liste der Anwendungen liesse sich beliebig erweitern. Doch wer Arzneimittel einnimmt, scheidet diese teilweise wieder aus. ARA ohne 4. Stufe bauen die Wirkstoffe oft nur unzureichend ab, weshalb sie in die Gewässer gelangen. Dort können sie unerwünschte Effekte für Mensch und Ökosystem hervorrufen. So können beispielsweise Antibiotika die Entwicklung von antibiotikaresistenten Bakterien fördern [1], Hormone können bereits im tiefen ng/l-Bereich verursachen, dass männliche Fische weibliche Eizellen produzieren [2], und Psychopharmaka können das Verhalten von Wasserlebewesen verändern [3, 4].

UNBEKANNTE BELASTUNG DURCH INDUSTRIE UND GEWERBE

Wirkstoffe gelangen jedoch nicht nur durch die Konsumenten in die Gewässer, sondern auch mit dem Betriebsabwasser aus der Produktion der Arzneimittel. Der Bundesrat gab im Juni 2017 bekannt, dass das Wissen zu Stoffeinträgen aus Industrie und Gewerbe verbessert und allfällige Massnahmen geprüft werden

Kontakt: heinz.singer@eawag.ch

sollen [5]. Der VSA führte daraufhin eine Situationsanalyse zu den Stoffeinträgen aus Industrie und Gewerbe in die Gewässer durch. Die chemisch-pharmazeutische Industrie wurde als eine der Branchen identifiziert, die relevante Stoffe in Gewässer einträgt [6]. Es handelt sich vor allem um organisch-synthetische Stoffe wie pharmazeutische Wirkstoffe, die im Mikrogramm-pro-Liter-Bereich vorkommen, weswegen sie als organische Mikroverunreinigungen bezeichnet werden. Mikroverunreinigungen stellen den Vollzug vor Probleme, da keine spezifischen Anforderungen für die Einleitung von Betriebsabwasser in die Kanalisation oder die Gewässer existieren. Es muss aber der Stand der Technik umgesetzt werden. Behörden können zwar Einleitgrenzwerte für Mikroverunreinigungen wie Arzneimittel festlegen, dies wird jedoch selten umgesetzt. Der Hauptgrund ist, dass Einträge von Mikroverunreinigungen aus industriellen Betrieben bislang wenig untersucht wurden und somit weitgehend unbekannt sind. Aber nur wenn die Wirkstoffeinträge in die ARA bekannt sind, kann auch eine betriebsspezifische Abwasservorbehandlung eingesetzt werden.

FORMULIERENDE PHARMABETRIEBE IM FOKUS

Die Eawag untersuchte kürzlich die Einträge von organisch-synthetischen Mikroverunreinigungen der chemisch-pharmazeutischen Industrie [7, 8]. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind im Artikel «Abwasser aus chemisch-pharmazeutischen Synthesebetrieben» in dieser Ausgabe zusammengefasst (*S. 43*; [9]). Dabei wurde unter anderem beobachtet, dass sich die Abwässer aus synthetisierenden und formulierenden Pharmabetrieben unterscheiden. Synthetisierende Betriebe stellen den aktiven Wirkstoff her, was zu einer grossen Vielfalt von Stoffen (Ausgangsstoffe, Endprodukte, Katalysatoren, Zwischenprodukte etc.) im Abwasser führt. Formulierende Betriebe bringen die Wirkstoffe in die gewünschte Darreichungsform wie Tabletten, Kapseln oder Ampullen (siehe *Box 1*). Das Abwasser von formulierenden Betrieben ist daher vor allem mit Wirk- und Hilfsstoffen belastet. In einer ersten regional begrenzten Eawag-Studie konnte gezeigt werden, dass das Betriebsabwasser aus der Reinigung von Anlagen und Behältern zu kurzzeitigen Spitzenkonzentrationen der Wirkstoffe in den ARA führt [10]. Die Untersuchung warf die Frage auf, wie hoch Wirkstoffeinträge in die Gewässer aus formulierenden Betrieben über die gesamte Schweiz hinweg ausfallen. Um dies zu untersuchen, finanzierte das BAFU das Projekt *GalPro*. Die gewonnenen Erkenntnisse sollen Grundlagen für den kantonalen Vollzug liefern sowie Pharmaunternehmen dabei unterstützen, ihre Wirkstoffeinträge einzuschätzen und gegebenenfalls zu reduzieren.

VORGEHEN

UNTERSUCHTE BETRIEBE

Im Projekt *GalPro* wurden Wirkstoffeinträge in die Gewässer von formulierenden Pharmabetrieben untersucht, die über die Schweiz verteilt sind. Eine Analyse der Betriebsbewilligungen von Swissmedic ergab, dass 173 Standorte eine Bewilligung für die Formulierung von Arzneimitteln besitzen *(Fig. 2)*. Ungefähr zwei Drittel der Betriebe verarbeiten jedoch keine synthetischen pharmazeutischen Wirkstoffe, sondern Nahrungsergänzungsmittel, Pflanzenheilmittel oder homöopathische Arzneimittel und sind somit für Einträge an Mikroverunreinigungen unwahrscheinlich. Von den schätzungsweise 30 bis 50 Unternehmen, die gewässerrelevante Wirkstoffe verarbeiten, arbeitete das Projektteam mit neun Betrieben in dieser Untersuchung zusammen. Die meisten dieser neun Betriebe haben am Standort zwischen 100 und 500 Angestellte und produzieren

Box 1

VOM WIRKSTOFF ZUM FERTIGEN ARZNEIMITTEL

Die Formulierung eines Arzneimittels besteht je nach Darreichungsform des Medikaments (Tablette, Kapsel, Lösung, Creme etc.) aus unterschiedlichen Schritten. Sie startet meist mit dem Abwiegen der Wirk- und Hilfsstoffe sowie mit Schritten zur Homogenisierung und bei Feststoffen zur Veränderung der Partikelgrösse (Feucht- oder Trockengranulierung). Die homogene Mischung wird dann in die gewünschte Darreichungsform gebracht: Für flüssige Arzneimittel bedeutet dies meistens Abfüllen, für feste Pharmazeutika Tablettieren oder Kapsulieren.

Wenn die Betriebe die dazu benötigten Anlagen, Behälter und Werkzeuge waschen, gelangen Wirk- und Hilfsstoffe ins Abwasser *(Fig. 1)*. Die schweizerische Gewässerschutzverordnung enthält keine konkreten Anforderungen hinsichtlich organischen Mikroverunreinigungen für die Einleitung von Abwasser der Pharmabranche in Gewässer oder in die öffentliche Kanalisation. Stattdessen muss der Produktionsprozess und die innerbetriebliche Abwasserreinigung so an die Stoffe im Betriebsabwasser angepasst sein, dass möglichst wenige Stoffe abgeleitet werden. Wirkstoffe wie Arzneimittel werden im betrieblichen Abwasser aber meist nicht gemessen, weswegen die meisten Betriebe das Abwasser vor der Einleitung in die ARA nicht vorbehandeln.

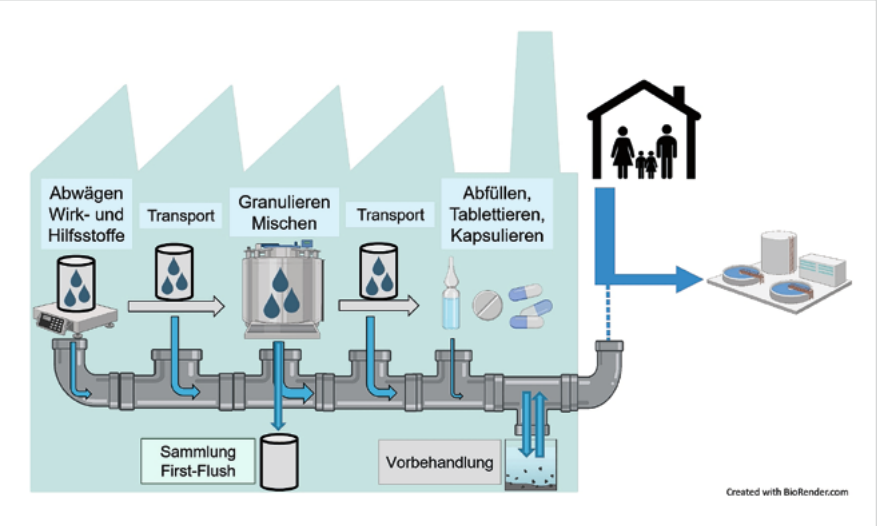

Fig. 1 Vereinfachte Darstellung von möglichen Produktionsschritten und Abwasserströmen eines formulierenden Pharmabetriebs.

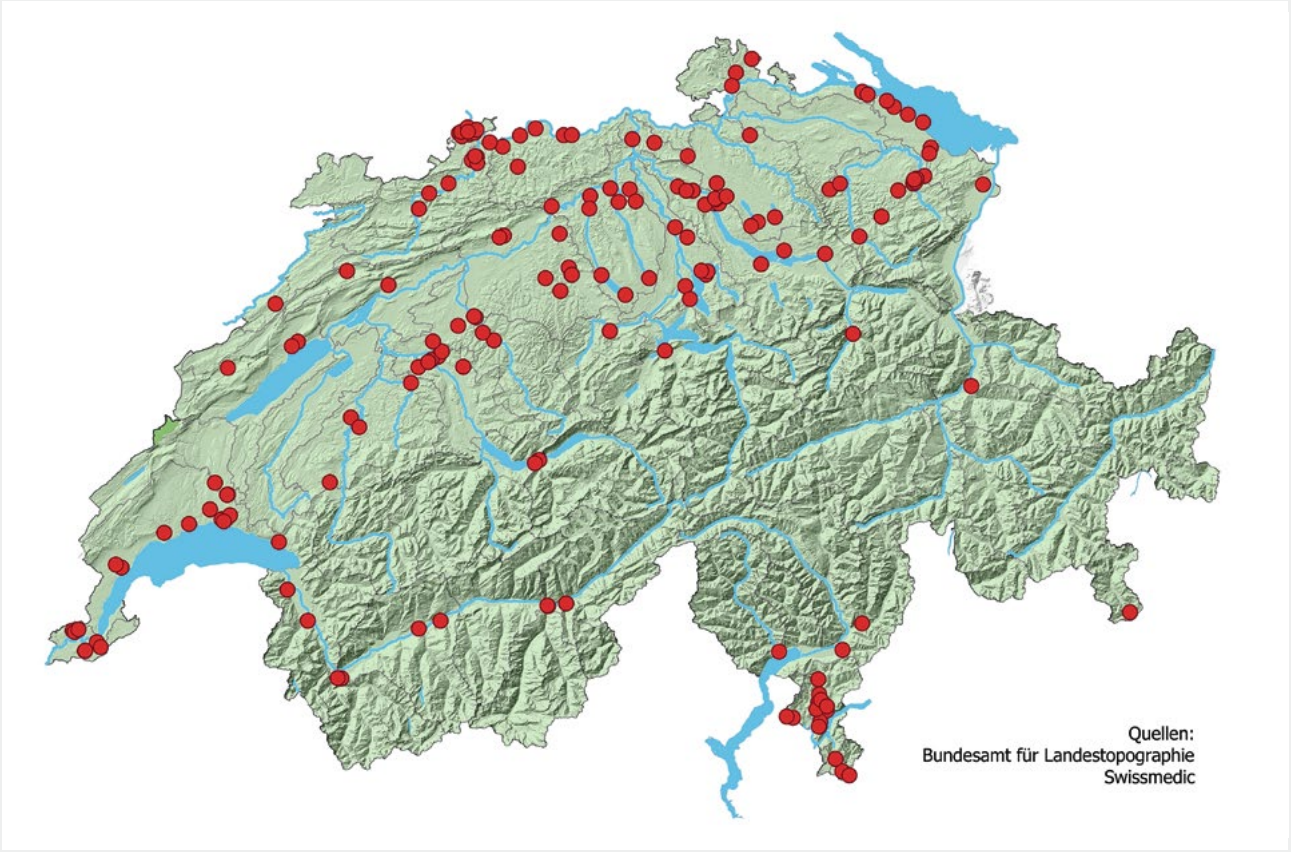

Fig. 2 Standorte der Betriebe mit einer Bewilligung von Swissmedic für die Formulierung von Arzneimitteln (Stand: Februar 2023).

Arzneimittel in unterschiedlichsten Darreichungsformen für die Schweiz und den internationalen Markt *(Tab. 1)*. Sie verarbeiten eine grosse Vielfalt an Wirkstoffen von rezeptfreien Schmerzmitteln über Opioide und Antibiotika bis hin zu Krebsmedikamenten und Betäubungsmitteln. Darunter sind auch Substanzen, die normalerweise nicht im kommunalen Abwasser vorkommen, wie Tierarzneimittel und in der Schweiz nicht zugelassene Medikamente. Die neun an der Studie beteiligten Betriebe leiten ihr Abwasser in kommunale ARA ein, wobei Betrieb 5 und 8 in dieselbe ARA einleiten. Die aufnehmenden ARA besitzen alle eine mechanische, eine biologische und eine chemische Reinigungsstufe zur Phosphatfällung – jedoch keine vierte Stufe zur Elimination von Mikroverunreinigungen. Sie haben eine mittlere Grösse von 10 000 bis 50 000 Einwohnern – mit Ausnahme der ARA, in die der Betrieb 9 einleitet (< 10 000 angeschlossene Ein-

Betrieb	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Anzahl Angestellte am Standort	100–200	<100	200–500	100–200	100–200	200–500	100–200	>500	200–500
Darreichungsform	Salben, Tabl., Tropfen, Injekt.lös.	Tabl., Ampullen	Tropfen	Kapseln	Tabl., Kapseln	Sirup, Suspens. Spray	Ampullen	Tabl., Kapseln	Tabl., Kapseln
MV-effektive Vorbehandlung	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine	Sammlung First-Flush für einen Wirkstoff	Aktiv-kohle-filter	Aktiv-kohle-filter
Angeschlossene Einwohner ARA	20–30k	40–50k	10–20k	10–20k	40–50k	10–20k	30–40k	40–50k	<10k
Verdünnungsfaktor Vorfluter (Minimalabfluss*)	70	1000	60	60	4900	20	2	4900	400
Anzahl Wirkstoffe mit Pulseintrag aus dem Betrieb	8	3	3	3	5	3	9	4	11
Max. Konzentration für einen Wirkstoff im ARA-Ablauf [µg/l]	6	1	80	30	3	10	30	1	460
Max. Fracht für einen Wirkstoff im ARA-Ablauf [g/d]	40	15	300	140	30	40	300	20	500
Verlustfaktoren aus Betrieb in ARA [%]	0,08–0,9	0,7–3,5	NA	0,1–0,6	0,02–0,3	0,3–1,2	0,0004–1,5	0,003–0,02	0,002–0,5

*Tab. 1 Zusammenfassung der wichtigsten Charakteristika aller 9 Betriebe. *Zur Berechnung des Verdünnungsfaktors wurde der Q_{347} des Vorfluters durch den Trockenwetterabfluss der ARA geteilt. MV = Mikroverunreinigung; Injekt.lös. = Injektionslösungen; Suspens. = Suspension; Tabl. = Tabletten; NA = nicht anwendbar.*

wohner). Das gereinigte Abwasser wird in den Vorflutern unterschiedlich stark verdünnt: im Fall des Minimalabflusses (Q_{347}) am Standort 7 beispielsweise nur noch um einen Faktor 2 (siehe *Tab. 1*).

PROBENAHME UND ANALYSE

Zu Beginn der Studie war unklar, wie schnell sich die Wirkstoffkonzentrationen in der ARA aufgrund des pulsartigen Eintrags des betrieblichen Abwassers ändern. Deshalb wurde am Anfang der Studie der Ablauf der ARA, in die Betrieb 1 einleitet, mit der mobilen Messplattform *MS2Field* untersucht *(Box 2)*. Das *MS2Field* nahm vollautomatisiert alle 20 Minuten eine Probe und analysierte diese mit hochauflösender Massenspektrometrie. Die zeitlich hochaufgelösten Messungen zeigten dabei die hohe Konzentrationsdynamik der Wirkstoffeinträge im gereinigten Abwasser auf (siehe *Fig. 3*). Messstationen wie *MS2Field*, die eine zeitlich hochaufgelöste Beprobung ermöglichen, sind heutzutage jedoch noch nicht kommerziell verfügbar. Die Messungen mit *MS2Field* verdeutlichen, dass Tagesmischproben die Spitzenkonzentrationen zwar leicht unterschätzen, ansonsten aber zeitlich genug aufgelöst sind, um Einträge durch Betriebsabwasser adäquat zu erfassen. Tagesmischproben haben ausserdem den Vorteil, dass die meisten Kläranlagen automatische Probenehmer installiert haben, die auf diese Probenahme ausgelegt sind. Deswegen wurden an allen weiteren Standorten dieser Studie Tagesmischproben während vier bis sechs Wochen vom Zu- und Ablauf der jeweiligen ARA entnommen. Dies ermöglichte eine robuste Probenahme mit geringem Aufwand. Die Proben wurden dann im Eawag-Labor mittels hochauflösender Massenspektrometrie (LC-HRMS) auf die in den Betrieben verarbeiteten Wirkstoffe hin untersucht.

Die Betriebe unterstützten die Studie mit ihrem Wissen über die Produktionsprozesse und lieferten detaillierte Angaben über die pharmazeutischen Wirkstoffe, die verarbeiteten Mengen, den Zeitpunkt der Produktion und Reinigung sowie eine allfällige Abwasservorbehandlung.

WIRKSTOFFEINTRÄGE DURCH BETRIEBLICHES ABWASSER

BETRIEBLICHES ABWASSER FÜHRT ZU SPITZENKONZENTRATIONEN

Der grösste Anteil der Fracht an pharmazeutischen Wirkstoffen, die über die ARA in die Gewässer eingetragen werden, kommt von Personen, die Arzneimittel konsumieren und teilweise unverändert wieder ausscheiden [12]. Dieser Eintrag aus den Haushalten ist abgesehen von leichten Tag-Nacht-Schwankungen über die Zeit hinweg relativ konstant (siehe *Fig. 3* in *Box 2*). Im Gegensatz dazu gelangen Einträge aus der Industrie pulsartig in die ARA, wenn pharmazeutische Unternehmen Anlagen, Werkzeuge und Behälter waschen.

Bei allen neun untersuchten Betrieben verursachte das Waschwasser aus der Produktion innerhalb von ein bis zwei Tagen nach der Reinigung einen starken, kurzfristigen Anstieg der Wirkstoffkonzentration in der ARA (siehe *Fig. 3*). Anhand dieser deutlichen, sprunghaften Anstiege, die jeweils kurz nach einer Reinigung im Betrieb stattfanden, wurden die Einträge den einzelnen Betrieben zugeordnet. An allen Standorten konnten während der Probenahmezeit von vier bis sechs Wochen Wirkstoffeinträge durch den formulierenden Betrieb festgestellt werden. Verursacht durch die Waschwasserableitung liessen sich je nach Standort produktionsabhängig zwischen drei und elf Wirkstoffe mit Pulseinträgen im Zulauf der kommunalen ARA nachweisen.

ZEITLICH HOCHAUFGELÖSTE MESSUNGEN MIT MS2FIELD

Das *MS2Field* ist ein an der Eawag entwickeltes, transportierbares, hochauflösendes Massenspektrometer. Es ist in der Lage, vollautomatisiert Proben vor Ort zu entnehmen, aufzubereiten, chromatografisch zu trennen und zu messen. Dadurch ergeben sich viele Vorteile: Es können zeitlich hochaufgelöste Messkampagnen vor Ort durchgeführt werden, womit die Probensammlung in der ARA, der Probentransport ins Labor sowie die Lagerung der Proben bis zur Analyse entfällt. Insbesondere verhindert die sofortige Analyse vor Ort den potenziellen Abbau von Substanzen in den Proben. Ausserdem werden die Messungen direkt automatisch ausgewertet. Somit können die Konzentrationen einer grossen Anzahl an Zielsubstanzen fast in Echtzeit über eine zugangskontrollierte Internetseite mitverfolgt werden (siehe *Fig. 3*). Dies ist ein grosser Vorteil verglichen mit dem klassischen Vorgehen, wo die Ergebnisse erst Wochen nach der Probenahme bekannt werden. Das *MS2Field* ist in der Publikation von *Stravs et al.* [11] beschrieben. Die neusten Entwicklungen und Messkampagnen rund um *MS2Field* sind in einem Blog nachlesbar: *www.eawag.ch/en/department/sww/projects/ms2field/*

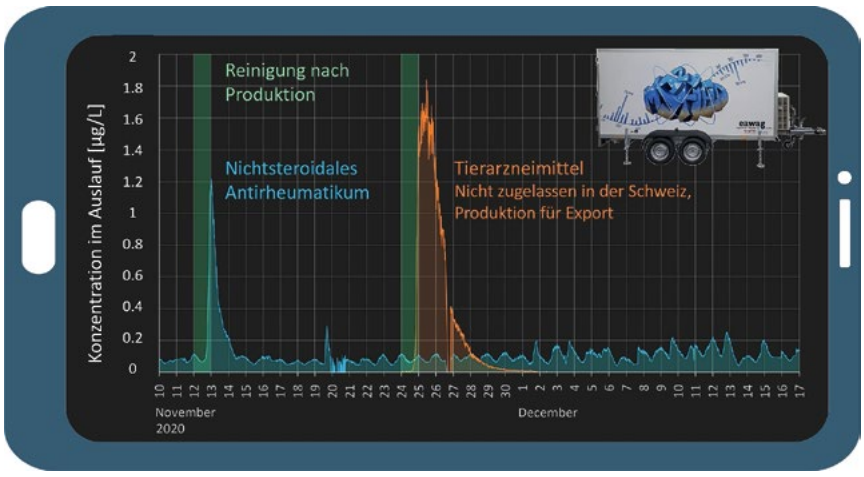

Fig. 3 Konzentrationsdynamik von zwei Wirkstoffen in einem ARA-Ablauf, gemessen mit MS2Field. Die grünen Balken zeigen, an welchen Tagen eine Reinigung der Anlagen und Behälter im Betrieb stattfand. Das eingeleitete Abwasser führte zu Spitzenkonzentrationen der jeweiligen Wirkstoffe im ARA-Ablauf. Während das in der Schweiz nicht zugelassene Tierarzneimittel nur einmalig eingetragen wurde, sind konstante Einträge des Antirheumatikums aus dem Haushaltsabwasser als wellenförmige Basislinie erkennbar. Der wellenförmige Verlauf lässt sich mit den unterschiedlichen Ausscheidungsmengen von behandelten Personen im Verlauf eines Tages erklären.

Box 2

Figur 4 präsentiert einen Überblick der gemessenen Spitzenkonzentrationen der aus den neun Betrieben stammenden Wirkstoffe im Zu- und Ablauf der ARA. Dabei repräsentiert jeder Datenpunkt die höchste gemessene Konzentration eines pulsartigen Wirkstoffeintrages, der durch die Einleitung des Betriebsabwassers zustande kam. Die logarithmische Skala in *Figur 4* zeigt die Bandbreite der Konzentrationen deutlich auf. An mehreren Standorten wurden Konzentrationen von über 100 µg/l im Zulauf gemessen. Für Betrieb 9, dessen Betriebsabwasser in der kleinen aufnehmenden ARA (vgl. *Tab. 1*) verhältnismässig wenig verdünnt wird, resultierte gar eine Spitzenkonzentration von knapp 1 mg/l im Zulauf der ARA. Ein Vergleich der Konzentrationen der Zu- und Abläufe in *Figur 4* gibt ausserdem Informationen zur wirkstoffspezifischen Elimination in der Biologie der ARA. Für die Betriebe 4, 5 und 6 wurden die Wirkstoffe mit den höchsten Einträgen sehr gut in den jeweiligen ARA eliminiert, weshalb die Spitzenkonzentrationen im Auslauf mehr als 10-mal tiefer waren als im Zulauf. Im Gegensatz dazu wurden die Wirkstoffe von Betrieb 3 in der ARA schlecht eliminiert.

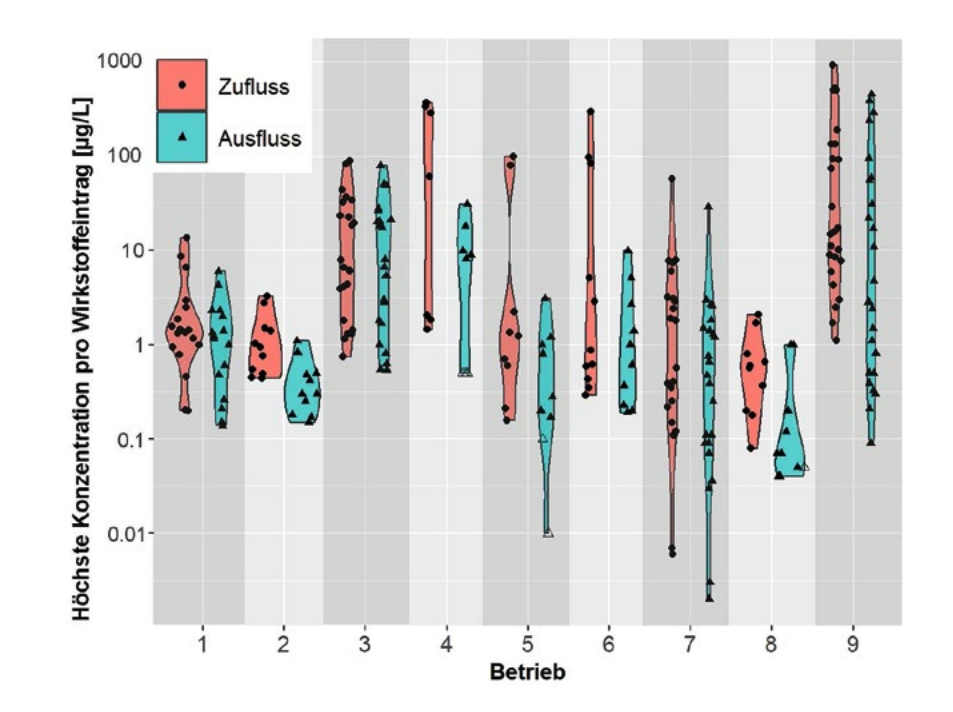

Fig. 4 Höchste gemessene Konzentrationen im Zu- und Ablauf jedes pulsartigen Wirkstoffeintrags, verursacht durch die Einleitung von Betriebsabwasser. Nicht gefüllte Symbole zeigen die Bestimmungsgrenze für Substanzen mit Pulseintrag, die im Auslauf nicht mehr zuverlässig quantifiziert werden konnten.

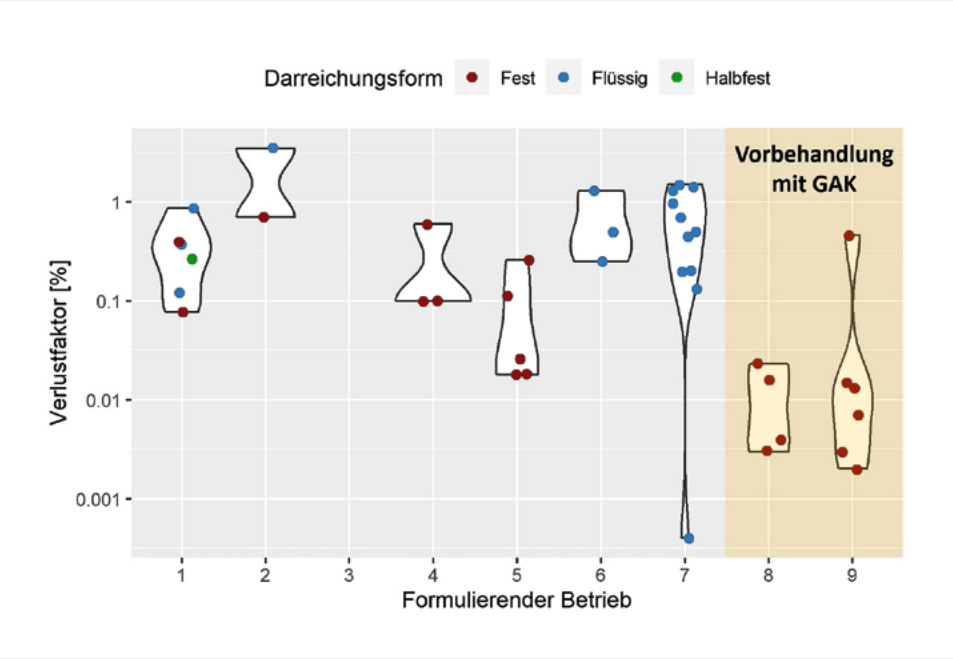

Fig. 5 Verlustfaktoren, d. h. prozentuale Anteile der verarbeiteten Wirkstoffmengen, die in die ARA eingetragen wurden. Für Betrieb 3 konnten keine Verlustfaktoren berechnet werden wegen fehlender Angaben zu den verarbeiteten Wirkstoffmengen. GAK = granulierte Aktivkohle

Eine Analyse der mittleren Elimination aller verarbeiteten Wirkstoffe über den Probenahmezeitraum ergab, dass rund 40% der Substanzen schlecht (Elimination <25%) und 40% gut (Elimination >75%) eliminiert wurden. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Elimination von Wirkstoffen bei stossförmigem Eintrag im Vergleich zu konstanten Einträgen beeinträchtigt werden kann. Beispielsweise wurde bei konstanten Einträgen aus den Haushalten für Ibuprofen ein Abbau von 99% gemessen. Bei den zwei pulsartigen Einträgen von Industrieabwasser lag dieser bei 93% und 95%.

Zusammenfassend zeigte sich, dass die verschiedenen Wirkstoffe unterschiedlich gut eliminiert werden. Die Elimination in der ARA hängt unter anderem von der biotischen und abiotischen Abbaubarkeit sowie von der Affinität für Sorption an den Klärschlamm ab. Folglich beeinflussen die Wirkstoffeigenschaften die Menge, die ungehindert durch die ARA ins Gewässer gelangt.

EINTRÄGE FÜR FESTE UND FLÜSSIGE DARREICHUNGSFORMEN

Anhand der Abwassermessungen und den Produktionsinformationen der Firmen konnte untersucht werden, ob die Darreichungsform einen Einfluss auf die Wirkstoffeinträge hat. Zu diesem Punkt gab es im Vorfeld der Messungen widersprüchliche Expertenmeinungen und Aussagen in Fachartikeln. Zum einen wurde von Betrieben mitgeteilt, dass es bei der Produktion von Feststoffen (Tabletten, Kapseln etc.) vermutlich nur minimale Einträge gibt, da Reste in den Maschinen und Behältern vor der Reinigung ausgekratzt oder abgesaugt werden. Zum anderen wurde in einem Fachartikel vermutet, dass bei flüssigen Formen (Ampullen, Fläschchen etc.) keine signifikanten Abwasserströme entstehen. Dies, weil die

Behälter beim Abfüllen praktisch komplett geleert werden können [13]. Um die unterschiedlichen Darreichungsformen zu vergleichen, müssen die Wirkstoffeinträge über das betriebliche Abwasser in Relation zur verarbeiteten Wirkstoffmenge betrachtet werden. Das Verhältnis aus der Wirkstoffmenge, die aus der Produktion in die ARA gelangte, und der Menge, die verarbeitet wurde, wird im Folgenden als Verlustfaktor bezeichnet. Dank der Angaben der involvierten Betriebe zu den verarbeiteten Mengen konnten für die meisten Wirkstoffe Verlustfaktoren berechnet werden. Ein Vergleich der Verlustfaktoren zeigt, dass bei der Produktion aller untersuchter Darreichungsformen mit Wirkstoffeinträgen in ähnlicher Grössenordnung zu rechnen ist *(Fig. 5)*.

VORBEHANDLUNG UND VERLUSTFAKTOREN

GROSSE UNTERSCHIEDE BEI DER INNERBETRIEBLICHEN VORBEHANDLUNG

Unternehmen steht heute eine Vielzahl an Technologien zur innerbetrieblichen Vorbehandlung ihres Abwassers zur Verfügung. Diese sind im Bericht «Industrieabwasser und deren Behandlungsmöglichkeiten» [14] zusammengefasst. Beispiele für Verfahren zur Elimination von Mikroverunreinigungen sind Aktivkohlefiltration, Ozonung, verschiedene Formen der Oxidation, Verdampfen und Verbrennen.

Die neun Unternehmen, die in der Studie näher angeschaut wurden, lassen sich bezüglich ihrer Abwasservorbehandlung in drei Gruppen einteilen:

- Sechs Betriebe (1-6) hatten gar keine Vorbehandlung oder eine für Mikroverunreinigungen unwirksame Behandlungsstufe, wie zum Beispiel eine Neutralisationsstufe.
- Das Unternehmen 7 sammelte den «First-Flush» (erstes Waschwasser) für einen Wirkstoff, den sie als kritisch für die Umwelt einstuften. Die Sammlung des First-Flush hat zum Ziel, den Grossteil der Wirkstoffrückstände in Anlagen und Behältern in einer kleinen Wassermenge einzufangen und gesondert zu entsorgen.
- Zwei der am Projekt beteiligten Betriebe (8, 9) besassen eine erweiterte Abwasservorbehandlungsanlage (AVA): Bei Betrieb 8 durchlief das Abwasser zuerst eine biologische Vorstufe. Danach trennte eine Ultrafiltration partikuläre Stoffe ab und zwei nacheinander geschaltete granulierte Aktivkohlefilter (GAK) entfernten die Wirkstoffe aus dem Abwasser. Beim Unternehmen 9 wurde das Abwasser zuerst neutralisiert, Flockungsmittel zugegeben und die ausgeflockten Niederschläge entfernt. Anschliessend durchlief das Abwasser einen Sandfilter, bevor ein GAK-Filter Mikroverunreinigungen aus dem Abwasser entfernte.

WIRKSAME VORBEHANDLUNGEN REDUZIEREN EINTRÄGE STARK

Um den Effekt der jeweiligen Vorbehandlungen zu evaluieren, wurden die Verlustfaktoren – also die relativen Verluste der verarbeiteten Wirkstoffmenge in die ARA – für die untersuchten Betriebe verglichen.

Ohne Vorbehandlung

Für Betriebe 1-6 ohne wirksame Vorbehandlung für Mikroverunreinigungen – d. h. ohne jegliche Vorbehandlung oder nur mit Stapeltank und Neutralisation ausgestattet – lagen die ermittelten Verlustfaktoren häufig im Bereich von 0,1–1,5% (siehe *Fig. 5*). Es wurden lediglich einige wenige Ausreisser bei den Verlustfaktoren festgestellt. Während bei Betrieb 2 für einen einzigen Wirkstoff ein leicht erhöhter Verlust von etwa 3,5% ermittelt wurde, beliefen sich die Wirkstoffverluste für Betrieb 5 bei der Formulierung von drei verschiedenen Produkten auf unter 0,1%. Ausserdem wurde bei Betrieb 7 für einen Wirkstoff ein deutlich tieferer Verlustfaktor festgestellt. Mögliche betriebs- oder produktionsspezifische Ursachen konnten für die einzelnen Ausreisser nicht ausgemacht werden. Insgesamt stimmen aber die in dieser Studie erhobenen Verlustfaktoren mit den wenigen bekannten Werten aus der Literatur von *Hoerger et al.* (2009) überein [13]. *Hoerger et al.* hatten mithilfe einer Massenbilanz einen durchschnittlichen Verlustfaktor von 0,2% für die pharmazeutische Formulierung bei Roche berechnet. Dieser berechnete Wert wurde durch anschliessende Messungen für einen einzelnen Wirkstoff bestätigt.

First-Flush

Um Verluste eines hochaktiven Wirkstoffs in die ARA vermeiden zu können, sammelte der Betrieb 7 den First-Flush des anfallenden Produktionswaschwassers. Der Betrieb nahm an, dass die Hauptemissionsquelle die Reinigung des Mischers ist, in dem der pulverförmige Wirkstoff in Wasser gelöst wird. Daher wurden die ersten 100 l der Reinigung des Mischers gesammelt und als Sonderabfall entsorgt. Messungen des Betriebsabwassers nach einer Produktionscharge ergaben, dass der First-Flush jeweils zwischen 30 bis 500 mg Wirkstoff enthielt. Der Second-Flush, bestehend aus 400 l Abwasser, enthielt nur noch zwischen 3 bis 8 mg Wirkstoff. Die Sammlung des First-Flush war also insofern erfolgreich, als dass 78–99% der Wirkstoffemissionen aus dem Mischer durch die Sammlung eines kleinen Abwasseranteils verhindert werden konnten.

Überraschenderweise zeigten die Messungen im Zulauf der ARA, dass pro Produktionscharge durchschnittlich 23 g des Wirkstoffs in die ARA gelangten. Daraus ergab sich ein Verlustfaktor von 1%. Diese Wirkstoffeinträge sind nicht durch die Reinigung des Mischers erklärbar. Selbst wenn der First-Flush in die ARA eingeleitet worden wäre, hätte das Waschwasser des Mischers lediglich einen Wirkstoffeintrag von < 1 g pro Charge verursacht. Eine andere Quelle als das Abwasser des Betriebs war für die im ARA-Zulauf gemessene Wirkstoffmenge aufgrund der Art des Wirkstoffs unwahrscheinlich. Somit erwies sich die Grundannahme des Betriebs als falsch, dass die Hauptemissionsquelle die Reinigung des Mischers ist.

Aufgrund dieser Resultate analysierte der Betrieb seine Produktions- und Abwasserprozesse. Dabei zeigte sich, dass bei jeder Charge 4,5 l Überschusslösung des Produkts anfällt, die ohne Vorbehandlung direkt in die Kanalisation geleitet wurde. Die berechneten Wirkstoffmengen, die via Einleitung der Überschusslösung eingetragen wurden, deckten sich mit den gemessenen Frachten im Zulauf der ARA. Dank dieser Erkenntnis ergriff der Betrieb sofort Massnahmen und schulte das Personal um, damit die überschüssige Lösung korrekt als Sonderabfall entsorgt wird.

Aus diesem Fall lassen sich zwei Schlussfolgerungen ableiten. Erstens liefert die Messung des Betriebsabwassers Hinweise, dass die Sammlung des First-Flush eine effektive Massnahme sein kann, um Wirkstoffeinträge zu verringern. Jedoch nur unter der Voraussetzung, dass der First-Flush bei allen relevanten Reinigungen gesammelt wird. Bei der Behandlung von Abwasserteilströmen ist

es von grösster Bedeutung, die Hauptemissionsquellen zu kennen. Zweitens wird deutlich, wie wichtig es ist, zur Erfolgskontrolle Tagesmischproben über mehrere Wochen im Zulauf der ARA zu analysieren. Die Beprobung des ARA-Zulaufs hat den Vorteil, dass alle Abwasserströme des Betriebs zusammengeflossen sind. Ausserdem sind an nahezu jeder ARA bereits automatische Probenehmer installiert, was die Probenahme mit geringem Aufwand ermöglicht. Die Beprobung sollte über mehrere Wochen anhand von Tagesmischproben erfolgen, um die stark schwankenden Wirkstoffeinträge zu erfassen und gegebenenfalls von Haushaltseinträgen abgrenzen zu können (vgl. *Fig. 3*).

Aktivkohlefiltration

Die GAK-Filtration, welche die Betriebe 8 und 9 anwendeten, senkte die Wirkstoffeinträge stark ab. Die Verlustfaktoren für die verarbeiteten Wirkstoffe lagen abgesehen von einer Ausnahme zwischen 0,002–0,02% und somit um ein bis zwei Grössenordnungen tiefer als von Betrieben ohne GAK-Filtration. Folglich erscheinen Abwasservorbehandlungsanlagen (AVA) mit GAK-Filtration für gewisse Stoffe als geeignetes Verfahren, um Einträge effektiv zu verringern. Jedoch zeigte sich, dass die blosse Existenz einer solchen Anlage dies nicht in jedem Fall garantiert. Bei Betrieb 9 wurden Einträge in die ARA von bis zu 425 g an einem Tag gemessen, was einer Konzentration von 930 µg/l im Zulauf entsprach. Nach der gemeinsamen Besprechung der Resultate konnten der Betrieb und der Kanton die Ursache für die kurzzeitigen, hohen Einträge eruieren: Vor der AVA wird das Abwasser in einer Puffergrube gesammelt. Die Puffergrube hatte einen Notüberlauf, der direkt in die Kanalisation entlastete. Da die Produktion seit der Inbetriebnahme der AVA stetig gewachsen war, überstieg die Abwassermenge von Zeit zu Zeit die Kapazität der Anlage. Das führte zu Notentlastungen direkt in die Kanalisation, ohne dass dies bemerkt wurde. Dank dieser Erkenntnis konnte der Betrieb das Problem effizient lösen, indem zwei zusätzliche Puffertanks vor der AVA installiert wurden.

Zusammenfassend zeigte sich, dass Aktivkohlefiltration in der Lage ist, Wirkstoffe effektiv zurückzuhalten. Allerdings erfordert der Betrieb der AVA viel Expertise und ein regelmässiges Überprüfen der korrekten Funktionsweise.

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Anhand der Erkenntnisse aus dem Projekt *GalPro* können folgende Schlussfolgerungen gezogen werden:

- Repräsentativität: In der Schweiz gibt es um die 170 Betriebe mit einer Bewilligung zur Formulierung von Arzneimitteln. Bei schätzungsweise einem Drittel werden synthetische Wirkstoffe verarbeitet. Die Messungen im Rahmen des Projekts *GalPro* bestätigen die Resultate einer früheren Eawag-Studie [10], dass Einträge aus formulierenden Pharmabetrieben zu kurzzeitigen Spitzenkonzentrationen in ARA führen. Für alle neun untersuchten Betriebe konnten Wirkstoffeinträge mit dem betrieblichen Abwasser festgestellt werden.
- Ausmass der Wirkstoffeinträge: Die Spitzenkonzentrationen im Zulauf der ARA variierten stark von 2 µg/l an einem Standort bis knapp 1 mg/l an einem anderen. Die Elimination in den dreistufigen ARA hing vom jeweiligen Wirkstoff ab: Rund 40% der Substanzen wurden schlecht (< 25% Elimination), 20% mässig (25-75% Elimination) und 40% gut (> 75% Elimination) eliminiert. Das Projekt *GalPro* zeigt ausserdem, dass Einträge aus formulierenden Betrieben unabhängig von der hergestellten Darreichungsform sind, d. h. sowohl für feste als auch für flüssige Formen in derselben Grössenordnung entstehen.
- Auswirkung der Abwasservorbehandlung: Von den neun Betrieben, die an der Studie beteiligt waren, besassen zwei eine innerbetriebliche Vorbehandlung mit Aktivkohlefiltration, während ein Betrieb für einen kritischen Wirkstoff den First-Flush sammelte. Sechs Betriebe hatten keine für Mikroverunreinigungen wirksame innerbetriebliche Vorbehandlung. Die Untersuchungen ergaben weiter, dass Wirkstoffeinträge in die ARA für Betriebe ohne Vorbehandlung oft zwischen 0,1–1,5% der verarbeiteten Menge lagen. Abwasservorbehandlungsanlagen mit Aktivkohlefiltration führten bei korrektem Betrieb zu 10- bis 100-fach kleineren Verlustfaktoren. Die Sammlung des First-Flush verringerte die Wirkstoffverluste einer Anlage in einem Betrieb stark. Diese Trennung ist für stark belastete Teilströme sinnvoll. Damit die Massnahme wirksam ist, müssen dem Fachpersonal alle relevanten Emissionsquellen im Betrieb bekannt sein. Wie die Untersuchungen zum First-Flush und zum GAK-Filter mit Notüberlauf zeigen, sollte die Effektivität von Massnahmen durch ein geeignetes Monitoring überprüft werden. Dazu eignen sich insbesondere Tagesmischproben im Zulauf der ARA über mehrere Tage bis Wochen, da so mit hoher Wahrscheinlichkeit keine Abwasserströme verpasst werden und eine repräsentative Probenahme einfach möglich ist.

Zusammenfassend konnte das Projekt *GalPro* viele bestehende Wissenslücken zur Stoffbelastung des Betriebsabwassers von formulierenden Pharmabetrieben schliessen. Dies ist wichtig, da eine betriebsspezifische Abwasservorbehandlung nach dem Stand der Technik nur umgesetzt werden kann, wenn die Einträge von Mikroverunreinigungen durch das Betriebsabwasser bekannt sind. Die Messung von repräsentativen Proben hilft den Betrieben, geeignete Vorbehandlungen einzusetzen und so Wirkstoffeinträge standortspezifisch an der Quelle zu ver-

DANKSAGUNG

Die konstruktive und vertrauensvolle Zusammenarbeit zwischen Forschung, Firmen, Behörden und Verbänden hat diese Studie in ihrem Umfang und ihrer Qualität erst ermöglicht. Der offene Austausch von Informationen und die kritische Diskussion waren für die Interpretation der Daten ausschlaggebend. Nur gemeinsam war es möglich, die eintragsrelevanten Einflussgrössen zu identifizieren und einen zielgerichteten Gewässerschutz zu ermöglichen. Dafür bedanken wir uns herzlich bei:

- den beteiligten Betrieben,
- den beteiligten Vertreterinnen und Vertretern aus den kantonalen Vollzugsstellen,
- den Mitarbeitern der beprobten ARA,
- der Begleitgruppe mit *Sylvia Jaus* (ECO SWISS), *Linda Kren* und *Anna Bozzi* (scienceindustries) sowie *Saskia Zimmermann-Steffens* (BAFU),
- *Matthias Ruff* (GBL Bern), *Anne Dax* (Eawag) und *Sarina Schaller* (ehemals Eawag) für die Mitarbeit bei der Analytik und Auswertung,
- und dem BAFU für die Finanzierung.

hindern. Diese Erkenntnisse werden in den geplanten VSA-Leitfaden zum Stand der Technik bei der Abwasservorbehandlung in der chemisch-pharmazeutischen Industrie einfliessen und dienen als Grundlage für verbesserte Risikobewertungen und den kantonalen Vollzug.

BIBLIOGRAPHIE

[1] *Wellington, E.M. et al. (2013): The role of the natural environment in the emergence of antibiotic resistance in Gram-negative bacteria. The Lancet infectious diseases. 13(2): 155–165*

[2] *Kidd, K.A. et al. (2007): Collapse of a fish population after exposure to a synthetic estrogen. Proceedings of the National Academy of Sciences 104(21): 8897–8901*

[3] *Horký, P. et al. (2021): Methamphetamine pollution elicits addiction in wild fish. Journal of Experimental Biology 224(13). doi: 10.1242/jeb.242145*

[4] *Brodin, T. et al. (2013): Dilute concentrations of a psychiatric drug alter behavior of fish from natural populations. Science 339(6121): 814–815*

[5] *Massnahmen an der Quelle zur Reduktion der Mikroverunreinigungen in den Gewässern. Bericht des Bundesrates in Erfüllung des Postulats 12.3090 Hêche vom 7. März 2012 (18.12.2023). https://www.newsd.admin.ch/newsd/message/attachments/48684.pdf*

[6] *Wunderlin, P. et al. (2022): Stoffeinträge aus Industrie und Gewerbe in Gewässer. Aqua & Gas 10: 62–69*

[7] *Anliker, S. et al. (2022): Large-scale assessment of organic contaminant emissions from chemical and pharmaceutical manufacturing into Swiss surface waters. Water Research 215: 118221–118230*

[8] *Anliker, S. et al. (2020): Assessing emissions from pharmaceutical manufacturing based on temporal high-resolution mass spectrometry data. Environmental Science & Technology 54(7): 4110–4120*

[9] *Bosshard, J. et al. (2024): Abwasser aus chemisch-pharmazeutischen Synthesebetrieben. Aqua & Gas 3: 43–49*

[10] *Anliker, S. et al. (2020): Quantification of Active Ingredient Losses from Formulating Pharmaceutical Industries and Contribution to Wastewater Treatment Plant Emissions. Environmental Science & Technology 54(23): 15046–15056*

[11] *Stravs, M.A. et al. (2021): Transportable automated HRMS platform «MS2field» enables insights into water-quality dynamics in real time. Environmental Science & Technology Letters 8(5): 373–380*

[12] *aus der Beek, T. et al. (2016): Pharmaceuticals in the environment – Global occurrences and perspectives. Environmental toxicology and chemistry 35(4): 823–835*

[13] *Hoerger, C.C. et al. (2009): Environmental risk assessment for the galenical formulation of solid medicinal products at Roche Basle, Switzerland. Integrated Environmental Assessment and Management: An International Journal 5(2): 331–337*

[14] *Wunderlin, P.; Eugster, F. (2022): Industrieabwasser und deren Behandlungsmöglichkeiten. VSA, Glattbrugg*

Proline Promag W 0 x DN full bore - Das weltweit erste magnetisch-induktive Durchflussmessgerät für uneingeschränkte Messungen

- Zuverlässig messen - unabhängig von Strömungsprofil und Einbauort
- Das erste und einzige magnetisch-induktive Durchflussmessgerät ohne Ein- und Auslaufstrecken (0 x DN) bei vollem Rohrdurchgang (Full-Bore-Ausführung) und damit ohne Druckverlust
- Einbau direkt nach Bögen, perfekt für beengte Platzverhältnisse und auf Skids

Erfahren Sie mehr unter:
www.ch.endress.com/5W4C

Endress+Hauser
People for Process Automation