

PROJECTNAAM	EU Cell Therapy Facility
PROJECTNUMMER	A20DB037
ONDERWERP	BREF-analyse
KOPIEËN	Eddie Bolger (EB); Patrick Couwenberg (CW); Tom Nicolaes (TN); Greg Braun (GB); John Vogler (GO); William Pufko (WP); Brian Mann (BM); Jorge Linares (JL).
VOORBEREID DOOR	Stephen Judd
DATUM AFGEGEVEN	19 mei 2021

item	beschrijving
1.0	Achtergrond
1.1	Deze memo is opgesteld om de vereisten die verband houden met de BREF-richtlijnen die relevant zijn voor de aanvraag van de benodigde omgevingsvergunning milieu voor de ontwikkeling van @.
1.2	De BREF-documenten die als onderdeel van deze memo zijn beoordeeld, zijn: <ul style="list-style-type: none">• BREF Organische fijnchemie.• BREF Op- en overslag bulkgoederen.• REF Monitoring.• REF Economics en Cross-Media Effects.
2.0	Beschrijving ontwikkeling
2.1	Op de locatie vindt de biotechnologische productie plaats van biofarmaceutische producten op basis van autologe celtherapie.
2.2	Het productieproces richt zich op gepersonaliseerde medicijnen en omvat de verwerking van de Apheresate dat verkregen is van een individuele patiënt. Apheresate wordt vervolgens gebruikt om medicijnen te produceren voor die specifieke patiënt.
2.3	De batchgrootte is gerelateerd aan een individuele patiënt en is daarom per definitie kleinschalig (productieactiviteiten uitgevoerd in bench top-apparatuur). Op de locatie is het mogelijk om parallel batches van meerdere patiënten te verwerken.
2.4	De producten worden vervaardigd gebaseerd op een biologisch productieproces. Op de locatie worden chemicaliën en oplosmiddelen gebruikt die te relateren zijn aan de laboratoriumactiviteiten.
2.5	De productieactiviteiten leiden niet tot emissies van vluchtige organische stoffen (VOS). In de laboratoria zal een laag VOS-gehalte worden gecreëerd dat via de rookgasafvoeren in de atmosfeer zal worden geëmitteerd, maar op basis van de normale bedrijfs- en klimaatomstandigheden zullen deze emissies ver onder de grenswaarden liggen.

2.6	<p>Het productieproces zal biologisch vloeibaar afval genereren. Echter, hiervan komt niets direct in het milieu vrij:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Het biologisch vloeibaar afval dat op de locatie ontstaat, is kleiner dan 1L per batch en wordt in zakken voor eenmalig gebruik op een gesloten wijze verzameld. • Elke zak met biologisch afval wordt verzegeld in de productiesuites voordat deze wordt vervoerd naar een afvalverzamelruimte die aanwezig is op de locatie. • Het biologisch afval wordt vervolgens in een gelabelde Biohazardous Waste-container verpakt voordat deze door een gespecialiseerde afvalinzamelaar van het terrein wordt verwijderd voor externe verwerking.
2.7	<p>Op de locatie komt niet-biologisch vloeibaar afval vrij.</p> <p>Bij productie gerelateerde activiteiten komt niet-biologisch vloeibaar afval vrij:</p> <ul style="list-style-type: none"> ◦ Bepaalde mediaoplossingen worden in een mixer voor eenmalig gebruik (SUM) samengesteld en vervolgens in afzonderlijke batchhoeveelheden verwerkt. ◦ Deze oplossingen hebben een gevalideerde houdbaarheid en alle verlopen mediaoplossingen worden afgevoerd naar het (proces)afvalwatersysteem en geneutraliseerd voordat dit wordt geloosd op het gemeentelijk vuilwaterriool. <p>Bij reiniging van de productiesuites komt niet-biologische vloeibare afval vrij:</p> <ul style="list-style-type: none"> ◦ De productiesuites worden gereinigd met verdunde reinigingsmiddelen (met gezuiverd water). ◦ De reinigungsoplossingen worden na het schoonmaken van elke suite afgevoerd naar het (proces-)afvalwatersysteem en geneutraliseerd voordat dit wordt geloosd op het gemeentelijk vuilwater riool.
2.8	<p>Niet-biologisch vloeibare afvalstoffen komen vrij bij niet-productiegerelateerde bronnen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Laboratorium gootstenen. • Afvalwater gegenereerd door het opwekkingssysteem gezuiverd water (PUW).
2.9	<p>De niet-biologische vloeibare afvalstoffen worden afgevoerd naar een afvalinzamelvat met pH-neutralisatie. Het geneutraliseerde afvalwater wordt vervolgens afgevoerd naar het lokale gemeentelijke vuilwater rioolstelsel.</p>
2.10	<p>Bepaalde chemicaliën zullen worden gebruikt voor het ontsmetten of desinfecteren van apparatuur en gebruiksvoorwerpen voordat ze in een suite worden geplaatst en voor het schoonmaken van werkplekken na gebruik. Deze chemicaliën worden op het oppervlak van het item of gebied dat wordt gereinigd gespoten en vervolgens afgeveegd. De belangrijkste chemicaliën die voor deze bewerkingen worden gebruikt, zijn:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Spor-Klenz • 70% IPA
2.11	<p>De RIE (2010/75/EU) wordt als leidraad gebruikt om te bepalen of de IPPC op de geplande bedrijfsactiviteiten van toepassing is.</p>

2.12	De IPPC is van toepassing wanneer een of meer van de in bijlage 1 van de RIE vermelde activiteiten van toepassing zijn en de emissies die door de toepasselijke activiteit worden veroorzaakt, boven de gespecificeerde drempelwaarde liggen. Opmerking: Sommige IPPC-categorieën hebben geen drempelwaarde.																																		
2.13	Als de IPPC van toepassing is moeten best beschikbare technieken (BBT) worden toegepast in overeenstemming met het toepasselijke BBT-referentiedocument (BREF).																																		
3.0	BREF Organische fijn chemie (OFC)																																		
3.1	Het deel in bijlage I van het IED dat betrekking heeft op farmaceutische producten valt onder afdeling 4: <ul style="list-style-type: none"> Afdeling 4 - Chemische industrie: <ul style="list-style-type: none"> Voor de toepassing van deze afdeling wordt onder productie in de zin van de in deze afdeling opgenomen categorieën activiteiten verstaan de productie op industriële schaal door chemische of biologische verwerking van stoffen of groepen van stoffen als bedoeld in de punten 4.1 tot en met 4.6. 4.5: Productie van farmaceutische producten, met inbegrip van tussenproducten. 																																		
3.2	Voor de productie van farmaceutische grondstoffen en producten is deze BREF van toepassing.																																		
3.3	Sectie 2 van deze BREF beschrijft de specifieke procesbewerkingen die van toepassing zijn op de bedrijfsactiviteiten die op de locatie plaatsvinden.																																		
3.4	De volgende tabel is ontleend aan deel 2 van het BREF: <table border="1" data-bbox="311 1205 1129 1646"> <thead> <tr> <th>Unit processes</th><th>Unit operations</th></tr> </thead> <tbody> <tr><td>Acylation</td><td>Charging reactants and solvents</td></tr> <tr><td>Addition</td><td>Inerting</td></tr> <tr><td>Alkylation</td><td>Reaction</td></tr> <tr><td>Carboxylation</td><td>Discharging</td></tr> <tr><td>Carboxymethylation</td><td>Crystallisation</td></tr> <tr><td>Condensation</td><td>Filtration</td></tr> <tr><td>Diazotisation and modification of the diazo group</td><td>Product washing</td></tr> <tr><td>Esterification</td><td>Drying</td></tr> <tr><td>Halogenation</td><td>Extraction</td></tr> <tr><td>Nitration</td><td>Electro dialysis</td></tr> <tr><td>Oxidation</td><td>Absorption</td></tr> <tr><td>Rearrangements</td><td>Phase separation</td></tr> <tr><td>Reduction</td><td>Adsorption</td></tr> <tr><td>Substitution</td><td>Distillation</td></tr> <tr><td>Sulphitation</td><td>Milling</td></tr> <tr><td>Sulphonation</td><td>Apparatus cleaning</td></tr> </tbody> </table> <p>Table 2.1: Main unit processes and unit operations used in industrial fine organic chemistry</p> <p>Geen van de eenheidsprocessen (unit Processes) of eenheidsbewerkingen (unit operations) in tabel 2.1 hierboven is van toepassing op de bedrijfsactiviteiten van de voorziene onderhavige ontwikkeling.</p>	Unit processes	Unit operations	Acylation	Charging reactants and solvents	Addition	Inerting	Alkylation	Reaction	Carboxylation	Discharging	Carboxymethylation	Crystallisation	Condensation	Filtration	Diazotisation and modification of the diazo group	Product washing	Esterification	Drying	Halogenation	Extraction	Nitration	Electro dialysis	Oxidation	Absorption	Rearrangements	Phase separation	Reduction	Adsorption	Substitution	Distillation	Sulphitation	Milling	Sulphonation	Apparatus cleaning
Unit processes	Unit operations																																		
Acylation	Charging reactants and solvents																																		
Addition	Inerting																																		
Alkylation	Reaction																																		
Carboxylation	Discharging																																		
Carboxymethylation	Crystallisation																																		
Condensation	Filtration																																		
Diazotisation and modification of the diazo group	Product washing																																		
Esterification	Drying																																		
Halogenation	Extraction																																		
Nitration	Electro dialysis																																		
Oxidation	Absorption																																		
Rearrangements	Phase separation																																		
Reduction	Adsorption																																		
Substitution	Distillation																																		
Sulphitation	Milling																																		
Sulphonation	Apparatus cleaning																																		
3.5	Deze BREF is van toepassing op bedrijfsactiviteiten op locatie op basis van het volgende: <ul style="list-style-type: none"> Op de locatie vinden kleinschalige biologische productieprocessen plaats voor de productie van biofarmaceutische producten. 																																		

3.6	Bijlage I van de RIE is derhalve van toepassing op de bedrijfsactiviteiten van BMS.
4.0	BREF Op- en overslag bulkgoederen
4.1	De volgende opslagtanks worden op de locatie geïnstalleerd: <ul style="list-style-type: none"> • Twee opslagtanks voor cryogene stikstof. • Een opslagtank voor cryogene kooldioxide.
4.2	De tanks met cryogene stikstof worden vacuüm geïsoleerd en volledig geïsoleerd. Deze tanks hebben geen openingen naar de buitenlucht en veroorzaken daardoor - onder normaal gebruik - geen emissies. De tanks hebben drukontlastingsventielen die eventuele overdruk van de tank ongedaan maken. Een dergelijke gebeurtenis wordt niet gezien als een standaard bedrijfsactiviteit of -emissie.
4.3	De tank met cryogene kooldioxide wordt vacuüm geïsoleerd en volledig geïsoleerd. Deze tank heeft geen openingen naar de buitenlucht en veroorzaken daardoor - onder normaal gebruik - geen emissies. De tank heeft drukontlastingsventielen die eventuele overdruk van de tank ongedaan maken. Een dergelijke gebeurtenis wordt niet gezien als een standaard bedrijfsactiviteit of -emissie.
5.0	BREF Monitoring van emissies naar lucht en water
5.1	De bedrijfsactiviteiten op de locatie zullen slechts kleine hoeveelheden VOS-emissies genereren. Deze VOS-emissies blijven ruim onder de wettelijke gestelde grenswaarden. Om deze reden vindt monitoring van VOS-emissies niet plaats.
5.2	De relatief kleine hoeveelheden biologisch afval die ontstaan op de locatie, worden door een erkend verwerker worden ingezameld en extern verwerkt.
5.3	De chemisch en oplosmiddelfafval dat vrijkomt in de laboratoria, wordt door een erkend verwerker worden ingezameld en extern verwerkt.
5.4	Van het niet-biologische vloeibare afval dat vrijkomt op de locatie (zie punt 2.7) wordt de pH geneutraliseerd voordat het wordt geloosd op het gemeentelijke vuilwater rioolstelsel.
5.5	Het pH-neutralisatiesysteem in het neutralisatievat wordt gemonitord. Stroomafwaarts van de afvalwaterlozingspompen wordt een bemonsteringspunt geplaatst voor de bewaking van de afvalwaterkwaliteit die uit de installatie wordt geloosd op het gemeentelijk vuilwater rioolstelsel.
5.6	Aan de eisen in deze BREF wordt met de inzet van een het pH-neutralisatiesysteem voldaan.
6.0	BREF Economie en Cross Media Effecten
6.1	Er is geen reductiesysteem nodig om gasvormige VOS-emissies te behandelen om te voldoen aan de wettelijke grenswaarden voor dergelijke emissies.
6.2	Om te kunnen voldoen aan de eisen voor de indirecte lozing van afvalwater van de locatie is een pH-neutralisatiesysteem nodig.

6.3	De toepassing van deze REF is derhalve niet nodig om aan de wettelijke grenswaarden, gesteld aan emissies als gevolg van de bedrijfsactiviteiten op de locatie, te voldoen.
-----	---