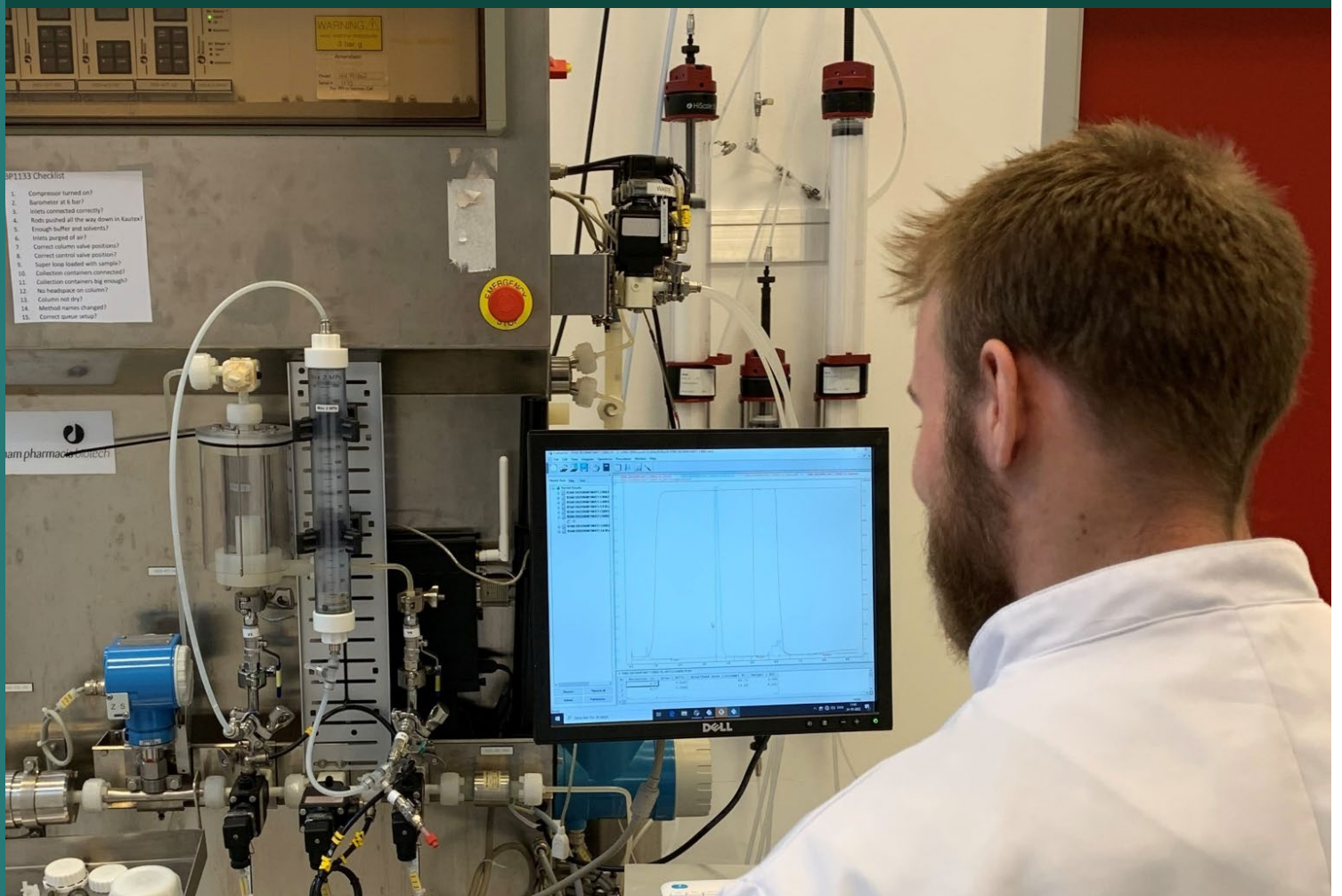




Introduktion af Circular-by-design koncept i pharma produktion MUDP-projekt

MUDP Rapport

September 2024



Udgiver: Miljøstyrelsen

Redaktion:

Morten Møller Klausen, Ultraaqua A/S

Gert Holm Kristensen, IN-Water ApS

Amanda Andresen, MipSalus ApS

Nicolas Krogh, MipSalus ApS (Projektleder)

Klaus Gregorius, MipSalus ApS

John Seneberg, Process Design A/S

ISBN: 978-87-7038-643-2

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.

Miljøteknologisk Udviklings- og Demonstrationsprogram

Projektet, som er beskrevet i denne rapport, er støttet af Miljøteknologisk Udviklings- og Demonstrationsprogram (MUDP) under Miljøministeriet, der støtter udvikling, test og demonstration af miljøteknologi.

MUDP investerer i udvikling af fremtidens miljøteknologi til gavn for klima og miljø i Danmark og globalt, samtidig med at dansk vækst og beskæftigelse styrkes. Programmet understøtter dels den bredere miljødagsorden, herunder rent vand, ren luft og sikker kemi, men understøtter også regeringens målsætninger inden for klima, biodiversitet og cirkulær økonomi.

Det er MUDP's bestyrelse, som beslutter, hvilke projekter der skal modtage tilskud. Bestyrelsen betjenes af MUDP-sekretariatet i Miljøstyrelsen.

MUDP-sekretariatet i Miljøstyrelsen
Tolderlundsvej 5, 5000 Odense| Tlf. +45 72 54 40 00

Mail: ecoinnovation@mst.dk
[MUDP's hjemmeside](#)

Denne slutrapport er godkendt af MUDP, men det er alene rapportens forfatter/projektlederen, som er ansvarlige for indholdet. Rapporten må citeres med kildeangivelse.

Indhold

Forord	6
Sammenfatning	7
Summary	9
1. Indledning	11
1.1 Baggrund og formål	11
1.2 Projektets gennemførelse	12
2. Kerneproces og cirkulære elementer – et overblik	13
3. Genvinding og genbrug af synteseolie	16
3.1 Synteseprocessen	16
3.2 Metoder til genvinding af synteseolie	18
3.2.1 Forsøg med tilsætning af EtOH og sedimentation/dekantering	18
3.2.2 Forsøg med centrifugering	20
3.2.3 Forsøg med direkte filtreringsteknologi	20
3.2.4 Forsøg med filtrering i DrM candle filter	22
3.3 Kvalitetskrav til og erfaringer med genbrug af synteseolien	26
4. Ressourceeffektiv vask af råpolymer	27
4.1 Formål og problematik	27
4.2 Kagevask med ethanol i Dr. Müller candle filter	27
4.2.1 Forsøg med åben, hydrofob membran	27
4.3 Dia-vask med Sani Membranes Vibro® membranfiltreringsteknologi	30
4.3.1 Diafiltreringsprincipper og ressourceforbrug	30
4.3.2 Resultater af Dia-vask med EtOH og Purified Water i Sani Membranes Vibro® membranfiltreringsteknologi	32
5. Ressourceeffektiv vask af neddelt polymer	36
5.1 Formål og problematik	36
5.2 Dia-vask af neddelt polymer på en lille Sani Membranes Vibro® membranfiltreringsteknologi	36
6. Ressourceeffektiv oprensning og opkoncentrering af produkt	38
6.1 Formål og problematik	38
6.2 Ressourceeffektiv kobling af resin	38
6.2.1 Genvinding af Gly-Phe og Purified Water fra kobling af resin	40
6.3 Ressourceoptimering af affinitetskromatografi til oprensning af Phelimin	43
6.3.1 Modellering af transportprocesser i kolonnen	43
6.3.2 Ressourceeffektiv styring af afløb fra kolonnen	45
6.3.3 Genvinding af buffer ved oprensning	48
7. Anlæg til Purified Water og anlæg til genvinding af brugt procesvand	51
7.1 Vand til farmaceutisk produktion generelt og til Phelimin produktion	51

7.2	Koncept for genbrug af brugt procesvand via centralt anlæg til produktion af Purified Water	52
7.2.1	Design, opbygning og kvalificering af anlæg til produktion af Purified Water	53
7.2.2	Vandbehandlingsanlæg til forbehandling af brugt procesvand til genbrug via centralt anlæg til produktion af Purified Water	58
8.	Principper og teknologi til ressourceeffektiv CIP	61
9.	Teknologisk løsning for genvinding af ethanol	64
9.1	Ny modulær teknologi til genvinding af ethanol	64
10.	Konklusioner	67
11.	Litteratur	69

Forord

Denne rapport er udarbejdet på baggrund af aktiviteter i Fyrtårnsprojektet ” Introduction of Circular-by-design concept in pharma production”, der er gennemført med tilskud fra Miljøteknologisk Udviklings- og Demonstrationsprogram (MUDP) under Miljøministeriet i perioden 2021-2023.

Projektgruppen har bestået af:

MipSalus ApS

Ultraaqua A/S

Process Design A/S

MipSalus ApS har været projektholder og projektleder og har haft ansvar for kommunikation med Miljøstyrelsen. MipSalus har desuden varetaget planlægning og gennemførelse af forsøg i laboratorieskala, konstruktion og installation af anlæg i produktionsskala og gennemførelse af forsøgsprogram til test og dokumentation af teknologien i storskalaenheder.

Ultraaqua har haft ansvar for opbygning af det centrale vandbehandlingsanlæg til produktion af Purified Water samt den tilknyttede integration af vandbehandlingsanlæg til forbehandling af opsamlet brugt Purified Water inden genbrug via det centrale vandbehandlingsanlæg. Ultraaqua har desuden haft ansvar for aktiviteterne vedrørende genvinding af synteseolie, genvinding af Gly-Phe fra kolonnekoblingen samt PB fra kolonnedriften. Desuden har Ultraaqua haft ansvar for definition af metoder til CIP af procesudstyr.

Process Design har haft ansvar for udvikling, test og dokumentation af en ny adiabatisk, elektrisk drevet destillationsteknologi i en skala, der retter sig mod et betydeligt SMV marked, der ikke har mulighed for at benytte de konventionelle store og komplekse destillationskolonner.

IN-Water har medvirket som underleverandør og har bidraget med løbende - i samarbejde med de øvrige projektparter - at analysere processen for muligheder for at implementere resourcebesparelser og ressourcegenvinding samt bidrage med identifikation, udvikling og afprøvning/dokumentation af relevante teknologiske løsninger.

I forhold til at opnå international opmærksomhed omkring de udviklede miljøteknologiske løsninger i projektet er resultaterne af projektets aktiviteter promoveret på State of Greens hjemmeside under Ultraaqua via [dette link](#).

Sammenfatning

MipSalus har udviklet en proces for produktion af et medicinsk produkt – Phelimin – et middel til behandling af phenylketonuria (PKU) – en alvorlig metabolisk sygdom. Produktet er dokumenteret effektivt til behandling af mus med denne sygdom. Phelimin er en ny type farmaceutisk produkt i form af en suspension af polymer-baserede nanopartikler, der binder phenylalanin, hidrørende fra kosten, i tarmsystemet. Herved optages og udskilles phenylalanin, der ikke tolereres af PKU patienter. Phelimin er ikke-systemisk; dvs. at det ikke passerer tarmvæggen og dermed udskilles fra patienten via fæces.

Produktionen af Phelimin er blevet grundigt undersøgt og dokumenteret i laboratorieskala, og "cirkulær-design" potentialer er blevet kortlagt for hvert procestrin og demonstreret i reduceret skala og ved modellering i et tidligere MUDP-projekt (MipSalus & Ultraaqua, 2019-2020, J.nr. MST-117-00480). MipSalus har besluttet at etablere en produktion til fremstilling af klinisk materiale, hvilket sammen med den moderate produktionsstørrelse i denne del af den kommercielle produktion åbner mulighed for at udvikle og afprøve "grønne" elementer allerede ved design af produktionsprocessen.

I produktionsprocessen for Phelimin anvendes store mængder af værdifulde ressourcer, der ved brug af de rigtige genvindingsteknologier kan genanvendes for derigennem at minimere omkostningerne og miljøbelastningen fra produktionen af Phelimin. De primære ressource-mæssige udfordringer i etableringen af en industriel produktion af Phelimin er et stort forbrug af Gly-Phe, synteseolie, ethanol, fosfatsalte og Purified Water. I projektet er udviklet og implementeret løsninger til genvinding af disse ressourcer.

I den første delproces ved produktionen af de specifikke polymerpartikler anvendes betydelige mængder synteseolie, der fungerer som bære- og procesmedie, men som ikke forbruges ved processen. Forsøgs- og demonstrationsarbejde har vist, at forskellige teknologier er anvendelige, til at fraseparere og genvinde denne synteseolie - samt at det vil være muligt at genvinde ca. 80% af synteseolien. Indledende forsøg med genanvendelse af olien til synteseprocessen gav positive indikationer. Det vil dog være nødvendigt med yderligere forsøg med genanvendelse mhp. en endelig vurdering af dette potentiale.

Den syntetiserede råpolymer – partikler på ca. 2 µm - skal efterfølgende vaskes ren for synteseolie og overskydende indholdsstoffer. Der vaskes først med ethanol og derefter med Purified Water. Der er gennemført forsøg og demonstration med to teknologier – dels baseret på kagefiltrering og dels baseret på diafiltrering i kombination med cross-flow filtrering. Begge systemer vil kunne anvendes. I det aktuelle projekt er det valgt at arbejde videre med diafiltrering koblet med cross-flow filtrering, hvor opskaleringen er simplere at gennemføre. Såvel for ethanol som for Purified Water opsamles og genanvendes de sidste 50% af det producerede permeat fra foregående batch til den indledende diafiltrering ved vask af den efterfølgende batch efter modstrømsprincippet. Herudover er der i projektet udviklet teknologiske løsninger til genvinding/genanvendelse af det brugte ethanol og det brugte procesvaskevand.

Efter vask af råpolymerpartiklerne neddeles disse til partikler på ca. 200 nm i en kuglemølle. Neddelingen sker i en suspension i Purified Water og efter neddelingen gennemføres en yderligere vask i Purified Water med henblik på at udvaske eventuelle urenheder frigivet fra partiklerne under neddelingen. Vasken sker ved diavask i kombination med crossflow filtrering over en 300 kDa PES-membran. Vaskeeffektiviteten er kontrolleret ved måling af Gly-Phe i permeatet gennem vaskeprocessen. Genfindingen af Gly-Phe viste, at der frigives en forsvindende mængde, når der sammenlignes med den udvaskede mængde Gly-Phe ved den indledende vask af råpolymer. Efter vasken foretages bufferskifte til fosfatbuffer.

De neddelte polymerpartikler, MIP, oprensnes ved hjælp af affinitetskromatografi i kolonner med resin, der er præpareret til effektivt at kunne fraseparere de ønskede specifikke MIP (Phelimin). For at opnå den ønskede egenskab af resinet er det koblet med et stort overskud af Gly-Phe, og der er udviklet en metode til at kunne genvinde dette overskud med henblik på

genanvendelse. Selve oprensingsprocessen er detaljeret analyseret med henblik på at minimere de anvendte ressourcer – P-buffer, EtOH og Purified Water – under hensyntagen til en fastholdt effektiv separering i en opskalaret produktion. Oprensningsprocessen er ressourcemæssigt set den tungeste proces i Phelimin-produktionen. Det er derfor et vigtigt led i overvejelser om genvindingen af de anvendte ressourcer at udvikle og anvende en styret opsamling af kolonnens afløb af de enkelte ressourcer alene eller i kontrollerede blandinger.

For at sikre at produktionen opnår den ønskede kvalitet og renhed, er der etableret et anlæg, der kan levere vand af en kvalitet svarende til Purified Water. Anlægget reducerer indholdet af partikulært stof og mikroorganismer samt opløste salte og opløst organisk stof til den krævede kvalitet. Herudover er der udviklet, designet og opbygget et anlæg, der sigter mod oparbejdning af brugt procesvand til en kvalitet, der gør det egnet til at blive genanvendt via tilledning til det centrale anlæg for produktion af Purified Water. En meget central teknologi i begge anlæg er udviklingen og dokumentationen af Ultraaqua's Vakuum-UV baserede avancerede oxidation, der anvendes til at reducere indholdet af opløst organisk stof. Oparbejdningsanlægget til brugt procesvand er desuden opbygget, så det kan fungere som en central station til CIP af opsamlingstanke.

Som en del af projektet er der arbejdet med at udvikle og teste en fleksibel horisontal destillationssteknologi til brug i små og mellemstore farmaceutiske produktionsanlæg - for at gøre on-site genanvendelse af opløsningsmidler herunder ethanol til en realistisk mulighed. Dette er særdeles relevant i forhold til MipSalus' produktion, hvor ethanol anvendes som solvent i både vaske og elueringsprocesser. Der er i projektet udviklet og dokumenteret en prototype enhed med tre kolonner, der effektivt kunne oprense brugt ethanol fra MipSalus produktion.

Alle genindvindingsprocesser er afprøvet i et ikke-reguleret centralt miljø med stor succes. Der udestår derfor at foretage en integration af delprocesserne, der kan leve op til kravene til farmaproduktion, hvor der kræves et meget højt dokumentations- og kvalitetssikringsniveau, som overholder Europæiske og amerikanske standarder jf. current good manufacturing practice cGMP. Implementeringen af denne del var oprindeligt indeholdt i projektet, men den endelige bevilling blev desværre reduceret i forhold til at implementere dette, hvilket betyder at en egentlig integration af de forskellige genindvindingsystemer i den nuværende kliniske produktion ikke kan implementeres for nu. Det er planen, at der efter den første kliniske batch produktion vil blive iværksat en dedikeret indsats med det formål at implementere genindvindingsystemerne i cGMP standard.

Efter afslutningen af den del af projektet, der er omfattet af denne rapport, har der været en fortsat optimering af processerne. Bl.a. har optimering af polymersyntesen medført at affinitetskromatografien kan udelades uden væsentlig tab af effektivitet af det endelige produkt, men til gengæld med en væsentlig forøgelse af udbyttet. De generelle genvindingstiltag og løsninger, der er udviklet omkring kromatografien, er dog stadig gyldige og kan med ressourcebesparende fordel bruges i situationer, hvor kromatografi er nødvendig.

Summary

MipSalus has developed a process for the production of a medical product - Phelimin - a treatment for phenylketonuria (PKU), a severe metabolic disorder. The product has been proven effective in treating mice with this condition. Phelimin is a novel pharmaceutical product in the form of a suspension of polymer-based nanoparticles that bind phenylalanine, derived from the diet, in the intestinal system. This process facilitates the absorption and elimination of phenylalanine, which is not tolerated by PKU patients. Phelimin is non-systemic, meaning it does not pass through the intestinal wall and is naturally excreted from the patient.

The production of Phelimin has been thoroughly examined and documented on a laboratory scale, with circular design potentials mapped for each process step. These potentials have been demonstrated on a reduced scale and through modeling in a previous MUDP project (MipSalus & Ultraaqua, 2019-2020, Case No. MST-117-00480). MipSalus has decided to establish production for the manufacture of clinical material, and the moderate production size in this step of the commercial production allows for the development and testing of "green" elements already in the design of the production process.

Phelimin production utilizes significant amounts of valuable resources, and with the use of appropriate recycling technologies, these resources can be recycled to minimize costs and environmental impact. The primary resource challenges in establishing industrial production of Phelimin include a high consumption of Gly-Phe, synthesis oil, ethanol, phosphate salts, and Purified Water. The project has developed and implemented solutions for the recovery of these resources.

In the initial process of producing specific polymer particles, substantial amounts of synthesis oil are used as a carrier and process medium but are not consumed in the process. Experimental and demonstration work has shown that various technologies are applicable to separate and recover this synthesis oil, with approximately 80% recovery possible. Initial attempts to reuse the oil in the synthesis process showed positive indications, but further experiments are needed for a final assessment of this potential.

After the synthesis, the raw polymer particles (about 2 μm) are washed to remove synthesis oil and excess substances. Washing is done first with ethanol and then with Purified Water. Two technologies, cake filtration and diafiltration combined with crossflow filtration, have been experimented and demonstrated, with both systems being applicable. In the current project, diafiltration coupled with crossflow filtration has been chosen for further work due to its simpler upscaling. In this process, the last 50% of the produced permeate from the previous batch is collected and reused for the initial diafiltration in washing the subsequent batch using a counter-current principle. Technological solutions for the recovery and recycling of used ethanol and used process wash water have also been developed in the project.

After washing, the raw polymer particles are reduced to particles of about 200 nm in a ball mill. The size reduction occurs in a suspension in Purified Water, followed by additional washing in Purified Water to wash out any impurities released from the particles during the reduction. The wash is performed by diafiltration in combination with crossflow filtration over a 300 kDa PES membrane. The washing efficiency is controlled by measuring Gly-Phe in the permeate during the washing process. Recovery of Gly-Phe during washing of the size reduced particles showed a negligible Gly-Phe amount released compared to the recovered quantity during the initial wash of raw polymer. After washing, a buffer change to phosphate buffer takes place.

The size reduced polymer particles (MIP) are purified using affinity chromatography in columns with a resin prepared to effectively separate the desired specific MIP (Phelimin). To achieve the desired property of the resin, it is coupled with a large excess of Gly-Phe, and a method has been developed to recover this excess for recycling. The chromatography process has been thoroughly analyzed to minimize the use of resources - P-buffer, ethanol, and Purified Water - while ensuring effective separation in scaled-up production. The chromatography process is the most resource-intensive process in Phelimin production. Therefore, it is crucial when considering the recovery of used resources to develop and apply a controlled collection of the column's drain for each resource alone or in controlled mixtures.

To ensure that Phelimin production achieves the desired quality and purity, a system has been established to provide water of a quality equivalent to Purified Water. The system reduces the content of particulate matter, microorganisms, dissolved salts and dissolved organic matter to the required quality. Additionally, a system has been developed, designed, and built to pre-treat used Purified Water to a quality suitable for recycling by directing it to the feed inlet of the central Purified Water production system. A central technology in both systems is the development and documentation of Ultraqua's Vacuum-UV-based advanced oxidation, used to reduce the content of dissolved organic matter. The pre-treatment plant for used Purified Water is also designed to function as a central station for CIP of collection tanks.

As part of the project, efforts have been made to develop and test a flexible horizontal distillation technology for use in small and medium-sized pharmaceutical production plants - making on-site recycling of solvents, including ethanol, a realistic possibility. This is particularly relevant to MipSalus' production, where ethanol is used as a solvent in both washing and elution processes. A prototype unit with three columns has been developed and documented in the project, effectively purifying used ethanol from MipSalus' production.

All regeneration methods have been used and proved effective. However, it remains to implement these systems in a regulated quality system equivalent to cGMP standards which is needed to be used in pharma production. After completion of the first successful clinical batch production, ongoing production will have the aim of implementing these regenerative principles in the commercial production.

After the termination of the work covered in this report, optimization of the processes has been continued. By further optimization of the polymer synthesis we realized that the affinity chromatography could be omitted without considerable loss in efficacy of the product but with significantly higher yield. However, the general initiatives and solutions to reclaim water, ethanol, buffer salts etc regarding the chromatography are still valid in applications where a chromatography step is needed.

1. Indledning

MipSalus har udviklet en proces til produktion af et medicinsk produkt til behandling af en sjælden sygdom, phenylketonuria, PKU. Produktet, Phelimin, er dokumenteret virksomt ved forsøg med mus. I et tidligere MUDP-projekt er produktionsprocessen analyseret med henblik på at designe produktionsprocessen ud fra principperne for cirkulær økonomi, og indledende forsøg i lab-skala med afprøvning af identificerede løsninger for genvinding og genanvendelse af anvendte ressourcer er gennemført. Formålet med dette fyrtårnsprojekt er at skalere disse erfaringer i udviklingsfasen, hvor der produceres klinisk materiale til test af Phelimin. Herved skabes der mulighed for at integrere og implementere de dokumenterede cirkulære løsninger allerede i designfasen af den endelige opskalerede produktionsproces for Phelimin.

1.1 Baggrund og formål

MipSalus har udviklet en proces for produktion af et medicinsk produkt – Phelimin – et middel til behandling af phenylketonuria (PKU) – en alvorlig metabolisk sygdom – ubehandlet medfører det irreversible hjerneskader. Produktet er dokumenteret effektivt til behandling af mus med denne sygdom. Phelimin er en ny type farmaceutisk produkt i form af en suspension af polymer-baserede nanopartikler, der binder phenylalanine, hidrørende fra kosten, i tarmsystemet. Herved optages og udskilles phenylalanin, der ikke tolereres af PKU patienter

Farmaceutisk produktion er normalt opdelt i to dele; produktion til det kliniske program (mål: hurtig og billig vej til klinisk bevis) og produktion til slutbruger (mål: økonomisk overkommelig og stabil produktion). At anvende den samme produktionsproces og principper i de to dele er forudsætninger for en effektiv og gnidningsløs regulatorisk godkendelse af produktionen til slutbrugeren og dermed time-to-market.

Et farmaceutisk selskab bruger normalt en kontraktproduktionsorganisation - en CMO - til produktion af det kliniske materiale. CMO'er er eksperter i kommerciel produktion af mere traditionelle lægemidler, typisk som små aktive kemiske og/eller biologiske molekyler, men ikke polymerbaserede lægemidler som Phelimin. Derfor har MipSalus besluttet at etablere en produktion til fremstilling af klinisk materiale selv, hvilket sammen med den moderate produktionsstørrelse i denne del af den kommercielle produktion åbner mulighed for at implementere "grønne" elementer allerede ved design af produktionsprocessen gennem tilpasning og brug af nye anvendelser af kendt teknologi. Dermed sikres en klinisk produktionsfacilitet i overensstemmelse med regulatoriske krav samt cirkulære design principper i form af: 1) en økonomisk attraktiv produktion med betydeligt reduceret ressourceforbrug og miljøpåvirkning og 2) en tidsmæssigt effektiv etablering og godkendelse af en produktion til slutbrugeren og forkortet time-to-market i forhold til nuværende lægemiddelproduktion.

Formålet med dette projekt er at etablere en facilitet for produktion af Phelimin til klinisk efterprøvning, hvor der er indtænkt og afprøvet metoder og teknologi, der med udgangspunkt i principperne for cirkulær økonomi er tilstræbt lavt ressourceforbrug gennem optimering af processer samt genvinding og genanvendelse af de til produktionen anvendte kemikalier og hjælpestoffer. Det er desuden sigtet, at den etablerede facilitet efterfølgende kan finde anvendelse ved løbende optimering af den teknologiplatform, der af MipSalus vil blive anvendt ved udvikling af et antal nye produkter med udgangspunkt i denne platform.

Produktionen af Phelimin er blevet grundigt undersøgt i laboratorieskala, og "cirkulær-design" potentialet er blevet kortlagt for hvert procestrin og demonstreret i reduceret skala og ved modellering i et tidligere MUDP-projekt (MipSalus & Ultraaqua, 2019-2020, J.nr. MST-117-00480). Hver af de innovative teknologiske løsninger, der er nødvendige for at sikre minimal miljøpåvirkning, vil ikke kun støtte "cirkulær-design" konceptet for Phelimin produktionsfaciliteten. De involverede teknologileverandører af ressourcegendannelsesteknologier vil også have betydeligt uafhængigt kommercielt potentiale inden for farma såvel som andre industrielle sektorer, herunder kosmetik, fødevarer/ingredienser, tøj, kemiske processindustrier, osv.

1.2 Projektets gennemførelse

Med baggrund i ovenstående har MipSalus ApS, Ultraaqua A/S og Process Design i samarbejde med IN-Water ApS i regi af Miljøteknologisk Udviklings- og Demonstrationsprogram (MUDP) under Miljøministeriet gennemført et fyrtårsprojekt med det formål at udvikle, afprøve og dokumentere et dansk koncept til produktion af et nyt medicinsk produkt til behandling af PKU-patienter, hvor der allerede i designfasen af produktionsprocessen er indtænkt og implementeret tiltag baseret på principperne i cirkulær økonomi.

Ud over arbejdet med udvikling, opskalering og dokumentation af kerneprocessen for produktionen er der gennemført aktiviteter rettet mod gennemførelse af ressourcebesparende foranstaltninger i form af reduceret forbrug samt koncepter til genvinding, oparbejdning og genbrug af de indgående forbrugs- og hjælpestoffer. Endelig er der i projektet udviklet og dokumenteret en ny type elektrisk baseret destillationsteknologi rettet mod fleksibel og decentral genvinding af opløsningsmidler i SMV-segmentet.

Projektet er gennemført i fire arbejdsplaner:

Arbejdsplan 1 har omfattet udvikling og test af teknologisk udstyr vedrørende ressourceoptimerede enhedsprocesser i produktionen samt reduktion/genindvinding/genbrug af ressourcer, med fokus på synteseolie, ethanol og Purified Water, som vil blive inkluderet i det endelige produktionsanlæg.

Arbejdsplan 2 har beskæftiget sig med udvikling og implementering af foranstaltninger til ressourceeffektiv håndtering af CIP væsker fra rengøringsprocesser med henblik på opsamling og genbrug af Purified Water anvendt hertil.

Arbejdsplan 3 har beskæftiget sig med design og engineering af en opskaleret produktionsproces for Phelimin hvor de fundne løsninger fra Arbejdsplan 1 og 2 til ressourceeffektivitet i procesdesignet integreres i ingeniørtegninger på både anlægs- og procesniveau som grundlag for efterfølgende opbygning og konstruktion.

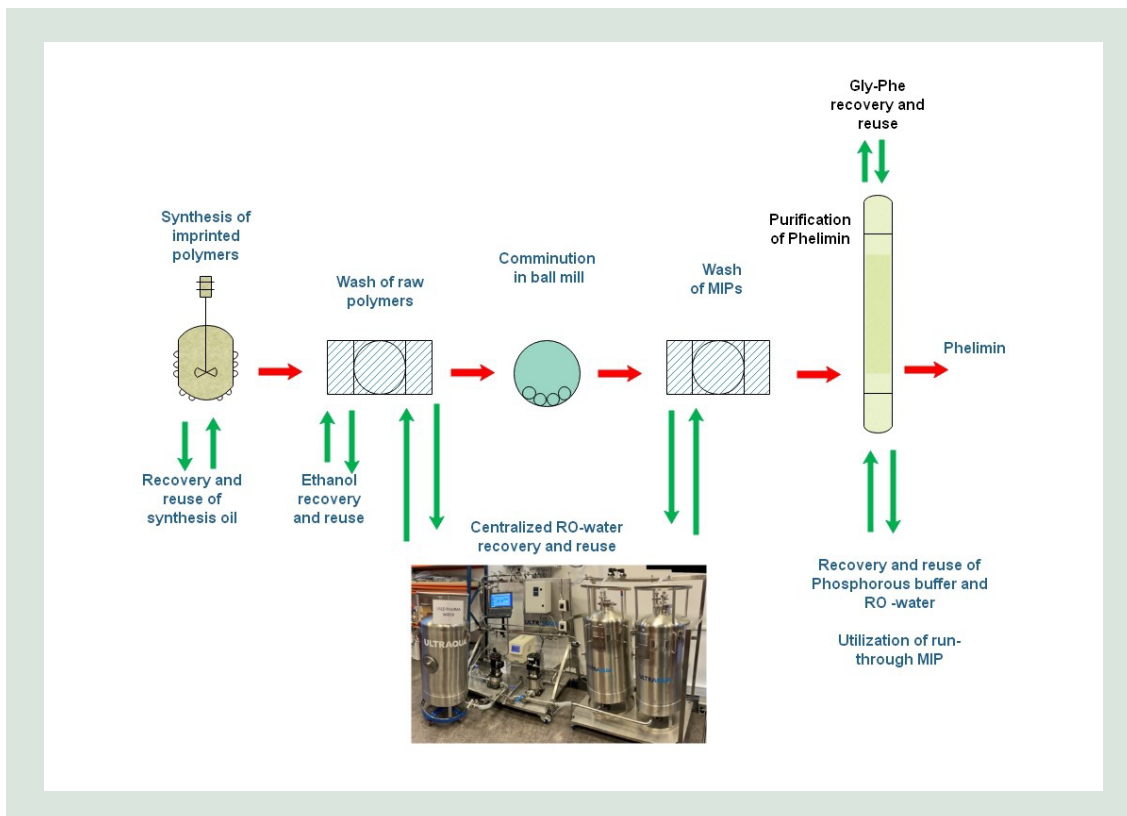
Arbejdsplan 4 har beskæftiget sig med opførelsen af Phelimin-produktionsanlægget til produktion af klinisk materiale med implementering af den "Cirkulær-ved-design" anlægsindretning udviklet i WP1, WP2 og WP3.

Arbejdsplan 5 har, efter vellykket idriftsættelse af den cirkulære produktionsfacilitet, beskæftiget sig med demonstration af de implementerede cirkulære løsninger igennem omfattende overvågnings- og dokumentationsteknologi for at sikre solid dokumentation af potentialet for bæredygtighed i det cirkulære anlægsdesign.

2. Kerneproces og cirkulære elementer – et overblik

I produktionsprocessen for Phelimin anvendes store mængder af værdifulde ressourcer, der ved brug af de rigtige genvindingsteknologier kan genanvendes for derigennem at minimere omkostningerne og miljøbelastningen fra produktionen af Phelimin. De primære ressourcemæssige udfordringer i etableringen af en industriel produktion af Phelimin er et stort forbrug af synteseolie, ethanol, fosfatsalte og Purified Water. I projektet er udviklet og implementeret løsninger til genvinding af disse ressourcer.

Kerneprocessen ved produktion af Phelimin indeholder, sammenlignet med de fleste farmaceutiske produktionslinjer, relativt få enhedsoperationer. FIGUR 2-1 viser således de primære enhedsoperationer i kerneprocessen for produktion af Phelimin koblet med de overordnede cirkulære elementer, der er implementeret i projektet med udgangspunkt i de ved det tidligere MUDP projekt identificerede cirkulære tiltag.



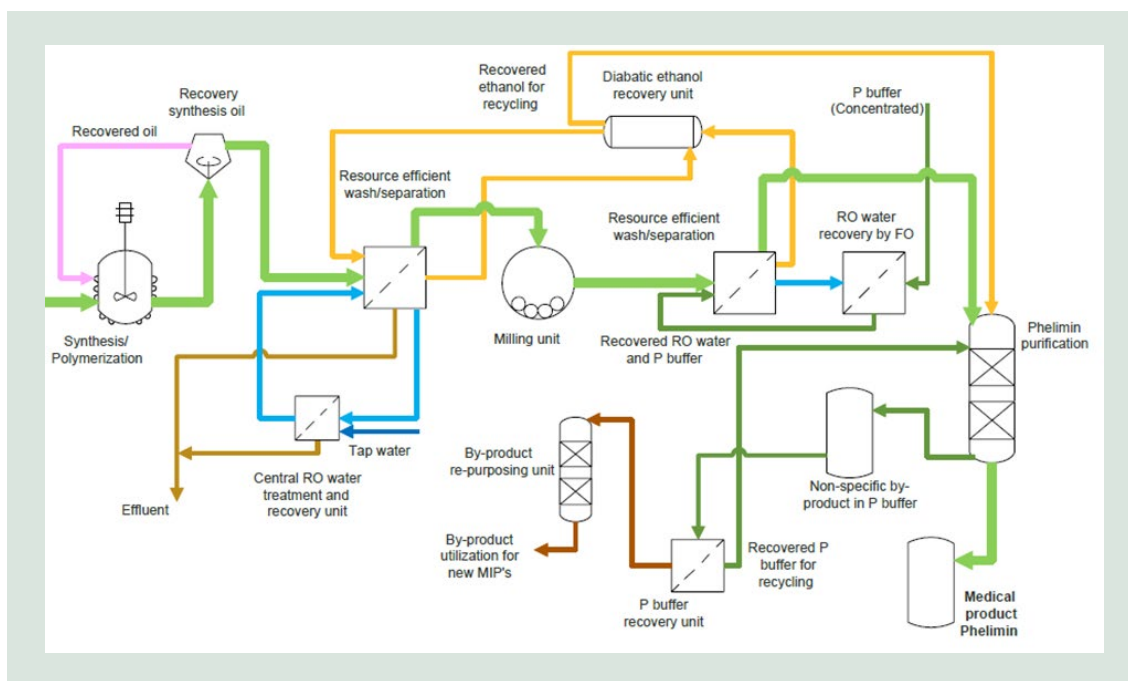
FIGUR 2-1. Overblik over kerneprocessen og de cirkulære aktiviteter rettet mod genvinding og genanvendelse af de medgåede ressourcer og restprodukt.

Produktionen af Phelimin lægemidlet sker gennem en primær synteseproces via reverse-phase emulsions polymerisering efterfulgt af en række oprensings- og neddelingsprocesser,

der omfatter vaskeprocesser, kuglemølle til neddeling og affinitetskromatografi. I såvel syntese som oprensning anvendes store mængder af værdifulde ressourcer, der ved brug af de rigtige genvindings-teknologier kan genanvendes for derigennem at minimere omkostningerne og miljøbelastningen fra produktionen af Phelimin. De primære ressourcemæssige udfordringer i etableringen af en industriel produktion af Phelimin er et stort forbrug af glycy-L-phenylalanin (Gly-Phe), synteseolie, ethanol, fosfatsalte og Purified Water, der i projektet er udviklet løsninger til genvinding af.

Med udgangspunkt i en produktion, hvori der ikke er implementeret løsninger til genvinding af ressourcer, vil forbruget af de nævnte forbrugskomponenter være 100 kg synteseolie/patient/år, 6,6 m³ ethanol/patient/år, 40 kg fosfat/patient/år og 150 m³ drikkevand/patient/år.

De cirkulære tiltag for genvinding af ressourcer er skitseret i det simplificerede procesdiagram, FIGUR 2-2, der har ligget til grund for projektplanlægning og gennemførelse.



FIGUR 2-2. Simplificeret procesdiagram over produktionsprocessen for Phelimin.

Muligheder for genvinding af synteseolien er undersøgt ved forskellige separationsmetoder – dels gravimetrisk sedimentation/dekantering – med og uden kemisk initieret flokkulering – og dels ved direkte frafiltrering af synteseolien.

Reduceret forbrug af vand er gennemført ved anvendelse af ressourcebesparende vaskeprincipper og etablering af et centralt behandlingsanlæg til forbehandling og genindvinding af brugt procesvand – Purified Water - opsamlet fra produktionsprocesserne. Vandet returneres fra forbehandlingen til afsluttende oparbejdning til Purified Water kvalitet i anlægget, der forsyner produktionsprocesserne.

Reduceret forbrug af ethanol er undersøgt dels ved anvendelse af ressourcebesparende principper for vask og solventskefite og dels ved kontrolleret opsamling og oparbejdning af den brugte ethanol i en nyudviklet horisontal destillationskolonne.

Reduceret forbrug af fosfatbuffer er afprøvet ved opkoncentrering af brugt buffer i et specialdesignet RO-anlæg. Anvendt fosfatbuffer opsamles ved styret afløb fra oprenningskolonnen samt fra koncentreringen af de producerede MIP.

Herudover er der udviklet en procedure til genvinding af et for processen nødvendigt overskud af Gly-Phe, som anvendes ved kobling af resinen, der benyttes til oprensningen.

3. Genvinding og genbrug af synteseolie

Til den første proces ved produktionen af de specifikke polymerpartikler anvendes betydelige mængder synteseolie, der anvendes som bære- og procesmedie, men som ikke forbruges ved processen. Der er i projektet gennemført forsøgsarbejde med henblik på at undersøge mulighederne for at fraseparere og genvinde denne synteseolie, hvilket – ud over at reducere ressourceforbruget – vil give en betydelig økonomisk gevinst. Forsøgsarbejde har vist, at forskellige teknologier er anvendelige, samt at det vil være muligt at genvinde ca. 80% af synteseolien. Indledende forsøg med genanvendelse gav positive indikationer. Yderligere forsøg med genanvendelser vil være nødvendige for en endelig vurdering af dette potentiale.

3.1 Synteseprocessen

Det første procestrin i produktionen af Phelimin består af en kemisk synteseproces karakteriseret som en såkaldt omvendt-fase emulsions polymerisering af monomerer i en emulsion af synteseolie og vand, hvor der er tilsat en række hjælpeadditiver i form af template molekyler (Gly-Phe), initiatorer og overfladeaktive stoffer.

I forhold til en fuldt opskaleret produktionsfacilitet vil forbruget af synteseolie til dette procestrin – og den dertil knyttede omkostning – være meget betydelig. Der er derfor i fyrtårnsprojektet indledningsvist arbejdet med forskellige teknologiske løsninger til genvinding heraf med henblik på at identificere og opskalere den mest egnede teknologi til den opskalerede produktionsfacilitet.

Den opskalerede synteseproces til produktion af Phelimin til klinisk test foregår i et specialdesignet proceskabinet – FIGUR 3-1 – og opstillingen er vist på FIGUR 3-2.



FIGUR 3-1. Opskaleret synteseproces til produktion af Phelimin i specialdesignet proceskabinet.



FIGUR 3-2. Opskaleret opstilling for synteseprocessen til batchstørrelse 360 g råpolymer samt reaktor til syntese af råpolymer (indsat foto).

Gennem afviklingen af Fyrtårnsprojektet er der sket en gradvis forøgelse af størrelsen af den producerede mængde polymer ved hver batch. Opgaven har ikke været trivial, idet der har skullet tages hensyn til proceshydrauliske forhold knyttet til såvel homogenisering af syntesevæsken (for at danne emulsionen) som kontrolleret varmeudvikling under procesforløbet og simpel transport og opsamling af den producerede råpolymer. Batchstørrelsen er gennem projektet øget med en faktor 6 fra 60 g råpolymer til 360 g råpolymer. En batchstørrelse på 360 g polymer er vurderet som værende passende til den ønskede pilotproduktion af MIP til klinisk afprøvning.

3.2 Metoder til genvinding af synteseolie

For at kunne genvinde den anvendte synteseolie skal den separeres fra råpolymeren og de øvrige komponenter i den reagerede syntesevæske. De overordnede principper, der kan anvendes ved separation af olien, er henholdsvis sedimentering/dekantering, centrifugering og filtrering, og der er arbejdet med forskellige variationer heraf som beskrevet i det følgende.

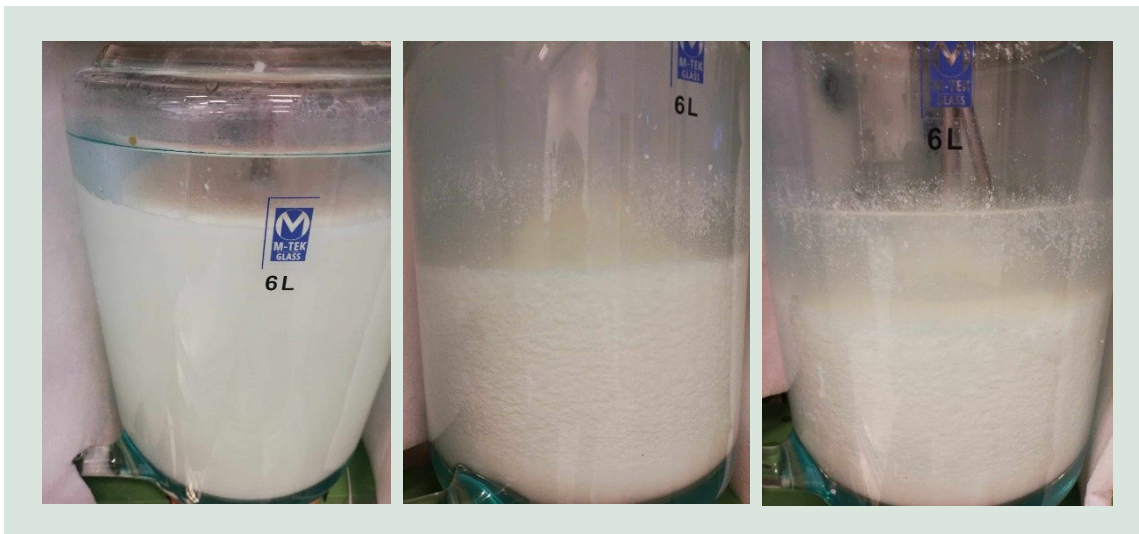
3.2.1 Forsøg med tilsætning af EtOH og sedimentation/dekantering

Der er i projektet udviklet og benyttet en løbende optimeret procedure til separation af den producerede råpolymer fra oliefasen under anvendelse af ethanoltilsætning.

I den initiale proces blev der tilsat meget store mængder EtOH, hvorved det i laboratorieproduktionen var muligt at sedimentere den producerede råpolymer i en suspension af primært EtOH og fradekantere synteseolie/EtOH blanding. I det cirkulære perspektiv kom der mere fokus på at fraseparere den rene fraktion af synteseolie med henblik på genanvendelse og minimere anvendelsen af EtOH samt forbedre mulighederne for regenerering af den anvendte EtOH.

Der blev derfor gennem projektet foretaget observationer af karakteren af råpolymeropslemningen ved gradvist tiltagende dosering af ethanol. Før tilsætning af ethanol kan der typisk fradekanteres ca. 20% af olien efter henstand med sedimentation af syntesevæsken. Ved efterfølgende gradvis tilsætning af ethanol til syntesevæsken ændrede råpolymeropslemningen karakter, hvor råpolymerpartiklerne koagulerede og samlede sig i store agglomerater med gode egenskaber for sedimentation og kompaktering. Dette muliggjorde, at en større del af olien kunne separeres fra råpolymeren ved dekantering, hvilket giver potentiale for genvinding og muliggør en besparelse i anvendelsen af ethanol og Purified Water ved den efterfølgende vask.

FIGUR 3-3 illustrerer processen med ændringen i råpolymeropslemningen gennem den gradvise dosering af ethanol.

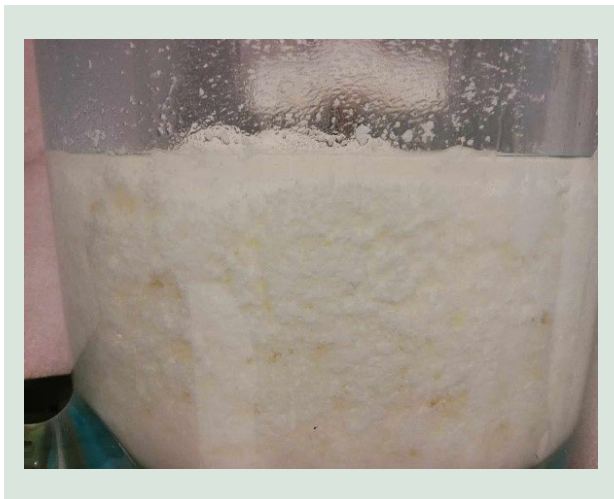


FIGUR 3-3. Ændring i karakteristika af råpolymer i syntese suspension ved stigende ethanol tilsætning.

Med den optimerede proces er det muligt at foretage fradekantering af ca 20% af olien inden tilsætning af ethanol, FIGUR 3-3 til venstre. Efter tilsætning af en lille mængde ethanol indtræder flokkuleringen, hvorefter råpolymer bundfældes, og den ovenstående olie fase klares, se de to fotos hhv. i midten og til højre i FIGUR 3-3.

Efter kompaktering, FIGUR 3-4, kan yderligere 60% af olien dekanteres fra. Denne fase indeholder en lille fraktion af ethanol, som skal destilleres fra, før olien kan genanvendes til nye synteser. Den resterende mængde olie i den bundfældede råpolymer vaskes efterfølgende ud med ethanol afsluttet med bufferskifte til Purified Water for at klargøre råpolymerpartiklerne til neddeling i kuglemølle.

Ved en batchstørrelse på 360 g råpolymer opnås ved processen et tørstofindhold på ca 30% råpolymer w/v i den kompakterede fase inden vask.



FIGUR 3-4. Kompakteret fase af råpolymer efter sedimentation og fradekantering af ca 80% synteseolie for genvinding.

3.2.2 Forsøg med centrifugering

Da det ikke umiddelbart synes som den mest oplagte mulighed i en større opskalering af produktionen at implementere separation af olie, ethanol og råpolymerpartikler ved sedimentation i et normalt gravitationsfelt, er der med baggrund i erfaringerne fra det tidligere MUDP projekt (Udvikling af: Koncept for optimeret ressourcegenvinding ved ny dansk lægemiddelproduktion Circular by design, Miljøstyrelsen August 2021, ISBN: 978-87-7038-335-6) arbejdet lidt videre med mulighederne for separation af olie og primærpartikler ved sedimentering i et øget gravitationsfelt ved centrifugering.

En mulig praktisk implementering af centrifugeteknologi vil være anvendelse af en såkaldt 3-fase centrifuge, da denne centrifugeringsteknologi er designet til at adskille to flydende faser samt en faststoffase som i dette tilfælde, hvor såvel primærpartikler (råpolymer), olie og ethanol/vand skal adskilles. Det var dog vanskeligt i den aktuelle skala at opnå konsistente resultater. Dette i kombination med, at der blev opnået gode resultater med andre separationsprincipper, gjorde, at metoden ikke blev efterprøvet yderligere i projektet.

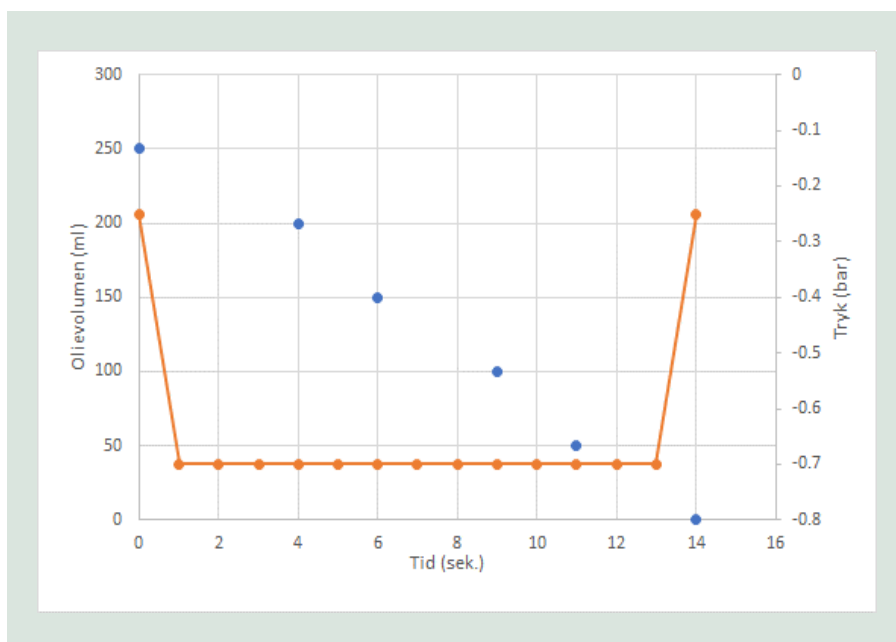
3.2.3 Forsøg med direkte filtreringsteknologi

Parallelt med aktiviteterne omkring emulsionsbrydning og separation af synteseolien ved sedimentation/dekantering blev der også arbejdet med muligheden for genvinding af synteseolien via direkte filtrering af syntesevæsken. Dette vil være et mere simpelt og ressourcebesparende teknologisk alternativ, da anvendelsen af ethanol – og dermed blanding af synteseolie og ethanol - i dette procestrin vil kunne undgås.

Da syntesevæsken grundlæggende kan karakteriseres som en suspension af primærpartikler i synteseolie, med synteseolien som den kontinuerte fase, er det afgørende for filtreringsprocessen, at der identificeres et filtermateriale, der er foreneligt med egenskaberne af synteseoliefasen. Synteseolien Isopar M er et næsten klart, lugtfrit petroleumsdestillat, der hovedsageligt består af kulbrinter med 11-16 kulstofatomer og er dermed særdeles hydrofob. For at kunne etablere en egnet filtreringsproces er det afgørende at anvende et hydrofobt filtermateriale, der tillader olien at passere, men samtidig har en porestørrelsesfordeling, der tillader tilbageholdelse af de gennemsnitligt 2 μ m store primærpartikler og dannelse af en tæt filterkage.

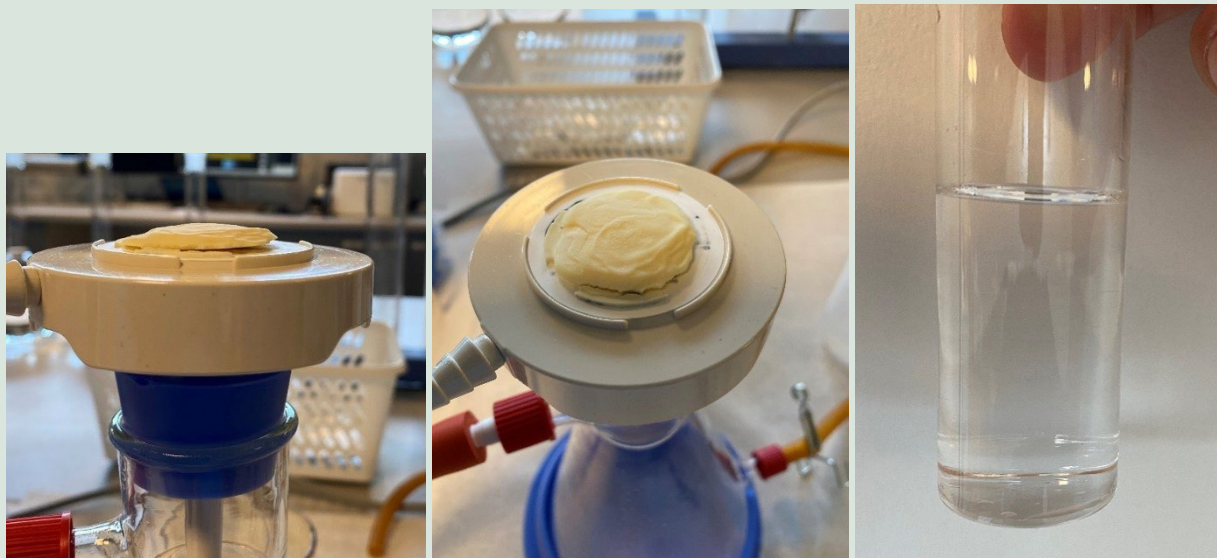
Indledningsvist blev der identificeret og indkøbt hydrofobe PVDF-membraner med cut-off på 1,2 μ m, som blev brugt til at lave nogle indledende dead-end filtreringer af synteseolien og syntesevæsken – se FIGUR 3-5 og FIGUR 3-6. De indledende forsøg viste, at synteseolien løb

uhindret igennem membranen, mens vand ikke kunne suges igennem, hvilket viste at membranen er særdeles hydrofob og umiddelbart anvendelig til formålet.



FIGUR 3-5. Volumen og tryk data opsamlet under filtrering af isopar-M synteseolie igennem 1,2 μ m PVDF membran.

Efterfølgende blev der gennemført forsøg med direkte filtrering af syntesevæsken. Resultaterne heraf viste, at syntesevæsken problemfrit kan filtreres direkte, om end det kva den dannede filterkage går langsommere end med den rene olie. De indledende forsøg viste også, at kagen kunne suges helt tør og var sammenhængende, hvorfor den bør være let at overføre til det efterfølgende vasketrin. Olien blev helt klar og syntes visuelt anvendelig til direkte genbrug. Det visuelle indtryk af såvel filterkage af primærpartikler som den opsamlede synteseolie fremgår af FIGUR 3-6.

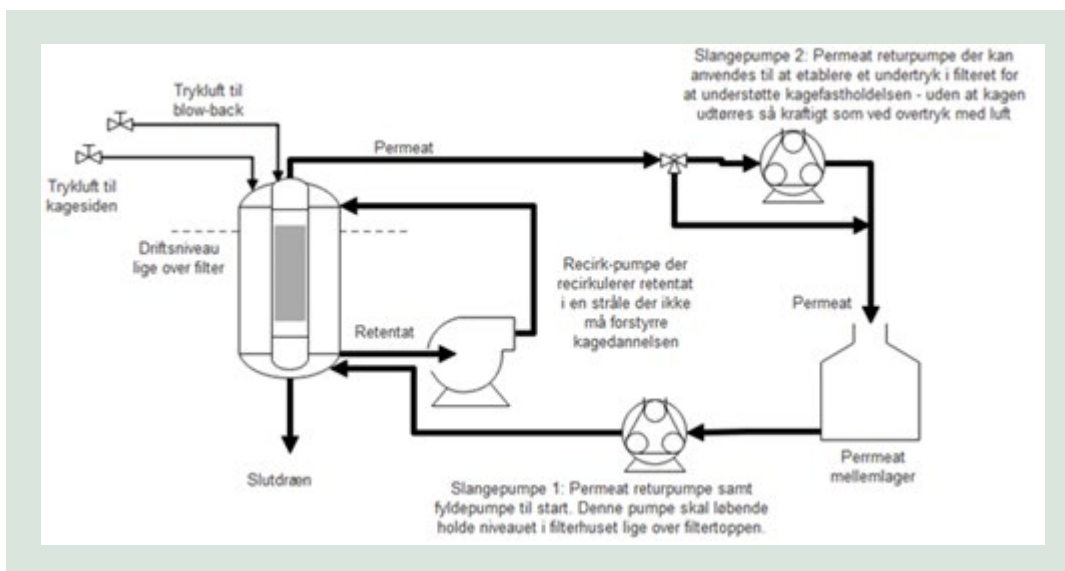


FIGUR 3-6. Gennemførelse af indledende forsøg med direkte filtrering for separation af råpolymer og synteseolie på en hydrofob 1,2µm membran.

3.2.4 Forsøg med filtrering i DrM candle filter

I forlængelse af de indledende dead-end filtreringsforsøg, med hydrofobe PVDF-membraner til separation af råpolymerpartiklerne fra synteseolien blev der lavet forsøg i en candle filter enhed fra Dr. Müller. Nedenstående FIGUR 3-7 viser en skitse af flowdiagram for Dr. Müller setuppet. Foto af forsøgsopstillingen er vist i FIGUR 3-8.

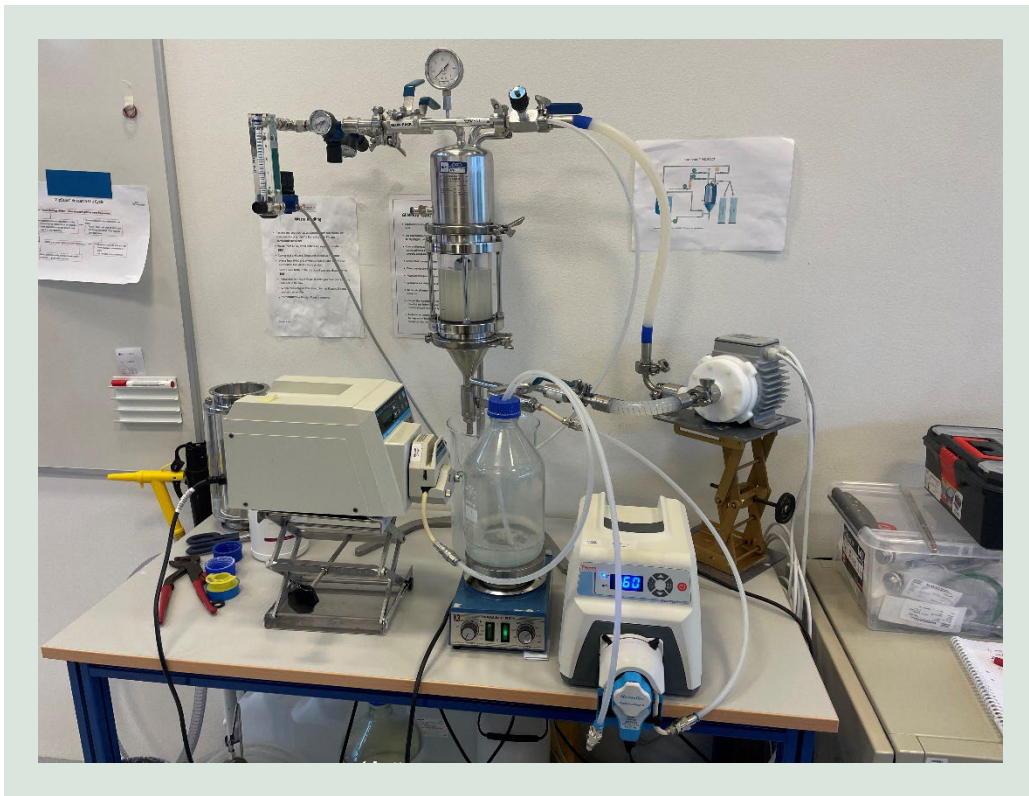
Ved opstart af forsøgene tilføres filterhuset med candle filteret den aktuelle polymerbatch – synteseolie med råpolymerpartikler – fra batchbeholderen med slangepumpe 1 via bunden, se FIGUR 3-7. Fra bunden af filterhuset recirkulerer en centrifugalpumpe efterfølgende bulkvæsken i filterhuset, som ledes tilbage via toppen af filterhuset. Permeatet, filtreret synteseolie, ledes tilbage til batchbeholderen – enten ved egen drift pga overtryk på filterkagen eller gennem slangepumpe 2, hvis det ønskes at benytte denne til at etablere et supplerende undertryk på bagsiden af membranen. Fra batchbeholderen returneres oliepermeatet til filterhuset for at holde et konstant niveau i filterhuset lige over filterstavens top. Trykluft kan benyttes til at etablere øget TMP eller til at skyde kagen af. Når al råpolymer er afsat i kagen, og oliepermeatet er klart, nedjusteres kapaciteten på recirkuleringspumpe og permeat-returpumpen, og der afsluttes med en "tørret" filterkage, der holdes under tryk, mens restolie filtreres gennem kagen, til det nederste af filterkagen ikke længere er dækket. Efterfølgende drænes restolie forsigtigt fra filterhusets bundventil, mens der holdes et lille/moderat overtryk i filterhuset og åben permeatventil.



FIGUR 3-7. Forsøgsopstilling til forsøg med oliegevinding og efterfølgende vask af polymer i DrM candlefilter.

Med Dr. Müller enheden sigtes der således mod at afsætte en kage af råpolymeren ved direkte filtrering af syntesevæsken. Den tætte PVDF membran, der blev anvendt til de indledende forsøg, kunne imidlertid ikke fås i en udgave, der var egnet til montering på filterstavene i Dr. Müller enheden, og indledende forsøg blev derfor gennemført med filtrering gennem en alternativ 1,2µm membran med lavere hydrofobicitet. Forsøgene viste, at det var muligt at filtrere olien gennem filteret, men at der var meget lav flux, samt at det ikke var muligt, at fastholde kagen på membranoverfladen, når der blev drænet fra membranhuset efter afsætning af polymerkage på trods af opretholdelsen af et aktivt tryk ved hjælp af overtryk med trykluft på membranens overflade. Den under filtreringen afsatte kage gled af membranen og resuspenderede i synteseolien, FIGUR 3-9 til venstre.

I stedet blev der identificeret en PVDF membran med en nominal porestørrelse på 5.5µm og med 50% af porerne med en størrelse mindre end 5.5µm, der var egnet til Dr. Müller. Den store andel af porer mindre end 5.5 µm gav forhåbninger om etablering af en tættere kage, der løbende kunne sikre aflejring af hele råpolymermassen med en tæt filtrering af olien til følge. Denne membran blev valgt til en serie målrettede forsøg. Forsøgene viste, at det er muligt at styre filtreringsprocessen på en sådan måde, at der inden for en tilfredsstillende procestid kan skabes en separering af al råpolymer i en intakt kage på filteret – se FIGUR 3-9 til højre - og et klart oliepermeat bestående af synteseolie – se FIGUR 3-8, der dels viser syntesesuspensionen i filterhuset, og dels viser det opsamlede og recirkulerede klare oliepermeat i blue cap flasken.



FIGUR 3-8. Foto af forsøgsopstilling til test af filtrering af synteseolie med Dr. Müller candle filter teknologien.

Resultaterne af forsøgene var meget lovende med mulighed for genvinding af mindst 80% af synteseolien. Resultaterne af drift af Dr. Müller enheden med to forskellige estimerede kagetykkelser af råpolymer er sammenfattet i nedenstående TABEL 3-1. Den genvundne oliemængde ligger således betydeligt over den før projektstart forventede genvindingsandel på ca. 50%. Med den opnåede procestid og kapacitet til fastholdelse af råpolymer på filteret, er det realistisk at gennemføre den planlagte produktionskapacitet på det opskalerede udstyr.

TABEL 3-1. Genvinding af synteseolie baseret på forsøgsdata og estimeret kagetykkelse.

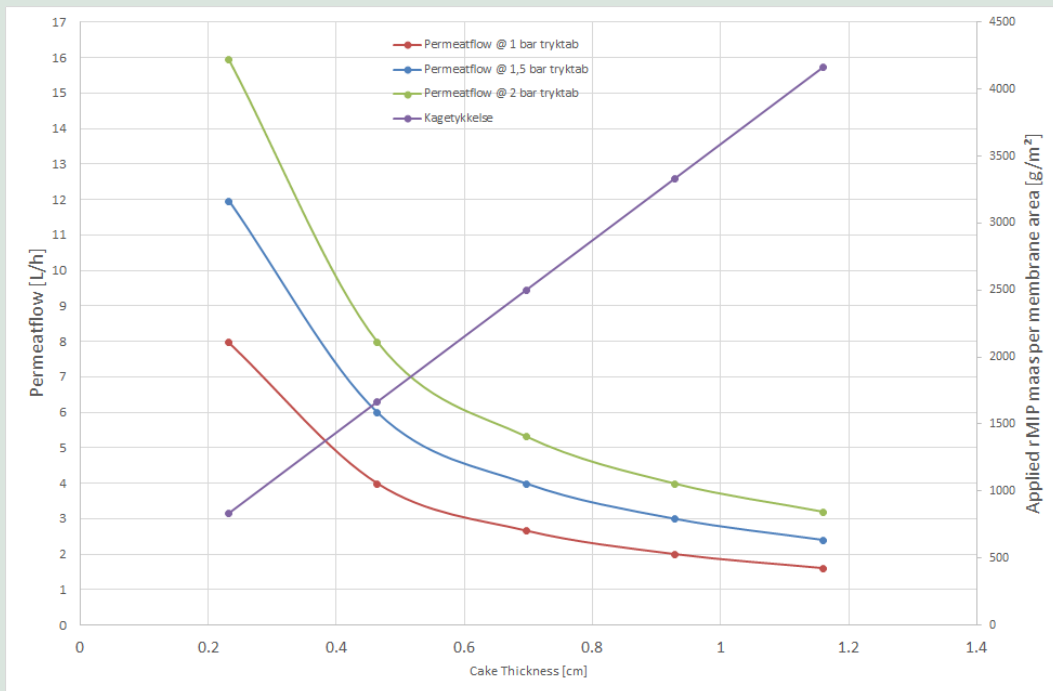
Startvolumen	1000 mL			
Areal	120 cm²			
Råpolymer	50 g polymer			
		Polymerkonc.	Kagevolumen	Oliegenvinding
Kagetykkelse	1,0 cm	42 %	120 mL	88 %
Kagetykkelse	1,5 cm	28 %	180 mL	82 %



FIGUR 3-9. Til venstre foto fra indledende forsøg med tæt membran, hvor filterkagen ikke kunne fastholdes under afdræning. Til højre filterkagen på 5,5µm hydrofob membran efter frafiltrering af synteseolie med henblik på genbrug.

For at understøtte forsøgene med den opskalerede filtreringsproces på Dr. Müller filtreringsenheden er der etableret en matematisk model for filtreringsprocessen, der er blevet brugt til at modellere de forventede filtreringsflow for forskellige påførte tryk under kageopbygningen. Dr. Müller filtreringsenheden har et fast membranareal på 0,012 m² og et volumen på én liter svarende til ca. 50 g råpolymer-partikler. For at modellere variationerne i flow under kageopbygning ved konstant tryk er massen af råpolymer-partikler blevet justeret svarende til forskellige kagetykkelser, og efterfølgende er fluxen blevet justeret til det valgte differenstryk. Det faktiske flow er efterfølgende blevet beregnet som produktet af flux og membranareal. Resultaterne for tre forskellige differenstryk er vist i FIGUR 3-10.

Ud fra de modellerede data vil man inden for de valgte driftstryk kunne processere 1 liter syntesevæske på mellem 20-40 minutter, hvilket er fornuftigt i forhold til den planlagte produktionskapacitet.



FIGUR 3-10. Modellering af driftsparametre for separering af olie fra råpolymer i Dr. Müller candle filterenhed – 0,012 m², 1000 ml væske og 1,2 cm kagetykkelse.

3.3 Kvalitetskrav til og erfaringer med genbrug af synteseolien

Der er undervejs i arbejdet med udvikling og optimering af filtreringsprocessen gennemført syntese med anvendelse af genbrugsolie opsamlet ved dekantering fra råpolymeren. Den producerede råpolymer fra disse synteser blev karakteriseret i forhold til partikelstørrelsesfordeling og udbytte og det kunne konstateres at disse karakteristika var i overensstemmelse med karakteristika målt på råpolymer produceret ud fra ny synteseolie, hvilket giver positive indikationer relateret til implementering af synteseoliegenbrug i en valideret, opskaleret proces med en besparelse på op til 80% i synteseolieforbruget i forhold til en proces uden genbrug.

4. Ressourceeffektiv vask af råpolymer

Inden den syntetiserede råpolymer kan videre forarbejdes skal den vaskes ren for synteseolie og overskydende indholdsstoffer. Der vaskes med ethanol og efterfølgende med Purified Water. Der er afprøvet to teknologier – dels Dr.M Candle filter baseret på kagefiltrering og dels diafiltrering med Sani Membranes Vibro system baseret på cross-flow filtrering. Begge systemer vil kunne anvendes, men i det aktuelle projekt er det valgt at arbejde videre med diafiltrering koblet med cross-flow filtrering i Vibro systemet, hvor opskaleringen er simplere at gennemføre. Ved begge systemer er det muligt at ressourceoptimere. Såvel for EtOH som for Purified Water opsamles og genanvendes de sidste 50% af det producerede permeat fra foregående batch til den indledende diafiltrering ved vask af den efterfølgende batch.

4.1 Formål og problematik

Forud for igangsætning af den efterfølgende proces med neddeling af råpolymerpartiklerne fra en størrelse i området omkring 2µm til nanopartikler omkring 200nm er det nødvendigt at vaskes partiklerne grundigt og fjerne olie og overskydende hjælpestoffer. For at fjerne olien vaskes i EtOH, og efterfølgende vaskes i Purified Water – RO vand med polering vha. vacuum UV og ionbytterkolonne. Vaskeprocesserne er begge afprøvet dels med anvendelse af Dr.M candle filter, som også er anvendt til fraseparering af olie, og dels ved anvendelse af diafiltrering vha Sani Membranes Vibro filter.

4.2 Kagevask med ethanol i Dr. Müller candle filter

Den olieseparerede råpolymer skal vaskes inden den videre processering i kuglemøllen. Der er i projektet arbejdet ud fra et koncept, der sigter mod at udvikle procedurer i Candlefilteret til ressourceeffektiv ethanolvask, og efterfølgende - i samme udstyr - at kunne skifte til vask i Purified Water og gennemføre et antal vaske i Purified Water til råpolymer partiklerne er tilstrækkeligt rene til afsluttende overpumpning til næste procestrin – neddelingen i kuglemølle.

Udover forsøg med genvindingen af olie er der derfor afviklet forsøgsarbejde, hvor der i Dr. Müller enheden efter frafiltrering af olie er gennemført overgang til vask af den afsatte råpolymer i ethanol.

4.2.1 Forsøg med åben, hydrofob membran

Ved forsøgets start blev der tilført ca. en liter EtOH til et niveau lige over filteret med den afsatte filterkage efter olieseparation. Den afsatte filterkage fra olieseparationen forblev intakt på filterstaven. Den første liter EtOH blev recirkuleret hen over den afsatte kage for at fjerne så meget olie som muligt, mens kagen sidder på. Det blev konstateret, at EtOH-vasken kompakterede kagen, og at processen kan accelereres vha. øget tryk. Ved forsøget blev testet op til 2 bar.

Herefter blev systemet drænet for EtOH/olie blandingen, mens kagen blev fastholdt på filterstaven. Efterfølgende blev der tilsat en ny liter EtOH, hvori filterkagen blev suspenderet ved at skyde den af filterstaven og recirkulere suspensionen med recirkuleringspumpen. Recirkuleringen kørte nogle minutter uden kageafsætning for at styrke resuspendering. Kage i EtOH er vist i nedenstående FIGUR 4-1, øverst til venstre. Efterfølgende blev der afsat en ny kage under recirkulering af suspension i EtOH og tilbageførsel af permeat for at fastholde væskeni-veau lige over filterhøjden. Der blev testet ved hhv. 1 og 2 bar under samtidig måling af permeatflow ved afslutning af kageafsætningen. Permeatflowet ved de to tryk var hhv. 50 ml/min og 88 ml/min svarende til flux på hhv. 250 og 440 L/m² pr time. Afslutningsvist blev kagen skudt af i et bægerglas, og det forløb problemfrit at adskille lab-reaktoren før kageafskydning, se FIGUR 4-1, de to fotos til højre.

Den ethanol vaskede polymer kan således efterfølgende resuspenderes i Purified Water for at klargøre den til næste vaskefase i Purified Water. Som det ses af FIGUR 4-1 nederst til venstre er permeatet helt klart, hvilket understreger, at kagen afsat i EtOH er intakt.



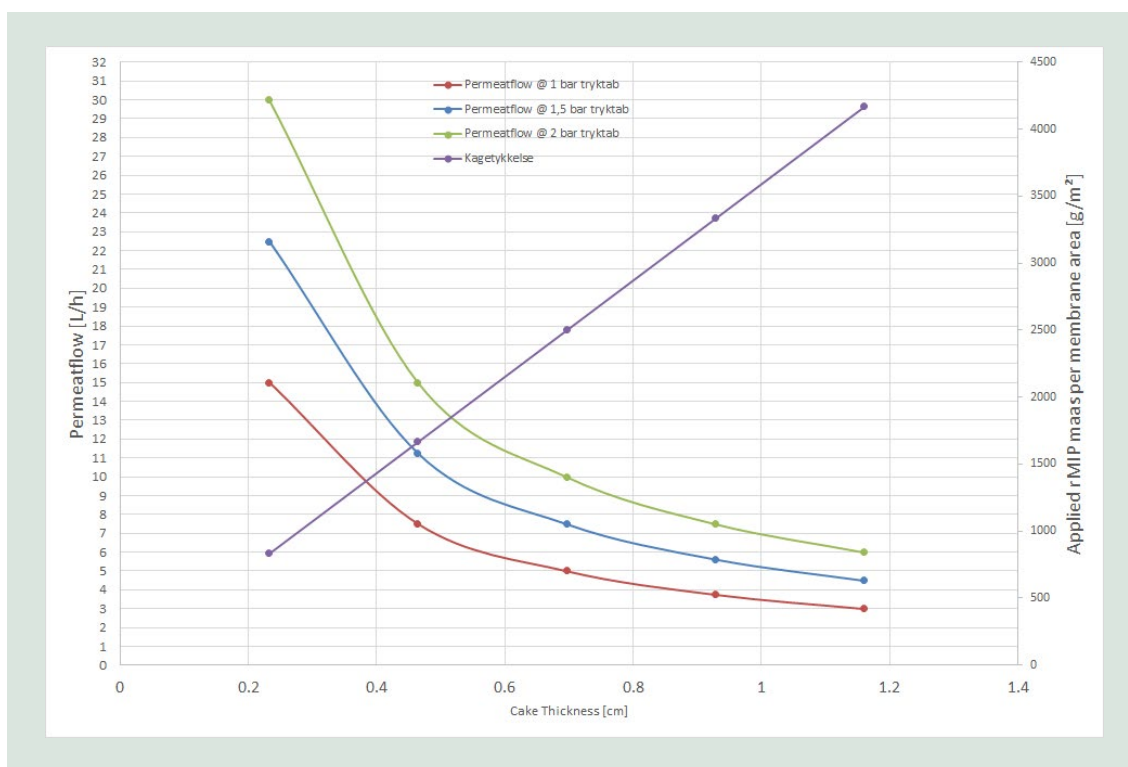
FIGUR 4-1. Fotos af forskellige faser af råpolymer filterkagen under/efter vask med EtOH.

Data for filtreringsforsøgene med EtOH er sammenfattet i nedenstående TABEL 4-1.

TABEL 4-1. Driftsdata for vask af råpolymer med EtOH vha Dr.M candle filter.

Filterareal	120	cm ²
Filterareal	0,012	m ²
Permeat 1 bar	50	mL/min
Permeat 1 bar	3	L/h
Permeat 2 bar	88	mL/min
Permeat 2 bar	5,2	L/h
Flux 1 bar	250	L/m ² pr time
Flux 2 bar	440	L/m ² pr time

Ligesom ved forsøgene med oliefiltreringen blev den etablerede matematiske model for filtreringsprocessen anvendt til at understøtte forståelsen af de opnåede data af vask med EtOH. Som for olien blev variationerne i flow under kageopbygning modelleret ved konstante tryk, mens massen af råpolymerpartikler blev justeret svarende til forskellige kagetykkelser, og efterfølgende blev fluxen justeret til det valgte differenstryk. Det faktiske flow er efterfølgende blevet beregnet som produktet af flux og membranareal. Resultaterne for tre forskellige differenstryk med ethanol som væske er vist i FIGUR 4-2.



FIGUR 4-2. Modellering af driftsparametre for EtOH vask af råpolymer i Dr. Müller Candle filter – 0,012 m², 1000 ml væske og 1,2 cm kagetykkelse.

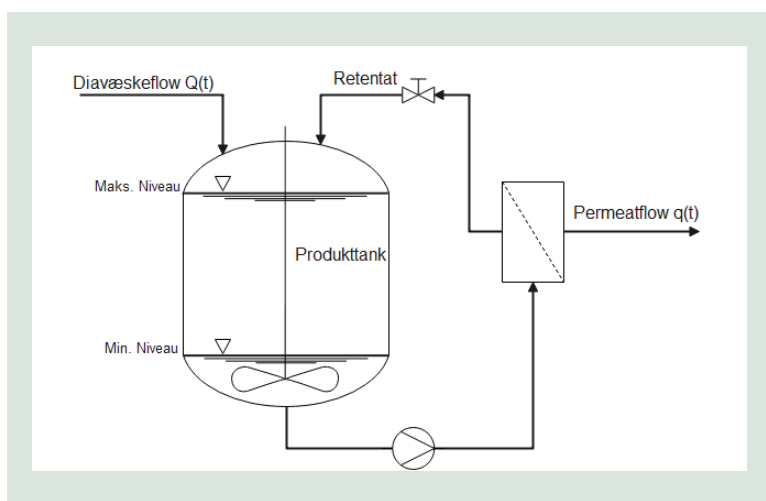
Af modeldataene fremgår det, at det er muligt at vaske filterkagen af råpolymer med en liter ethanol på mellem 10-20 minutter, hvilket er dobbelt så hurtigt som for oliefiltreringen. Dette skyldes, at viskositeten af ethanol er ca. det halve af synteseolien. Den opnåede flux ved hhv. 1 og 2 bar i modellen er desuden sammenlignelige med den flux, der blev opnået ved de tilsvarende tryk i forsøgene. Ved 1 bar blev der i forsøget opnået en flux på 250 L/m²/h mens

modellen forudsiger en flux på 249 L/m²/h. Ved 2 bar blev den målte og modellerede flux estimeret til hhv. 440 og 499 L/m²/h.

4.3 Dia-vask med Sani Membranes Vibro® membranfiltreringsteknologi

4.3.1 Diafiltreringsprincipper og ressourceforbrug

Diafiltrering er en membranbaseret batch separationsproces til fjernelse/reduktion af små forureningskomponenter fra et produceret produkt samtidig med at produktet opkoncentreres. Diafiltrering kan drives med forskellige principper med varierende forbrug af diavæske for at opnå en given reduktion af forureningskomponenten. De forskellige principper vil overordnet blive beskrevet i det følgende med udgangspunkt i FIGUR 4-3, der illustrerer et generelt diafiltreringssetup.

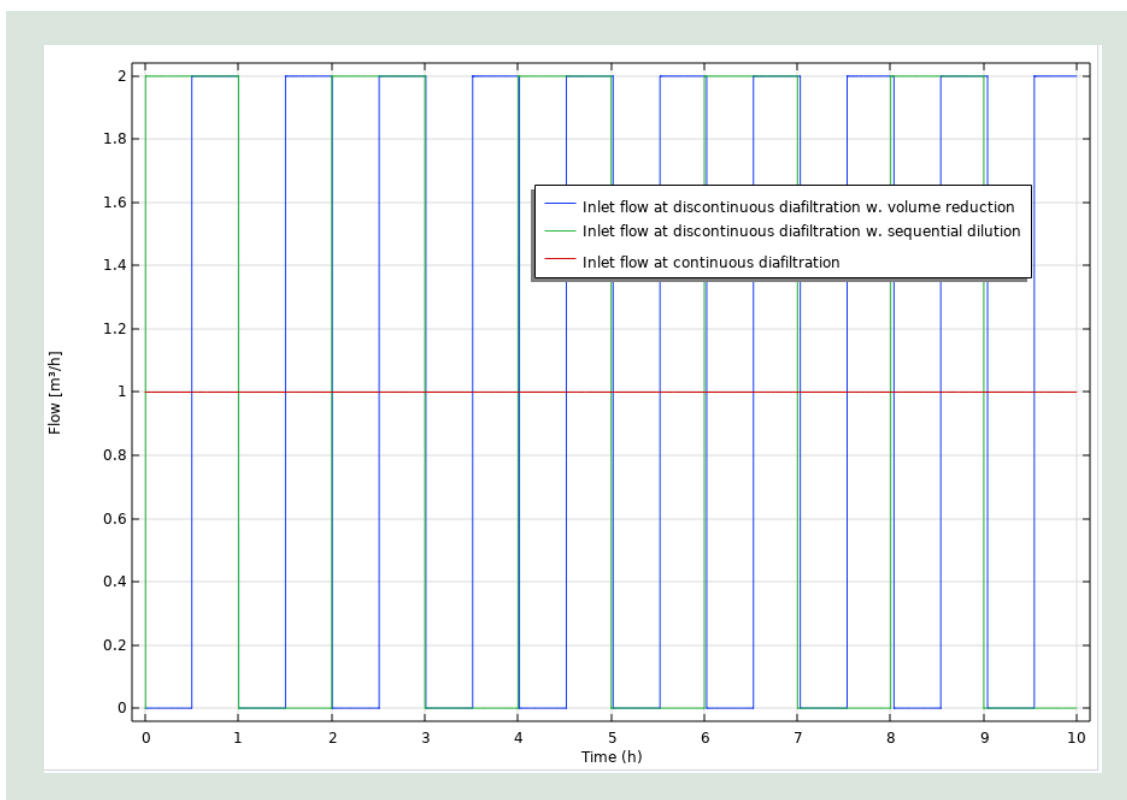


FIGUR 4-3. Generelt diafiltreringssetup med feedtank, membranfiltreringsunit, tilførsel af diavæske og recirkulering af produktretentat.

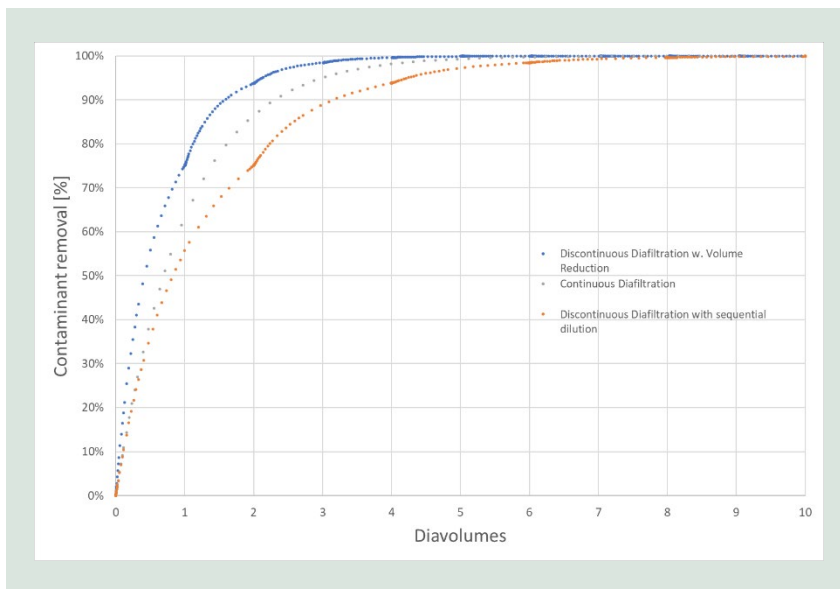
1. Det mest kendte diafiltreringsprincip kaldes kontinuert diafiltrering eller konstant volumen filtrering. Her udvaskes forureningskomponenterne fra produktet ved at tilføre diavæske med en flowrate svarende til permeat flowraten således, at voluminet i produkttanken er konstant. Mængden af udvasket forurening bliver herved en funktion af det tilsatte diavæskevolumen relativt til det oprindelige produkt (retentat) volumen også kaldet diavolumen. Under antagelse af at forureningskomponenten har fuld permeabilitet igennem membranen vil 99,9% af forureningskomponenten vaskes ud med 7 diavoluminer.
2. Et andet diafiltreringsprincip kaldes diskontinuert diafiltrering med sekventiel fortynding. Ved dette princip fortyndes produktvoluminet med et tilsvarende volumen diavæske, hvorefter suspensionen/opløsningen filtreres ned til det oprindelige produktvolumen, og denne sekvens gentages, indtil en tilfredsstillende mængde forureningskomponent er vasket ud af produktet. Ved dette princip vil det kræve 10 diavoluminer diavæske at udvaske 99,9% af forureningskomponenten, og metoden er således et mere ressourcekrævende princip. Dette princip anvendes typisk for at reducere viskositeten af produktet, og derigennem øge filtreringshastigheden og minimere procestiden for produktvasken.
3. Et tredje diafiltreringsprincip kaldes diskontinuert diafiltrering med volumenreduktion. Ved dette princip indledes vasken med at opkoncentrere produktet til f.eks. det halve volumen ved at filtrere væske fra, der indeholder forureningskomponenten, hvorefter der tilsættes

diavæske op til det oprindelige produktvolumen, og denne sekvens gentages, indtil en tilfredsstillende mængde forureningskomponent er vasket ud af produktet. Ved dette princip vil det kræve 5 diavoluminer diavæske at udvaske 99,9% af forureningskomponenten, og er således det mest ressourcebesparende princip af de tre. Dette princip anvendes typisk, hvis der er tale om et produkt, der er let at filtrere, hvorved filtreringsprocessen kan drives ved en højere koncentration.

For at få en kvantitativ beskrivelse af fjernelsen af forureningskomponent ved de tre diafiltreringsprincipper er der opsat en model af processen i COMSOL Multiphysics baseret på FIGUR 4-3, hvor udvaskningen af en fiktiv forureningskomponent med en start koncentration på 100 mg/L i en 1 kubikmeter omrørt reaktor. Der er simuleret med tre forskellige indløbsbetingelser for diavæsketilsætning svarende til de tre beskrevne diafiltreringsprincipper, hvor udløbsbetingelsen for filtrat flowet er holdt konstant på 1 m³/h. De tre indløbsbetingelser fremgår af FIGUR 4-4, mens forureningsudvaskningen som funktion af det tilsatte diavolumen fremgår af FIGUR 4-5.



FIGUR 4-4. Indløbsbetingelser for de forskellige diafiltreringsprincipper.



FIGUR 4-5. Figur med modellering af effektivitet af forskellige diafiltreringsprincipper.

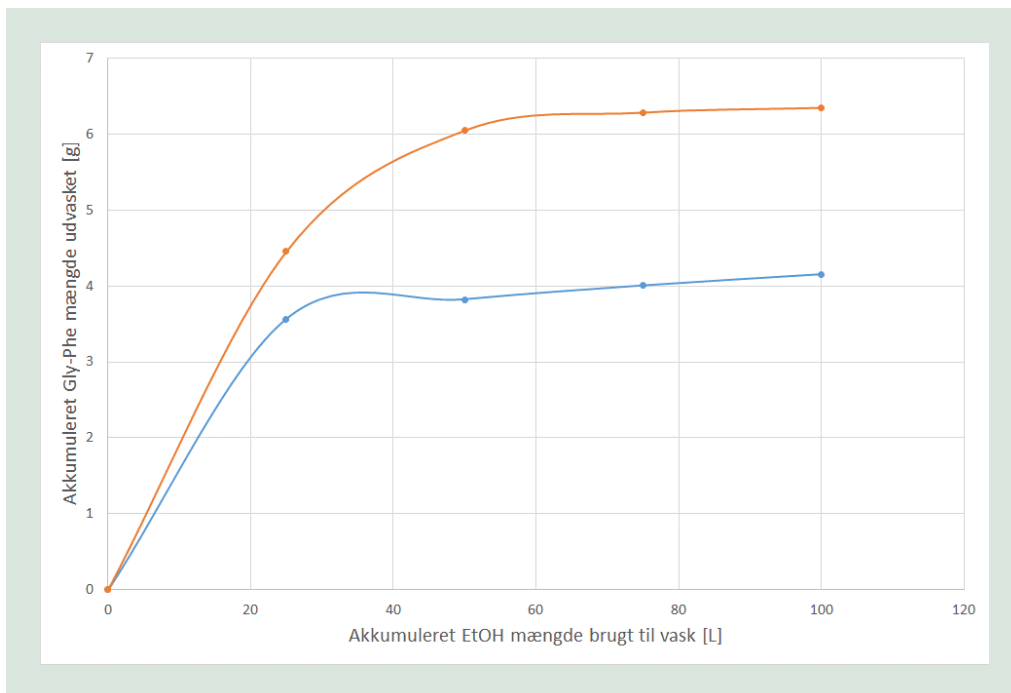
4.3.2 Resultater af Dia-vask med EtOH og Purified Water i Sani Membranes Vibro® membranfiltreringsteknologi

Polymervasken er procestrinnet efter polymersyntesen. Formålet er at skifte solvent fra Isopar M (synteseolien) til Ethanol og videre til Purified Water. Fire syntese batches, der forinden er frasepareret 80% af synteseolien, sammenstykkes til én batch, hvortil der tilsættes et overskud af EtOH. Suspensionen koncentrerer efterfølgende til ~10L og dia-filtreres derefter med 100L EtOH, hvoraf de 50 liter er EtOH permeat opsamlet og genanvendt fra vasken af den forudgående batch. Efter ethanolvasken tages suspensionen ud af systemet, og der tilsættes 8L vand for at skylle systemet og derved miste så lidt råpolymer som muligt. Herefter fortsættes med dia-vask med Purified Water efter tilsvarende procedure som for EtOH.

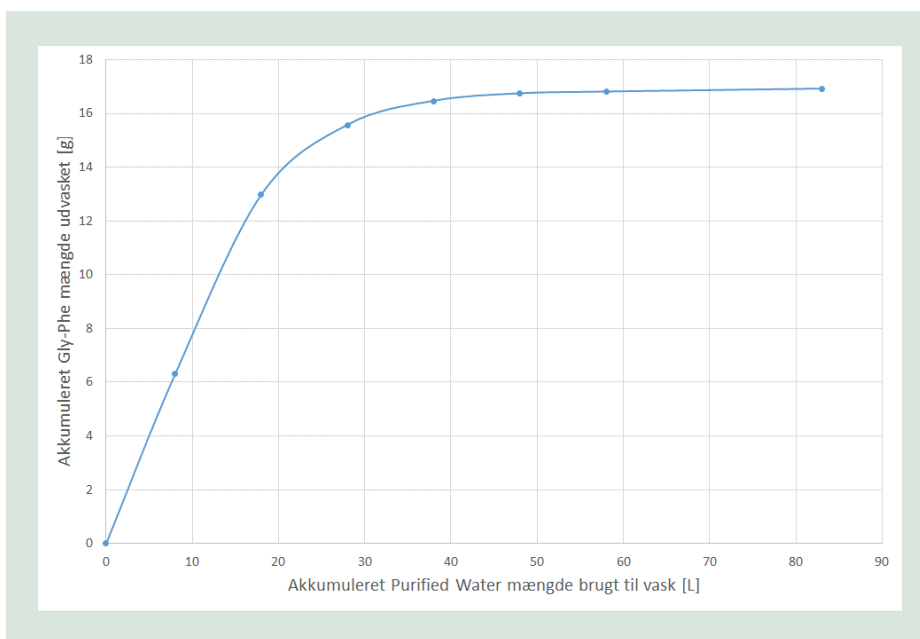


FIGUR 4-6. Vask ved diafiltrering i Vibro-filtreringsanlæg 0,35 m² i laboratoriet øverst til venstre og den opskalede filtreringsopstilling 7,5 m² nederst og til højre.

Effektiviteten af vaskeprocesserne dokumenteres ved udtagning af prøver af permeat af EtOH og Purified Water med efterfølgende måling af Gly-Phe og Total-N. Resultaterne heraf fremgår af nedenstående FIGUR 4-7 og FIGUR 4-8, hvor den akkumulerede udvaskede Gly-Phe mængde er plottet som funktion af den akkumulerede mængde EtOH henholdsvis Purified Water anvendt under vasken.



FIGUR 4-7. Udvasket Gly-Phe mængde ved ethanolvask af råpolymer.



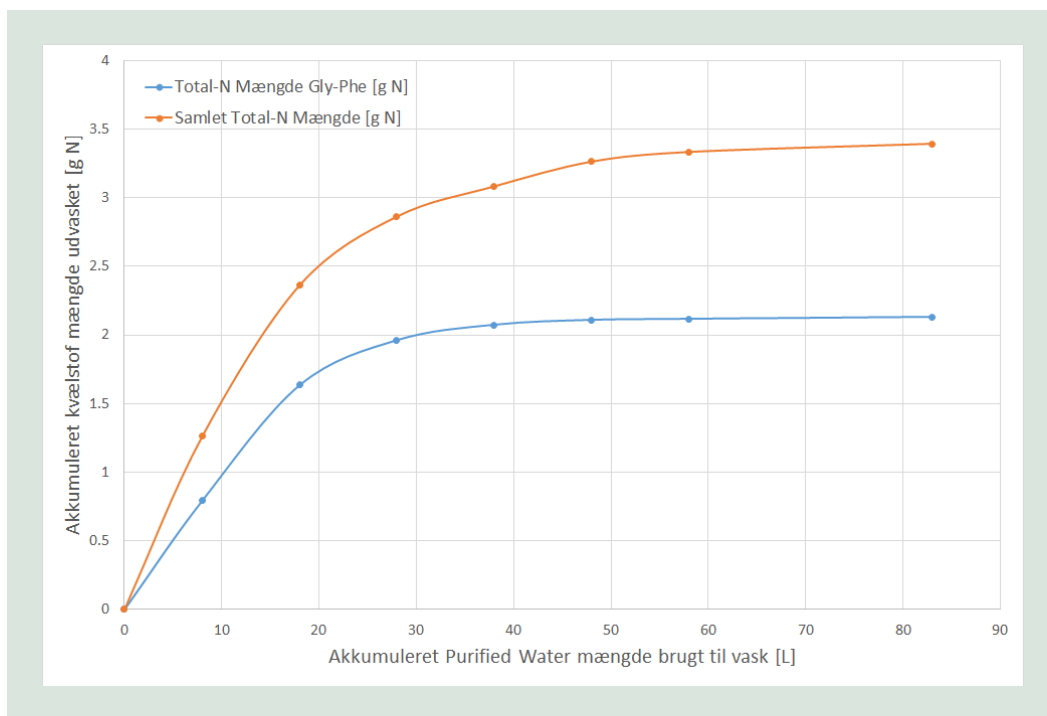
FIGUR 4-8. Udvasket Gly-Phe mængde ved Purified Water vask af råpolymer.

For EtOH vaskene, FIGUR 4-7, ses en forskel i de to vaskeforløb, der kan skyldes variationer i såvel synteseprocessen som i oliegevindingstrinnet. Overordnet ses dog for begge vaskeforløb en stigende udvasket Gly-Phe mængde med øget tilsætning af EtOH. Den største mængde Gly-Phe udvaskes med de første 20 liter EtOH, og efter en EtOH tilsætning på 40-50 liter sker der stort set ikke yderligere udvaskning. Det er således muligt at reducere EtOH behovet ved vasken af råpolymeren med omkring 50%.

Tilsvarende ses det for vasken med Purified Water, FIGUR 4-8, at langt det meste Gly-Phe udvaskes med de første ca. 30 liter Purified Water, hvorefter yderligere vask med Purified Water kun udvasker en mindre mængde Gly-Phe. Der er således et potentiale for at spare omkring 70% af det anvendte Purified Water i vaskeprocessen for råpolymeren.

Summeres de udvaskede mængder af Gly-Phe fra EtOH og Purified Water vaskene for råpolymeren fås en mængde på mellem 21 og 23 gram. I forhold til den tilsatte mængde Gly-Phe til syntesevæsken svarer dette til mellem 44 og 49%, der genfindes i vaskeprocessen.

For vasken med Purified Water er der i prøverne ligeledes målt Total Nitrogen for at se på den samlede kvælstofudvaskning. Den akkumulerede mængde kvælstof udvasket på baggrund af disse analyser samt for kvælstofindholdet i den udvaskede Gly-Phe er vist i nedenstående FIGUR 4-9.



FIGUR 4-9. Akkumuleret kvælstof – dels N bundet i Gly-Phe og dels totalt N - fundet ved vask af råpolymer med Purified Water.

Som det ses, udgør den udvaskede kvælstofmængde fra Gly-Phe kun omkring 60% af den samlede målte udvaskede kvælstofmængde, hvilket viser, at der under vasken med Purified Water også udvaskes øvrige kvælstofforbindelser, der anvendes under syntesen. Tilsvarende ses det, at langt det meste kvælstof udvaskes med de første ca. 30-40 liter Purified Water, hvorefter yderligere vask med Purified Water kun udvasker en mindre mængde kvælstof. Med baggrund i data for kvælstofudvaskningen er der således et potentiale for at spare omkring 60-70% af det anvendte Purified Water i vaskeprocessen for råpolymeren.

5. Ressourceeffektiv vask af neddelt polymer

Efter vask af råpolymerpartiklerne neddeles disse til en størrelse på ca 200 nm i kuglemølle. Neddelingen sker i en suspension i Purified Water og efter neddelingen gennemføres en yderligere vask i Purified Water med henblik på at udvaske eventuelle urenheder frigivet fra partiklerne under neddelingen. Vasken sker ved diavask i kombination med crossflow filtrering over en 300 kDa PES-membran monteret i Sani Membranes Vibro^(R) teknologi. Vaskoeffektiviteten er kontrolleret ved måling af Gly-Phe i permeatet gennem vaskeprocessen. Genfindingen af Gly-Phe ved vaskeprocessen viste, at der frigives en forsvindende mængde, når der sammenlignes med den udvaskede mængde Gly-Phe ved vask af råpolymer.

5.1 Formål og problematik

Formålet med vasken af den neddelte polymer, er at sikre, at der ikke er urenheder i form af rester af indholdsstoffer fra syntesen, som frigives til vandfasen ved neddelingen af polymerpartiklerne, hvor størrelsen reduceres fra ca. 2µm til ca. 200 nm. De neddelte polymerpartikler vaskes i Purified Water ved diavask i kombination med crossflow filtrering.

5.2 Dia-vask af neddelt polymer på en lille Sani Membranes Vibro® membranfiltreringsteknologi

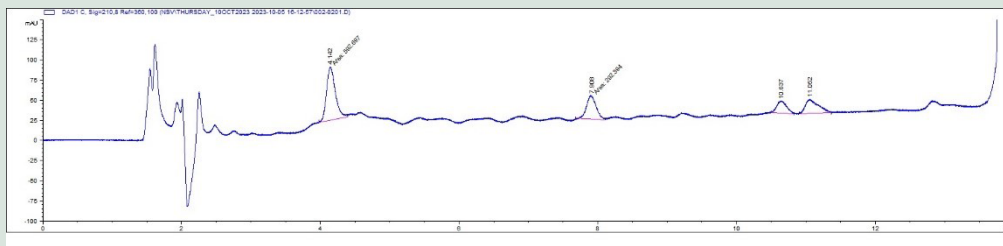
Efter neddeling i kuglemøllen bliver polymersuspensionen diafiltreret i en crossflow-filtreringsproces ved hjælp af en 300 kDa PES-membran installeret i SANI-Membranes Vibro®-Lab3500 enhed – se FIGUR 5-1. Polymer-suspensionen koncentrerer først fra et volumen på 3,4-5 L til et dia-volumen på 1,8-2,3 L med et permeatflow på 40 mL/min. Den koncentrerede suspension diafiltreres derefter med 9 L RO-vand, svarende til 4-5 dia-volumener. Diafiltreringen udføres også med et permeatflow på 40 mL/min.

Effektiviteten af vaskeprocessen af den neddelte råpolymer dokumenteres ved udtagning af prøver af permeat efter opkoncentrering samt af Purified Water efter anvendelse af henholdsvis 4,5 og 9 liter med efterfølgende analyse af Gly-Phe på HPLC. Af FIGUR 5-2 fremgår således kromatogram og resultater af HPLC analyse af permeat fra opkoncentrering fra 3,4 liter til 2,3 liter.

Ved hjælp af standardkurver for Gly-Phe er koncentrationen i permeatet målt til 8,6 mg/L, hvilket svarer til en samlet mængde på 9,46 mg i de 1,1 liter permeat. Hvis det antages at Gly-Phe koncentrationen er den samme i væskefasen i den koncentrerede suspension inden diafiltrering med Purified Water svarer det til at der er omkring 18 mg Gly-Phe tilbage i den koncentrerede suspension, og at der samlet set kan genfindes omkring 28 mg Gly-Phe i den neddelte polymer suspension. Dette er en forsvindende lille mængde sammenlignet med de mængder, der blev fundet ved vask af råpolymeren.



FIGUR 5-1. SANI-Membranes Vibro@-Lab3500 enheder anvendt til dia-vask af neddelt polymer med Purified Water.



#	Time	Area	Height	Width	Area%	Symmetry
1	4.142	592.7	66.5	0.1485	46.567	0.652
2	7.908	292.4	29.6	0.1646	22.973	0.661
3	10.637	153.8	15.4	0.1176	12.081	0.695
4	11.052	233.9	17.6	0.1558	18.378	0.493

FIGUR 5-2. HPLC Kromatogram for permeat udtaget ved 0 liter diavolumen (opkoncentrering fra 3,4L→2,3L).

Den samlede genfindning af Gly-Phe fra såvel vask af den rå og neddelte polymer ligger således omkring 44 og 49%, idet Gly-Phe koncentrationerne i permeatet ved de efterfølgende vasker efter 4,5 og 9 liter Purified Water er målt til under detektionsgrænsen. Gly-Phe er ikke opløselig i synteseolien, og det antages derfor, at den resterende Gly-Phe findes indkapslet i polymer.

6. Ressourceeffektiv oprensning og opkoncentrering af produkt

De neddelte polymerpartikler, MIP, oprenses ved hjælp af affinitetskromatografi i kolonner med resin, der er præpareret til effektivt at kunne fraseparere de ønskede specifikke MIP (Phelimin). For at opnå den ønskede egenskab er resinen koblet med et stort overskud af Gly-Phe, og der er udviklet en metode til at kunne genvinde dette overskud med henblik på genanvendelse. Selve oprensingsprocessen er detaljeret analyseret med henblik på at minimere de anvendte ressourcer – P-buffer, EtOH og Purified Water – under hensyntagen til en fastholdt effektiv separering i en opskaleret produktion. Der er desuden i projektet identificeret og udviklet teknologi til genvinding af hovedparten af den anvendte P-buffer og Purified Water.

6.1 Formål og problematik

De vaskede, neddelte polymerpartikler skal efterfølgende separeres i en andel med høj specificitet til binding af phenylalanin, produktet Phelimin, og en andel med mindre specifikke egenskaber. Dette sker ved affinitetskromatografi i kolonne med resin, der er forbehandlet med Gly-Phe med henblik på effektiv binding af de specifikke MIP. Forbehandlingen af resinen er bekostelig og dermed en tung post ved etablering af opskaleret produktion, hvorfor mulighederne for genvinding af dette Gly-Phe undersøges. Ved affinitetskromatografien anvendes store mængder P-buffer, EtOH og Purified Water til vask og eluering, hvorfor dette processtrin er grundigt undersøgt og analyseret med henblik på at reducere de anvendte mængder af disse ressourcer ved optimering af affinitetscyklus. Ud over minimering gennem optimering af cyklus er det undersøgt, hvorledes der gennem styret opsamling af afløbet fra kolonnen kan etableres genvinding og regenerering af disse med henblik på genanvendelse.

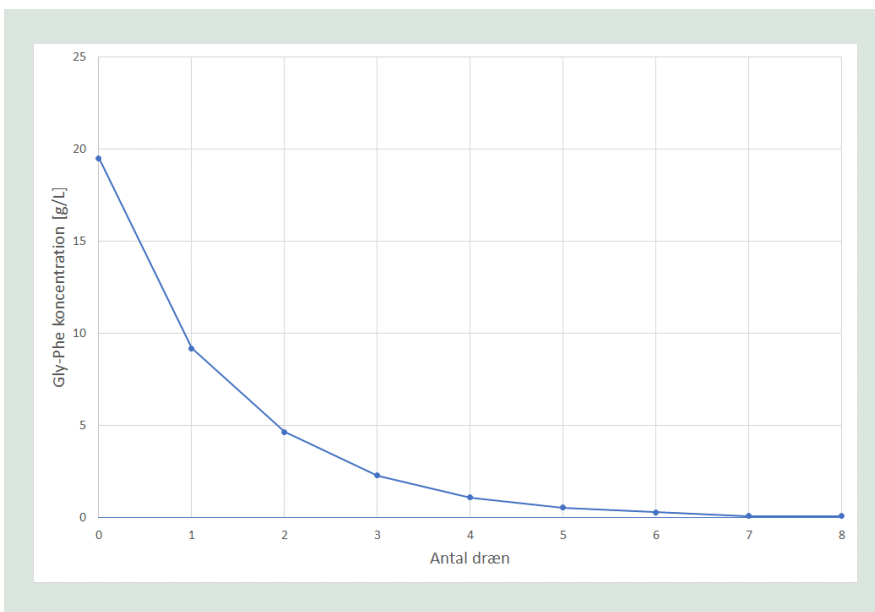
6.2 Ressourceeffektiv kobling af resin

Med henblik på at optimere processen med genvinding af Gly-Phe fra det overskud der skal anvendes for at opnå en effektiv kobling til det rå resin, er der gennemført forsøg med genvinding af det ikke koblede Gly-Phe i Purified Water efter koblingsprocessen. Nedenstående fotos viser opstillingen, der anvendes til vask og genvinding af det overskud af Gly-Phe, der er nødvendigt for at opnå en vellykket kobling. Vasken foregår som fortløbende batchvask under omrøring med efterfølgende sedimentation og dekantering af den ovenstående væske. Forud for vasken sedimenteres resinen i koblingsvæsken, og der dekanteres koblingsvæske. Vasken er illustreret i FIGUR 6-1. Figuren til venstre viser processen med vask af 10 kg batch resin, hvor der ved hvert vasketrin tilsættes og aftappes 15 liter Purified Water. Foto til højre viser sedimenteret resin forud for dekantering efter omrørt vask.



FIGUR 6-1. Udvaskning af overskud af Gly-Phe fra koblet resin med Purified Water med henblik på genanvendelse.

Der er gennemført udvaskningsforsøg, hvor Gly-Phe indholdet i den dekanterede væske er blevet analyseret med henblik på etablering af en Gly-Phe massebalance og vurdering af genfinding. Ved hvert forsøg blev der efter indledende dræning af 10 liter koblingsvæske tilsat 8 gange 15 liter Purified Water. Efter hver tilsætning af Purified Water omrøres der i 15 minutter efterfulgt af 15 minutters bundfældning, inden væsken dekanteres, og prøver udtages til Gly-Phe analyse. Resultaterne af de målte koncentrationer af Gly-Phe i den drænedede koblingsvæske samt i de udtagne prøver af vaskevandet fremgår af FIGUR 6-2.

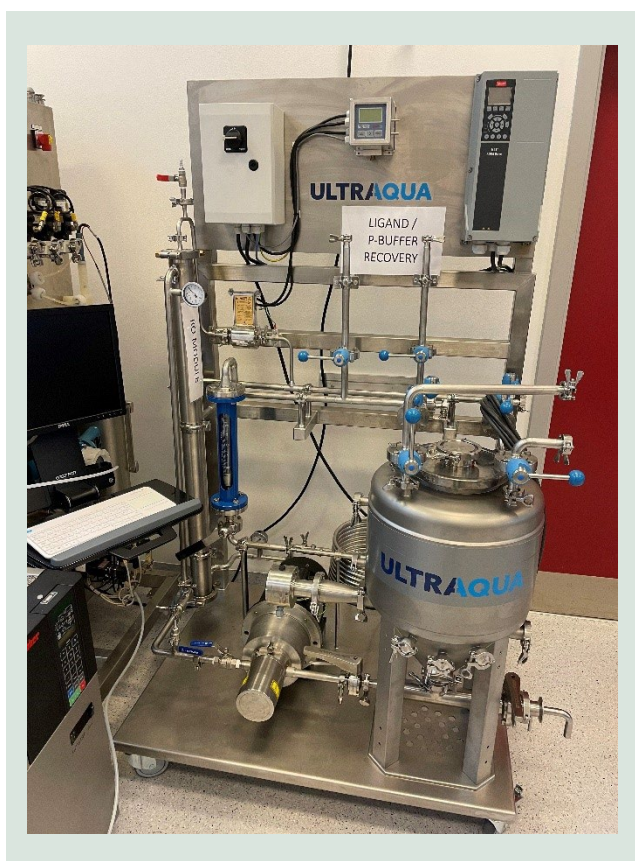


FIGUR 6-2. Gly-Phe koncentration i drænet koblingsvæske (0) samt otte fortløbende batchvaske med Purified Water vaskevand (1-8).

På baggrund af en beregning af den teoretiske koblingsmængde ud fra kapaciteten af resinet samt det genfundne Gly-Phe i de drænede fraktioner kan der ud fra vaskeforsøget estimeres en genfindning på 82%. Årsagen til, at genfindingen ikke kan godtgøre for omkring 20% af de tilsatte Gly-Phe masse, kan skyldes flere ting. Dels betyder den relativt korte kontakttid under vasken med Purified Water, at der er en risiko for, at der ikke er opnået ligevægt mellem den frie Gly-Phe i resinet og Gly-Phe i Purified Water, og dels er den teoretiske koblingsmængde beregnet ud fra resin kapaciteten behæftet med usikkerhed, da den anvendte kapacitet er et udtryk for den mindste kapacitet, som producenten kan garantere, og den koblede mængde kan således være langt større, end der kan estimeres på baggrund af den oplyste kapacitet.

6.2.1 Genvinding af Gly-Phe og Purified Water fra kobling af resin

Som en del af de ressourcebesparende tiltag og økonomiske optimering af Phelimin produktionen er der udviklet en proces til genvinding af det overskydende Gly-Phe i Purified Water fra vask af det koblede resin. Genvindingsprocessen består af en decentral RO-enhed med et special design, hvor alle væskeoverflader i kontakt med luft er koblet til en tilførsel af kvælstofgas for at undgå sænkning af pH fra absorption af CO₂ fra atmosfæren i den basiske væske, der vil kunne få Gly-Phe molekylet til at fælde ud. Den udviklede special RO-enhed ses i FIGUR 6-3.



FIGUR 6-3. Specialdesignet RO enhed til genvinding af Gly-Phe og Purified Water fra vaskevand efter resin kobling.

For at skabe grundlaget for design af den decentrale RO-proces blev der forud gennemført en række forsøg med et pilot RO forsøgsanlæg - Labstak M20 fra Alfa Laval. Ved forsøgene med opkoncentrering og genvinding af Gly-Phe er der kørt forsøg med anvendelse af kvælstofdække over tanken med den fri overflade for at undgå CO₂ indtrængning og pH ændring af

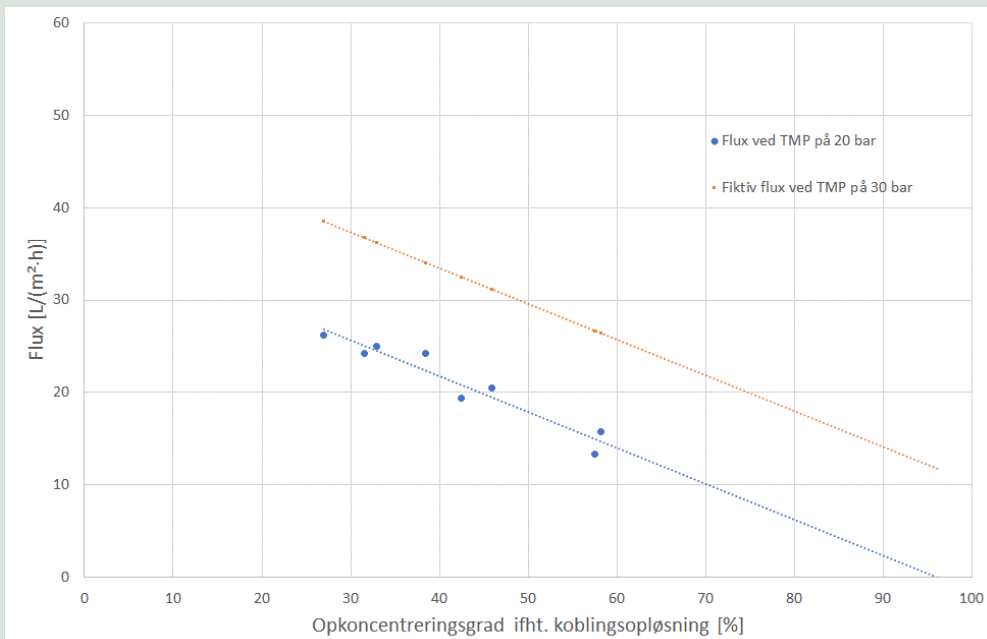
Gly-Phe opløsningen. Forsøgsopstillingen med integreret kvælstofdække fremgår af FIGUR 6-4.



FIGUR 6-4. Labstak M20 RO forsøgsanlæg fra Alfa Laval til etablering af designgrundlag for RO enhed til genvinding af Gly-Phe.

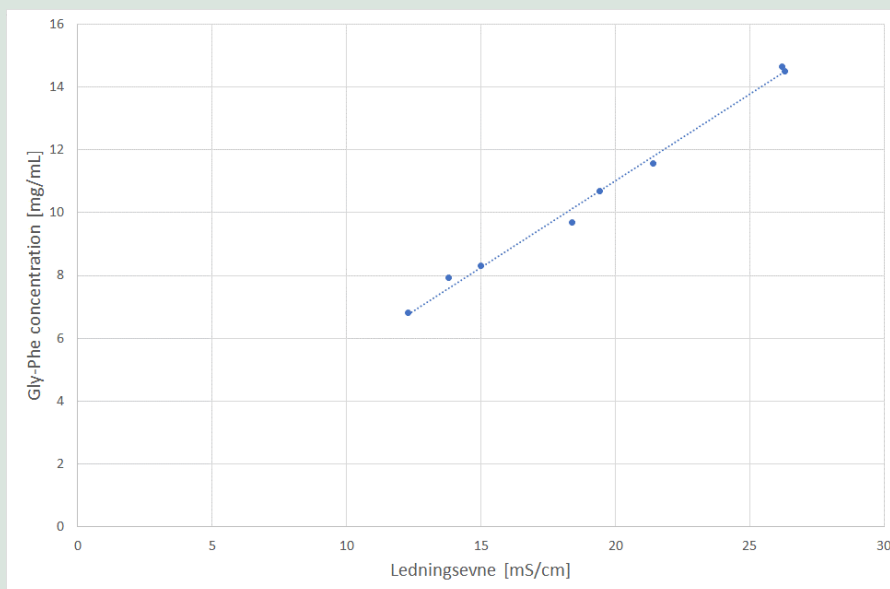
Når resinet skal kobles anvendes en Gly-Phe koblingsopløsning med en koncentration på 25.2 mg/mL Gly-Phe. Under vask af resinet efter kobling sker der en fortynding med Purified Water til omkring 8-10 mg/mL Gly-Phe. For at kunne genvinde Gly-Phe fra vaskevandet skal det således opkoncentreres til koblingskoncentrationen. Der er derfor gennemført opkoncentringsforsøg med det opsamlede Gly-Phe vaskevand, hvor RO anlægget er drevet med et transmembrantryk (TMP) på 20 bar, og hvor udviklingen i fluxen er målt som funktion af Gly-Phe opkoncentreringen. Der er løbende udtaget prøver af koncentratet for måling af Gly-Phe koncentrationen, ledningsevnen samt pH. Ligeledes er der udtaget prøver til måling af ledningsevne i permeatet. Nedenfor ses således udvikling i permeatflux som funktion af opkoncentringsgraden sammenholdt med koncentrationen af koblingsopløsningen.

Som det ses, viser de opnåede data, at permeatfluxen falder tilnærmelsesvist lineært med opkoncentringsgraden, og ekstrapolerer man den lineære tendens op imod en opkoncentringsgrad på 100% i forhold til koblingsopløsningen, ses det, at det ikke ved et TMP på 20 bar er muligt at opnå en permeatflux og opkoncentrering på 100%. Ved design af RO anlægget til Gly-Phe genvinding skal der derfor anvendes et design TMP på minimum 30 bar, da det forventeligt vil hæve fluxen proportionalt i forhold til den målte sammenhæng som vist med den beregnede røde kurve.



FIGUR 6-5. Permeatflux som funktion af Gly-Phe opkoncentrering relativt til Gly-Phe koblingsopløsning ved et transmembrantryk på 20 bar og beregningsmæssigt ved 30 bar.

Sammenhængende målinger af Gly-Phe koncentration og ledningsevne i koncentratet og de opnåede data fremgår af FIGUR 6-6. Denne sammenhæng er samtidig anvendt til at estimere Gly-Phe koncentrationen i permeatet i forhold til at vurdere den samlede genvinding samt mulighederne for at genvinde vaskevandet til nyt Purified Water.



FIGUR 6-6. Sammenhæng mellem Gly-Phe koncentration og ledningsevne i koncentratet.

Ved en opkoncentringsgrad på omkring 50% blev der målt en gennemsnitlig ledningsevne i permeatet på 0,275 mS/cm, og ved anvendelse af ovenstående sammenhæng mellem ledningsevne og Gly-Phe koncentration svarer det til en koncentration af Gly-Phe i permeatet på 0,15 mg/mL. Ved massebalanceberegninger på den første del af opkoncentringsforsøget kan der med baggrund i denne koncentration estimeres en genvinding af Gly-Phe på 99,4%. I forhold til genbrug af det opsamlede permeat er det vigtigt at se på kvaliteten heraf, inden det via den udviklede teknologistation til genbrug af opsamlet Purified Water skal genbruges via det centrale anlæg til produktion af Purified Water. Her er koncentrationen på 150 mg/L Gly-Phe interessant, idet denne koncentration svarer til 89 mg/L TOC, hvilket er langt over kvalitetskravet på 0,5 mgTOC/L, som der stilles til Purified Water i MipSalus produktion. Ved genbrug af det opsamlede permeat fra genvinding af Gly-Phe skal det således sikres, at TOC niveauet nedbringes via oxidation med Ultraaquas Vakuum-UV avanceret oxidation teknologi, der er en del af den udviklede teknologistation til genbrug af brugt Purified Water.

6.3 Ressourceoptimering af affinitetskromatografi til oprensning af Phelimin

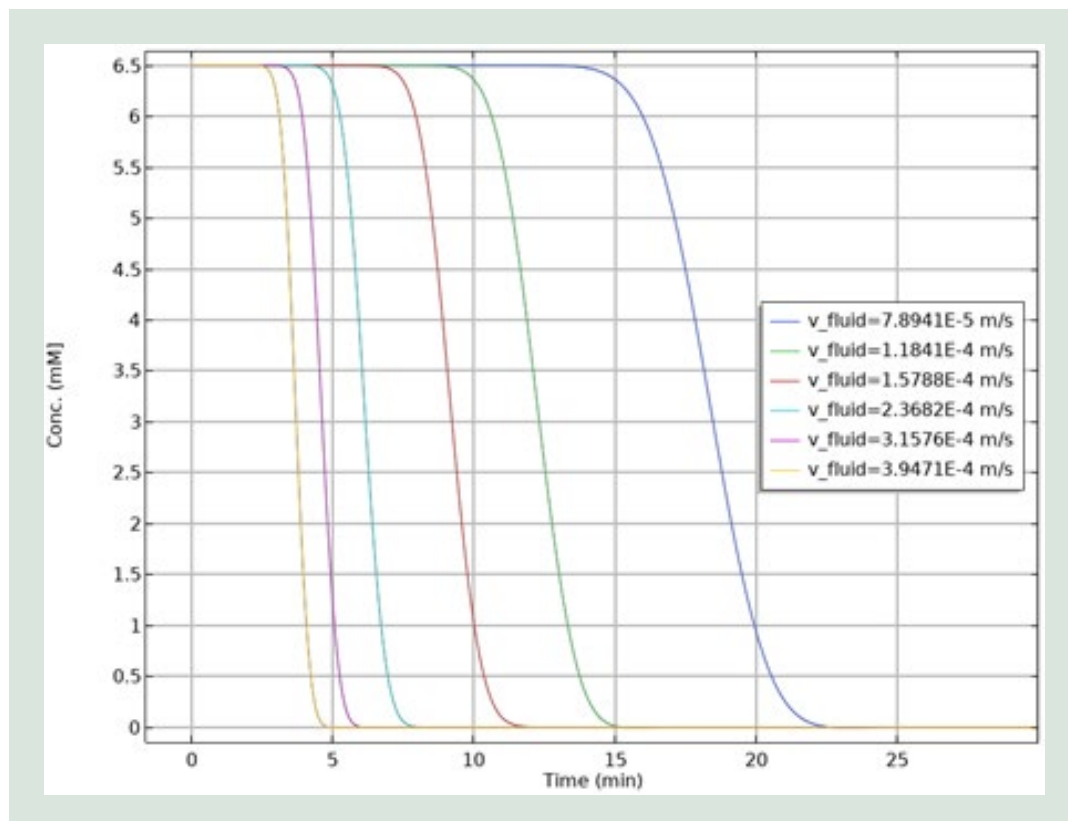
Oprensningen af produktet Phelimin sker ved affinitetskromatografi på kolonner indeholdende den Gly-Phe-koblede resin. Oprensningen gennemføres i cyklusser, hvor der i hver cyklus anvendes Purified Water, fosfatbuffer og ethanol. Oprensningen er produktionens mest ressourcekrævende proces. Ressourceoptimeringen har derfor omfattet såvel optimering af anvendelsen af de enkelte ressourcer i hver cyklus som styret opsamling fra afløbet af kolonnen hvor det tilstræbes at opsamle adskilte fraktioner, der er så rene som muligt, hvilket vil muliggøre genvinding af ressourcerne på en teknisk/økonomisk overkommelig måde.

Der skal, i farma-sammenhæng, anvendes store mængder API (active pharmaceutical ingredient, *det aktive stof*) til behandling af en PKU patient. Dette skyldes, at indtaget af phenylalanin i normal kost er ca 10x det reelle behov. Dette er uproblematisk for raske men et stort problem for mennesker med PKU. Samtidig er udbyttet pr cyclus relativt lavt, af årsager diskuteret i afsnit 6.3.1, og derfor har der været stor fokus på, at optimeringstiltagene er opskalerbare. Dette gælder både i forbindelse med præparation af resinet (diskuteret i afsnit 6.2) og protokollen til affinitetskromatografien. Gennem projektet har vi forbedret præparationen af resinet ved at udvikle en katalyseret koblingsproces af Gly-Phe til epoxid grupperne på resinet. Dette har medført, at det nødvendige overskud af reaktant (Gly-Phe) har kunne reduceres og at koblingstiden har kunne afkortes. Den kortere koblingstid har desuden reduceret risikoen for bakteriel kontaminering under koblingsprocessen, som ellers kan være meget problematisk, når man går op i skala. Desuden forbedrer det kvaliteten af den Gly-Phe, der kan genvindes fra processen, når udgangspunktet har et lavt kimtal. Selve affinitetskromatografiprotokollen er især blevet forbedret ved at skære fraktionen med API (eluatet fraktion C i FIGUR 6-9) så skarpt som muligt, således at koncentrationen bliver så høj som muligt og behovet for opkoncentrering minimeres. Opkoncentrering er både ressourcekrævende og giver tab af produkt. Det samme princip gælder for separering af de andre værdistrømme – jo skarpere fraktionerne er, jo lettere bliver recirkuleringsopgaven. Hertil er modelleringen i COMSOL en stor hjælp.

6.3.1 Modellering af transportprocesser i kolonnen

Der er i projektet arbejdet med ressourceoptimering af kromatografiprocessen ved hjælp af modellering i COMSOL Multiphysics. Det grundlæggende i ressourceoptimeringen af kromatografiprocessen ligger i at gennemføre de forskellige eluerings- og vasketrin med så få kolonnevolumener som muligt. For at opnå dette kræves der en dyb indsigt i sammenhængen mellem de forskellige transport- og tilbageholdelsesprocesser for hhv. ioner og MIP-partikler i kolonnen. De anvendte kromatografi-resiner har en høj indre porøsitet, men på grund af MIP partiklernes størrelse kan disse ikke transporteres ind i det indre porevolumen, og de bevæger sig således alene igennem kolonnen i det ydre porevolumen. Elueringsbufferen består af opløste molekyler af fosfat, der på grund af deres lille størrelse og betydeligt større diffusionskoefficient vil kunne diffundere ind i resinets indre porevolumen.

For at kunne beskrive de forskellige transportfænomener i COMSOL modellen er der gennemført en række sporstoffsøg for at skaffe tilstrækkeligt datagrundlag for computersimuleringerne af kromatografiprocessen. Med baggrund i de opnåede data fra sporstoffsøgene er de grundlæggende transportparametre for kolonnen udledt, og herefter er udvaskningen af fosfat-ionerne i PB bufferen fra kolonnen modelleret som funktion af den lineære hastighed. Resultaterne er vist i FIGUR 6-7.



FIGUR 6-7. Elueringskurver for PB som funktion af lineær elueringshastighed.

Af resultaterne vist i figuren fremgår det, at elueringstiden falder med stigende lineær hastighed. Ved de langsomme hastigheder transporteres fosfat ionerne i både det indre porevolumen via diffusion ind og ud samt i det ydre porevolumen via advektion og dispersion. Ved stigende lineær hastighed vil diffusionen ind og ud af det indre porevolumen betyde mindre og mindre for transporten, der domineres mere og mere af advektion og dispersion. Imidlertid betyder et højere lineært flow også et højere volumetrisk flow, og resultaterne viser således, at til trods for kortere udvaskningstider bliver det anvendte væskevolumen til udvaskning det samme. Ressourceoptimeringsmulighederne i driften af kolonnen er således i højere grad knyttet til at kunne identificere, hvornår kolonneafløbet har den ønskede kvalitet og undgå overflødig elueringstid og vasketid, så de forskellige eluerings- og vasketrin gennemføres med så få kolonnevolumener som muligt.

Ud over arbejdet med optimering af oprensingscyklus er der i projektet også lagt betydeligt arbejde i opskaleringen af processen. Opskaleringen af oprensningen er på ingen måde triviel, da enhedsoperationen involverer et komplekst samspil af fysisk/kemiske processer såvel som hydrodynamik med konvektive og diffusive elementer.

I FIGUR 6-8 er illustreret den aktuelle opskalering af oprensningen sammenholdt med den tidligere anvendte oprensning i labskala. I løbet af projektet har kolonnevolumen bevæget sig fra et startniveau i labskala (ml-skala) til i dag at være i literskala. Samtidig er tiden til gennemfø-

relse af en oprensingscyklus reduceret fra ca 6-8 timer i labskala til under en time i den optimerede, opskalerede version af en oprensingscyklus med samtidigt stærkt reduceret ressourceforbrug på alle parametre. FIGUR 6-8 viser til venstre processen i labskala og til højre den opskalerede proces med styringsenheden (pumper, ventiler, elektronisk styring, mv) i forgrunden og kolonnerne i literskala på væggen i baggrunden.



FIGUR 6-8. Affinitetskromatografiprocessen i laboratorieskala (til venstre) og i opskaleret skala (til højre).

6.3.2 Ressourceeffektiv styring af afløb fra kolonnen

Som nævnt i forrige afsnit viste resultatet af modelleringsarbejdet, at mulighederne for at optimere ressourceforbruget til oprensningen, som udgør en meget stor del af det samlede ressourceforbrug, var tæt knyttet til mulighederne for at detektere løbende på afløbskvaliteten fra kolonnen. Dels kan målingerne bruges til at minimere forbruget i de enkelte faser af hver cyklus – dels kan målingerne benyttes til at styre opsamlingen af ønskede strømme, hvor der sigtes mod genvinding af ressourcestrømmen.

En oprensingscyklus består af en indledende ækvilibrering af den koblede resin i kromatografikolonnen, hvor den koblede resin bringes i ligevægt med den fosfatbuffer (PB), som efterfølgende bruges til at tilføre kolonnen de aktuelle MIP i "loadfasen". I loadfasen tilføres en forud bestemt mængde MIP i PB opslæmning. Mængden er tilpasset den beregnede kapacitet af den koblede resin i kolonnen. Efter denne fase tilføres PB opløsning, der transporterer de tilførte MIP gennem kolonnen, hvorved de ikke-specifikke MIP skylles ud af kolonnen – det såkaldte "gennemløb" – mens de specifikke MIP bindes på den koblede resin. Gennemløbet med de mindre specifikke MIP opkoncentreres og permeatet fra opkoncentreringen opsamles til efterfølgende genvinding af PB.

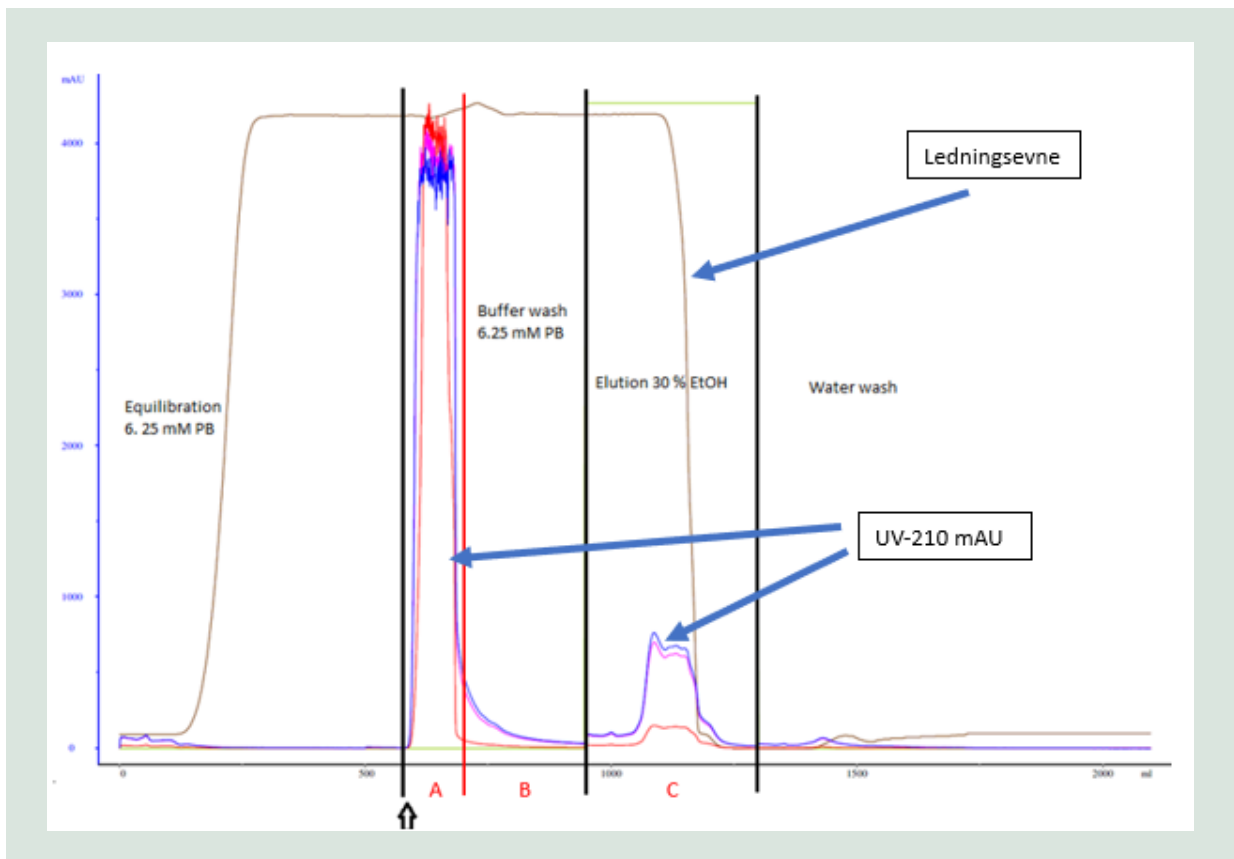
I næste fase tilføres EtOH, hvorved de specifikke MIP elueres og opsamles via afløbet fra kolonnen. Efter EtOH elueres og vaskes afslutningsvist med Purified Water. Første del af denne fase opsamles sammen med EtOH eluatet for at medtage en eventuel rest af de specifikke MIP. Resterende Purified Water opsamles med henblik på genanvendelse af Purified Water. De eluerede, specifikke MIP er herefter klar til videre processing i form af opkoncentrering og bufferskifte til PB. Den fortyndede EtOH, der opstår ved opkoncentreringen samles til videre behandling i regenereringsanlægget til genvinding af EtOH.

FIGUR 6-9 viser målinger i afløbet fra en kolonne, der gennemløber en cyklus. I afløbet måles dels ledningsevne og dels partikelindholdet med UV-210 nm (mAU). Figurens x-akse viser mL tilført væske med konstant flow, dels PB, dels EtOH og dels Purified Water. Y-aksen viser signalstyrke for dels ledningsevne og dels UV-210 (mAU).

Indledningsvist tilledes PB for at bringe resinen i ligevægt med PB. I denne fase ses ledningsevnen at stige til et konstant niveau svarende til den anvendte buffer. Ledningsevnen startede lavt, da kolonnen til at begynde med indeholdt Purified Water. På et tidspunkt injiceres en pulse load med MIP – angivet ved en pil på x-aksen. Tilledning af PB fortsætter gennem fase A og B markeret på figuren, og det ses, at den tilledte PB vasker MIP ud i afløbet fra kolonnen – mAU-signalet stiger voldsomt og falder efterfølgende svarende til udvaskning af den injicerede pulse load. I fase C tilledes EtOH (30%) og en top af eluerede specifikke MIP observeres med UV-210 målingen. I takt med udvaskningen af PB falder ledningsevnen igen til et lavt niveau. Efter eluering tilledes Purified Water og kolonnen vaskes for at blive klar til næste cyklus.

Som det fremgår af FIGUR 6-9 er det muligt at styre opsamlingen af afløbet fra kolonnen. Eksempelvis opsamles de mindre specifikke MIP i PB i fase A og de specifikke MIP i en blanding fase med PB og EtOH i fase C. EtOH kan opsamles i en fortyndet EtOH efter passage af de specifikke MIP, Purified Water kan opsamles i vaskefasen, PB kan opsamles i den indledende ligevægtsfase med PB-vask frem til pulse load og i fase B.

Ved at installere en manifold med ventiler til styret/separeret opsamling af afløbsstrømme fra opskaleret oprensning er det således muligt ud fra målinger og kendskab til hydraulikken knyttet til opholdstidsfordelingen i kolonnen at styre opsamlingen af de forskellige ressourcer for efterfølgende genvinding af P-buffer, EtOH og Purified Water.



FIGUR 6-9. Eksempel på måling af afløbskvalitet fra kolonne gennem en oprensningscyklus.

En kromatograficyklus kan typisk se ud som vist i TABEL 6-1. Med de i tabellen angivne data kunne der køres 15 cyklusser pr dag på 60 mL kolonnen og 6 kørsler pr dag på 1,5 L kolonnen. Der er således tale om en ganske betragtelig opskalering af kapaciteten af dette procestrin, som ved projektets start udgjorde den absolut mest kapacitetsbegrænsende flaskehals for produktionen.

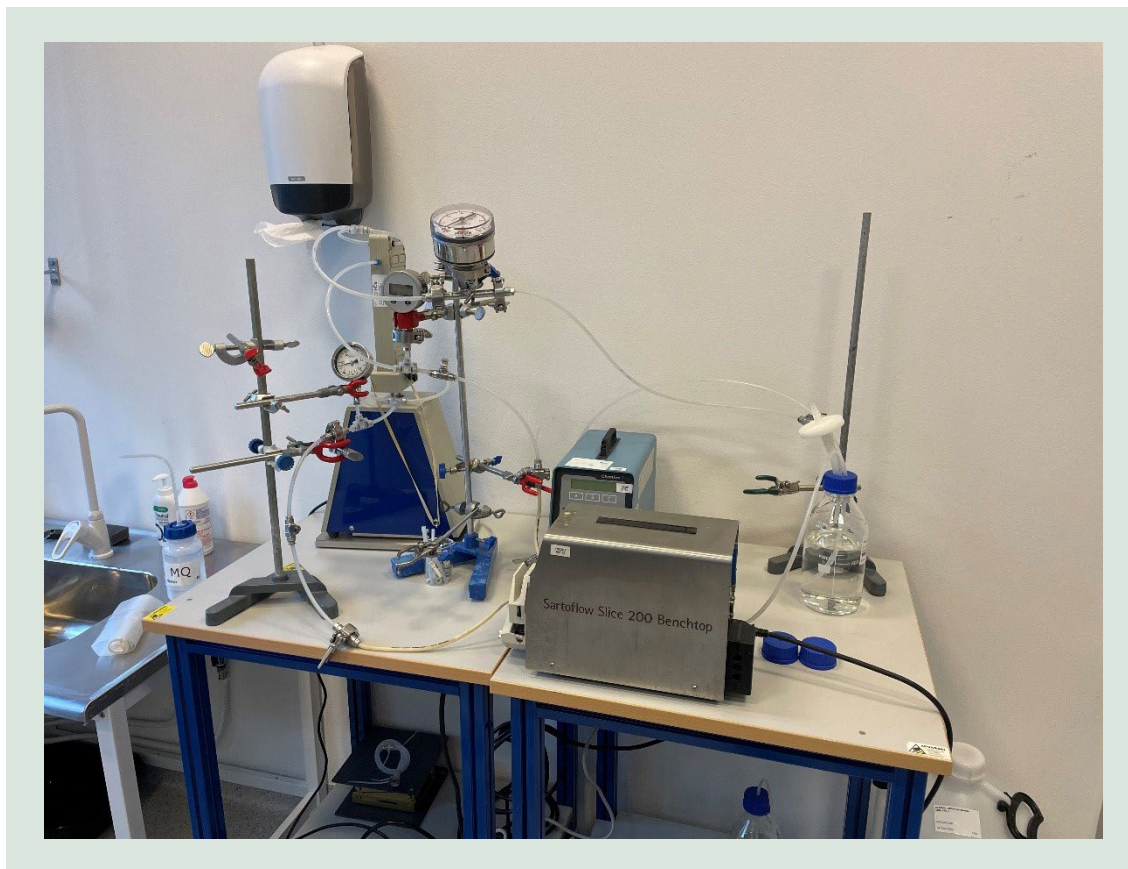
TABEL 6-1. Forløb af optimeret kolonnecyklus ved oprensning.

Flow	10 mL/min	på 60 mL kolonne
Flow	100 mL/min	på 1,5 L kolonne
C/V=Kolonnevolumen	Komponent	
1,25 C/V	6,25 mM PB	Equilibration
0,02 C/V	MIP 35 mg/mL	Load
2,75 C/V	6,25 mM PB	PB wash
1,0 C/V	30% EtOH	Elution
2,0 C/V	MQ vand	Water wash

Til vedligehold af 1500 mL kolonnen blev ugentligt CIP'et med 4 L Purified Water, 4 L 70% EtOH og 4 L 30% EtOH.

FIGUR 6-10 viser opstillingen, der anvendes til opkoncentrering af produktet, Phelimin, der efter oprensningen opsamles i en tynd suspension. Opkoncentrering sker ved cross-flow filtrering på en 300 kDa membran på en Sani Membranes Vibro enhed. En tilsvarende membran i et udstyr med større kapacitet anvendes til opkoncentrering af de mindre specifikke gennemløbs-MIP, der fortrinsvis er opslemmet i fosfatbuffer.

En stor del af den frafiltrerede fosfatbuffer, ethanol og procesvand, der er brugt til oprensingsprocessen kan genbruges efter frafiltrering ved opkoncentreringen af hhv Phelimin og de mindre specifikke MIP.



FIGUR 6-10. Cross-flow enhed der anvendes til opkoncentrering af Phelimin vha 300 kDa membran.

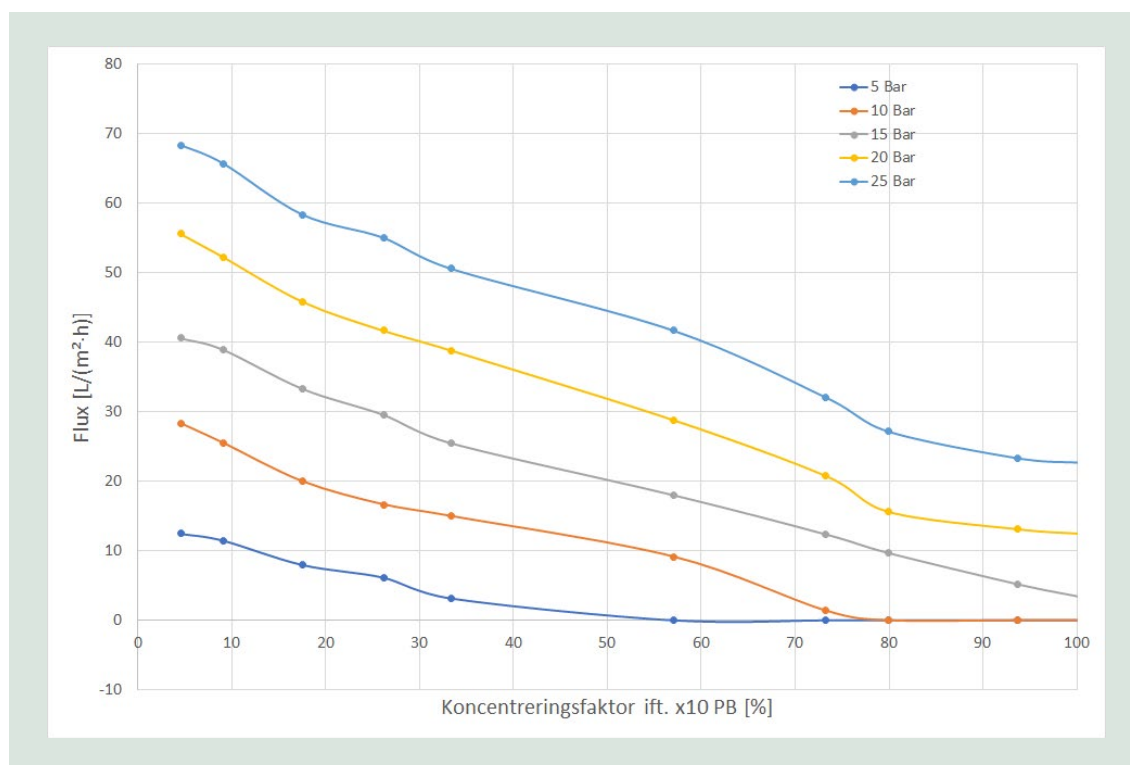
6.3.3 Genvinding af buffer ved oprensning

Ved oprensning af Phelimin på de Gly-Phe koblede kolonner anvendes store mængder af fosfat buffer (PB) der er fremstillet ud af en koncentreret buffer fortyndet med Purified Water. Forskellige fraktioner af fosfatbuffer indeholdende såvel aktivt Phelimin som mindre specifikt rest polymer opsamles i udløbet af kolonnen hvorefter de forskellige produktfraktioner opkoncentreres ved cross-flow filtrering. Efterfølgende genvindes den partikelfrie PB der opsamles fra cross-flow filtreringen via opkoncentrering på den samme RO enhed der blev udviklet til Gly-Phe genvindingen.

For at skabe grundlaget for design af den decentrale RO-proces til PB genvinding blev der ligeledes gennemført en række forsøg med et pilot RO forsøgsanlæg - Labstak M20 fra Alfa Laval. Der blev gennemført forsøg med opkoncentrering af PB, hvor der blev genereret data for sammenhængen mellem retention, flux og fouling som funktion af koncentration og tryk helt op til en koncentration af PB svarende 100% opkoncentrering i forhold til PB koncentrationen i MipSalus udgangsløsning. FIGUR 6-11 og FIGUR 6-12 viser resultater fra opkoncentrering af PB, hvor opkoncentreringen af PB kombineres med genvinding af Purified Water.

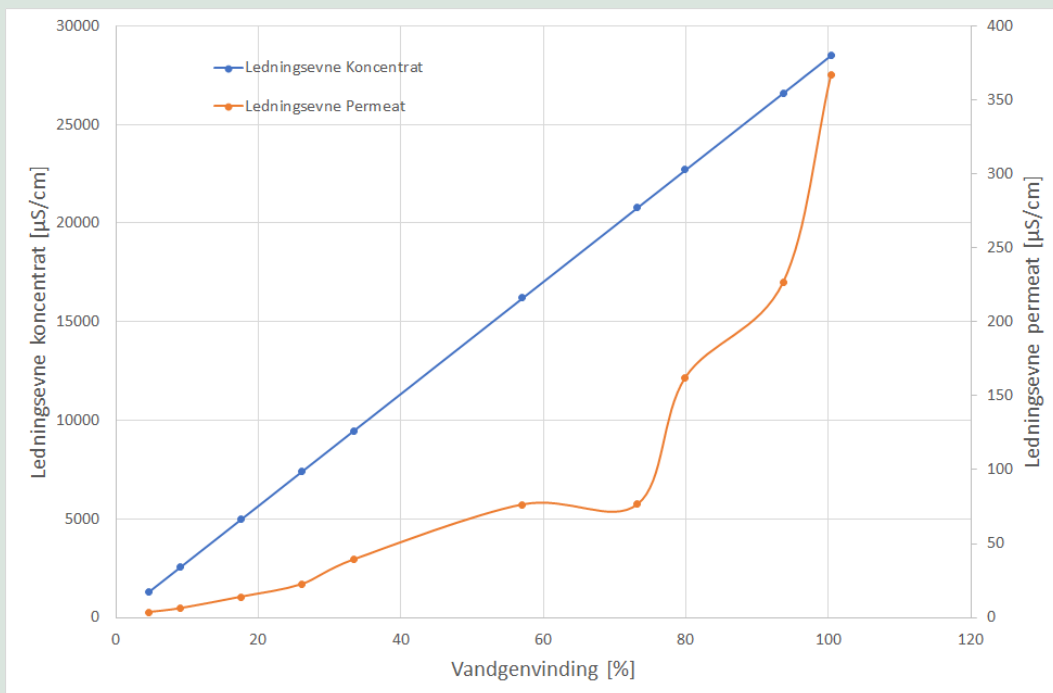
FIGUR 6-11 viser, at genvindingen af såvel PB som Purified Water stiger med stigende trykdifferens over membranen (TMP), og at en drift med et TMP på 25 bar vil muliggøre en opkoncentrering til en koncentration svarende 100% i forhold til PB koncentrationen i MipSalus' ud-

gangsopløsning ved en realistisk designflux på 23 L/(m²·h). Desuden ses – til højre – hvorledes det nødvendige tryk til genvinding af Purified Water – og dermed PB genvindingen – øges med øget opkoncentrering af PB i koncentratet. Eksempelvis fremgår det, at der må forventes et TMP i intervallet 15-25 bar for at overvinde det osmotiske tryk ved høj opkoncentrering af PB i nærheden af den anvendte udgangskoncentration for PB koncentrat.



FIGUR 6-11. Permeatflux som funktion af opkoncentreringsgrad i forhold til PB udgangsopløsningen ved forskellig transmembrantryk (TMP).

Ledningsevnen i det opsamlede permeat er ligeledes målt for at kunne beregne tabet af PB. Derudover er kendskab til koncentrationen i dette permeat væsentlig, da permeatet skal sendes til opgradering i det centrale anlæg til Purified Water produktion, via det udviklede forbehandlingsanlæg til vandgenbrug. FIGUR 6-12 viser således ledningsevnen i hhv. koncentrat og permeat som funktion af koncentrationen op til et koncentrat svarende til den anvendte udgangsopløsning.



FIGUR 6-12. Ledningsevne i hhv. koncentrat og permeat som funktion af vandgenvinding.

Som forventet ses ledningsevnen i koncentratet at stige lineært med fjernelsen af permeat op til en ledningsevne, der svarer til udgangs PB opløsningen hos MipSalus og svarende til 100% genvinding af det Purified Water, der oprindeligt blev anvendt til fortynding af den koncentrerede PB. Ledningsevnen i permeatet ses at stige tilnærmelsesvis lineært op til en permeat vandmængde svarende til omkring 60-70% genvinding af Purified Water, hvorefter ledningsevnen stiger mere markant frem til en permeatmængde svarende 100% genvinding af Purified Water. Dette viser, at RO membranens retention af PB forringes, når koncentratkoncentration stiger på grund af den øgede koncentrationsforskel over membranen.

De målte ledningsevner er imidlertid lave, og det samlede tab af PB med permeatet er begrænset, idet massebalanceberegninger på baggrund af de tilhørende PB koncentrationer i hhv. koncentrat og permeat viser et tab på kun 0.75% af den oprindelige PB mængde og dermed en genvinding af 99,25% af den anvendte fosfor.

7. Anlæg til Purified Water og anlæg til genvinding af brugt procesvand

For at sikre at produktionen opnår den ønskede kvalitet og renhed, er der etableret et anlæg, der kan levere vand af en kvalitet svarende til Purified Water. Anlægget reducerer indholdet af partikulært stof og mikroorganismer samt opløste salte og opløst organisk stof til den krævede kvalitet. Herudover er der designet og opbygget et anlæg, der sigter mod oparbejdning af brugt procesvand til en kvalitet, der gør det egnet til at blive genanvendt ved tilledning til det centrale anlæg for produktion af Purified Water. En meget central teknologi i begge anlæg er udviklingen og dokumentationen af den avancerede oxidation ved Vacuum UV, der anvendes til at reducere indholdet af opløst organisk stof.

7.1 Vand til farmaceutisk produktion generelt og til Phelimin produktion

Vand er en nøgleingrediens, der anvendes i alle farmaceutiske og life-sciences produktioner. Vand anvendes bredt som råmateriale, ingrediens og opløsningsmiddel i behandlingen, formuleringen og produktionen af farmaceutiske produkter, aktive farmaceutiske ingredienser (API'er) og intermediater herunder også i produktionen af Phelimin.

Kontrol af vandets kvalitet gennem hele produktions-, opbevarings- og distributionsprocesserne, herunder mikrobiologisk og kemisk kvalitet, er afgørende for at en farmaceutisk produktion drives i overensstemmelse med de regulatoriske krav for farmaceutisk produktion. Vand, der anvendes til produktionen af farmaceutiske produkter, uanset om det er til rengøring af udstyr, skylning af beholdere eller som analytiske reagenser, skal opfylde kvalitetskravene, som er dikteret i standarder udgivet af United States Pharmacopeia (USP) og Pharmacopeia Europa (EP). Kvalitetskravene er opdelt i flere kategorier afhængig af typen af farmaceutisk produkt og vandets anvendelse.

Overordnet er der tre kvaliteter af farmaceutisk vand defineret i USP og EP: "Purified Water", "Highly Purified Water" og "Water for Injection". Der er små forskelle i kvalitetskravene til de tre vandkategorier beskrevet i USP og EP. Kvalitetskravene for de tre kategorier af farmaceutisk vand i de to standarder er gengivet i TABEL 7-1.

TABEL 7-1. Vandkvalitetskrav til tre kategorier af vand til farmaceutisk produktion.

Parameter	Purified Water		Highly Purified Water		Water for Injection	
	USP	EP	USP	EP	USP	EP
TOC [$\mu\text{g/L}$]	500	500	NA	500	500	500
Ledningsevne 20°C [$\mu\text{S/cm}$]	IK	<4,3	IK	<1,1	IK	<1,1
Ledningsevne 25°C [$\mu\text{S/cm}$]	<1,3	IK	IK	IK	<1,3	IK
Nitrat [mg/L]	IK	<0,2	IK	<0,2	IK	<0,2
Tungmetaller [mg/L som Pb]	IK	<0,1	IK	IK	IK	IK
Aerobe bakterier [CFU/mL]	<100	<100	IK	<0,1	<0,1	<0,1
Bakterielle endotoxiner [EU/mL el. IU/mL]	IK	IK	IK	<0,25	<0,25	<0,25

IK: Ikke et gældende krav

Kvaliteten af det anvendte vand bør tage hensyn til karakteren og det tilsigtede formål med mellemprodukter eller det færdige medicinske produkt samt det trin i produktionsprocessen, hvor vandet anvendes.

Water for Injection (WFI) er påkrævet til produkter, der er beregnet til parenteral administration, hvor indholdet af endotoksiner skal kontrolleres, og i andre farmaceutiske anvendelser, såsom rengøring af udstyr og komponenter til produkter i parenteral kontakt. WFI fremstilles af Purified Water som minimumskvalitetsfødevand, og det opfylder strengere krav og anvendes i situationer, hvor ekstrem renhed og sterilitet er afgørende for produktets sikkerhed og effektivitet, især når det administreres direkte i kroppen gennem injektion.

Af bekvemmelighed bruger lægemiddelindustrien imidlertid ofte også WFI til fremstilling af sterile øjne-, næse-/øre- og hudpræparater. I sådanne situationer repræsenterer Highly Purified Water imidlertid et nyttigt alternativ med den ekstra fordel at imødekomme industriens behov for store volumener. Highly Purified Water er en unik specifikation for vand, der kun findes i den Europæiske Pharmacopeia. Denne vandkvalitet skal opfylde samme standard som WFI, herunder grænsen for endotoksiner, men vandbehandlingsprocessen til fremstilling heraf kan være anderledes.

Purified Water bliver brugt som et hjælpestof i produktionen af ikke-sterile produkter. De vigtigste kategorier af ikke-sterile produkter omfatter orale, rektale og vaginale præparater. Da Phelelimin er udviklet til oral administration, vil kravene til vandkvalitet svare til de i TABEL 7-1 nævnte krav for Purified Water. Ved implementering af løsninger for genbrug af vand i MipSalus' farmaceutiske produktion er det således afgørende at sikre, at vandet, der genbruges, lever op til de krav, der gælder for Purified Water.

7.2 Koncept for genbrug af brugt procesvand via centralt anlæg til produktion af Purified Water

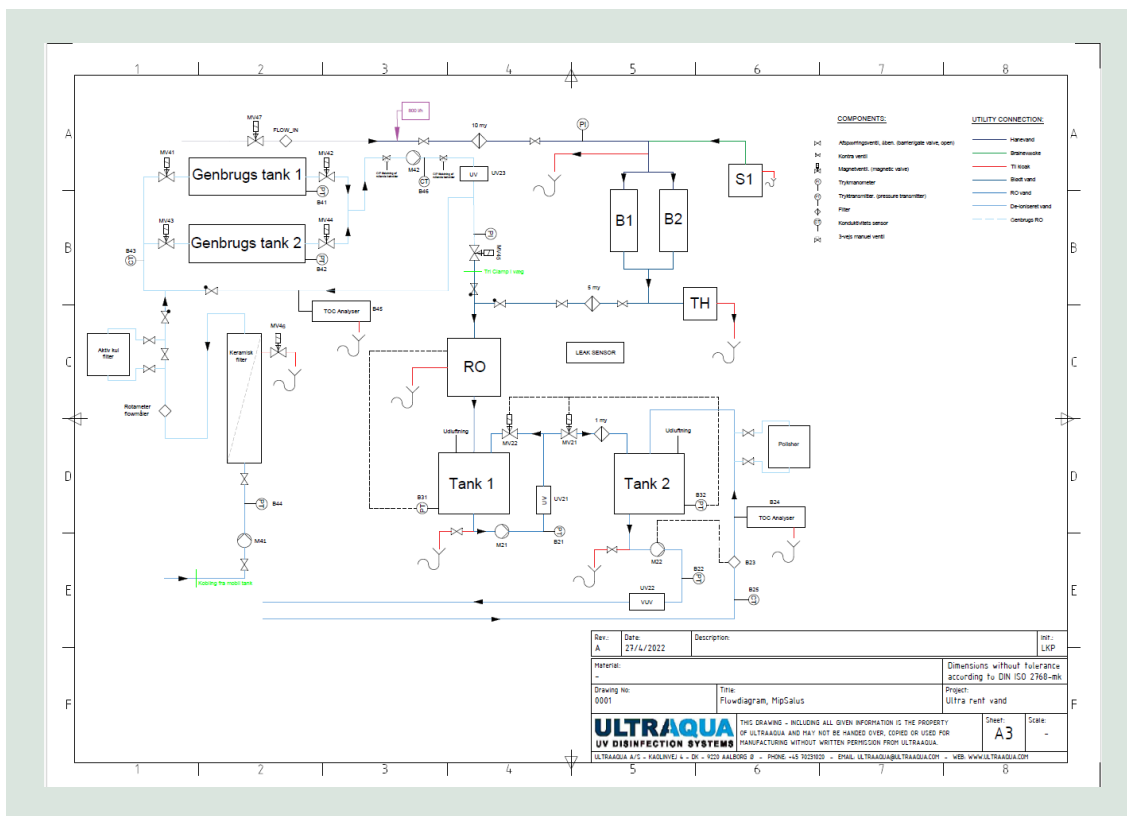
I projektet er der arbejdet med forskellige koncepter for genbrug af det brugte Purified Water. Indledningsvist blev der arbejdet med koncepter for decentral genbrug af opsamlet Purified Water omkring de enkelte enhedsoperationer via modstrømsprincipper samt anvendelse af opsamlet brugt Purified Water fra en enhedsoperation til første vask i en anden enhedsoperation med mindre krav til kvaliteten af vand eller som led i modstrømsvask mv. Imidlertid er de regulatoriske krav omkring godkendelse af en farmaceutisk produktion særdeles restriktive, og det er vurderet, at det ikke vil være muligt at opnå godkendelse af ovennævnte koncepter.

I stedet blev det besluttet at arbejde videre med et koncept, hvor opsamlet brugt Purified Water, via forbehandling i et dedikeret vandbehandlingsanlæg, genbruges som fødevand til det

centrale vandbehandlingsanlæg til produktion af Purified Water. Da det centrale anlæg til produktion af Purified Water allerede har de nødvendige barrierer til fjernelse af komponenter i vandet, der sikrer overholdelse af kvalitetskravene for Purified Water, vil opsamlet og forbe-handlet procesvand kunne genbruges sikkert uden at kompromittere kvaliteten af det produce-rede Purified Water.

7.2.1 Design, opbygning og kvalificering af anlæg til produktion af Purified Water

Et RO baseret anlæg til produktion af Purified Water er hos Ultraaqua designet/opbygget op i skid-monterede moduler, der efterfølgende er monteret og indkørt hos MipSalus produktions-site. Ved anlægsplaceringen er der taget hensyn til placeringen af tilkoblingen fra det tilstø-dende lokale, hvor det opsamlede brugte og forbehandlede Purified Water skal genanvendes som fødevand til det centrale vandbehandlingsanlæg for Purified Water. PI-diagrammet for in-tegrationen af det centrale anlæg til produktion af Purified Water med forbehandlingsanlægget til genbrug af opsamlede og brugte Purified Water fremgår således af FIGUR 7-1.



FIGUR 7-1. PI-diagram for integration af centralt anlæg til produktion af Purified Water og forbe-handlingsanlæg til genbrug af opsamlet brugt Purified Water.

Det færdigmonterede anlæg til produktion af Purified Water med en produktionskapacitet på ca 500 L/h fremgår af FIGUR 7-2 og FIGUR 7-3.



FIGUR 7-2. Centralt anlæg til produktion af Purified Water. Figuren viser den indledende fjernelse af hårdhed og det efterfølgende RO-trin til afsaltning – reduktion i TOC og ledningsevne. Til venstre de to lagertanke med Purified Water.



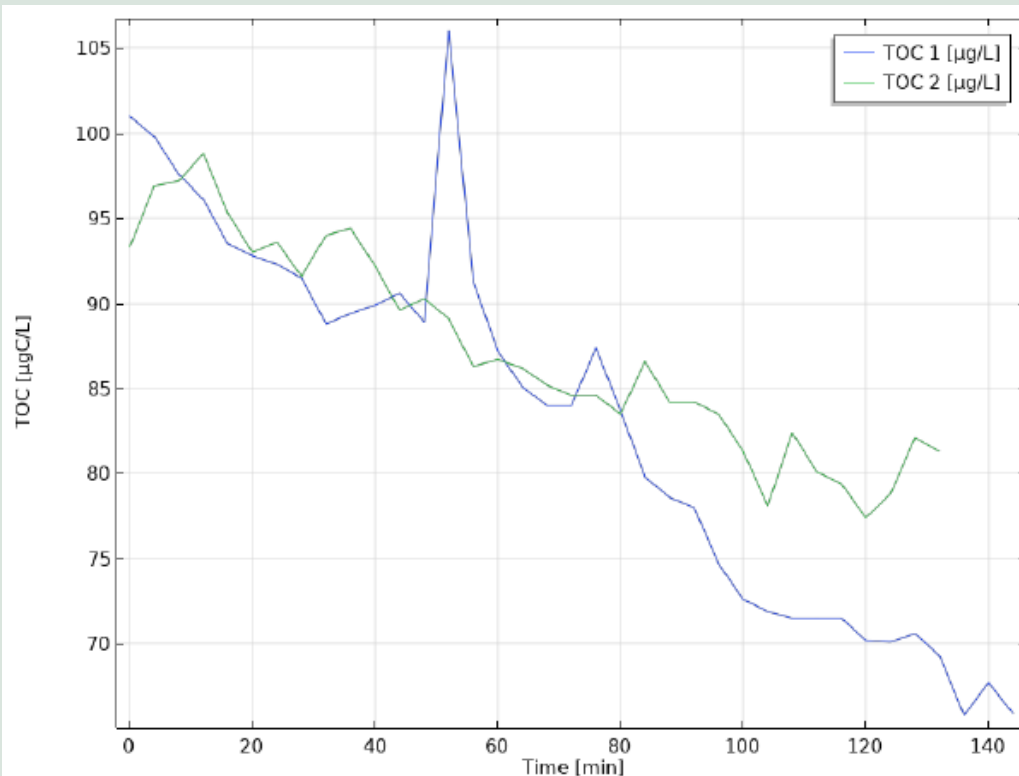
FIGUR 7-3. Poleringsdelen af anlægget til produktion af Purified Water med: UV til desinfektion, Vacuum-UV til avanceret oxidation og ionbytterkolonne til sikring af den lave ledningsevne er vist på foto.

Anlægget består af et antal sektioner med respektive funktioner:

1. Fjernelse af hårdhed
2. Omvendt osmose (RO)
3. To lagertanke med integreret poleringsteknologi hvoraf:
 - 3.1. Lagertank 1 anvendes til opbevaring af produceret RO vand som løbende desinficeres ved recirkulering af det producerede RO-vand over en Ultraqua lavtryks UV-reaktor. I samme recirkuleringsløjfe indgår en ionbytterkolonne til yderligere reduktion af ion-indholdet.
 - 3.2. Lagertank 2 anvendes til opbevaring af Purified Water, der via en recirkulationsløjfe med integreret poleringsteknologi i form af Ultraqua Vakuum-UV (VUV) reaktor til nedbrydning af TOC forsyner de tilstødende produktionslokaler med Purified Water.

Udover vandbehandlingsenhederne er anlægget ligeledes forsynet med online måleenheder for TOC og ledningsevne til dokumentation af, at kvaliteten af Purified Water lever op til kravene i TABEL 7-1.

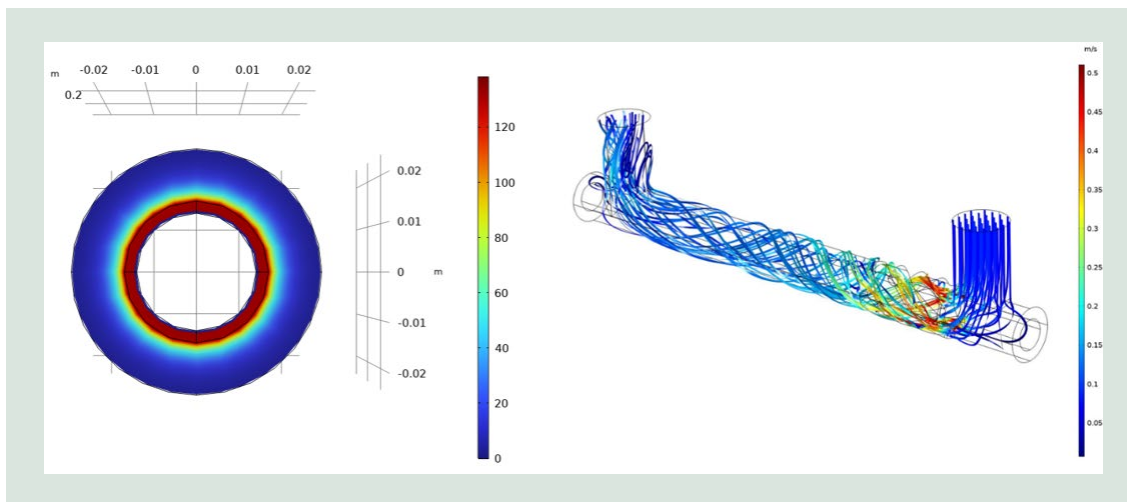
Særligt VUV-reaktorer udviklet af Ultraqua, der skal sikre oxidation af organisk stof, som ikke tilbageholdes af RO-membranen, er afgørende for overholdelse af kvalitetskravet for TOC i Purified Water specifikationen. VUV-enhedens nedbrydning af organisk stof (TOC) i det producerede RO-vand er efter opstart af vandbehandlingsanlægget undersøgt via en række nedbrydningsforsøg med online TOC målinger i det recirkulerende vand fra Lagertank 2 via VUV-enheden og over cirkulationsstrengen til forbrugsstederne. De målte data fra to forskellige forsøg fremgår af FIGUR 7-4.



FIGUR 7-4. Reduktion af TOC i Purified Water ved recirkulation over Ultraaqua VUV-reaktor.

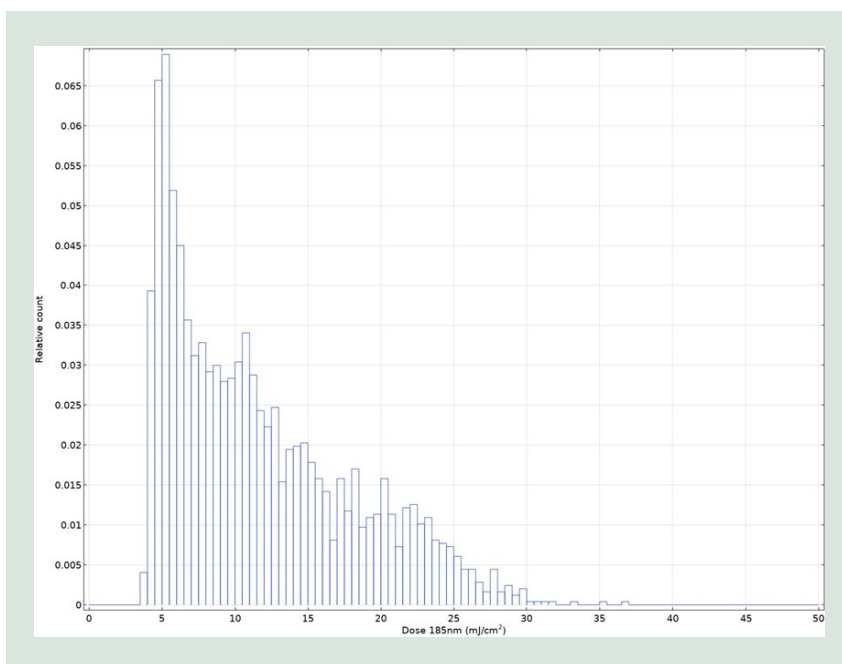
Det fremgår af data, at det producerede RO vand i udgangspunktet overholder kravene til Purified Water med et TOC indhold omkring 100 µg/L. Til trods for spredning i de målte data ses som forventeligt en underliggende tendens til en eksponentielt aftagende TOC koncentration som funktion af cirkuleringstiden over Ultraaqua VUV-reaktoren, svarende til den løbende fortynding af TOC koncentration i tanken med det VUV behandlede vand, der returnerer til tanken efter passage cirkulationsstrengen. For at understøtte den videre optimering og udvikling af Ultraaquas VUV reaktorserie er der arbejdet med at opbygge en matematisk mekanistisk kinetikmodel til at beskrive VUV reaktorens omdannelse af det organisk stof til CO₂, hvilket per definition er det, der er resultatet af en faldende TOC koncentration.

Udgangspunktet for en simulering af TOC nedbrydningen er en modellering af den flow- og volumenvægtede VUV-lysintensitet i reaktoren baseret på en modellering af hastighedsfordelingen og VUV-lysudbredelsen. Resultatet af disse modelleringer fremgår af FIGUR 7-5.



FIGUR 7-5. Modelleret hastighedsfordeling og VUV-lysbredelse for Ultraqua VUV-reaktor.

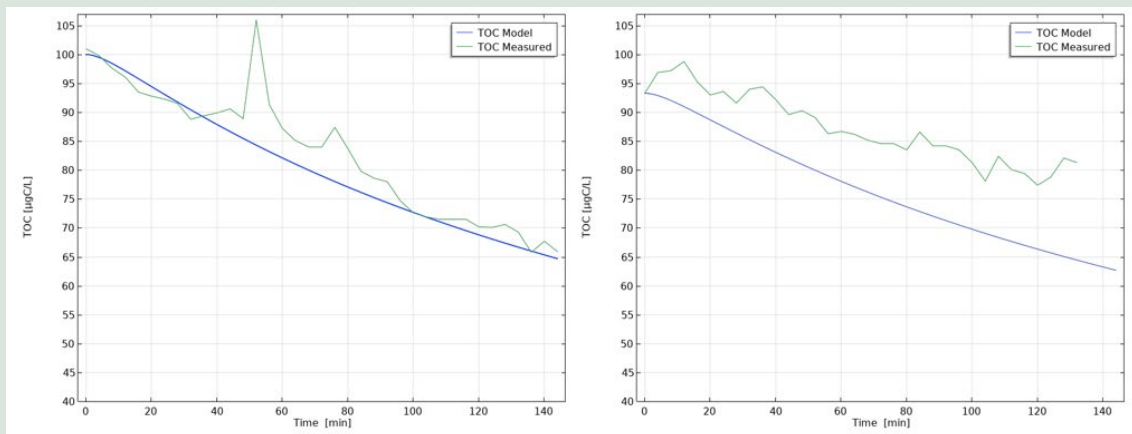
På baggrund af en kombination af flowhastighedsfordelingen og lysfordelingen kan der beregnes en dosisfordeling for den leverede 185nm dosis til det passerende vand som vist på FIGUR 7-6.



FIGUR 7-6. Modelleret 185nm dosisfordeling for Ultraqua VUV-reaktor.

Med udgangspunkt i dosisfordelingen kan den flow- og volumenvægtede 185nm lysintensitet i reaktoren beregnes til $9,9 \text{ W/m}^2$ og denne indgår således som input i TOC nedbrydningsmodellen som initiator for OH-radikaldannelsen via fotolyse af vandmolekyler. Modellen består herefter af en række moduler, der blandt andet beskriver den kæderække af koblede radikalreaktioner, der er resultatet af OH radikaldannelsen. Kæderækken af koblede radikalreaktioner leder til en dynamisk beskrivelse af udviklingen i koncentrationen af OH-radikaler og dermed den deraf følgende nedbrydning af det organiske stof i RO permeatet til kendte organiske syrer og efterfølgende disse syrers nedbrydningsveje til CO_2 der er kendt fra troposfære kemien.

Resultaterne af modelkørslerne til simulering af de ovenstående TOC henfaldsforsøg fremgår af FIGUR 7-7.



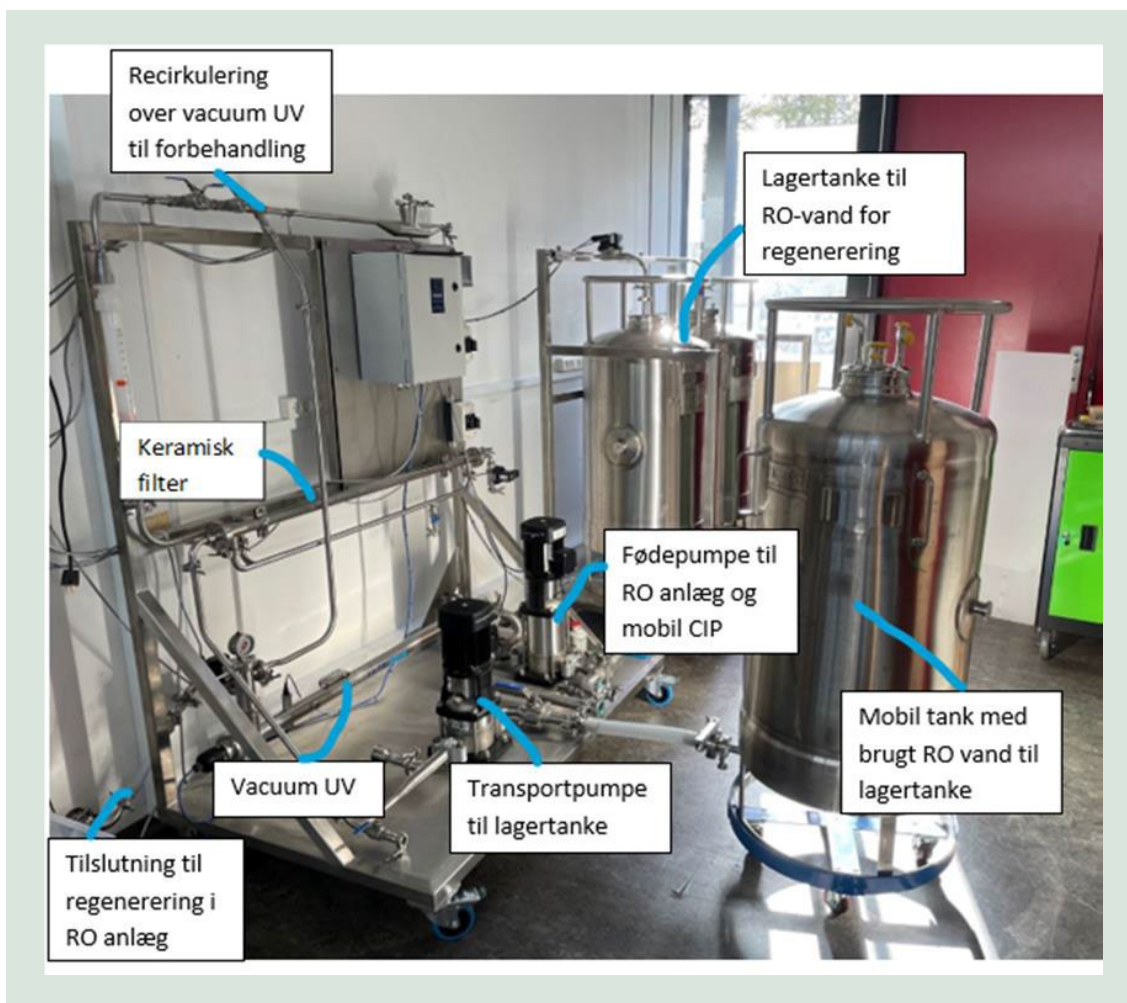
FIGUR 7-7. Målte og modellerede TOC nedbrydningsforløb i Purified Water for Ultraaqua VUV-systemet hos MipSalus.

Som det fremgår af figurerne, er der særdeles god overensstemmelse mellem de målte og modellerede resultater for det første TOC nedbrydningsforsøg, mens modellen for det andet forsøg overestimerer hvor hurtigt nedbrydningen og fortyndingen finder sted, dog uden at forskellen mellem de to kurver er alarmerende stor. Den etablerede model synes således i stand til på et tilfredsstillende niveau at beskrive de overordnede tendenser i TOC nedbrydningen i RO vandet ved cirkulation over tanken, VUV-reaktoren og distributionssystemet.

Dette viser, at den mekanistiske kinetik model, der er etableret, bygger på en solid forståelse for de processer, der faktisk foregår i VUV-reaktoren. Denne forståelse er afgørende for den videre udvikling af Ultraaquas VUV-reaktorserie samt for evaluering af mulighederne for fjernelse/omdannelse af rester af organisk kulstof i det opsamlende brugte Purified Water i den VUV-reaktor, der er integreret i den opbyggede teknologistation til genbrug af brugt Purified Water. Denne VUV-enhed skal sikre oxidation af eventuelt organisk stof, der er tilført det brugte Purified Water i enhedsoperationerne i produktionen - herunder forventeligt primært ethanol eller Gly-Phe.

7.2.2 Vandbehandlingsanlæg til forbehandling af brugt procesvand til genbrug via centralt anlæg til produktion af Purified Water

I relation til genanvendelse af brugt Purified Water er der arbejdet med identifikation af forskellige teknologiske muligheder i forhold til forbehandling af procesvandet inden genbrug via det centrale vandbehandlingsanlæg til produktion af Purified Water. Det endelige design af vandbehandlingsanlægget til forbehandling af brugt Purified Water består af en kombination af ultrafiltrering og Ultraaquas vakuum-UV avanceret oxidation. Ultrafiltrering er valgt som den første del af anlægget, da det vil udgøre en barriere for rester af selv små polymerpartikler, der kan være problematiske for RO processen i det centrale vandbehandlingsanlæg til produktion af Purified Water. Ligeledes kan ultrafiltrering også separere større opløste organiske molekyler i det brugte Purified Water samtidig med, at den udgør en hygiejnisk barriere. Vakuum-UV avanceret oxidation er central i forhold til yderligere desinfektion, men endnu mere central i forhold til nedbrydning af rester af ethanol og/eller andre lavmolekylære opløste organiske stoffer, der kan være tilført det brugte Purified Water i de forudgående procestrin. Disse vil passere ultrafiltreringstrinnet og vil kunne udgøre et potentiale for uønsket biologisk eftervækst i forbindelse med lagring inden genanvendelse. Det opbyggede vandbehandlingsanlæg til forbehandling af brugt Purified Water inden genbrug ses på FIGUR 7-8.



FIGUR 7-8. Anlæg til forbehandling af brugt Purified Water før afsluttende behandling i det centraliserede anlæg til produktion af Purified Water.

Princippet i vandbehandlingsanlægget til forbehandling af brugt Purified Water er at brugt Purified Water opsamles i en mobil tank, der nemt kan flyttes til opsamling af brugt Purified Water mellem de forskellige vandforbrugende enhedsoperationer i produktionen. Den fyldte tank kobles efterfølgende til vandbehandlingsanlægget via en fleksibel farmagodkendt slange med mejerikoblinger, der modsvarer koblings-grænsefladerne på såvel tank som vandbehandlingsanlæg. Efter sammenkobling anvendes transportpumpen til at pumpe det brugte Purified Water igennem det keramiske ultrafiltreringsfilter (50nm cut-off) og videre til lagertankene for brugt Purified Water til regenerering. Fra lagertankene anvendes fødepumpen til at pumpe vandet igennem Ultraaquas Vakuums UV-enhed og enten retur til lagertankene via et recirkulationsloop eller ind på fødesiden af det centrale vandbehandlingsanlæg til produktion af Purified Water, der anvendes som den endelige barriere ved genbrug af det brugte Purified Water.

Som nævnt skal Ultraaquas Vakuums UV avanceret oxidations reaktor sikre oxidation af eventuelt organisk stof, der er tilført Purified Water i enhedsoperationerne i produktionen - herunder forventeligt primært ethanol og Gly-Phe. Oxidationen behøver ikke at opnå en fuldstændig omdannelse til CO₂, men skal alene være tilstrækkelig til at sikre at det organiske stof opnår en kemisk ladning således, at det nemmere kan separeres fra i RO-delen af det centrale vandbehandlingsanlæg til produktion af Purified Water. Ved forhøjede niveauer af TOC i det opsamlede brugte Purified Water, der overstiger kapaciteten af vakuums UV reaktoren i forhold til at nedbringe TOC niveauet inden for en rimelig procestid, er der i vandbehandlingsanlægget til

forbehandling af brugt Purified Water forberedt for integrering af et aktivt kulfilter, til yderligere forbehandling af procesvandet for at minimere TOC belastningen på VUV-enheden.

For at sikre at genanvendelse af det brugte Purified Water ikke medfører en forringelse af kvaliteten af det producerede Purified Water fra det centrale vandbehandlingsanlæg til produktion af Purified Water, er der integreret online TOC og ledningsevne målere omkring begge vandbehandlingsanlæg. Ved forhøjet niveau af TOC og ledningsevne i forsyningsløjfen til produktionen under anvendelse af forbehandlet brugt Purified Water som fødevand, vil indpumpningen af det forbehandlede brugte Purified Water nemt kunne afbrydes og erstattes af forsyning med normalt vandforsyningsvand. Med det udviklede vandbehandlingsanlæg til forbehandling af brugt Purified Water inden genbrug som fødevand til de centrale vandbehandlingsanlæg til produktion af Purified Water er det i projektet demonstreret at det er muligt at genanvende 75% af det brugte Purified Water i MipSalus' produktion.

8. Principper og teknologi til ressourceeffektiv CIP

Arbejdet med at definere principper og teknologi for CIP-operationer til MipSalus produktion har omfattet en systematisk gennemgang af samtlige enhedsoperationer i produktionen, samt genbrugsenheder for genvinding af ressourcer, med henblik på at udvikle en masterplan for validerbare CIP-procedurer. Der er i udviklingen af masterplanen lavet en gennemgang af standard operating procedures for CIP i farmaindustrien, og denne er tilpasset produktionen af Phelimin på en måde, der samtidig tilgodeser et så vidtgående genbrug af CIP-væskerne som muligt for på den måde at ressourceoptimere CIP driften i designfasen.

Den systematiske gennemgang har omfattet en identifikation og vurdering af forureningskomponenter fra de enkelte produktionstrin, og dette har ledt til et valg af koldt Purified Water samt 80°C varmt Purified Water som de gennemgående CIP væsker for langt de fleste enhedsoperationer og tanke i Phelimin produktionen. Begge disse væsker vil være særdeles velegnede til genbrug via den ovenfor nævnte teknologistation for genbrug af vand. Den eneste undtagelse for anvendelse af kold og varm Purified Water som CIP-væske er ved CIP af syntesereaktorerne samt udstyr til olie-genvinding. Begge disse enheder tænkes CIP'et med ethanol med efterfølgende blæs/tørring med varm, steril luft for at fjerne rester af ethanol. Den brugte ethanol vil indgå direkte i ethanol-genvindingen i den udviklede modulære ethanol destillationsenhed.

Det overordnede princip i den Purified Water baserede CIP-procedure forventes at være et mobilt koncept, hvor tanke, der skal CIP'es, transporteres til rengøring med relevant CIP i tilknytning til en CIP-station, som er integreret i anlægget, der sigter mod genbrug af procesvand fra produktionen. Der er installeret roterende CIP-kuglehoveder til sikring af en effektiv og ressourceeffektiv CIP af tankene. Et eksempel er vist på FIGUR 8-1.

Brugt Purified Water CIP-væske opsamles og genbruges via vandbehandlingsanlægget til forbehandling af opsamlet og brugt Purified Water og det centrale vandbehandlingsanlæg til produktion af Purified Water. Resultatet af den systematiske gennemgang af enhedsoperationer i produktionen, samt genbrugsenheder for genvinding af ressourcer i forhold til definition af validerbare CIP-procedurer er sammenfattet i TABEL 8-1.



FIGUR 8-1. Mobile tanke anvendes til opsamling af brugt procesvand og andre ressourcer, der efterfølgende bringes til rensning vha centraliseret CIP, der er integreret i anlægget til opsamling og forbehandling af brugt procesvand.

TABEL 8-1. Udviklede validerbare CIP procedurer for MipSalus' produktionsproces.

Enhedsoperation	CIP procedure	Ressourcehåndtering fra CIP aktivitet	Problematik/Bemærkninger
Syntese	Vask med ethanol Blæs/tørring med varm steril luft	EtOH sendes til spild Afkastluft over tag	Fjernelse af oliefilm/-rest
Oliegenvinding/Polymervask Her forudsat frafiltrering af olie samt EtOH og Purified Water vask i samme unit	Slut-CIP efter råpolymervask: Vask i EtOH og efterfølgende blæs/tørring med varm, steril luft	EtOH til genvinding	Minimering af dødvolumen for mindsket brug af EtOH
Mellemtank med råpolymer	Efterskylles med 80°C Purified Water	Opsamles til genbrug	Først koldt Purified Water til fines og bagefter varmt Purified Water
Kuglemølle	Vask i 80°C Purified Water	Opsamles til genbrug	Først koldt Purified Water til fines og bagefter varmt Purified Water
Mellemtank med nedmøllt produkt			
Vask/separation i Vibrofilter. Opbevares i 70% EtOH. Efter dræning af enheden efterskylles med Purified Water	Filter opbevares i driftspauser med 70% EtOH. Kan evt. efterskylles med 80°C Purified Water	Opsamling af EtOH og Purified Water til genvinding	Enhed vurderes ren efter afsluttet proces og opbevaring i 70% EtOH.
Mellemtank for tilsætning af PB og Purified Water til ønsket konc. for load af kolonne	Efterskyl med 80°C Purified Water	Opsamling til genvinding	Vask for fines og PB – lave PB koncentrationer OK for central Purified Water anlæg

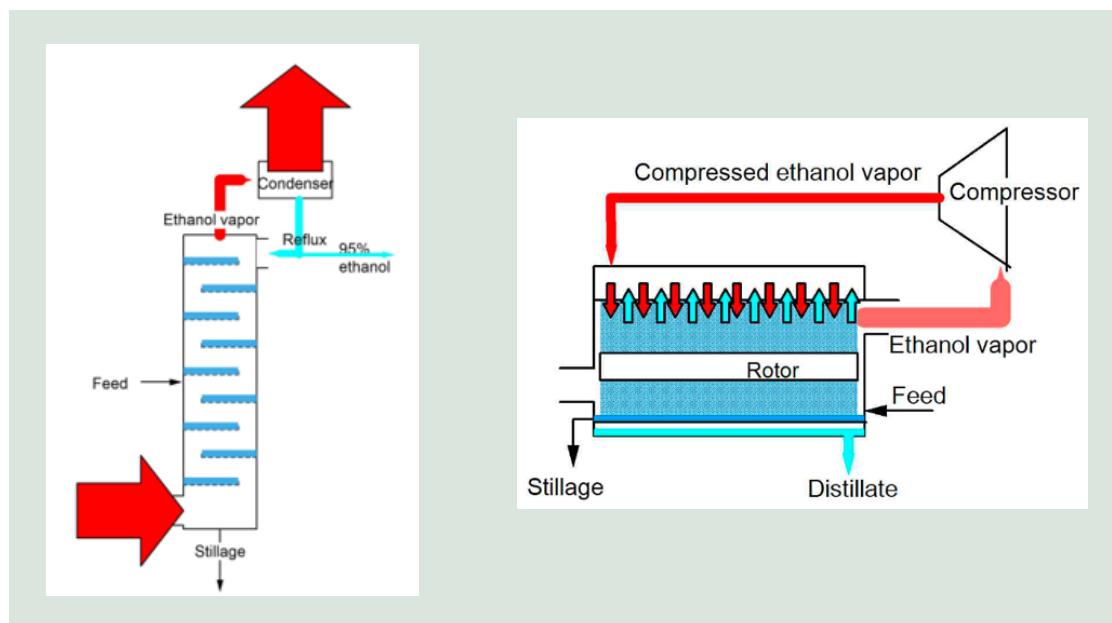
Enhedsoperation	CIP procedure	Ressourcehåndtering fra CIP aktivitet	Problematik/Bemærkninger
Syntese	Vask med ethanol Blæs/tørring med varm steril luft	EtOH sendes til spild Afkastluft over tag	Fjernelse af oliefilm/-rest
Oliegenvinding/Polymervask Her forudsat frafiltrering af olie samt EtOH og Purified Water vask i samme unit	Slut-CIP efter råpoly- mervask: Vask i EtOH og efterfølgende blæs/tørring med varm, steril luft	EtOH til genvinding	Minimering af dødvolumen for mindsket brug af EtOH
Mellemtank med råpolymer	Efterskylles med 80°C Purified Water	Opsamles til genbrug	Først koldt Purified Water til fines og bagefter varmt Purified Water
Oprensingsanlægget (Kolonne og resin renses dog ikke med NaOH)	Ugentlig CIP med 1M NaOH, Purified Water, 70% EtOH og 30% EtOH	Opsamling af Purified Water og EtOH	
Pumper og rør for kolonnedrift	Vask med 80°C Purified	Opsamling af Purified Water og EtOH	Der udvikles en særlig procedure på dette område
Mellemtank til opsamling af gennemløb	Vask i 80°C Purified Water	Opsamles til genbrug	Vask af gennemløbs-MIP fra tankens vægge med koldt Purified Water og efterfølgende varmt Purified Water
Mellemtank til opsamlet Phelimin	Vask i 80°C Purified Water og afslutningsvist med EtOH	Waste af Purified Genbrug af EtOH?	Det overvejes om det er værd at genanvende dette Purified Water med meget lavt EtOH indhold
Opkoncentrering af rest-MIP gennemløb på Vibro teknologi	Vask i Purified Water	Purified Water opsamles til genbrug	
Tank til koncentreret gennemløbs-MIP	Vask i 80°C Purified Water	Purified Water opsamles til genbrug	
Tank til opsamling af PB fra opkoncentrering af gennemløbs-MIP	Vask i 80°C Purified Water	Purified Water opsamles til genbrug	
Opkoncentrering af Phelimin i Vibro	Vask i Purified Water Hvad kan Vibro tåle?	Purified Water opsamles til genbrug	
Lille tank til opkoncentreret Phelimin	Vask i 80°C Purified Water	Waste – meget lille mængde	
Tank til opsamling af fortynder EtOH	Vask i 80°C Purified Water?	Waste	
Vask i Vibro med Purified Water og bufferskifte til Phelimin i PB	Vask i Purified Water Hvad kan Vibro tåle?	Waste – meget lille mængde	

9. Teknologisk løsning for genvinding af ethanol

Der er i projektet udviklet og afprøvet en ny type destillationsanlæg, der retter sig imod anvendelse i små og mellemstore virksomheder. Målet er en horisontal, modulær enhed baseret på elektrisk opvarmning, egnet til start-stop drift med korte tider til opvarmning og nedlukning. I MipSalus sammenhæng drejede det sig om genvinding og genanvendelse af den anvendte ethanol. Der er i projektet udviklet og dokumenteret en prototype enhed med tre kolonner, der effektivt kunne oprense brugt ethanol fra MipSalus produktion.

9.1 Ny modulær teknologi til genvinding af ethanol

Som en del af projektet er der arbejdet med at udvikle og teste en fleksibel horisontal destillationsteknologi til brug i små og mellemstore farmaceutiske produktionsanlæg - for at gøre on-site genanvendelse af opløsningsmidler herunder ethanol til en realistisk mulighed. Dette er særdeles relevant i forhold til MipSalus' produktion, hvor ethanol anvendes som solvent i både vaske og elueringsprocesser. I FIGUR 9-1 ses principskitser for en traditionel adiabatisk destillationskolonne og den nye horisontale destillationsteknologi.



FIGUR 9-1. Princip for traditionel adiabatisk destillationsteknologi og den nye horisontale adiabatisk teknologi til genvinding af ethanol.

Process Design designede og byggede demonstrationsprototypen til dokumentation og demonstration af den horisontale destillation. Anlægget består af 3 serieforbundne rør, som opvarmes med damp ved atmosfæretryk. Rørene er forsynet med et stålgytter og roterer. Fødevæsken, som er en blanding af ethanol og vand i processtrømme fra produktionen hos MipSalus, pumpes ind i den ene ende og bevæger sig under opvarmning og partiel fordampning gennem de tre rør i modstrøm med den del, som er fordampet. Den fordampede del udtages,

hvor føden tilføres. I den anden ende tages den del, som er tilbage efter fordampningen, ud. Processen foregår ved atmosfæretryk. Princippet er, at der ud over ren afkogning af alkohol og vand, sker en yderligere opkoncentrering af alkohol i gasfasen grundet massetransport mellem gas og væskefasen. Analysen af forsøgsdata viste, at dette faktisk også i praksis er tilfældet. Demonstrationsprototypen ses på nedenstående foto i FIGUR 9-2.

Demonstrationsprototypen af den nye elektrisk baserede og energieffektive horisontale destillationsenhed til genvinding af ethanol blev testet med damp på værkstedet. Testen – der foregik i november og december 2022 - var vellykket, og prototypen blev efterfølgende justeret på baggrund af de indledende testkørsler. På baggrund af testen blev der designet et rullesystem til bæring af den roterende kolonne. Gennem testkørslerne har det været muligt at reducere antallet af variable for demonstrationsudstyret. Samtidig har sikkerhed været et afgørende element i designet af demonstrationsanlægget, da der behandles eksplosive dampe indendørs. For at mindske sikkerhedsproblemerne ved demonstrationsprototypen er den ikke udstyret med damprekompresion - som ellers vist på ovenstående skitse - hvilket er en af de to funktioner, der ville give øget energieffektivitet. Prototypen drives med elektricitet, hvilket betyder, at der i udgangspunktet ikke er behov for eksterne kølesystemer, men da damprekompresion er udeladt af sikkerhedshensyn, vil nogen ekstern køling være nødvendig.

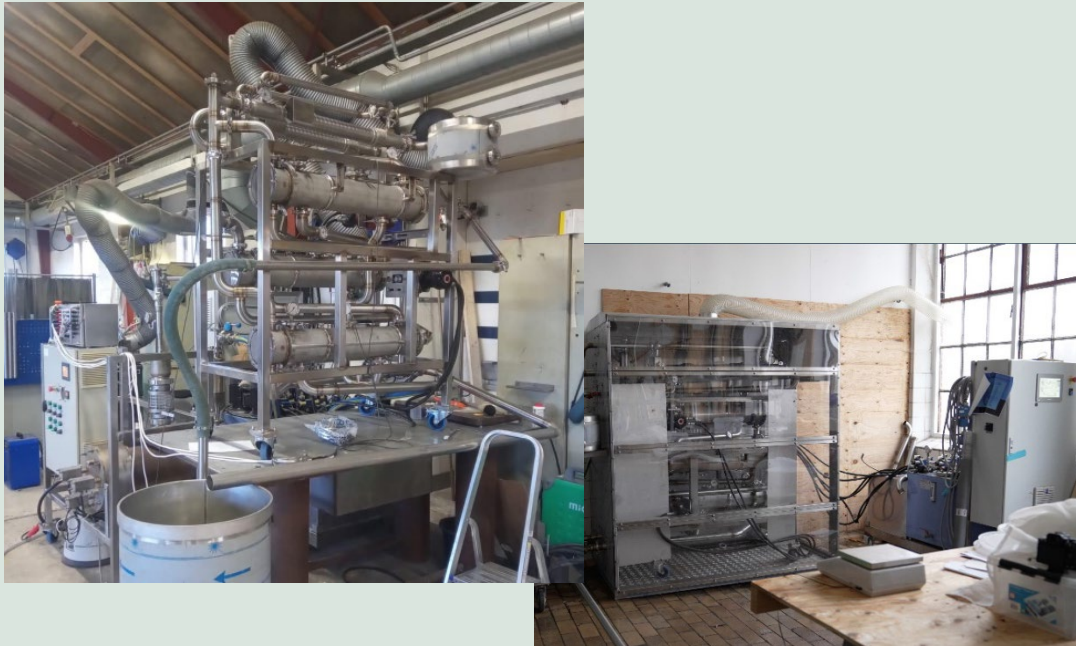
Da demonstrationsenheden er drevet på elektricitet, betyder det, i modsætning til de traditionelle destillationskolonner, at den kan køre start/stop drift batchvis uden behov for kontinuerlig drift. Demonstrationsudstyret har en kort opstartstid på mindre end en time, er modulær og horisontal i sin opbygning og kræver dermed minimal fysisk plads. På grund af den modulære opbygning kan der nemt laves skalering til større eller mindre enheder baseret på standard horisontale moduler. Demonstrationsprototypen er i projektet blevet udvidet fra en til tre kolonner på baggrund af de opnåede resultater, og en efterfølgende damptest viste, at systemet var velfungerende og tæt.

De første test med ethanol blev gennemført i foråret 2023, og der er i løbet af 2023 gennemført et antal forsøgsserier og løbende analyseret på forsøgsresultater med horisontal destillation. Der er ved analysen lagt vægt på vurdering af resultater/data, i forhold til hvad der kan konkluderes om anlæggets funktion, og hvad der kan forbedres og derfor bør indgå i de fortsatte aktiviteter med teknologiudviklingsarbejdet.

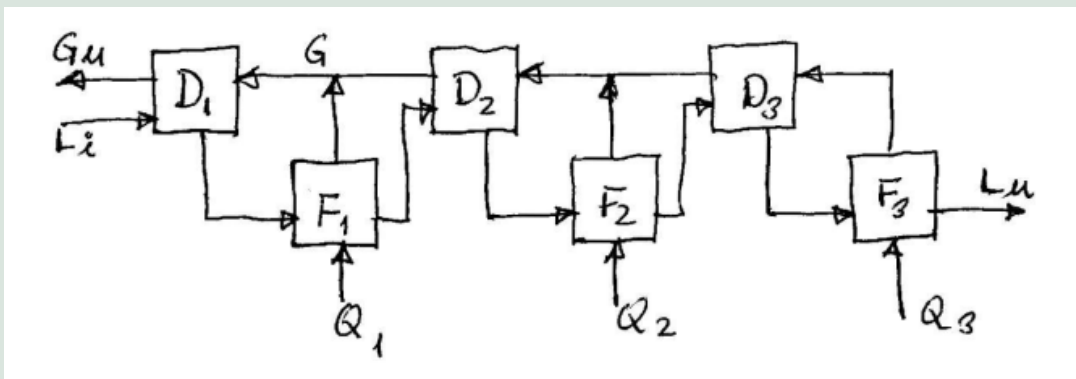
Ud fra analysen af forsøgene er der dels identificeret, hvor og hvorledes teknologien kan forbedres gennem et mere optimalt design, og dels peget på yderligere forsøg, som bør gennemføres for at belyse delprocesserne i den horisontale destillationsteknologi.

Det ønskes at simulere forsøgsresultater for at undersøge effektiviteten af teknologien og optimere destillationsenheden. Der er derfor igangsat opbygning af en matematisk model til simulering af processen. Modellen inkluderer, at separationen sker delvist ved kogning (flash destillation) og delvis ved diffusion mellem gas og væskefase. FIGUR 9-3 viser grundopbygningen af en model, der vil inkludere såvel flash destillation som diffusion. Modellen vil blive etableret i løbet af 2024 og efterfølgende anvendt til at simulere effektiviseringstiltag for at optimere teknologien.

Demonstrationsanlægget producerer to fraktioner, hvor fraktionen, der indeholder destilleret ethanol, benævnes "produkt", og fraktionen uden ethanol kaldes "remanens". I projektet er det demonstreret, at det har været muligt at opnå komplet fjernelse af ethanol med et ethanolindhold i remanensen på 0,1% og producere et ethanolindhold i produktet på 51,5% fra opsamlet brugt ethanol – ethanol/vand-blanding - med 17,5% ethanol. Dette blev udført med en kapacitet på 10,6 kg /time opsamlet brugt ethanol.



FIGUR 9-2. Foto af demonstrationsprototypen – forsynet med tre kolonner - der er afprøvet til genvinding af ethanol fra MipSalus pilotproduktion. Øverst til venstre ses den rå prototype med styring mv. mens billedet nederst til højre viser prototypen efter indbygning i det specialdesignede proceskabinet.



FIGUR 9-3. Overordnet grundlagsskitse for modelberegninger til simulering af teknologiens performance.

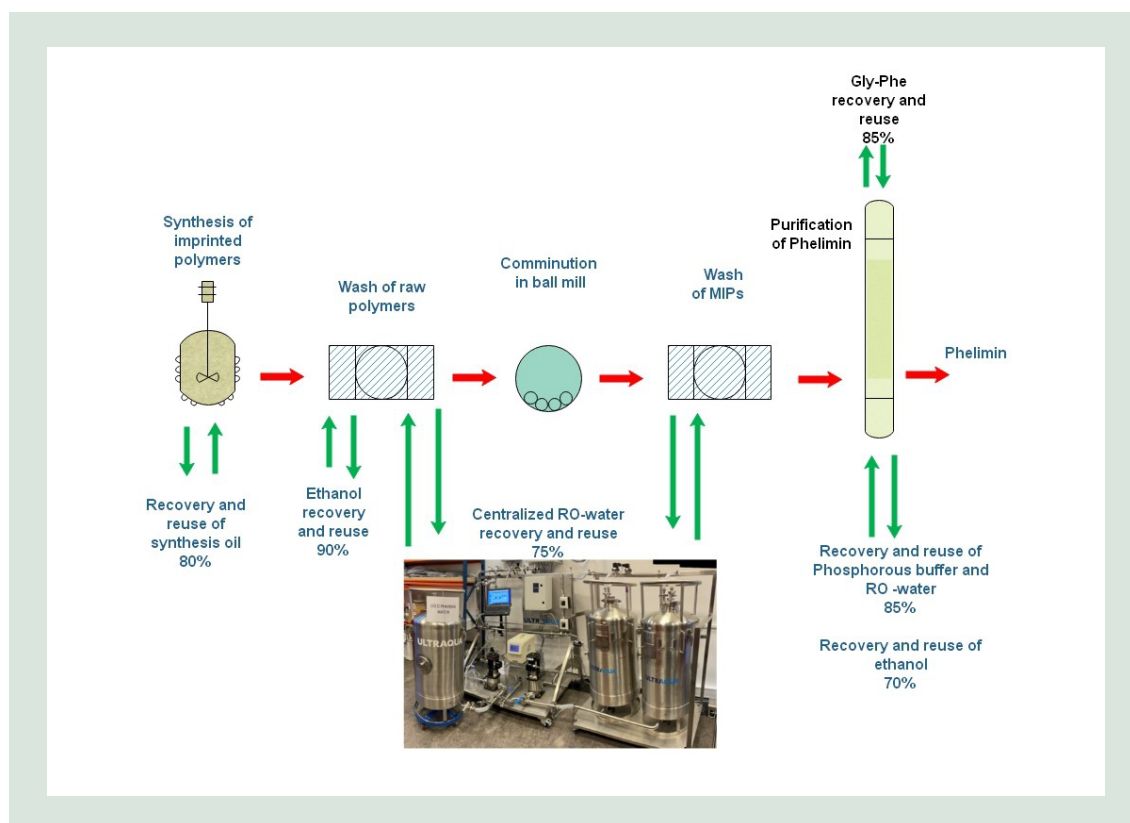
I relation til genanvendelse hos MipSalus hvor en højere ethanol koncentration er krævet, kan demonstrationsudstyret konfigureres til at imødekomme dette, eller produktet kan genbehandles i demonstrationsanlægget. Dette er dog af sikkerhedshensyn ikke demonstreret i projektet. Generelt vil implementering af ethanol-genvinding hos MipSalus af sikkerhedsmæssige årsager ske decentralt således, at alt opsamlet brugt ethanol sendes ud af huset til ekstern destillation, hvor den horisontale destillationsenhed er implementeret i sikkerhedsmæssigt egnede lokaler. Det destillerede produkt - rent ethanol - returneres efterfølgende til MipSalus produktionsfacilitet.

10. Konklusioner

De primære ressourcemæssige udfordringer i etableringen af en industriel produktion af et nyt farmaceutisk produkt - Phelimin - er et stort forbrug af Gly-Phe, synteseolie, ethanol, fosfatsalte og Purified Water. I projektet er der – sideløbende med en opskalering af produktionsprocessen - udviklet og dokumenteret teknologiske løsninger, der viser, at det er muligt i vid udstrækning at genvinde disse ressourcer.

Der er i projektet afprøvet og dokumenteret teknologiske løsninger inden for: genvinding af synteseolie, genvinding af Gly-Phe, genvinding af ethanol, genvinding af fosfatsalte og genvinding af Purified Water.

FIGUR 10-1 viser størrelsen af opnåede ressourcegenvindinger, der er fundet ved dokumentation af de cirkulære teknologiske løsninger, der er udviklet. Som det ses, har løsningerne muliggjort genvinding af en betydelig andel af alle anvendte ressourcer.



FIGUR 10-1. Oversigt over kerneprocessens trin og de gennem projektet opnåede ressourcebesparelser via optimeringer, genvinding og genanvendelse.

Tages udgangspunkt i en produktion, hvori der ikke er implementeret løsninger til genvinding af ressourcer, vil forbruget af de centrale forbrugskomponenter være 100 kg synteseolie/patient/år, 6,6 m³ ethanol/patient/år, 40 kg fosfat/patient/år, 150 m³ Purified Water/patient/år, og Gly-Phe 1,5 kg Gly-Phe/patient/år fordelt med 0,5 kg Gly-Phe/patient /år -til syntesen og 1,0 kg Gly-Phe/patient/år til kobling af resin til oprensningen.

Ved implementering af de beskrevne cirkulære teknologiske løsninger er forbruget af de nævnte forbrugskomponenter reduceret til 20 kg synteseolie/patient/år, 1,4 m³ ethanol/patient/år, 6 kg fosfat/patient/år, 37 m³ Purified Water/patient/år og Gly-Phe 0,65 kg Gly-Phe/patient/år efter genvinding af de ca. 85% fra koblingen af resin. Herudover er der identificeret potentiale for yderligere genvinding af ca. 0,2 kg Gly-Phe/patient/år fra vaskevandet hydrørende fra vask af råpolymer.

Projektet har ikke omfattet en gennemgang af de praktiske muligheder for at implementere de teknologiske muligheder og løsninger under hensyntagen til validering og GMP, som vil være krævet, hvis de genvundne ressourcer skal genanvendes i den aktuelle produktionsproces. De anførte genvindingsmuligheder skal således betragtes som et uforløst potentiale for ressourcегenvinding og genanvendelse – enten i denne eller andre industrielle produktioner.

11. Litteratur

European Pharmacopeia Edition 7 EDQM. 226, Avenue de Colmar BP 907, F-67029 Strasbourg, France, (2011).

Shukshith K.S., N. Vishal Gupa, *Water for Pharmaceutical Use*, Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res., (36)1,2016, pp199-204.

Udvikling af: *Koncept for optimeret ressourcegenvinding ved ny dansk lægemiddelproduktion Circular by design*, Miljøstyrelsen August 2021, ISBN: 978-87-7038-335-6

United States Pharmacopeia 35, General Chapter <1231>, United States Pharmacopeia Convention, Inc. 12601Twinbook Parkway, Rockville, MD, (2012).

Introduktion af Circular-by-design koncept i pharma produktion

Tre danske industrielle parter MipSalus Aps, Ultraaqua A/S og Process Design A/S har samarbejdet for at udvikle og demonstrere metoder og teknologi til reduktion af ressourceforbruget ved produktion af et nyt farmaceutisk produkt, Phelimin. Phelimin er et nyt produkt, der sigter mod behandling af patienter, der lider af PKU, Føllings sygdom. MipSalus er en farmaceutisk udviklingsvirksomhed, Ultraaqua er leverandør af vandteknologi, og Process Design har bidraget med udvikling af ny destillationsteknologi. De industrielle parter har i projektet udviklet og etableret en facilitet til demonstration og dokumentation af løsninger til implementering af cirkulær økonomi i opskaleret produktion af Phelimin.

De primære ressourcemæssige og økonomiske udfordringer i etableringen af en industriel produktion af Phelimin er et stort forbrug af Gly-Phe, synteseolie, ethanol, fosfatsalte og Purified Water. I projektet er – sideløbende med en optimering og opskalering af produktionsprocessen - udviklet og dokumenteret teknologiske løsninger, der viser, at det er muligt i vid udstrækning at genvinde disse ressourcer. Der er i projektet udviklet, afprøvet og dokumenteret teknologiske løsninger inden for genvinding og genanvendelse af de ovennævnte komponenter. Ved implementering af nye cirkulære løsninger har det vist sig muligt at reducere forbruget af forbrugskomponenterne med følgende effektiviteter: Synteseolie 75-80%, Ethanol 75-80%, Fosfor 80-85%, Gly-Phe 50-60%, Purified Water 75%.

Projektets resultater demonstrerer, at det teknologisk er muligt at opnå en substantiel reduktion i forbruget af kritiske ressourcer ved den aktuelle farmaceutiske produktion gennem genvinding og genanvendelse. Resultaterne bidrager således til det overordnede mål mod en mere bæredygtig og cirkulær farmaceutisk produktion. Tidlig udvikling og anvendelse af dette "circular-by-design" princip i udviklingen af ny farmaceutisk produktion vil være essentiel for at styrke sektorens bæredygtighed.



Miljøstyrelsen
Tolderlundsvej 5
5000 Odense C

www.mst.dk