

# **GESETZLICHE BEGRENZUNG VON ABWASSEREMMISSIONEN AUS DER HERSTELLUNG VON ARZNEIMITTELN UND KOSMETIKA UND DEREN VORPRODUKTEN**

**(AEV PHARMAZEUTIKA BGBl. II Nr. 212/2000)**

## **1. Allgemeines**

### **1.1 Arzneimittel**

Als Arzneimittel oder Medikamente bezeichnet man Stoffe, die zur Erkundung, Verhütung und Behandlung von Krankheiten oder als Ersatz für Körperflüssigkeiten oder körpereigene Stoffe dienen. Ursprünglich wurden als Arzneimittel Naturstoffe pflanzlicher, tierischer oder mineralischer Herkunft verwendet. Seit dem 19. Jahrhundert kamen in zunehmendem Maße synthetische Arzneimittel zur Anwendung; gegenwärtig machen letztere den größten Teil aller bekannten Arzneimittel aus.

Ein Arzneimittel besteht aus einem oder mehreren Wirkstoff(en) (z.B. Antibiotika, Antirheumatika, Zytostatika, Chemotherapeutika, Antiseptika, Analgetika, Antidepressiva) und aus Hilfsstoffen (z.B. Tablettensprengmittel, Salbengrundlagen, Ionentauscher und andere Polymere für Depotpräparate, Aerosoltreibgase, Aromatisierungsmittel). Die Wirkstoffe werden von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) mit Kurzbezeichnungen benannt (Generic Names oder International Non-propriety Names INN).

Wirkstoffe und Hilfsstoffe werden zu Arzneizubereitungen (Arzneiformen) verarbeitet (formuliert). Die Präparate werden heute überwiegend von der pharmazeutischen Industrie in abgabefertigen Packungen als Fertigarzneimittel in den Handel gebracht. Die Handelspräparate werden entweder mit dem wissenschaftlichen Freinamen des Wirkstoffes oder mit einem warenzeichenrechtlich geschützten Namen gekennzeichnet.

Die Lehre von den Wirkungen, Anwendungen und Verordnungen der Arzneimittel ist die Pharmakologie. Mit der chemischen Zusammensetzung und Herstellung der Arzneimittel befasst sich die Pharmazie.

Je nach beabsichtigter Wirkung können Arzneimittel innerlich (Tabletten, Pillen, Dragees, Pulver, Zäpfchen, Lösungen) oder äußerlich angewendet werden. Zur äußerlichen Anwendung auf Haut oder Schleimhäuten werden Arzneimittel in die Form wässriger oder alkoholischer Lösungen gebracht, aber auch als Salben, Puder, Mixturen und Pflaster verarbeitet. Bei der oralen Anwendung gelangt das Arzneimittel durch den Mund in Magen oder Darm und wird dort in das Blut aufgenommen (Resorption). Bei der rektalen Anwendung wird das Arzneimittel über den Mastdarm zugeführt. Die parenterale Anwendung schließt unter anderem die Einspritzung (Injektion) in das Unterhautbindegewebe (subkutan), in die Muskulatur (intramuskulär) oder in die Blutbahn (intravenös,

intraarteriell), ins Herz (intrakardial), in den Gehirn - Rückenmarkskanal (interlumbal), in die Bauchhöhle (intraperitoneal), in die Gelenke (intraartikulär) sowie die Inhalation ein. Eine besondere Darreichungsform stellen die therapeutischen Systeme dar (Depotpräparate u.ä.).

Arzneimittel verteilen sich im Körper und wirken auf viele Organe ein (bei Schwangeren auch auf das ungeborene Kind). Sie werden zum Teil im Stoffwechsel chemisch verändert, wobei meist weniger wirksame, unter Umständen aber auch stärker toxisch wirksame Produkte (Metaboliten) entstehen können. Ausgeschieden werden Arzneimittel überwiegend mit dem Urin, zum Teil auch mit der Galle und dem Stuhl sowie über Drüsen (z.B. Muttermilch, flüchtige Stoffe zum Teil auch über die Lungen).

Die Wirkungsstärke der Arzneimittel ist u.a. abhängig von der verabreichten Dosis, von Alter, Geschlecht und Disposition der Behandelten (Überempfindlichkeiten, Allergien). Man unterscheidet zwischen der therapeutischen Dosis (Dosis effectiva, DE), die zum gewünschten Erfolg führen soll, der therapeutischen Höchstmenge (Maximaldosis), der unterschwelligen Dosis (ohne Wirkung), der toxischen Dosis (Überdosierung) und der tödlichen Dosis (Letaldosis). Werden verschiedene Arzneimittel gleichzeitig genommen, so können sie sich gegenseitig beeinflussen. Bei Überdosierung sind fast alle Arzneimittel toxisch.

#### 1.1.1 Querbezug zum Arzneimittelrecht

Herstellung, Zulassung und Vertrieb von Arzneimitteln sind gesetzlich geregelt. Das maßgebliche Gesetzeswerk ist das Arzneimittelgesetz (AMG; BGBl. Nr. 185/1983 in der Fassung des BGBl. I Nr. 78/1998). § 1 AMG definiert Arzneimittel u.a. als Stoffe oder Zubereitungen von Stoffen, die dazu bestimmt sind, bei Anwendung am oder im menschlichen oder tierischen Körper

- Krankheiten, Leiden, Körperschäden oder Beschwerden zu heilen, zu lindern, zu verhüten und zu erkennen
- die Beschaffenheit, den Zustand oder die Funktion des Körpers oder seelischer Zustände zu erkennen
- vom Körper erzeugte Wirkstoffe oder Körperflüssigkeiten zu ersetzen
- Krankheitserreger, Parasiten oder körperfremde Stoffe abzuwehren.

Keine Arzneimittel sind Lebensmittel, Kosmetika, Tabakerzeugnisse, Futtermittel etc.

Der Begriff der Arzneimittelherstellung wird in § 2 Abs. 10 AMG definiert. Danach ist Herstellen das Gewinnen, Anfertigen, Zubereiten, Be- und Verarbeiten, Umfüllen einschließlich des Abfüllens und das Abpacken von Arzneimitteln sowie das Kennzeichnen von Arzneispezialitäten. Die Definition des AMG ist wesentlich umfassender als jene der AEV Pharmazeutika (§ 1 Abs. 2). Letztere ist lediglich auf die abwasserrelevanten Teilbereiche der Arzneimittelherstellung beschränkt und unterscheidet entsprechend den Tätigkeiten

der chemischen (pharmazeutischen) Industrie die Bereiche Vorbehandlung, Synthese und Zubereitung (Formulierung).

## 1.2 Kosmetika

Als Kosmetika bezeichnet man Stoffe oder Zubereitungen aus Stoffen, die dazu bestimmt sind, äußerlich am Menschen oder in seiner Mundhöhle zur Reinigung und Pflege, zur Beeinflussung seines Aussehens und Körpergeruches oder zur Vermittlung von Geruchseindrücken angewendet werden. Nach ihrem Anwendungszweck werden die Kosmetika in folgende Gruppen unterteilt:

- Hautpflege
- Zahn- und Mundpflege
- Haarpflege
- Spezielle Anwendungen wie Lichtschutz, Hautbräunung, Depigmentierung, Insektenabwehr (Repellents), Behandlung von Insektenstichen, Desodorants, Schweißverhütung, Behandlung von Hautunreinheiten, Enthaarung, Rasur, Duftmittel.

Stoffe oder Zubereitungen, die zur Reinigung, Pflege oder Verbesserung des Gebrauches von Prothesen bestimmt sind, gelten auch als Kosmetika.

### 1.2.1 Querbezug zum Lebensmittelrecht

Wie bei den Arzneimitteln ist Herstellung, Zulassung und Vertrieb von Kosmetika gesetzlich geregelt. Das dafür maßgebliche Gesetzeswerk ist das Lebensmittelgesetz (§§ 5, 26 und 27 LMG BGBl. Nr. 86/1975) sowie diverse darauf beruhende Verordnungen (Kosmetikverordnung BGBl. Nr. 166/1996, Verordnung betreffend das Verbot und die Beschränkung von Stoffen für kosmetische Mittel BGBl. Nr. 167/1996, Kosmetik-kennzeichnungsverordnung BGBl. Nr. 891/1993 etc.). Im LMG ist auch die legitische Abgrenzung der Kosmetika zu den Lebensmitteln vorgenommen. Wie die Arzneimittel unterliegen auch die Kosmetika einer Deklarationspflicht (EU-Code-System).

## 1.3 Herstellung von Arzneimitteln und Kosmetika

Die Herstellung von Arzneimitteln und Kosmetika ist Aufgabe der pharmazeutischen Industrie. Wichtigste Tätigkeitsfelder dieser Industrie sind die Reindarstellung von Wirkstoffen und die Herstellung gebrauchsfertiger Anwendungsformen sowie die Entwicklung neuer Wirkstoffe. Neben der Produktion der klassischen Medikamente fällt auch die Herstellung von Diagnostika (z.B. Röntgenkontrastmittel), Desinfektionsmitteln, Mikrobiziden, Blutersatzmitteln etc. in das Aufgabengebiet der pharmazeutischen Industrie. Die Produktionsanlagen sind häufig integriert in sonstige Produktionsanlagen der chemischen Industrie.

Die Produktionsverfahren der pharmazeutischen Industrie sind äußerst vielfältig. Sie umfassen vor allem weite Bereiche der organisch - chemischen Synthese sowie der biochemischen Prozesse, die Extraktion von Naturstoffen, Reinigungsschritte für Rohstoffe und Produkte sowie bei- oder nachgeordnete Folgeprozesse wie Lösungsmittelrückgewinnung, Produktformulierung, -abfüllung und -verpackung, Anlagenreinigung, Betrieb von Laboratorien für Forschung und Produktionsüberwachung, gegebenenfalls Versuchstierhaltung etc.

Gegenstand der Produktionen sind auch die Hilfsstoffe für Arzneimittel und Kosmetika. Diese sind Vorprodukte und müssen von der Herstellung bis zum galenischen Einsatz hohen und spezifischen Anforderungen genügen. Die Grenzen zwischen Wirkstoffen und Hilfsstoffen sind fließend. Häufig kommt es vor, dass Stoffe, die in einem Arzneimittel Wirkstoffe sind, in einem anderen bei entsprechend reduzierter Konzentration als Hilfsstoffe eingesetzt werden (z.B.  $\alpha$ -Tocopherol, Ascorbinsäure, ätherische Öle). Wirk- und Hilfsstoffe für Arzneimittel werden von der pharmazeutischen Industrie entweder selbst synthetisiert oder aber als handelsübliche Ware am freien Markt zugekauft. Sowohl selbst synthetisierte wie auch zugekaufte Wirk- und Hilfsstoffe müssen aufwendigen Trenn- und Reinigungsoperationen unterworfen werden, um die geforderte Reinheit und Beschaffenheit für die Formulierung von Zubereitungen zu erhalten.

Angesichts der kaum überschaubaren Vielfalt an Arzneimitteln und Kosmetika, die sich auf dem Markt befinden (in Österreich sind weit über 10 000 Präparate als Arzneimittel zugelassen), ist es nicht möglich, eine geschlossene Darstellung aller Produktionsverfahren bzw. darstellbaren Wirk- und Hilfsstoffe zu geben. Daher wird beispielhaft abgestellt auf die in Österreich betriebenen Produktionen von Wirkstoffen im industriellen Maßstab die Herstellung von Antibiotika geschildert. Die bei der Antibiotikaherstellung praktizierten Methoden sind in gleicher Weise auch bei der Herstellung anderer Wirkstoffe und/oder Hilfsstoffe für Arzneimittel und Kosmetika einsetzbar.

### 1.3.1 Herstellung von Antibiotika

Antibiotika sind eine wichtige Gruppe von Arzneimitteln zur Bekämpfung von infektiösen Erkrankungen. Mit rund 13 % des gesamten Arzneimittelverbrauches haben sie den höchsten Marktanteil an den Arzneiwaren.

Antibiotika sind niedermolekulare Sekundärmetabolite von Mikroorganismen, die bereits in geringen Konzentrationen das Wachstum anderer Mikroorganismen hemmen bzw. diese abtöten. Der Begriff schließt heute chemisch oder biosynthetisch hergestellte Derivate sowie antibiotisch wirksame Substanzen aus Pflanzen und Tieren mit ein.

Von den bekannten rund 10 000 Antibiotika werden etwa 130 Substanzen mikrobiologischen Ursprungs kommerziell hergestellt. Zusätzlich sind mehr als 50 semisynthetische Verbindungen im klinischen Einsatz. Eine kleinere Gruppe von Antibiotika wird rein chemisch synthetisiert (z.B. Chloramphenicol, Formomycin, Pyrrolnitrin). Der überwiegende Teil der Antibiotika (mehr als 65%) wird von Actinomyceten (vorwiegend Streptomyceten) gewonnen. Bei Eubakterien werden Antibiotika (meist Peptidverbindungen) vorwiegend aus Bazillusarten produziert.

Die Klassifizierung der Antibiotika erfolgt üblicherweise nach ihrer chemischen Struktur. Man unterscheidet unter anderem:

- Kohlenhydratantibiotika (z.B. Aminoglykoside wie Streptomycine)
- Makrocyclische Lactone (z.B. Makrolidantibiotika wie Leucomycin)
- Chinone und verwandte Verbindungen wie Tetracycline, Aminosäuren- und Peptidantibiotika (z.B.  $\beta$ -Lactamantibiotika wie Penicilline, Cephalosporine)
- N- und O-haltige Heterocyclen (z.B. Nucleosid- oder Polyetherantibiotika wie Formycine)
- Alicyclische Antibiotika (z.B. Steroide)
- Aromatische Antibiotika (z.B. Chloramphenicol, Griseofulvin)
- Aliphatische Antibiotika (z.B. Fosformycin).

Nach ihrer Wirkung unterscheidet man Breitband-Antibiotika mit einem weiten Wirkspektrum gegen verschiedenste Arten von Krankheitserregern im Gegensatz zu Engspektrum-Antibiotika, die selektiv gegen bestimmte Erregergruppen eingesetzt werden. Die meisten Antibiotika werden als antimikrobielle Wirkstoffe für die Chemotherapie produziert; daneben gibt es aber weitere Anwendungsbereiche. Antitumor-Antibiotika werden klinisch als Cytostatika oder Immunorepressiva eingesetzt.

Die Produktion der Antibiotika kann auf fermentativem, chemisch-synthetischem oder semifermentativem Weg erfolgen.

#### 1.3.1.1 Herstellung durch Fermentation

Das Verfahren gleicht den bekannten biotechnologischen Methoden zur Herstellung von Hefe oder Zitronensäure. Sehr reines Impfgut wird in mehreren Stufen vermehrt und in großen Bioreaktoren (Inhalt bis 300 m<sup>3</sup>) unter Belüftung und Zusatz von Nährstoffen zwischen 30 bis 160 Stunden fermentiert. Die Zusammensetzung der Nährlösung ist vom Bedarf der eingesetzten Mikroorganismen bestimmt. Rohstoffe für die Nährlösung können Melasse, Stärke, Soja, u.ä. als Kohlenstoff- und Stickstoffquelle sein. Weitere Zusätze wie Spurenstoffe, Phosphor, pH-Regulatoren etc. sind erforderlich. Zwecks Unterbindung des Wachstums unerwünschter Mikroorganismen müssen die Nährlösungen vor ihrem Einsatz sterilisiert werden.

Gegenüber der Hefetechnologie sind zwei Unterschiede (auch abwassertechnisch) bemerkenswert:

- die Nährlösungen sind wesentlich höher konzentriert und viskos (Feststoffgehalt bis zu 12 Masse% bestehend aus Dextrin, Soja, Glucose und Calciumcarbonat). Zur Aufrechterhaltung der Belüftungs Kapazität müssen grenzflächenaktive Substanzen zugesetzt werden (Öle, Fette, höhere Fettsäuren etc.)

- das Zielprodukt ist nicht der anwachsende Mikroorganismus sondern das Antibiotikum, welches sich entweder in der Kulturlösung oder in den Zellen befindet. Im letzteren Fall muss der Wirkstoff aus den Zellen extrahiert werden (z.B. durch organische Lösungsmittel wie Butyl- oder Amylacetat.) Vor der Extraktion wird das Zellmaterial - gegebenenfalls nach mechanischem Aufschluss – durch Separatoren oder Drehfilter von der Kulturlösung getrennt. Danach folgen – je nach Produkteignung – Reinigungsschritte wie Ultrafiltration, Dialyse, Kristallisation, Chromatographie, Adsorption etc.

Als Abwässer fallen vor allem die verbrauchten Kulturlösungen nach der Extraktion sowie die Wässer aus den nachfolgenden Trenn- und Reinigungsschritten an.

Bei manchen Produktionen (z.B. Flavomycin-Herstellung für die Tierzucht) entfallen die aufwendigen Trennoperationen, weil die Kulturen als Ganzes verfüttert werden. Nach Abtötung des Mycels wird die antibiotikahältige Kulturlösung sprühgetrocknet, erforderlichenfalls durch Extraktion von anhaftendem Öl befreit und durch Zumischung von Trägerstoffen (z.B. Sojaschrot) auf den gewünschten Antibiotikumgehalt eingestellt. Der Abwasseranfall ist in diesem Fall geringer als bei der Reindarstellung des Antibiotikums.

#### 1.3.1.2 Herstellung durch organisch-chemische Synthese

Eine kleine Gruppe von Antibiotika kann auch auf rein synthetischem Weg hergestellt werden. Ausgehend von einfach aufgebauten Grundstoffen werden in mehrstufigen Synthesen die Wirkstoffe gewonnen. Nach jeder Synthesestufe sind aufwendige Reinigungs- und Trennoperationen erforderlich, die zum Teil sehr abwasserintensiv sein können.

Bei der Synthese von Chloramphenicol (Levomycesin) beispielsweise wird ausgehend von Nitroethanol in einer siebenstufigen Synthese gearbeitet. Aufeinanderfolgend werden Oxidations-, Reduktions-, Kupplungs- und Nitrierreaktionen durchgeführt. Eine große Zahl von Hilfsstoffen wie Salpeter- und Schwefelsäure, Nitrite, Basen, Benzaldehyd und Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol kommen zum Einsatz. Bei den einzelnen Synthesestufen ist die Ausbeute des gewünschten Zwischenproduktes kleiner als 100%, so dass die unerwünschten Reaktionsprodukte ebenso wie die nicht umgesetzten Roh- und Hilfsstoffe ins Abwasser gelangen. Bei manchen dieser Stoffe ist eine teilweise Rückgewinnung bzw. Abtrennung möglich (z.B. Lösungsmittel). Ein wichtiger abwassertechnischer Aspekt ergibt sich auch aus der Tatsache, dass die anfallenden Reaktionsnebenprodukte (z.B. racemische Molekülformen) toxische Wirkungen auf Bakterien (Abwasserreinigung!) oder sonstige Wasserorganismen entfalten können.

#### 1.3.1.3 Semifermentative Herstellung

Als semifermentative Verfahren bezeichnet man jene, bei denen durch chemischen Eingriff in einen Fermentationsprozess die Mikroorganismen veranlasst werden, eine chemische Verbindung zu bilden, die nach Abtrennung und weiterer chemischer Behandlung zum gewünschten Wirkstoff führt. Die chemische Verfahrenstechnik besteht aus einer Kombination der in Kap. 1.3.1.1 und 1.3.1.2 beschriebenen Methoden.

#### 1.4 Abwasseranfall und –beschaffenheit

Die meisten Wirk- und Hilfsstoffe für Arzneimittel und Kosmetika werden in semikontinuierlichen Prozessen hergestellt. Häufiger Chargen- und Produktwechsel (oft nicht mehr als 100 kg Wirkstoff pro Charge oder Produkt), Saisonbetriebe etc. sind charakteristisch. Kleinere Herstellungsbetriebe, die zumeist auf wenige Produkte spezialisiert sind, arbeiten auch mit kontinuierlicher Fahrweise.

In Abhängigkeit von der Produktionspalette der einzelnen Betriebe unterscheiden sich Abwasserbeschaffenheit und –menge erheblich voneinander und schwanken ständig. Die Reaktionen in den organisch-chemischen Synthesen verlaufen vielstufig, wobei die Methoden und Zwischenprodukte sowie die anfallenden unerwünschten Reststoffe denen anderer Zweige der chemischen Industrie (z.B. Herstellung von Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel) stark ähneln. Die Konzentrationen der Inhaltsstoffe des ungereinigten Abwassers können sehr hoch liegen. Mit folgenden Schwankungsbreiten der Konzentrationen (in mg/l) kann im Einzelfall gerechnet werden:

	<b>Gesamtabwasser</b>	<b>Teilstrom (z.B. aus der Fermentation)</b>
<b>CSB</b>	1 000 - 6 000	50 000 - 200 000
<b>BSB<sub>5</sub></b>	500 - 2 000	10 000 - 40 000
<b>TN<sub>b</sub></b>	100 - 500	1 000 - 2 000
<b>P - Ges.</b>	15 - 30	70 - 150

Zusätzlich kann auch der Gehalt an anorganischen Stoffen wie z.B. Sulfat, Nitrat, Ammonium oder Chlorid sehr hoch sein (einige tausend mg/l).

Werden halogenierte organische Lösungsmittel eingesetzt (z.B. Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff oder Methylenchlorid), so weist das Abwasser auch eine entsprechende Belastung mit diesen Inhaltsstoffen auf (bestimmt als AOX oder POX). Durch den in den letzten Jahren konsequent verfolgten Ausstieg aus dem Einsatz derartiger Stoffe konnten die abgeleiteten Frachten bedeutend gesenkt werden, eine vollständige Substitution (insbesondere von Methylenchlorid) ist aber nicht erreichbar.

Ein großer Teil der oxidierbaren Inhaltsstoffe des Abwasser wird von halogenfreien Lösungsmitteln verursacht (insbesondere Methanol, Ethanol oder Isopropanol), welche in vielen Fällen nicht mehr mit wirtschaftlich vertretbarem Aufwand aus dem Abwasser zurückgewonnen werden können.

Weitere organische Stoffe, die im Rohabwasser des Herkunftsbereiches in Abhängigkeit von den hergestellten Produkten gefunden werden, sind Kohlenwasserstoffe, Tenside, Phenole und Aromaten. Im Einzelfall können auch große Mengen an Fetten (schwerflüchtige lipophile Stoffe) im Abwasser nachgewiesen werden.

Schwermetalle spielen im Abwasser aus der pharmazeutischen Industrie keine herausragende Rolle, obwohl im Einzelfall (z.B. Zink, Quecksilber) erhöhte Gehalte festgestellt werden können.

Der spezifische und der gesamte Abwasseranfall aus der pharmazeutischen Industrie ist abhängig von der Produktpalette und dem Produktionsumfang der einzelnen Werke. Allgemeingültige Angaben sind daher nicht möglich. Das Abwasser stammt hauptsächlich aus verbrauchten Mutterlaugen bei Synthesen oder aus Fermentationsbrühen, Destillationsrückständen, Reaktionsprozessen mit Wasserbildung, wässrigen Kondensaten aus der Eindampfung, Überlauf- und Spritzverlusten, aus der Produkt- und Anlagenreinigung, Sperrwasser von Pumpen etc.

In manchen Produktionsstätten des Herkunftsbereiches werden keine Synthesen oder Fermentationen durchgeführt, sondern lediglich gebrauchsfertige Pharmazeutika zubereitet (formuliert). Die erforderlichen Rohstoffe werden am Markt angekauft. Abwasser aus derartigen Produktionen unterscheidet sich sowohl mengenmäßig wie auch belastungsmäßig deutlich von jenem aus dem der Wirk- und Hilfsstoffproduktion. In vielen vor allem Kleinbetrieben fällt kein oder nur sehr wenig Abwasser an. Derartige Kleinmengen können auch als flüssiger Abfall entsorgt werden und gelangen nach der Produktion nicht zur Ableitung.

## **2. Geltungsbereich**

Entsprechend dem in Kap. 1 geschilderten Tätigkeitsbereich der pharmazeutischen Industrie wird der Geltungsbereich der AEV eingegrenzt wie folgt:

1. Vorbehandeln von Wirk- oder Hilfsstoffen für Arzneimittel oder Kosmetika unter Einsatz von physikalischen oder chemischen Verfahren
2. Herstellen von Wirk- oder Hilfsstoffen für Arzneimittel oder Kosmetika unter Einsatz von chemischen oder biochemischen Synthesen
3. Herstellen (Formulieren) von Arzneimitteln oder Kosmetika unter Einsatz von gemäß Z 1 vorbehandelten oder gemäß Z 2 hergestellten oder sonstigen Wirk- oder Hilfsstoffen.

Als Wirk- und Hilfsstoffe für Pharmazeutika gelten alle chemischen Substanzen, die unter die Legaldefinitionen des § 1 AMG und des § 5 LMG fallen. Die Herstellung von Organismen, die dieser Legaldefinition entsprechen, fällt nicht in den Geltungsbereich der AEV.

Bei der Herstellung von Pharmazeutika fällt in Abhängigkeit von den angewandten Produktionsverfahren häufig belastete Abluft an, die mit wässrigen Systemen gereinigt werden muss. Die Nasswäscher sind meist in die Produktionsanlagen integriert und geben Abwasser ab, welches die gleichen Inhaltsstoffe aufweist wie das Prozessabwasser. Da eine Teilstrombehandlung dieses Abwassers weder technisch sinnvoll noch überwa-



chungsmäßig gerechtfertigt ist, wird das Teilstrombehandlungserfordernis des § 4 Abs. 7 AAEV für dieses Abwasser nicht gefordert.

Abzugrenzen vom Geltungsbereich der AEV Pharmazeutische Industrie sind folgende Abwässer:

1. Abwasser aus Kühlsystemen und Dampferzeugern
2. Abwasser aus der Wasseraufbereitung
3. Abwasser aus der Herstellung folgender Substanzen, die als Vorprodukte für Arzneimittel und Kosmetika Verwendung finden:
  - Gebleichter Zellstoff
  - Ethanol (Spiritus)
  - Pflanzliche oder tierische Öle und Fette
  - Kunstharze
  - Kohlenwasserstoffe und organische Grundchemikalien
  - Kunststoffe, Gummi, Kautschuk
  - Seifen
  - Chemiefasern
  - Industrieminerale
  - Wirk- und Hilfsstoffe, die aus Arbeiten mit gentechnisch veränderten Organismen stammen (GVO)
4. Abwasser aus der Tierhaltung
5. Abwasser aus der Herstellung von Implantaten
6. Häusliches Abwasser.

Auf die Mischung obiger Abwässer mit Abwasser aus der Herstellung von Pharmazeutika sind die Mischungsregeln bzw. die Teilstrombehandlungsregel des § 4 Abs. 5 bis 7 AAEV anzuwenden.

### **3. Gegenwärtige Entsorgungssituation**

In Österreich werden derzeit an 3 Produktionsstätten Wirk- und Hilfsstoffe für Pharmazeutika in großindustriellem Maßstab hergestellt. Das Abwasser aus diesen Produktionen wird in einem Fall nach biologischer Vorbehandlung in das öffentliche Kanalsystem einer Großstadt abgegeben, in den anderen beiden Fällen nach biologischer Behandlung in ein Fließgewässer abgeleitet.

Im gewerblichen Maßstab werden an zahlreichen Standorten Arzneimittel und Kosmetika formuliert. Das Abwasser aus diesen Anlagen wird in der überwiegenden Zahl der Fälle an öffentliche Kanalisationen abgegeben (Indirekteinleiter).

Die AEV Pharmazeutika wird für alle betroffenen Emittenten zu einer Vereinheitlichung der Anforderungen im Bundesgebiet und im Einzelfall zu signifikanten Verbesserungen der Beschaffenheit des von der Einleitung betroffenen Vorfluters bzw. der Zustände in den von der Einleitung betroffenen öffentlichen Kanalisation führen.

#### 4. Stand der Technik

Bei der Herstellung von Wirk- und Hilfsstoffen für Pharmazeutika sowie bei der Formulierung der Abgabeformen kommen praktisch alle technischen Verfahren und Verfahrenskombinationen der chemischen und biotechnologischen Industrie zur Anwendung. Daher können alle Maßnahmen aus dem Bereich dieser Industrien, die zur Minimierung der abgegebenen Stoff- und Energieströme sowie zur Reduktion der Schädlichkeit oder Gefährlichkeit der Abwasserinhaltsstoffe beitragen, eingesetzt werden. Es sind dies insbesondere:

1. Verminderung des Frischwasserverbrauches und des Abwasseranfalles durch
  - a) weitestgehenden Ersatz nasser Kühlverfahren durch Trockenkühlverfahren
  - b) Anwendung des Kreislaufkühlverfahrens bei unerlässlichem Einsatz nasser Kühlverfahren
  - c) Einsatz gereinigter Prozesswässer in den Kreislaufkühlsystemen
  - d) Einsatz wassersparender Reinigungsverfahren (z.B. Gegenstromwäsche bei der Produktreinigung); Kreislaufführung oder Mehrfachverwendung schwachbelasteter wässriger Kondensate oder Wasch- und Spülwässer, erforderlichenfalls unter Einsatz von Zwischenreinigungsmaßnahmen
  - e) Einsatz wasserfreier Verfahren zur Vakuumerzeugung sowie zur Reinigung von Abluft; weitestgehender Verzicht auf den Einsatz von Mischkondensatoren;
2. Erfassung und Ableitung von Niederschlagswasser, Kühlwasser und Abwasser in getrennten Kanalsystemen (Trennsystem); vom Abwassersystem weitestgehend gesonderte Erfassung und Entsorgung des Niederschlagswassers jener Oberflächen einer Produktionsanlage für Pharmazeutika, auf denen keine oder nur geringe Rohstoff- oder Produktverunreinigungen anfallen;
3. Bevorzugter Einsatz solcher Roh-, Arbeits- und Hilfsstoffe sowie Herstellungsverfahren, die eine stoffliche Verwertung der im Abwasser enthaltenen Roh-, Arbeits- und Hilfsstoffe oder der Herstellungsrückstände erlauben (z.B. Katalysatoren, Extraktionsmittel, Säuren und Laugen, Waschflüssigkeiten);

4. Einsatz von Herstellungsverfahren und Katalysatoren mit optimierter Prozessausbeute, welche das Entstehen von Isomerengemischen verhindern, die nachfolgende abwasserintensive Trennoperationen erfordern;
5. Gesonderte Erfassung und bevorzugt thermische Verwertung hochkonzentrierter Abwässer oder wässriger Rückstände, die nicht gemäß Z 3 stofflich verwertet werden können;
6. Beachtung der ökotoxikologischen Angaben in den Sicherheitsdatenblättern der eingesetzten Roh-, Arbeits- und Hilfsstoffe; Auswahl und bevorzugter Einsatz solcher Stoffe, die selbst keine gefährlichen Eigenschaften gemäß § 33a WRG 1959 aufweisen, bei denen möglichst keine gefährlichen Reaktionsprodukte aus den Herstellungsprozessen zu erwarten sind und welche durch bevorzugt biologische Abwasserreinigungsverfahren eliminiert werden können;
7. Einsatz von automatengestützten Maßnahmen zur reaktionstechnischen Überwachung der ablaufenden Herstellungsprozesse zwecks Optimierung der Stoffausbeuten, Minimierung des Anfalles an unerwünschten Nebenprodukten oder Reststoffen sowie zur frühzeitigen Erkennung und Behebung von Betriebsstörungen;
8. Abpuffern von hydraulischen Belastungsstößen und Schmutzfrachtspitzen durch Mengenausgleich;
9. Einsatz physikalischer, chemischer oder physikalisch - chemischer Abwasserreinigungsverfahren oder deren Kombinationen (z.B. Sedimentation, Neutralisation, Flotation, Fällung/Flockung, Strippung, Adsorption/Absorption, Extraktion, Oxidation/Reduktion, Membrantechnik) für Abwasserteilströme oder für das Gesamtabwasser bei Direkt- und Indirekteinleitern; Einsatz biologischer Abwasserreinigungsverfahren bei Direkteinleitern;
10. Vom Abwasser gesonderte Erfassung und Verwertung von Rückständen aus der Produktion oder Verarbeitung sowie aus der Abwasserreinigung oder deren Entsorgung als Abfall (AWG, BGBl. Nr. 324/1990).

## **5. Parameterauswahl und Emissionsbegrenzungen**

Abwasser aus der Herstellung von Wirk- und Hilfsstoffen für Pharmazeutika sowie aus deren Formulierung enthält eine unüberblickbare Fülle von Einzelstoffen, die aus Rohstoffen, Arbeits- und Hilfsstoffen, Zielprodukten sowie Neben- und Koppelprodukten der Synthesereaktionen stammen. Die Überwachung der Abwasserbeschaffenheit wird daher zweckmäßigerweise nicht mit Einzelstoffanalytik sondern mit chemischen und biologischen Summenparametern durchgeführt.

## 5.1 Parameterauswahl

Die allgemeinen Parameter Temperatur, Abfiltrierbare Stoffe und pH-Wert beschreiben den Inhalt des Abwassers an thermischer Energie und Feststoffen sowie den Säure - Basengehalt.

Die Toxizität erfasst unter Einsatz von Organismen der verschiedenen trophischen Niveaus akut schädliche Auswirkungen auf die aquatischen Biozönosen. Bei einer Einleitung in eine öffentliche Kanalisation wird über Hemmtests geprüft, ob das Abwasser nachteilige Auswirkungen auf die Abbauvorgänge in der Biomasse der öffentlichen Abwasserreinigungsanlage hat. Das dazugehörige Prüfinstrumentarium ist in Anlage C der AAEV festgelegt.

Aluminiumverbindungen sind ein häufig verwendeter Hilfsstoff bei der Herstellung pharmazeutischer Produkte, sie werden aber auch bei organischen Synthesen (z. B. als Katalysatoren) sowie in der Abwasserreinigung eingesetzt. Die Schwermetalle Chrom, Kupfer, Nickel, Quecksilber, Zink oder Zinn werden einerseits als Katalysatoren bei Synthesen eingesetzt, kommen aber auch in Form ihrer chemischen Verbindungen in den Pharmazeutika vor. Freies Chlor und Gesamtchlor resultieren aus Chlorierungsschritten im Zuge von Synthesen, Chlorid aus dem Einsatz von Chlorwasserstoffsäure oder aus Synthesereaktionen mit Chloreinsatz. Ammonium stammt aus N-haltigen Rohstoffen, aber auch aus dem Einsatz von Ammoniumverbindungen als Arbeits- oder Hilfsstoffe. Gesamter gebundener Stickstoff ( $TN_b$ ) ist ein Maß für alle im Abwasser enthaltenen anorganischen und organischen Stickstoffverbindungen. Phosphor stammt aus Rohstoffen und Syntheseprodukten, kommt aber auch als Arbeits- und Hilfsstoff zum Einsatz (Phosphorverbindungen). Nitrit stammt primär aus dem Einsatz von salpetriger Säure oder Salpetersäure im Zuge von Nitrierungen und sonstigen Syntheseprozessen aber auch aus dem Abbau stickstoffhaltiger Roh-, Arbeits- und Hilfsstoffe. Sulfat stammt primär aus dem Einsatz von Schwefelsäure (z.B. bei Synthesen als Katalysator).

TOC und  $BSB_5$  erfassen die organischen Inhaltsstoffe des Abwassers, der CSB zusätzlich auch die oxidierbaren anorganischen Stoffe. Der nach wie vor nicht gänzlich vermeidbare Einsatz von halogenorganischen Verbindungen als Roh-, Arbeits- und Hilfsstoffe sowie ihr Anfall aufgrund von Reaktionen bei Synthesen wird durch die Summenparameter AOX summarisch überwacht. Der POX wird eingesetzt, um die Anwendung leichtflüchtiger halogenierter Verbindungen (insbesondere Methylenchlorid in der Wirk- und Hilfsstoffreinigung) zu kontrollieren. Fette im Abwasser (bestimmt als schwerflüchtige lipophile Stoffe) treten insbesondere bei der Herstellung von Arzneimitteln oder Kosmetika in Form von Pasten, Salben, Tinkturen, Lotionen etc. auf. Kohlenwasserstoffe werden als Rohstoffe und Lösungsmittel verwendet. Tenside stammen primär aus der Formulierung von Kosmetika. Der Phenolindex erfasst wasserdampfliche Phenole im Abwasser, resultierend aus dem Einsatz phenolischer Grundstoffe bei Synthesen oder in der Formulierung. Aromaten werden in der Wirk- und Hilfsstoffherstellung in großem Umfang als Rohstoffe, Lösungsmittel, Reinigungsmittel und Katalysatoren eingesetzt; die Abwasserbelastung wird mittels des Parameters BTXE überwacht.

## 5.2 Emissionsbegrenzungen

Die Emissionsbegrenzungen der Anlage A der AEV Pharmazeutika beziehen sich auf die Beschaffenheit des Gesamtabwassers einer Produktion an der Einleitungsstelle in ein Fließgewässer oder in eine öffentliche Kanalisation.

Eine Teilstromanforderung für POX wird gestellt bei Abwasser aus dem Einsatz leicht flüchtiger halogenierter organischer Verbindungen in der Vorbehandlung oder Herstellung von Wirk- oder Hilfsstoffen. Die Teilstromanforderung kann durch Einsatz von Rückgewinnungsmaßnahmen sowie Einsatz physikalisch - chemischer Abwasserreinigungsmaßnahmen erreicht werden.

Aufgrund der teilweise starken Unterschiede in der Abwasserbeschaffenheit zwischen Wirk- und Hilfsstoffherstellung einerseits und der Formulierung andererseits sowie der daraus resultierenden unterschiedlichen Wirksamkeit von Abwasserreinigungsmaßnahmen muss für eine Reihe von Abwasserparametern bei der Grenzwertfestlegung differenziert werden zwischen Synthese und Formulierung. Es handelt sich dabei insbesondere um die Parameter Abfiltrierbare Stoffe,  $\text{NH}_4\text{-N}$ ,  $\text{NO}_2\text{-N}$ , Phosphor-Gesamt,  $\text{BSB}_5$ , AOX, POX und BTXE. Zu begründen ist dies vor allem mit den unterschiedlichen Wirksamkeiten, die sich beim Betrieb von biologischem Abwasser(vor)reinigungsanlagen mit Pharmaabwasser ergeben. So ist es bei der biologischen Reinigung von Abwasser aus der Synthese nicht immer gesichert möglich, einen Grenzwert von 30 mg/l für Abfiltrierbare Stoffe (wie er bei anderen Herkunftsbereichen gefordert wird) zu gewährleisten. Gelegentlich erhöhter, nicht vermeidbarer Feststoffabtrieb bedingt zwangsläufig auch erhöhte  $\text{BSB}_5$ - und Phosphorkonzentrationen.

Bei Einsatz biotechnologischer Produktionsverfahren kann es zur Bekämpfung von Produkt- oder Anlageninfektionen erforderlich sein, dass mit erhöhten Mengen an Desinfektionsmitteln gearbeitet werden muss. Dieser Notwendigkeit trägt die Grenzwertfestlegung für Freies Chlor und Gesamtchlor Rechnung.

Die Grenzwerte der Anlage A können bei kombiniertem Einsatz physikalisch - chemischer und biologischer Reinigungsverfahren erreicht und eingehalten werden. Besondere Festlegungen sind für die organischen Parameter TOC, CSB und  $\text{BSB}_5$  erforderlich. Abwasser aus der Hilfs- und Wirkstoffproduktion kann extrem hohe Belastungen aufweisen (sh. Kap. 1). In derartigen Fällen darf anstelle des starren Konzentrationsgrenzwertes für TOC oder CSB bei Nachweis einer Mindesteliminationsleistung von 85% eine Gleitregelung in Anspruch genommen werden. Dieser Wirkungsgrad bezieht sich auf die Reinigungsleistung der gesamten Abwasserreinigungsanlage (also einschließlich einer allenfalls vorgelagerten physikalisch – chemischen Stufe). Im Gegensatz dazu bezieht sich der geforderte Wirkungsgrad für  $\text{TN}_p$  nur auf die Wirksamkeit der biologischen Stufe der Abwasserreinigungsanlage. Bei  $\text{BSB}_5$  darf für Abwasser aus der Synthese ein sonst unüblich hoher Grenzwert beansprucht werden.

Die Grenzwertfestlegung für AOX trägt dem Umstand Rechnung, dass aus Synthesen mit Einsatz von halogenierten organischen Grundstoffen oder mit halogenierenden Reaktionschritten Abwasser anfällt, welches Gehalte an halogenierten organischen Verbindungen von weit über 10000 mg/l enthalten kann. Der Grenzwert von 10 mg/l entspricht in solchen

Fällen einer AOX-Entfernungsrates von mehr als 99,9%, was bezogen auf die verfügbaren Reinigungstechnologien einen außerordentlichen Aufwand bedeutet. Die Entfernungsrates von 100% könnte in solchen Fällen nur durch stoffliche Verwertung (sofern in der Produktionsstätte die Möglichkeiten vorhanden sind) oder thermische Verwertung erreicht werden. Die thermische Verwertung derartiger Abwässer setzt die Verfügbarkeit geeigneter Verbrennungsanlagen voraus; eine solche ist nur in den seltensten Fällen vorhanden (extrem hohe Salzbelastung der zu verbrennenden Abwässer !). Abgesichert wird der im Vergleich zu den Festlegungen für sonstige Abwasserherkunftsbereiche hohe AOX-Grenzwert durch die Festlegungen zur Überwachung der Abwassertoxizität. Nicht erfasst wird durch diese Kontrolle der Toxizität allerdings die Anreicherungsproblematik.

Die gemeinsame Reinigung von Abwasser aus der Wirk- und Hilfsstoffherstellung für Pharmazeutika mit kommunalem Abwasser kann in Einzelfällen zweckmäßig sein, wenn die von der Einleitung betroffene öffentliche Abwasserreinigungsanlage über ausreichende Kapazität verfügt und toxische Einwirkungen auf die Biozönose der öffentlichen Kläranlage ausgeschlossen werden können. In einem derartigen Fall kann auf die Vorschreibung der Parameter AOX und BTXE für die Einleiterüberwachung verzichtet werden, wenn als Kompensation dafür die erforderlichen Toxizitätstests laufend durchgeführt werden und gesonderte Emissionsbegrenzungen für AOX und BTXE im Ablauf der öffentlichen Abwasserreinigungsanlage eingehalten werden.

Für Kleinbetriebe der Branche, deren Tätigkeit sich im wesentlichen auf die Formulierung von Zubereitungen erstreckt und die ihr Abwasser in eine öffentliche Kanalisation einleiten, wurden erleichternde Überwachungsbestimmungen in die Verordnung eingebaut (§ 4 Abs. 4). Demnach gelten die Emissionsbegrenzungen der Anlage A Spalte II der Verordnung auch als eingehalten, wenn

1. der wasserrechtlichen Bewilligung für die Einleitung ein Wasserverbrauch von nicht größer als  $10 \text{ m}^3/\text{d}$  zu Grunde liegt und
2. das arithmetische Mittel des Tageswasserverbrauches jedes Monates des Berichtszeitraumes (Z 6) nachweislich nicht größer ist als  $10 \text{ m}^3/\text{d}$  und
3. die gemäß Kapitel 4 in Betracht kommenden Maßnahmen des Standes der Technik zur Vermeidung der Ableitung gefährlicher Abwasserinhaltsstoffe nachweislich ständig beachtet werden und dies durch laufende und regelmäßige Aufzeichnungen dokumentiert wird und
4. Massenbilanzen der monatlich verwendeten Roh-, Arbeits- und Hilfsstoffe (Stoffeinsatzbilanzen) sowie der hergestellten Produkte vollständig und zeitlich durchgehend geführt werden und
5. Aufzeichnungen betreffend die monatlich extern entsorgten Abfälle vollständig und zeitlich durchgehend geführt werden und
6. die Aufzeichnungen gemäß Z 2 bis 5 zur jederzeitigen Einsichtnahme durch die Wasserrechtsbehörde bereitgehalten werden und diesbezüglich in zweijährlichen Intervallen der Wasserrechtsbehörde ein Bericht vorgelegt wird.

## 6. Umsetzung wasserbezogener EU-Richtlinien

### 6.1 RL 76/464/EWG

Gemäß Richtlinie 76/464 EWG legt die EU Programme zur Vermeidung und Verminderung der Gewässerbelastung durch Stoffe der Liste I (Schwarze Liste) fest. Für Stoffe der Liste II (Graue Liste) legen die Mitgliedstaaten autonome Programme zur Verminderung der Gewässerbelastung fest. Weiters legen die Mitgliedstaaten für jene Stoffe der Liste I, für welche die EU noch keine Regelungen erlassen hat, autonome Regelungen fest; diese werden damit interimistisch zu Stoffen der Liste II.

Für folgende Stoffe der Liste I wurden bisher durch Einzelrichtlinien Emissionsbegrenzungen seitens der EU festgelegt:

RL 88/347/EWG Einsatz von Chloroform als Lösungsmittel

RL 98/415/EWG Einsatz von 1,2-Dichlorethan, Trichlorethen oder Tetrachlorethen als Lösungs- oder Extraktionsmittel

Die AEV Pharmazeutika stellt die Umsetzung dieser EU-Vorgaben in nationales Recht dar.

Als Stoffe der Liste II kommen in Betracht:

Chrom, Kupfer, Nickel, Quecksilber, Zink, Zinn, Freies Chlor und Gesamtchlor (Biozide), Ammonium, Nitrit, sonstige halogenorganische Verbindungen (als AOX und POX), Kohlenwasserstoffe, Phenole und Aromaten.

Die AEV Pharmazeutika stellt das nationale Programm (Art. 7 der RL) zur Verminderung der Gewässerbelastung durch diese Stoffe der Liste II aus dem Bereich der Herstellung von Arzneimitteln, Kosmetika und deren Vorprodukten dar.

### 6.2 RL 96/61/EG (IPPC)

Am 24. September 1996 veröffentlichte der Rat eine Richtlinie, wonach für bestimmte Typen und Größen von Industrieanlagen ein integriertes Bewilligungsverfahren durchzuführen ist, bei welchem Maßnahmen zum Schutz aller Umweltkompartimente auf der Basis des Standes der Technik (BAT) vorzunehmen sind.

In Anhang I der Richtlinie sind unter Z 4.5 Anlagen zur Herstellung von Grundarzneimitteln unter Verwendung eines chemischen oder biochemischen Verfahrens genannt, bei welchen ein derartiges konzentriertes Genehmigungsverfahren durchgeführt werden muss.

Gemäß Art. 16 der Richtlinie organisiert die EU einen Informationsaustausch unter den Mitgliedstaaten betreffend die in den Genehmigungsverfahren vorgeschriebenen Maßnah-

men nach dem Stand der Technik zum Schutz der Umwelt (hier der Gewässer). Bei Bedarf können gemäß Art. 18 der Richtlinie auf der Basis der Ergebnisse des Informationsaustausches gemeinschaftseinheitliche Emissionsgrenzwerte erlassen werden. Derartige Grenzwerte können im Rahmen der AEV Pharmazeutika in nationales Recht umgesetzt werden.

## **7. Fristen**

Die AEV Pharmazeutika wurde am 18. Juli 2000 kundgemacht. Sie tritt ein Jahr nach der Kundmachung in Kraft. Am Tag des Inkrafttretens der AEV rechtmäßig bestehende Abwassereinleitungen der Branche haben innerhalb von 5 Jahren den Anforderungen der AEV zu entsprechen. Bei einer Kleineinleitung nach § 4 Abs. 4 der Verordnung gilt der erstmalige Bericht gemäß Kap. 5.2 Z 6 als Anpassung im Sinne des § 33 Abs. 1 WRG 1959.