



ייצור תרופות
בראי אתגרים גלובליים
לתעשיות המים
דו"ח שלישי
סקר ואתגרים



ד"ר גלעד פורטונה
שירי פרוינד-קורן



אודות מוסד שמואל נאמן

מוסד שמואל נאמן שהוקם בטכניון בשנת 1978 ביוזמת מר שמואל (סם) נאמן הוא מכון למחקר מתקדם במדע וטכנולוגיה במגוון רחב של נושאים בתחום הפיתוח הכלכלי, חברתי ומדעי-טכנולוגי של מדינת ישראל. פעילות המחקר בתחום המדיניות הלאומית מתרכזת בתשתיות הפיזיות, המדעיות-טכנולוגיות, התעשייתיות ותשתיות ההון האנושי הקובעות את חוסנה הלאומי של מדינת ישראל. במוסד מבוצעים מחקרי מדיניות וסקירות, שמסקנותיהם והמלצותיהם משמשים את מקבלי החלטות במשק על רבדיו השונים. מחקרי המדיניות נעשים בידי צוותים נבחרים מהאקדמיה, מהטכניון ומוסדות אחרים ומהתעשייה. לצוותים נבחרים האנשים המתאימים, בעלי כישורים והישגים מוכרים במקצועם. במקרים רבים העבודה נעשית תוך שיתוף פעולה עם משרדים ממשלתיים ובמקרים אחרים היוזמה באה ממוסד שמואל נאמן וללא שיתוף ישיר של משרד ממשלתי. בנושאי התוויית מדיניות לאומית שעניינה מדע, טכנולוגיה והשכלה גבוהה נחשב מוסד שמואל נאמן כמוסד למחקרי מדיניות המוביל בישראל.

עד כה ביצע מוסד שמואל נאמן מאות מחקרי מדיניות וסקירות המשמשים מקבלי החלטות ואנשי מקצוע במשק ובממשל. סקירת הפרויקטים השונים שבוצעו במוסד מוצגת באתר האינטרנט של המוסד. בנוסף מוסד שמואל נאמן מסייע בפרויקטים לאומיים דוגמת המאגדים של משרד התמי"ס - מגני"ט בתחומים: ננוטכנולוגיות, תקשורת, אופטיקה ותקשורת, כימיה, אנרגיה, איכות סביבה ופרויקטים אחרים בעלי חשיבות חברתית לאומית. מוסד שמואל נאמן מארגן גם ימי עיון מקיפים בתחומי העניין אותם הוא מוביל.

יו"ר מוסד שמואל נאמן הוא פרופ' זאב תדמור וכמנכ"ל מכהן פרופ' משה משה. המוסד פועל במסגרת תקציב הקרן שהותיר שמואל נאמן להטמעת חזונו לקידומה המדעי-טכנולוגי, כלכלי וחברתי של מדינת ישראל.

כתובת המוסד: מוסד שמואל נאמן, קרית הטכניון, חיפה 32000

טלפון: 04-8292329, פקס: 04-8120273

כתובת דוא"ל: info@neaman.org.il

כתובת אתר האינטרנט: www.neaman.org.il

ייצור תרופות
בראי אתגרים גלובליים
לתעשיות המים

דו"ח שלישי
סקר ואתגרים
ד"ר גלעד פורטונה
שירי פרוינד-קורן

מאי 2012

אין לשכפל כל חלק מפרסום זה ללא רשות מראש ובכתב ממוסד שמואל נאמן מלבד לצורך
ציטוט של קטעים קצרים במאמרי סקירה ופרסומים דומים תוך ציון מפורש של המקור.

הדעות והמסקנות המובאות בפרסום זה הן על דעת המחברים ואינן משקפות בהכרח את דעת
מוסד שמואל נאמן

רשימת יועצים

יועצת ראשית לסקטור :

מירב אביגדור – טבע תעשיות פרמצבטיות בע"מ

יועצים נוספים :

ניר סהר - Veolia ישראל, יועץ טכני לכל הסקטורים

פרופ' רפי סמיט - הפקולטה להנדסה כימית, הטכניון

אלה אופנברגר - המכון למחקר המים ע"ש גרנד, הטכניון

Israel Cleantech Ventures - ארנון גולדפרב

Israel Cleantech Ventures - אריאלה גרינברג

אבי אביגדור - ביוטכנולוגיה כללית

אייל ארצי - מו"פ חטיבת כימיה, טבע תעשיות פרמצבטיות בע"מ

מנהל הפרויקט : ד"ר גלעד פורטונה

עוזרת מחקר : שירי פרוינד-קורן

תוכן עניינים

עמוד

1	1.1	תקציר
3	2.2	הקדמה
3	2.1	התעשייה הפרמצבטית
4	2.2	תעשיית ייצור API
6	2.2.1	ייצור בשיטות כימיות
7	2.2.2	ייצור בשיטות פרמנטציות ביוטכנולוגיות
8	2.2.3	ייצור נוגדנים בשיטות ביוטכנולוגיות מתקדמות
8	2.3	שיטות איוד וגיבוש
8	2.4	ייצור תרופה - המפעל הפרמצבטי
9	2.5	כמויות צריכת מים
10	3.3	רגולציה בסקטור
12	4.4	טכנולוגיות טיפול בדגש על מהלך המים
12	4.1	דיאגרמת מהלך המים בתעשיית ייצור API
13	4.2	מים מוזנים
14	4.3	טיפול בשפכי התהליך
16	4.3.1	טכנולוגיות טיפול
19	4.3.2	טכנולוגיות טיפול - ייצור באמצעים ביוטכנולוגיים
19	4.4	ניהול מים, מחזור והשבה
20	5.5	אתגרים לתעשיית המים
20	5.1	שיפורים חיוניים של בעיות לא פתורות או שיפור למטרת התייעלות כלכלית
20	5.2	התמודדות עם צרכים חדשים בסקטור כתוצאה מהזדמנויות חדשות

21	סביבה ורגולציה	5.3
21	אתגרים ממוקדים גאוגרפיה וחברות יעד	5.4
24	נספח - מילון מושגים	
25	מקורות	

רשימת תרשימים ודיאגרמות

- 6 תרשים 1 : ייצור API בסינתזה כימית
- 7 תרשים 2 : ייצור API באמצעות פרמנטציה
- 10 תרשים 3 : טווח הסמכות של הרשויות הרגולטוריות
- 12 תרשים 4 : דיאגרמת מהלך המים בתעשיית ייצור API
- 18 תרשים 5 : מערכת הטיפול בשפכים במפעל "טבע טק" ברמת חובב
- 22 תרשים 6 : גאוגרפיה וחברות יעד בתחום API

דו"ח זה סוקר את התעשייה הפרמצבטית, עם דגש על ייצור החומרים הפעילים לתעשייה זו הנקראים API (Active Pharmaceutical Ingredient). בנוסף, נתייחס בדו"ח לתהליך ייצור חומרי הביניים המתקדמים (Advanced Raw Materials) ואל המפעלים לייצור התרופות. כל זאת במטרה לאתר את תפקיד המים בתהליכי הייצור (סנתוז) וצרכי הטיפול במים, מבחינת ניקיון המים המוזנים, שימוש יעיל וחסכוני במים, השבה, מחזור ושחרור מורשה לסביבה.

זהו דו"ח שלישי במסגרת סקירת שימושי המים בשבעה סקטורים תעשייתיים גלובליים בהמשך לדו"ח הראשון שסקר את תעשיית הפקת הנפט והגזⁱ והדו"ח השני שסקר את תעשיית המכרותⁱⁱ.

העבודה נעשתה במטרה להעמיק את ההבנה של תפקיד המים בתעשיות הגלובליות שנבחרו, ולזהות אתגרים עסקיים ארוכי טווח, מתוך רצון לקדם הזדמנויות עסקיות עבור חברות המים הישראליות.

עבודה זו תהווה בסיס חשוב לתוכניות העבודה של Israel NewTech, מכון היצוא ומערך הנספחים המסחריים בשנים הקרובות.

עבודה זו עוסקת בלימוד תעשיית ייצור API, תוך סקירת תהליכים עיקריים, תפקיד המים בתהליכים אלה וזיהוי אתגרים בשימושי המים.

בפרק 2 אנו סוקרים את תעשיית הפרמה – ובמיוחד את ייצור ה-API – בשיטות ההכנה השונות, בפרק 3 סוקרים את הרגולציה הבין לאומית הרלוונטית, בפרק 4 מציגים את הטכנולוגיות העיקריות המשמשות בתחום המים בתעשייה זו ובפרק 5 ריכזנו את האתגרים העיקריים.

מסמך זה מהווה שלב ראשון, שמטרתו סקירת הסקטור התעשייתי והצבת האתגרים לתעשיית המים הישראלית, במקביל אנו פונים לחברות רלוונטיות מתעשיית המים הישראלית ובשלב הסופי נציג יעדים גלובליים לשיתוף פעולה (חברות הנדסה ומים בין-לאומיות) וכן חברות עסקיות שמהוות את לקוחות היעד הסופיים איתן מומלץ להתקשר ליצירת שיתופי פעולה בפתרון אתגרים אלה.

סקר על מחקרים בתחום המים באוניברסיטאות בארץ, מתוכנן בהמשך ובאמצעותו ננסה להאיר מקומות בהם מחקרים מדעיים אקדמיים עשויים לתת פתרונות חדשניים בטווח הארוך אותם התעשייה תוכל ליישם לשימוש מסחרי.

להלן ריכזו האתגרים לתעשייה הישראלית כפי שזוהו במהלך הכנת המסמך :

שיפורים חיוניים של בעיות לא פתורות או שיפור למטרת התייעלות כלכלית :

- מציאת פתרונות חלופיים שיאפשרו להתקדם למצב האידיאלי - טיפול ברמת Zero) ZLD (Liquid Discharge), כלומר – מקסימום השבת המים לתהליך.

- דרושים שרפים יעילים יותר למחליפי היונים.
- שיפור תהליכי ההפרדה בין המים לחומרים האורגניים כולל פיתוח תהליכי שבירת אזאטרופ מתקדמים.
- שיפור המערכות לטיפולים המקדימים במים המוזנים כך שיהיו יעילות יותר מבחינת תפקוד ושימוש במים ויבצעו את אותם התהליכים בכדאיות כלכלית גדולה יותר.
- שיפור הטיפול בשלב טיהור המים המוזנים לתהליך באמצעות פיתוח תהליכים וטכנולוגיות שמפחיתים או מונעים שימוש בכימיקלים, המקשים על המשך הטיפול.
- המלצתנו היא כי כדאי ללמוד לעומק את התהליכים השונים של הטיפול, להפריד בין פאזות השפכים השונות, לאפיין אותן ולייצר פתרונות מתאימים לכל שלב בנפרד, וזאת על מנת להגדיל את יעילות הטיפול.

התמודדות עם צרכים חדשים בסקטור כתוצאה מהזדמנויות חדשות:

- התהדקות הרגולציה במזרח לצד הגידול בתחרות בין חברות ייצור ה-API, חומרי הביניים והפורמולציות הסופיות מציבה אתגרים המחייבים התייעלות בתחומי השימוש במים והטיפול בשפכים.
- מגמת הגידול בתעשייה הביוטכנולוגית המתקדמת מהווה גם היא נושא שראוי ללמוד לעומק במטרה לזהות בתחום זה הזדמנויות חדשות ואתגרים לתעשיית המים הישראלית.

סביבה ורגולציה:

- פיתוח שיטות למיצוי מולקולות API בעלות פוטנציאל נזק לסביבה ולאדם מהשפכים, כאשר הכוונה למיצוי ספציפי למולקולות מסוימות.
- עוד בנושא שאריות חומרים פעילים במים – פירוק סלקטיבי של חומרים אלה במי התהום.
- הקטנת נפח הבוצה למינימום, בנוסף - מציאת פתרון חלופי לשריפת הבוצה – אם בשימוש בה כביודלק או מציאת פתרונות חדשניים אחרים.
- שיפור תהליך הטיפול בגזים הנוצרים במהלך הטיפול הביולוגי.
- קידום שימוש ב-RO למטרת השבת חלק מהשפכים לתהליך למגדלי הקירור או לדוודי הקיטור וכן מחזור חלק מהם להשקיה.

2.1 התעשייה הפרמצבטית

למים תפקיד חשוב ומרכזי בתעשייה הפרמצבטית. הם מעורבים בתהליכי הסנתוז המורכבים - כאשר עליהם להיות ברמת ניקיון גבוהה במיוחד, בתהליכי ההפרדה והגיבוש המתבצעים לאחר מכן, וכן בשטיפות הציוד המרובות המתבצעות במהלך תהליך הייצור.

ניתן לחלק את התעשייה הפרמצבטית לשני סוגי מפעלים השונים באופיים:

א. מפעלים המייצרים את הרכיבים הפעילים בתרופה (API).

המושג חומר פעיל (Active Pharmaceutical Ingredient) API מתייחס לרכיב או תערובת רכיבים, בה מתעדים להשתמש בייצור מוצר רפואי, כחלק האקטיבי בפעילות הפרמקולוגית, בתחומי הדיאגנוזה, הרפוי, שיכוך הכאבים, טיפול או מניעת מחלה, או על מנת להשפיע על מבנה ו/או תפקוד הגוף. היקף הייצור העולמי מוערך בכ-100 מיליארד דולר ובגידול של כ 8% בשנה.ⁱⁱⁱ

ב. מפעלים המייצרים תרופות למכירה לצרכן.

התרופות מכילות בתוכן את החומר הפעיל כחומר גלם הנותן את האפקט הטיפולי. במפעלים אלה מייצרים פורמולציות המשלבות את החומרים הפעילים יחד עם חומרים פסיביים (incipient) שמטרתם לתת לתרופה את המבנה הסופי המאפשר צריכתה בהתאם לנדרש במפרט המתאים למתן התרופה (Drug delivery). היקף הייצור העולמי מוערך בכ-750 מיליארד דולר.

המפעלים לייצור החומרים הפעילים כוללים בדרך כלל תהליכים כימיים ולעיתים תהליכים ביולוגיים ותהליך הייצור מורכב משלבי ביניים רבים, כאשר ברוב השלבים מוזנים מים ונפלטים מים מזוהמים שיש להרחיקם. צריכת המים במפעלים המייצרים חומרים פעילים גדולה בדרך כלל בהרבה מהמפעלים מייצרי התרופות ולכן יש לראות במפעלי החומרים הפעילים יעד גדול יותר לתעשיות המים.

את חברות התרופות וקווי הייצור ניתן בדרך כלל לחלק גם כן לשתי קבוצות שונות, אם כי בשנים האחרונות חלו שינויים היוצרים הפרדה מעט פחות חדה:

א. חברות הממציאות ומוכרות תרופות חדשות (Innovative companies)

חברות אלה מייצרות את התרופות וממציאות חומרים פעילים חדשים לחלוטין. הן מייצרות חלק מהחומרים הפעילים אבל חלק גדול מייצור החומרים הפעילים, מזמינות מקבלני משנה - חברות המתמחות בפיתוח תהליכי הייצור לחומרים הפעילים החדשים ובייצורם עבור החברות הממציאות. ספקיות החומרים הפעילים החדשים עבור החברות הממציאות

נקראות: Contract manufacturers. ההערכה היא, שמבחינת נפח המכירות בדולרים, כמחצית המכירות והייצור העולמי הינם מחברות ממציאיות ; מבחינת נפח הייצור וצריכת המים, הערכים בחברות הממציאיות הינם באחוזים קטנים הרבה יותר בגין המחיר הגבוה ליחידה של התרופות החדשות.

ב. חברות המייצרות ומוכרות תרופות גנריות, כאשר תוקף הפטנט לשימוש בהן פג

החברות הגנריות משתמשות בחומרים פעילים זהים בהרכבם לחומרים הפעילים שהומצאו ע"י החברות הממציאיות, אבל הרכב התרופות הגנריות אינו בהכרח זהה לתרופה המקורית, כאשר הרכב החומרים הפסיביים יכול להיות שונה כל עוד שחרור התרופה לדם הינו בקצב דומה לתרופת המקור (שחרור החומר הפעיל הינו Bioequivalence). כמחצית מהמכירות העולמיות בדולרים הן, כאמור, מחברות גנריות אך נפח הייצור וצריכת המים של החברות הגנריות גבוה הרבה יותר, הן בייצור החומרים הפעילים והן במכירת התרופות המוגמרות.

חלק מהחברות הגנריות מייצרות גם את החומרים הפעילים, אבל רובן מייצרות רק את התרופות וקונות את החומרים הפעילים מחברות המתמחות במכירת חומרים פעילים גנריים. אלה נקראות יצרני חומרים פעילים גנריים.

החברות הגנריות מוכרות תרופות וחומרים פעילים במחירים נמוכים יותר ליחידת משקל ובנפחים גדולים יותר. צריכת המים בדרך כלל גדלה עם נפח הייצור ללא קשר לעלות התרופה או עלות החומר הפעיל, ולכן החברות הגנריות תהיינה בדרך כלל יעד גדול יותר עבור תעשיות המים, מאשר החברות הממציאיות ויותר מהחברות המייצרות חומרים פעילים עבור החברות הממציאיות.

2.2 תעשיית ייצור API

כאמור, חברות החומרים הפעילים מתחלקות גם הן לאלה שמיצרות עבור התעשיות הממציאיות ולא להן שמייצרות עבור יצרנים גנריים. הנפח העיקרי הוא של החברות הגנריות.

את תעשיית החומרים הפעילים ניתן לחלק לפי שלושה קריטריונים שונים:

א. לפי סוג תהליך הייצור

החלק הגדול של ייצור החומרים הפעילים נעשה עדיין בשיטות כימיות אך כלל הייצור של חומרים אלה מתחלק לחמש שיטות תהליכיות שונות:

- ייצור בתהליכים כימיים סינטטיים, רובם אורגניים וחלקם אנאורגניים – עיקר הייצור הנוכחי.
- ייצור בתהליכי תסיסה (fermentation) וביוטכנולוגיה קלאסיים.

- שיטות ביוטכנולוגיות מתקדמות - ייצור נוגדנים על בסיס פרוטאינים מהחי - סקטור בגידול.
- ייצור מולקולות בודדות ממיצוי מצמחים או ממוצרים חיים.
- מיצוי תערובות מצמחים.

במסמך זה נתייחס לשני התהליכים הראשונים, כיוון שמבחינת נפח ייצור החומרים וכן צריכת המים בתהליך, אלה הם התהליכים הנפוצים ביותר, ומכאן הרלוונטיים ביותר לנושא. לתחום השיטות הביולוגיות המתקדמות נתייחס בקצרה בסעיף 2.2.3. לנושא זה יש להקדיש פרק נפרד נוסף לתוכן הכלול במסמך זה.

ב. לפי הגאוגרפיה

בעבר היה ייצור החומרים הפעילים נעשה בעיקר באירופה ובארה"ב ובעשור האחרון יש מעבר של חלק גדול מהייצור למדינות המזרח ובעיקר לסין ולהודו. הרגולציה מבחינת שמירת הסביבה הדוקה יותר במערב והולכת ומתהדקת במזרח. לכן יש צורך גדל היום בחדשנות בטיפול במים ובהשלכות הסביבתיות בארצות המזרח ובעיקר בהודו ובסין – יש לראות שווקים אלה כשווקי יעד לתעשיות המים.

בהכללה, חברות בסין נוטות להתמקד בחומרי הביניים המתקדמים, וחברות בהודו בשלב ייצור החומרים הפעילים, ה-API. התפתחותן של תעשיות אלה מהירה וגדלה מידי שנה, לדוגמא: בסין עמד גודל שוק ה-API בשנת 2005 על 15.6 מיליארד דולר, ומאז גדל במהירות בקצב שנתי של 15-19%. בסין קיימים, על פי דו"ח של World Bank מ-2009ⁱⁱⁱ, 4,682 יצרני API ופורמולציות סופיות, מתוכם 3,101 מאושרי GMP על ידי FDA.

ג. לפי מיקום התוצר בשרשרת ייצור ה-API

בעשורים האחרונים ישנה נטייה לייצר את החומרים הפעילים במפעלים המתמחים בגימור ועמידה במפרטים מחמירים של רשויות הבריאות, כאשר מפעלים אלה מעבירים את מרבית הייצור של חומרי ביניים לייצור במפעלים אחרים המתמחים בייצור חומרי הביניים.

המפעלים המתמחים בייצור חומרי הביניים נמצאים בגידול מואץ במדינות מחוץ לאירופה וארה"ב ובעיקר במדינות המזרח. **חברות אלה הינן יעד חשוב לחברות המים הישראליות בשנים הקרובות ופרוט שמות חלק מחברות אלה, מובא בסעיף 5.4.**

ניתן לחלק את המתקנים בתעשיית החומרים הפעילים לשני סוגים:

- **מתקנים רב תכליתיים:** משמשים לייצור מספר חומרים, כאשר בחברות קטנות, רוב במתקנים הם רב תכליתיים

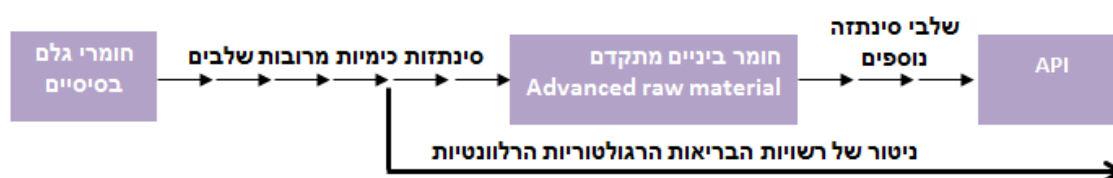
- **מתקנים ייעודיים** : מתוכננים ומשמשים כל השנה לייצור חומר מסוים, כאשר בחברות הגדולות רוב המתקנים הם ייעודיים.

במתקנים רב-תכליתיים צריכת המים בדרך כלל גדולה יותר, בגלל כמות השטיפות הגדולה שצריכה להיעשות בין מוצר למוצר.

2.2.1 ייצור בשיטות כימיות

ייצור API בשיטות כימיות הוא למעשה, סינתזה אורגנית מורכבת, בת מספר שלבים : ראשית, מחומרי הגלם הבסיסיים מיוצרים חומרי הביניים המתקדמים (Advanced raw materials), מהם מיוצרים בסופו של דבר חומרי ה-API.

תרשים מספר 1 : ייצור API בסנתזה כימית



החל משני השלבים האחרונים בייצור חומרי הביניים המתקדמים ואילך, הרשויות הרגולטוריות (FDA בארה"ב או רשות אחרת רלוונטית), מנטרות את התהליכים בקפדנות. בשלבי הייצור המוקדמים יותר, אין מחויבות לייצור התהליכים במפעלים פרמצבטיים אלא רק לעמידה במפרט מחייב. כלומר – החומר צריך להיות מאושר על ידי הרשויות, הספק אינו חייב להיות מאושר על ידן, לכן, לעיתים, החומרים המשמשים בשלבי הייצור המוקדמים נקנים מספקים חיצוניים ללא הכשרה לייצור פרמצבטי.

רבים מהספקים של חומרי הביניים נמצאים במדינות אסיה ובמיוחד בהודו וסין. תהליכי הייצור של חומרי הביניים המתקדמים הם, כאמור, תהליכים כימיים רב שלביים בהם קיימת צריכת מים משמעותית וכמובן שיש צורך בטיפול בשפכי התהליך המכילים חומרים אורגניים. בהודו וסין הרגולציות הסביבתיות לא נאכפו בעילות בעבר, אך כיום קיימת מגמת שינוי והרגולציות נאכפות ביתר יעילות, דבר המאלץ את חברות ייצור חומרי הביניים המתקדמים לעמוד בתקנים מחמירים בנוגע לטיפול בשפכים מתהליכי הייצור ואופן שחרורם לסביבה (בתחום המים המוזנים יש בכל מקרה צורך לעמידה בתקנים מחמירים על מנת לשמור על איכות התוצר).

אנו ממליצים לתעשיית המים הישראלית לראות ביצרני חומרי הביניים, ובעיקר ביצרני חומרי הביניים המתקדמים, במיוחד בסין ובהודו, יעד חשוב ומעניין ליישום טכנולוגיות חדשניות לשיפור ויעול תהליכי המיחזור וטיהור השפכים בתעשייה זו.

2.2.2 ייצור בשיטות פרמנטציות ביוטכנולוגיות

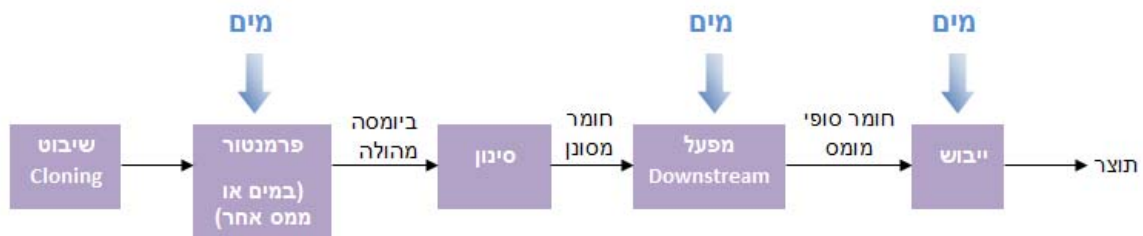
בייצור API בשיטות ביוטכנולוגיות, משתמשים בפרמנטציה לייצור החומר הפעיל.

פרמנטציה יכולה להתבצע באמצעות תאים, חיידקים, שמרים, ביוראקטורים של תאים אנימליים ואף באמצעות תאים צמחיים (טבק למשל), עליהם עשויה להיות מבוצעת מניפולציה גנטית כדי שיבטאו את התוצר, במקרה זה - API המבוקש.

להלן תרשים המתאר תהליך כזה באופן מופשט, על מנת להראות מהם השלבים העיקריים,

והיכן בתהליך יש כניסה או יציאה של מים:

תרשים מספר 2 : ייצור API באמצעות פרמנטציה



התאים/חיידקים משובטים ומקובעים על מצע ולאחר מכן מועברים לפרמנטור. הפרמנטור הוא מיכל גדול שגודלו נע בין נפחים של פחות ממטר מעוקב ועד לגדלים של מאות מ"ק כאשר ייצור בדרך כלל יהיה בפרמנטורים של 100-500 מ"ק (הגדולים ביותר הקיימים בתעשייה היום הם בנפח של 700 מ"ק). חומר הגלם לתגובה מוכנס אל הפרמנטור יחד עם הממס (מים בדרך כלל), תהליך הפרמנטציה מתרחש בנוכחות חמצן והוא אורך בין שעות ספורות עד ימים – כתלות בסוג החומר (בדרך כלל – חמישה עד עשרה ימים ברצף). התהליך מופסק כאשר קצב שינוי ריכוז החומר הפעיל יורד – בשלב זה אין טעם להמשיכו מבחינת כדאיות כלכלית. הנוזל המכיל את התוצר (המהול מאוד) מסונן, ומתקבלת הביזומה שעוברת למפעל ה - Downstream לשרשרת ארוכה של תהליכי מיצוי והפרדה הכוללים שימוש בכמויות מים גדולות. תהליכים אלה כוללים סינונים, גיבושים, אידויים, כרומטוגרפיות וכן כוללים שטיפות CIP (Cleaning In Place) מרובות.

2.2.3 ייצור נוגדנים בשיטות ביוטכנולוגיות מתקדמות

ייצור נוגדנים המותאמים כתרופות ביוטכנולוגיות על בסיס פרוטאינים מהחי, נעשה בתהליכים ביוטכנולוגיים חדשניים המתפתחים בעשור האחרון במהירות.

מפעל כזה הוא קטן יחסית, כלומר - הכמויות המיוצרות בו קטנות, אך התהליך הוא ייחודי ומחייב חדשנות.

אחוז התרופות מסוג זה ילך ויגדל בשנים הקרובות, ולכן הבנת ענף זה חיונית לתעשיות המים המעוניינות למצוא אתגרים חדשים בתעשייה, הצפויה לגדול במאות אחוזים בשנים הקרובות.

תעשייה זו, עוסקת במוצרים יקרים הרבה יותר ליחידת משקל ממוצרי התעשייה הפרמצבטית האחרים, ולכן תוכל גם לממן השקעות גדולות בפתרונות מים וסביבה, ככל שהרגולציה תתעדכן והטכנולוגיה תאפשר.

לתעשייה זו יש להקדיש פרק נוסף נפרד, המחייב העמקה ויטופל אולי בהמשך.

2.3 שיטות עיבוד וגיבוש

סיום תהליך הסינתזה נעשה בדרך כלל בשורת תהליכי גיבוש ואיוד בממסים אורגניים כמו THF, אצטון ועוד ממסים שונים, לפי מידת ההתאמה לחומר המסוים ולסינתזה. הוצאת הנוזלים מהתוצר נעשית באמצעות צנטריפוגות, כאשר המים הנפלטים מוזרמים לשפכים, וכן, באמצעות מתקן ייבוש שמאייד בואקום (מים נפלטים לאוויר) או מצע מרחף – ואז המים מושמדים.

2.4 ייצור התרופה - המפעל הפרמצבטי

למפעל פרמצבטי בעיות דומות למפעל API, והוא נמצא תחת פיקוח דומה של הרשויות.

המים המשמשים לייצור הסופי של התרופות הם מאיכות גבוהה יותר (Highly Purified) HPW ו (Water For Injection) WFI - ו (Water) WFI, בהתאם לשימוש הנדרש, ובמובן זה – צורכים יותר טיפולי קדם.

עירוב החומרים הפעילים עם החומרים האינרטיים נעשה בכלים גדולים, כך שקצב החלפת החומרים וניקוי הכלים מחייב מחזורים רבים של ניקוי ושטיפה במהלך העבודה היום יומית השוטפת. השפכים מכילים עירוב של חומרים אורגניים ושאריות של תרופות ומחייבים הפרדת פזות מימיות ואורגניות וכן טיפול בהשמדת השיירים הרפואיים.

2.5 כמויות צריכת מים

כמות צריכת המים במפעל פרמצבטי, משתנה כמובן ממקום למקום, כתלות בתהליך הייצור עצמו, אופי המתקן וגודלו.

ככלל, ניתן לומר שהשימוש במים במפעל כימי רב תכליתי גדול בהרבה מהשימוש במים במפעל ייעודי. היחס בין כמות השפכים מהתהליך עצמו לכמות השפכים מהשטיפות עומד על 1:2 במפעל ייעודי (כמות כפולה של שפכים מהשטיפות לעומת כמות השפכים מהתהליך), בעוד היחס במפעל רב תכליתי, עומד על 1:5, כלומר, יותר מכמות כפולה של השפכים מגיעה מהשטיפות במקרה זה.

הסיבה, כמובן נובעת מהצורך בשטיפות אינטנסיביות בין מוצר למוצר במטרה לשמור על ניקיון המוצרים.

במפעל ביוטכנולוגי היחס עומד בערך על 1:2, בדומה למפעל כימי ייעודי.

הרגולציה בתחום ייצור התרופות מורכבת ונרחבת. היא נוגעת גם לפן הבריאותי וגם לזה הסביבתי, ומשתנה מאוד בהתאם לגאוגרפיה של ייצור והפצת התרופה.

התקן של רשויות הבריאות (לדוגמא בארצות הברית: ה-FDA) כולל הנחיות קפדניות לגבי תהליכי הייצור של חומרים פעילים פרמצבטיים ושל מפעלי הפורמולציה הרפואיים.^{iv} מתוך תקנים מחייבים אלה, כדאי להתייחס לדרגת ניקיון המים הנדרשת לייצור במפעלים אלה, כאשר על המים המוזנים לתהליכי הייצור או לתהליכי טיהור המים השונים לעמוד במפרטים המופיעים ב-NPDWR (National Primary Drinking Water Regulations) ב-40 CFR 141 שנקבע על ידי הסוכנות האמריקאית להגנת הסביבה (EPA), ע"י רגולציות בנושא המים לשתייה של האיחוד האירופי או יפן, או ע"י הנחיות בנושא מים לשתייה של ארגון הבריאות העולמי.^v

יותר ממחצית מהתרופות המיוצרות בעולם נמכרות ברחבי העולם המערבי, לכן, גם אם היצרנים נמצאים במדינות שמחוץ לאזור זה, הם מחויבים בתקנים מחמירים אירופאים ואמריקאים.

בעת הגשת בקשה לרישום חומרים פעילים או תרופות הנמכרות לשווקים המערביים המתקדמים, היצרנים מחויבים להוכיח לרשויות במדינות היעד (המערביות) שהם עומדים בדרישות הרגולטוריות המתאימות, כפי שניתן לראות בטבלה הבאה. מכאן, שגם חברות המייצרות בסין ובהודו, שיעד המכירות שלהן הוא ארה"ב ו/או אירופה, מהוות חברות יעד ראשונות במעלה עבור תעשיית המים הישראלית.

תרשים מספר 3 : טווח הסמכות של הרשויות הרגולטוריותⁱⁱⁱ

	API producing country	Final formulation producing country	Financing source	Minimum required regulatory authority for API	Minimum required regulatory authority for final formulation
1	Local	Local	Local	Local government	Local government
2	International Producer	Local	Local	International producing country and local government	Local government
3	International producer	International producer	Local	International producing country and local government	International producing country and local government
4	Any	Any	Inter-national assistance	WHO PQ or SRA	WHO PQ or SRA

כאמור, מיקומו הגאוגרפי של היצרן, כמו גם מקור המימון שלו והשוק אליו הוא מכוון, יקבעו אילו סוכנויות רגולטוריות יהיו מעורבות בתהליך.

יצרן מקומי או בין לאומי, המייצר עבור שוק מקומי, במימון מקומי, נדרש לעמוד ברגולציות המקומיות בלבד. יצרן בין לאומי, המייצר אל השוק הבין לאומי (מערבי), נדרש לעמוד ברגולציות המערביות (לפי ארץ היעד) והמקומיות, כל יצרן המייצר לשוק מקומי או בין לאומי אך עושה שימוש במימון בין לאומי, נדרש לעמוד ברגולציות בין לאומיות מתאימות.

הרגולציות בתחום ההשפעות הסביבתיות של תהליך ייצור התרופות מוסדרות ע"י הרשויות הסביבתיות המתאימות.

בארה"ב ה-EPA היא, כאמור, הסוכנות האחראית על רגולציה בנושא שחרור שפכים מטופלים של תעשיית ייצור התרופות, והיא עושה זאת תחת ה- Clean Water Act (CWA) שנותן ל-EPA את הסמכות לחוקק סטנדרטים לשפכים אלה.

לפי CWA, המפרט עבור שחרור שפכים ישירות למקור מים (נהר, ים), יקבע על ידי National Pollution Discharge Elimination System (NPDES), כך שכל מפעל שמעוניין לעשות כן, צריך לקבל אישור NPDES. אישור כזה ניתן בהתאם לרגולציות שנקראות: Effluent Guidelines and Standards for Pharmaceutical Manufacturing Point Source Categories^{vi} - רגולציות אלה מפרטות את סוג וריכוז המזהמים המורשים להימצא בשפכים טרם שחרורם לסביבה, כולל החומרים הפעילים, חומרי הביניים, התרופה בצורתה הסופית, וכן, שאר הכימיקלים המשתתפים בתהליך ההכנה או בתוצר עצמו.

במידה והשפכים מועברים למתקן טיפול כללי במים, עליהם לעמוד במפרט טיפול מקדים מתאים, שגם הוא צריך להיות מאושר NPDES.

חוק אמריקאי נוסף שקשור בתעשיית ייצור התרופות הוא Safe Drinking Water Act (SDWA) שמסדיר רגולציות בתחום ניקיון המים לשתיה אם כי נוגע בתחום הפרמצבטיקה באופן עקיף בלבד, עובדה שעשויה להשתנות בעתיד.

4.1 דיאגרמת מהלך המים בתעשיית ייצור API

הדיאגרמה הבאה (תרשים 4) מבטאת את מהלך המים בתעשיית ייצור API ומתאימה לייצור בסנתזה כימית, אנו ננסה לעקוב אחר מהלך זה על מנת להבהיר את הנקודות החשובות המהוות אתגר עבור תעשיית המים הישראלית.

תרשים מספר 4: דיאגרמת מהלך המים בייצור API



כאמור, מים משמשים בכל שלבי הייצור של API: בתהליך הסינתזה עצמו (כממס או מגיב), בתהליכי ההפרדות, בשטיפות הסינון, שטיפות המוצר, שטיפות הכלים ובתהליכי הגיבוש השונים.

נבדוק מהיכן וכיצד מגיעים המים הנכנסים לתהליך, אילו טיפולים מקדימים הם עוברים, ואילו טכנולוגיות משמשות לטיפול בשפכים למטרת השבה, לפני פליטה מותרת לסביבה, או להמשך שימוש בתחומים אחרים (מחזור).

4.2 מים מוזנים

מים המוזנים בתהליך הייצור של API מחויבים לעמוד בתקנים המתאימים כפי שמוסבר בפרק על הרגולציה (3), בהתאם לרשות המפקחת ולסוג ה-API, מים להכנת חומרי ביניים פעילים חייבים, גם הם, לעמוד בתקני ניקיון מחמירים, מבחינת ההשפעות של עובדה זו על ניקיון התוצר. התקנים המחמירים ביותר נדרשים עבור הייצור הסופי של התרופה, במיוחד אם היא להזרקה או לשימוש אחר בתוך גוף האדם וכן בתהליכים ביוטכנולוגיים כאשר איכות המים הנדרשת הולכת וגדלה ככל שמתקרבים לסוף התהליך.

המים מסווגים לכמה סוגים שונים:

מים ראויים לשתייה:

משמשים גם כמי הזנה לייצור מים מטהרים ומים להזרקה. מים ראויים לשתייה עשויים לשמש לשטיפות של משטחים בצידוד שבא במגע עם התוצרים.

מים מטהרים (Purified Water) PW:

משתתפים בייצור חומרים שאינם סטריליים וכמי הזנה בייצור מים מטהרים להזרקה. משמשים גם לשטיפה של המיכלים לאחסון חומרים אלה.

מים מטהרים ברמה גבוהה (Highly Purified Water) HPW:

משתתפים בייצור תרופות, כיוון ששם יש חשיבות לשליטה בכמות האנדוטוקסינים (רעלנים המהווים חלק מדופן התא של חיידק ומשתחררים במעבר שלו במערכת החיסון).

מים להזרקה (Water For Injection) WFI:

משמשים להמסה או דילול של חומרים המיועדים להיות מוזרקים לגוף או מוחדרים אליו בדרכים אחרות מבדרך מערכת העיכול (עיניים למשל) וכן בייצור חומרים אלה. בנוסף הם משמשים לשטיפה האחרונה של המכלים ומשטחי הייצור של חומרים אלה.

לפי מסמך GMP של WHO (World Health Organization)^{vii}, מים המשמשים לייצור API מחויבים להיות לפחות באיכות של מי שתיה כפי שמוגדר ע"פ WHO. במידה ואיכות מי שתיה איננה מספקת להבטחת איכות ה-API כתוצאה מספסיפיקציות כימיות ומיקרוביאליות מסוימות, החברה היצרנית חייבת ליצור מפרט מתאים, לגבי המאפיינים הכימיים, הספירה

המיקרוביאלית הכללית, נוכחות אורגניזמים בעייתיים ו/או אנדוטוקסינים. מפרט זה יכול להנחות את חברת המים להצגת פתרונות.

תהליך הניטור של המים יתבצע תחת ולידציה וניטור המותאמים למפרט.

ניקוי המים המוזנים (מי רשת) לרמת PW נעשה באמצעות סינון, באמצעות מסנני חול ופחם פעיל, מחליפי יונים וחיטוי באמצעות היפוכלוריד ו/או UV. לעיתים תהליך הניקוי כולל שימוש בממברנות RO ואז ניתן להפחית את מספר הרענונים הנדרשים במערכת. בתהליך זה, משתמשים בכמות מים הקטנה מ-30% יחסית לכמות מי הרשת שנכנסה לתהליך. כדי להגיע לרמות ניקיון גבוהות יותר של HPW ו-WFI, נדרשים תהליכי זיקוק רב-שלביים שיוצרים פחת נוסף בכמות המים המתקבלת.

המים המוזנים לתהליך משמשים כממס או לעיתים כמגיב, בתהליכי פרמנטציה ובתהליכים ביוטכנולוגיים הם משמשים בדרך כלל כמדיום בפרמנטור, אך בנוסף, שימוש חשוב בכמויות גדולות של מים קיים בשטיפות, במיצויים ובגיבושים.

בדרך כלל, השטיפה הראשונה מועברת להשמדה, ואילו השטיפה השנייה ואלה שבאות אחריה מוזרמות לשפכים.

שטיפה רגילה נעשית לכל אצווה, במים, ושטיפת גדולה ויסודית (מייגור) - בין מוצר למוצר (בין הקמפיינים), נעשית במים וסבון, כאשר לאחר השטיפה מתבצע תהליך ניקוי באתנול.

4.3 טיפול בשפכי התהליך

לאחר סיום תהליך ייצור ה-API, מתקבלים שפכים המכילים מולקולות חומר פעיל וכן חומרים אורגניים המומסים במים.

השפכים מגיעים ממקורות רבים ושונים בתהליך: מתהליך הסינתזה עצמו כאשר המים משמשים כממס או מגיב, מתהליכי הפרדות, משטיפות הסינון (של הצנטריפוגות למשל), שטיפות המוצר, שטיפות הכלים ומתהליכי הגיבוש השונים.

הרגולציות מחמירות מאוד בנושא ניקיון המוצר הפרמצבטי ועובדה זו מכתיבה כמות גדולה של שטיפות, הפרדות וגיבושים מחדש, מה שבתורו מגדיל את צריכת המים ואת פלט השפכים. כיום השפכים נאספים ומועברים להמשך הטיפול.

המלצתנו היא כי כדאי ללמוד לעומק את התהליכים השונים של הטיפול, להפריד בין פאזות השפכים השונות, לאפיין אותן ולייצר פתרונות חדשניים מתאימים לכל שלב בנפרד, וזאת על מנת להגדיל את יעילות הטיפול.

שפכים נמדדת רמת הזיהום לפי רמת ה-BOD (Biochemical Oxygen Demand), שנקראת גם צחי"ב (צריכת חמצן ביוכימית) ומתייחסת לכמות החמצן הנצרכת על ידי אורגניזמים הפועלים

לפירוק חומר אורגני הנמצא בשפכים, צריכת חמצן מוגברת היא תוצאה של עומס אורגני גבוה ונוטריינטים (חומרי מזון) רבים במים.

בנוסף, נמדדת רמת הזיהום ב-COD (Chemical Oxygen Demand), מדד שנותן אינדיקציה על כמות החומרים האורגניים במים.

קיימת מגמה של שימוש ב-RO למטרת השבת חלק מהשפכים לתהליך למגדלי הקירור או לדוודי הקיטור ו/או מחזור חלק מהם להשקיה – אתגר זה ראוי להתייחסות על ידי חברות ישראליות המפתחות טכנולוגיות מתאימות.

בסוף התהליך, השפכים, במידה ולא הושבו או מוחזרו, יכולים להיפלט לסביבה באחת משלוש דרכים:

- למכוני טיהור מים כלליים, לאחר שרמת כל המרכיבים הקריטיים יורדת אל מתחת לרמה מותרת שמשתנה בין מקום למקום (נפוץ בסין, למשל),
- הדרך השנייה כוללת שחרור המים למקורות המים בסביבה כגון נהר או ים, כמובן לפי מפרט המוכתב לפי החוק (נפוץ במקומות כמו אירופה ודרום אמריקה) בישראל השחרור לים איננו אפשרי בגלל אמנת ברצלונה^{viii}.
- הדרך השלישית שננקטה לאחרונה גם בישראל - העברת השפכים לבריכות אידוי. כאשר מעבירים את השפכים לבריכות אידוי, המצאות אחוז גבוה מידי של חומרים אורגניים יוביל לגידול בקטריות ולבעיית ריח, לכן חייבת להיות הקפדה לא לעבור את הכמויות המותרות.

בעבר, היה ברמת חובב מתקן כללי לטיפול בשפכים, שנסגר בגלל שפכים שנכנסו לא לפי התקן. לכאורה הייתה קיימת אפשרות לזהות את מקור הזיהום ולנתקו מהמערכת אם היו קיימים גורמי ניטור ובקרה מתאימים, אולם כיום, פתרון הגישור קבע שכל מפעל שולח לבריכה עצמאית.

כיוון שהשאיפה היא, להתקרב לרמת ZLD, יש אתגר בשיפור טכנולוגיות תרמיות לאיוד וכן טכנולוגיות לקריסטליזציה, כך שיהיו יעילות יותר טכנולוגית וכן מבחינת צריכת האנרגיה שלהן. בנוסף, יש צורך בפיתוח וייצור ממברנות המותאמות למאפיינים של השפכים בתעשיית התרופות.

הבוצה שנותרת בסיום התהליך מועברת בדרך כלל להשמדה בשריפה. השריפה יקרה, וכן מזהמת מבחינה סביבתית (זיהום אוויר) ולכן יש אתגר בהקטנת נפח הבוצה למינימום, בנוסף, אתגר נוסף בתחום זה - מציאת פתרון חלופי לבוצה, אם בשימוש כביודלק או באמצעות פתרונות חדשניים אחרים.

4.3.1 טכנולוגיות טיפול

השפכים בתעשייה הפרמצבטית מתאפיינים בעומס אורגני גבוה ובהרכב משתנה (כאשר יש ריבוי תהליכים וייצור בקמפיינים). לעיתים שפכים המגיעים משטיפות שנעשו בטמפרטורה גבוהה, נזקקים לקירור לפני הכניסה לביו-ראקטורים, שיכול להיעשות גם על ידי תהליכים של החלפת חום עם דוודים וציילרים במפעל.

טיפול הקדם בשפכים כולל, טיפולי נטרול PH, שיקוע בוצה והוספת קואגולנטים, לאחר מכן, מועברים השפכים בדרך כלל לטיפול ביולוגי.

טיפול ביולוגי בשפכים מתעשיית ייצור API הוא בדרך כלל הנפוץ והכדאי ביותר מבחינה כלכלית, אך עבור חלק מהחומרים הנמצאים בשפכים הוא אינו מספק.

השיטות הקונבנציונליות לטיפול בשפכים כוללות מספר תהליכים:

- שיטות טיפול ביולוגיות

תהליכים ביולוגיים ארוביים כגון בוצה משופעלת, MBR לסוגיו (Sequencing Batch Reactor, Extended Aeration, Deep Tank ועוד) ותהליכים ביולוגיים אנארוביים כגון: ראקטורים אנארוביים, מסנן אנארובי ו-Anaerobic Film Reactor.

שיטת הטיפול נבחרת לפי מאפייני השפכים, למשל – רמות COD גבוהות מ-4000 מ"ג לליטר, יורידו את יעילות הטיפול באמצעות בוצה משופעלת^{ix}.

יתרונות הטיפול האנארובי על הטיפול האירובי כוללים יכולת התמודדות גבוהה עם עומס בשפכים, צריכת אנרגיה נמוכה יותר, אפשרות טובה להשבת ביוגז ועוד, אולם בגלל טווח רחב של חומרים טבעיים וקסנוביוטיים אורגניים בשפכי פרמה, (שפכים עם שונות גבוהה) היעילות של טיפול אנארובי קטנה.

- שיטות טיפול פיזיקו-כימיות

- תהליכים ממברנליים

כוללים MF (מיקרופילטרציה), UF (אולטרפילטרציה), NF (ננופילטרציה) ו-RO (אוסמוזה הפוכה), EDR (Electrodialysis renersal).

- פחם פעיל

משמש כמספח יעיל של חומרים אורגניים טבעיים וכן סינטטיים, רגנרציה של הפחם הפעיל והשלכתו כפסולת בעייתיים מבחינה סביבתית.

- כלורינציה

○ בנוסף: התאמות PH ותהליכים כימיים בתוספת קואגולנטים.

יעילותן של השיטות הביולוגיות והפיסיוכימיות מוגבלת בטיפול בשפכים פרמצבטיים. קיימות שיטות נוספות המפותחות במטרה להגדיל את יעילות הטיפול בשפכים אלה.

● תגובות חמצון

תגובות חמצון שמשו כרכיב נוסף במערכת טיפול בשפכים ולא כתחליף, ופותחו במטרה להגדיל את יעילות הטיפול בחומרים אורגניים בעייתיים לטיפול קונבנציונלי. תהליך ה-AOP (Advanced oxidation processes) יכול להתבצע באמצעות מי חמצן, אוזון, מתכות מעבר ותחמוצות מתכתיות, למערכת מחובר גם מקור אנרגיה. AOP מבוסס על ייצור רדיקליים חופשיים במטרה להפוך חומר מזהם לצורה פשוטה יותר המאפשרת פרוק ביולוגי.

שיטות AOP:

○ אוזוניזציה

○ פר-אוזוניזציה

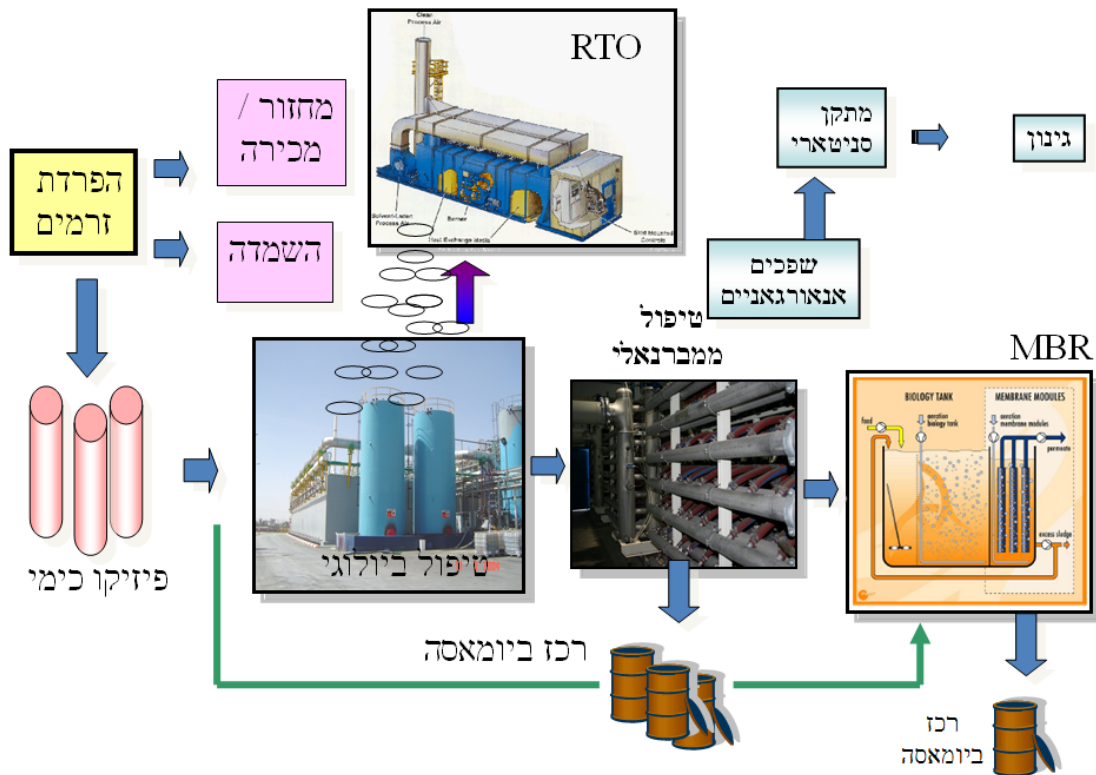
○ Fenton Reactions

○ Direct Photolysis

○ TiO_2 Photocatalysis

בדרך כלל מערכת לטיפול בשפכים במפעל פרמצבטי תהיה מורכבת מרצף טיפולים הכולל בתוכו מספר מהטיפולים המצוינים לעיל. דוגמא למערכת לטיפול בשפכים הנמצאת במפעל "טבע טק" ברמת חובב:

תרשים מספר 5 : מערכת הטיפול בשפכים במפעל "טבע טק" ברמת חובב



x

בתחילת התהליך מתבצעת הפרדת זרמים לשלושה חלקים :

- שפכים המכילים סולבנטים, ממיסים אורגניים בדרך כלל, נשלחים לטיפול ע"י מפעלים המתמחים בהשבת הסולבנטים באמצעות זיקוק.
- שפכים מרוכזים ושאינם מתאימים לטיפול ביולוגי (מכילים למשל אמוניה, בריום וכדומה) - מועברים לקבלנים שמטפלים בהם באמצעות טיפול פיסיקלי הכולל איוד והפרדות מוצקים.
- שאר השפכים, מטופלים במפעל, כפי שמתואר בתרשים מס' 5.

השפכים המטופלים במפעל עוברים טיפול פיזיקו כימי (נטרול PH, שיקוע באמצעות כימיקליים וסינון), יש אתגר בטיפול בשלב זה, במיוחד בפיתוח טיפול שמפחית או מונע שימוש בכימיקלים המקשים על המשך הטיפול.

לאחר שלב זה, ממשיכים השפכים לטיפול הביולוגי - חצי מכמות השפכים נכנסת לטיפול ביולוגי באמצעות בוצה מקובעת, לאחריו עוברים סינון ממברנלי בממברנות UF למניעת ערבוב אוכלוסיות עם השלב הביולוגי הבא. מתקן ה-RTO נועד לטפל בגזים הנוצרים כתוצאה מהטיפול הביולוגי.

לאחר הממברנות, עוברים השפכים לטיפול ביולוגי ב-MBR ואליהם מצטרפים החצי השני, הלא מטופל, של השפכים שלא נכנסו לטיפול הביולוגי ומגיעים לטיפול ישירות ב-MBR.

בעתיד, מתוכננים חלק מהמים המטופלים להיות מושבים לדוודי הקיטור ולמגדלי הקירור, **כאמור – טיפולים יעילים למטרה זו נדרשים כיום בתעשייה הפרמצבטית.**

בסיום התהליך מוזרמים השפכים המטופלים לברכות איוד רחבות ורדודות בהן מצטברת הבוצה שלאחר מכן מושמדת.

4.3.2 טכנולוגיות טיפול - ייצור באמצעים ביוטכנולוגיים

השפכים המתקבלים מתהליכי הפרמנטציה עוברים מכת הרג של החומר החי באמצעות חימום לכ-90°, לאחר מכן הם מצטרפים לשאר השפכים מהמפעל (שטיפות וכדומה), עוברים נטרול וממשיכים למערכת הביוב המוניציפלית. השפכים מהולים מאוד ואינם כוללים חומרים מסוכנים.

4.4 ניהול מים, מחזור והשבה

ניהול יעיל של מים הוא תחום הלוקה בחסר בתעשייה הפרמצבטית, כיוון שעומס הייצור גדול, והכוח המניע הראשוני הוא עמידה במפרטי רשויות הבריאות, במקרה זה, העלויות הגבוהות של הייצור והערך הכלכלי הגבוה של התוצרים הופכים את עלויות המים לפחות רלוונטיות. מחזור והשבה אינם נעשים בכמויות גדולות כיום, מעט למגדלי הקירור ולסנטריה.

עם זאת הלחץ של רשויות הבריאות בעולם להקטין את עלות התרופות, מביא להגדלת התחרות ומתוך כך, להורדת עלויות, ולכן נושא עלות הטיפול במים, ובמיוחד בשפכים הופך לנושא חיוני בתעשייה זו. כל זאת לצד רגולציה מחמירה שממילא מאלצת את תעשיית החומרים הפעילים להתמודד עם נושא המים ביתר אפקטיביות.

אם כן, ניהול יעיל של המים בתהליך, העושה שימוש בתכנון מוקדם, וכן במערכות ניטור ובקרה מתאימות חיוני גם בפן סביבתי וגם מבחינת ייעול הטיפול בשפכים, במידה ופעולות אלה נעשות במטרה להקטין את צריכת המים הכללית בתהליך וכן להפריד את השפכים לזרמים שונים הצורכים טיפולים שונים זה מזה.

5.1 שיפורים חיוניים של בעיות לא פתורות או שיפור למטרת התייעלות כלכלית

במטרה להתייעל, להגדיל את הרווחיות ולעמוד בדרישות הרגולציה המחמירות, התעשייה הפרמצבטית זקוקה לטכנולוגיות חדשניות שיסייעו לה לפעול באופן אופטימלי מבחינת שימושי המים בתהליך.

יש אתגר למשל, במציאת פתרונות חלופיים שיאפשרו התקדמות לכוון מצב אידאלי של טיפול ברמת ZLD, כלומר – מקסימום השבת המים לתהליך ומינימום העברת המים לים, נחלים או לבריכות, לשם כך יש צורך בשיפור טכנולוגיות תרמיות לאיוד וכן טכנולוגיות לקריסטליזציה, כך שיהיו יעילות יותר גם מהפך הטכנולוגי וגם מבחינת צריכת האנרגיה שלהן. בנוסף, יש צורך בפיתוח וייצור ממברנות המותאמות למאפיינים של השפכים בתעשיית התרופות.

אתגר זה הוא למעשה ארוך טווח לכלל התעשיות, כיוון שכאשר יהיה פתרון ZLD גם תהיינה הגבלות רגולטריות מתאימות.

בתחום טיפולי הטיהור המקדימים למים המוזנים לתהליך, יש צורך בשיפור המערכות כך שיהיו יעילות יותר מבחינת תפקוד ושימוש במים ויבצעו את אותם התהליכים בכדאיות כלכלית גדולה יותר. למשל, באמצעות שרפים יעילים יותר למחליפי היונים, כמו כן בפיתוח תהליכים וטכנולוגיות שאינם כוללים שימוש בכימיקלים, המקשים על המשך הטיפול.

מבחינת תהליכי הטיפול בשפכים, יש אתגר בשיפור תהליכי הפרדה בין המים לחומרים האורגניים כולל פיתוח תהליכי שבירת אזאאוטרופ מתקדמים.

בנוסף, המלצתנו היא כי כדאי ללמוד לעומק את התהליכים השונים של הטיפול, להפריד בין פאזות השפכים השונות, לאפיין אותן ולייצר פתרונות מתאימים לכל שלב בנפרד, וזאת על מנת להגדיל את יעילות הטיפול.

5.2 התמודדות עם צרכים חדשים בסקטור כתוצאה מהזדמנויות חדשות

הגורם הבולט ביותר בתחום זה הוא התהדקות הרגולציה במזרח לצד הגידול המהיר של מפעלי API, חומרי ביניים ופורמולציות סופיות באזורים אלה.

במערב קיימת מגמה של שאיפה להורדת אחוז ההוצאה הלאומי הנובע מעלות התרופות, מגמה זו מכתובה פניה למזרח, ומכאן תחרות שהולכת וגדלה בין חברות המייצרות חומרים אלה במזרח ובין אלה במזרח לחברות המערביות.

החברות במזרח נהנות מיתרונות שכוללים למשל עלויות שכר נמוכות יחסית וכן יש להן נכונות למתח רווחים נמוך יותר מזה הנהוג במערב, אולם, הרגולציה המחמירה משיתה עליהן עלויות שהולכות וגדלות ומכאן מגבירה את הרצון של חברות אלה להתייעלות בתחומים אלה באמצעים חדשניים.

מגמת הגידול בתעשייה הביוטכנולוגית המתקדמת משמעותית גם היא. נושא זה לא נכלל במסמך, אך מהווה, לדעתנו תחום מעניין שכדאי ללמוד לעומק במטרה לזהות גם שם הזדמנויות חדשות ואתגרים לתעשיית המים הישראלית.

5.3 סביבה ורגולציה

הרגולציה בתחום ניקיון המים המוזנים לתהליכי ההכנה והמיצוי של חומרי הביניים, ה-API והפורמולציות הסופיות מחמירה מלכתחילה, כתוצאה מדרישות רשויות הבריאות בנושא ניקיון התוצר הפרמצבטי. במערב, הרגולציות הנוגעות לשחרור שפכי התעשייה, גם הן, מחמירות מראש, אולם בשנים האחרונות עלתה המודעות לבעיית החומרים הפעילים המוצאים את דרכם אל מאגרי המים העיליים ואל מי התהום, בעיה שבחלקה נובעת משפכים של מפעלים מתעשיית התרופות (אבל לא רק – גם משפכים מוניציפליים, בתי חולים וכו'). האתגרים הנובעים מנוכחות חומרים אלה במים כוללים פיתוח שיטות למיצוי חומרי API מהשפכים, כאשר הכוונה למיצוי ספציפי למולקולות מסוימות, וכן פירוק סלקטיבי של חומרים אלה במי התהום.

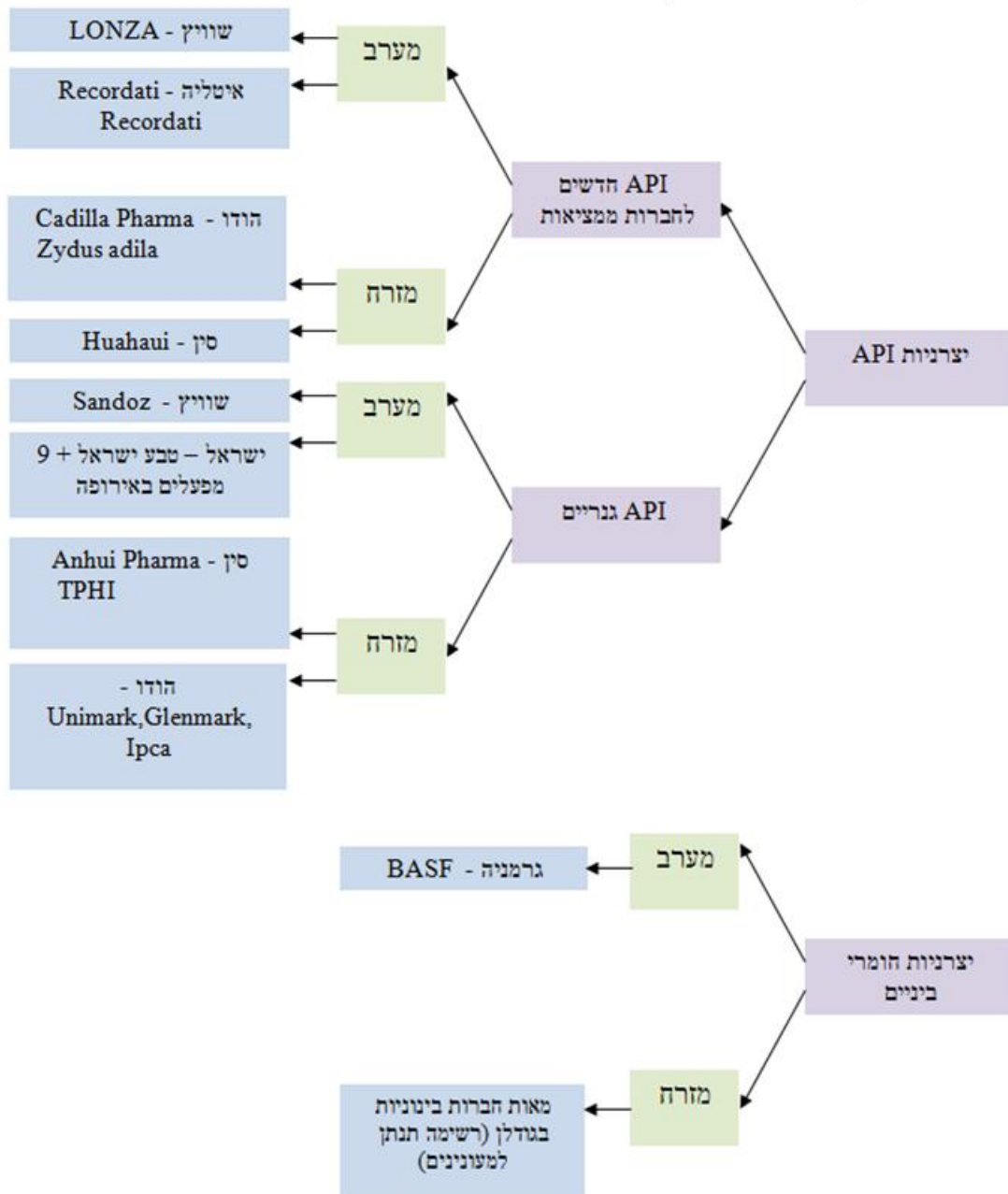
במזרח, לעומת זאת, הרגולציות במגמת החמרה, ויתרה מכך – האכיפה על רגולציות קיימות הופכת אפקטיבית. כאשר אנו רואים את הגידול בנפח ייצור התרופות, במיוחד בתחום של חומרי ביניים מתקדמים באזורים אלה, ברור כי טמון כאן אתגר חשוב עבור תעשיית המים הישראלית.

בתחום הסביבתי, יש צורך בפיתוח ויישום פתרונות חדשניים בנושא הקטנת נפח הבוצה למינימום, בנוסף, מציאת פתרון חלופי לשריפת הבוצה – אם כביודלק או מציאת פתרונות חדשניים אחרים, כמו כן שיפור תהליך הטיפול בגזים הנוצרים במהלך הטיפול הביולוגי, ולבסוף קיימת מגמה, כפי שסקרנו במהלך המסמך, של שימוש ב-RO למטרת השבת חלק מהשפכים לתהליך למגדלי הקירור או לדוודי הקיטור ומחזור חלק מהם להשקיה.

5.4 אתגרים ממוקדים גאוגרפיה וחברות יעד

על מנת לשים את הדגשים המתאימים, חילקנו את חברות היעד לסוגים שונים ולגאוגרפיות שונות. התרשים הבא מסייע להבנת חלוקה זו, ולמיקוד היעדים לפי סדר חשיבותם:

תרשים מספר 6 : גאוגרפיה וחברות יעד בתחום API



אם כן, מומלץ שהעדיפות הגבוהה ביותר תינתן לחברות ייצור חומרי ביניים ל-API בסין, היצרנית הראשית, ולאחריה בהודו, כיוון שבמדינות אלה מיוצרות הכמויות הגדולות ביותר, תוך שימוש מסיבי במים, ושם גם הרגולציות הולכות ומתהדקות בשנים האחרונות. העדיפות השנייה במעלה ניתנת לחברות ייצור API לחברות גנריות בסין ובהודו, הבאות הן חברות ייצור API לחברות גנריות במערב, שכאמור, מייצרות כמויות גדולות מאוד, מהן נגזרת צריכת המים הגדולה וכמויות השפכים הגדולות הצורכות טיפול, בהתאמה.

לאחר מכן, חברות ייצור API לחברות ממציאיות בהודו-סין ואחרונות, הן חברות מערביות המייצרות API לחברות ממציאיות, המייצרות כמות קטנה יחסית.

עם זאת, כרטיס הכניסה לפעילות במזרח, עבור חברות מתעשיית המים, כולל את הצורך בהוכחת הצלחות במכירת שרותי הטיפול בנושאי מים וסביבה לתעשיות מערביות מתקדמות. בישראל קיימים ארבעה מפעלים לייצור API (שניים ב"טבע", אחד ב"תרו" ואחד ב"פריגו"), כמו כן, קיימים חמישה מפעלי פרמצבטיקה (שלושה ב"טבע", אחד ב"דקסון" ואחד ב"תרו") וכדאי מאוד ללמוד מהניסיון של מפעלים אלה באמצעות מתן שרות להם, או לחילופין, למפעלים מערביים אחרים, על מנת לקבל לגיטימציה למומחיות בענף זה כאשר ניגשים לחברות במזרח.

נספח - מילון מושגים

מושג	הסבר
API	Active Pharmaceutical Ingredient
Incipient	חומרים פסיביים בפורמולציה
Innovative companies	חברות הממציאות ומוכרות תרופות חדשות
Contract manufacturers	ספקיות חומרים פעילים עבור החברות הממציאות
fermentation	ייצור בתהליכי תסיסה
Advanced raw materials	חומרי ביניים מתקדמים
CIP	Cleaning In Place
PW	Purified Water
HPW	Highly Purified Water
WFI	Water For Injection
FDA	U S Food and Drug Administration
CFR	U S Code of Federal Regulations
NPDWR	National Primary Drinking Water Regulations
CWA	Clean Water Act
NPDES	National Pollution Discharge Elimination System
SDWA	Safe Drinking Water Act
BOD	Biochemical Oxygen Demand
COD	Chemical Oxygen Demand
AOP	Advanced oxidation processes
RTO	Regenerative thermal oxidizer
MBR	Membrane Bioreactor

ⁱ שירי פרוינד קורן, ד"ר גלעד פורטונה, הפקת גז ונפט בראי אתגרים גלובליים לתעשיות המים, מוסד שמואל נאמן למחקר מדיניות לאומית ו-Israel NewTech, דצמבר 2011

ⁱⁱ שירי פרוינד קורן, ד"ר גלעד פורטונה, כריית מחצבים בראי אתגרים גלובליים לתעשיות המים, מוסד שמואל נאמן למחקר מתקדם במדע וטכנולוגיה ו-Israel NewTech, מרץ 2012.

ⁱⁱⁱ Janet Bumpas and Ekkehard Betsch - The World Bank; Exploratory Study on Active Pharmaceutical Ingredient Manufacturing for Essential Medicines; September 2009

^{iv}

http://www.fda.gov/ICECI/ComplianceManuals/CompliancePolicyGuidanceManual/ucm200364.htm?utm_campaign=Google2&utm_source=fdaSearch&utm_medium=website&utm_term=water

^v WHO Good Manufacturing Practices :water for pharmaceutical use, Annex 3, World Health Organization Technical Report Series, NO. 929, 2005

^{vi} <http://water.epa.gov/scitech/swguidance/ppcp/nas-risk.cfm>

^{vii} WHO-World Health Organization Technical Report Series, No. 957, 2010

^{viii}

<http://www.sviva.gov.il/bin/en.jsp?enPage=BlankPage&enDisplay=view&enDispWhat=object&enDispWho=Articals%5EI2488&enZone=seas&enVersion=0&>

^{ix} A. M. Deegan, B. Shaik, K. Nolan, K. Urell, M. Oelgemoller, J. Tobin, A. Morrissey, **Treatment options for wastewater effluents from pharmaceutical companies**, Int. J. Environ. Sci. Tech., 8 (3), 649-666, Summer 2011

^x מורכבות הטיפול בשפכים – טבע טק, הרצאה שניתנה ע"י מירב אביגדור 2012

12/010



מוסד שמואל נאמן

למחקר מתקדם במדע וטכנולוגיה

הטכניון - מכון טכנולוגי לישראל

טל. 04-8292329, פקס. 04-8231889

קרית הטכניון, חיפה 32000

www.neaman.org.il