



LÄNSSTYRELSEN
UPPSALA LÄN

Miljöprövningsdelegationen
(MPD)

BESLUT

1 (9)

2001-04-19

Dnr: 2410-8228-00

NeoPharma Production AB
Box 22
751 03 UPPSALA

Delgivningskvitto

Tillstånd enligt 9 kap. miljöbalken (MB) till anläggning för tillverkning av läkemedel vid NeoPharma Production AB i Fyrisborg, Uppsala kommun

BESLUT

Tillstånd

Länsstyrelsen meddelar NeoPharma Production AB (org.nr. 556489-7741), nedan kallad Bolaget, tillstånd enligt 9 kap. miljöbalken att på fastigheten Årsta 76:2 i kvarteret Kalendern i Uppsala, Uppsala kommun, anlägga och driva en anläggning för farmaceutisk tillverkning av läkemedel.

Tillståndet medger under provotiden en produktion av maximalt 1,5 ton läkemedel. Om provotidsredovisningen visar att utsläppet av Duodopa till spillvattennätet inte orsakar några mera betydande negativa miljöeffekter medger tillståndet därefter en produktion av maximalt 75 ton läkemedel per år.

Verksamheten klassificeras enligt bilagan till förordningen (1998:899) om miljöfarlig verksamhet och hälsoskydd med **SNI-kod 24.42-1**, anläggning för tillverkning av läkemedel genom enbart fysikaliska processer (farmaceutisk tillverkning) - provningsnivå B.

Tillståndet gäller tills vidare.

Miljökonsekvensbeskrivning

Länsstyrelsen godkänner med stöd av 6 kap. 9 § miljöbalken miljökonsekvensbeskrivningen i ärendet, se bilaga 1.

Villkor för verksamheten

1. Om inte annat följer av övriga villkor skall verksamheten i huvudsak bedrivas i enlighet med vad Bolaget angivit i ansökan eller i övrigt åtagit sig i ärendet.



LÄNSSTYRELSEN
UPPSALA LÄN

BESLUT

2 (9)

2001-04-19

Dnr: 2410-8228-00

Sådana mindre ändringar av verksamheten som avses i 5 § tredje stycket förordningen (1998:899) om miljöfarlig verksamhet och hälsoskydd skall anmälas på det sätt som anges i 22 § samma förordning till tillsynsmyndigheten.

2. Buller från anläggningen skall begränsas så att inte högre ekvivalent ljudnivå uppkommer som riktvärde*¹ utomhus vid närmaste bostäder/utbildningslokaler än
50 dB(A) dagtid (kl 07-18)
45 dB(A) kvällstid (kl 18-22) samt lördag, söndag och helgdag (kl 07-18)
40 dB(A) nattetid (kl 22-07)
Momentana ljud nattetid (kl 22-07) får som riktvärde*¹ maximalt uppgå till 55 dB(A).

*¹ Med riktvärde avses ett värde som, om det överskrids, ålägger bolaget att vidta åtgärder så att villkoret inte överskrids och förhindrar att överskridandet upprepas.

3. Kemiska produkter och farligt avfall skall hanteras på sådant sätt att spill eller läckage inte kan nå avlopp och så att förorening av mark, ytvatten eller grundvatten inte kan ske.

Utredning och föreskrift under en provotid

Länsstyrelsen uppskjuter med stöd av 22 kap. 27 § miljöbalken under en provotid fastställandet av slutliga villkor för utsläpp av karbidopa och levodopa till spillvattennätet.

Under provotiden skall Bolaget utreda Duodopas nedbrytningsprodukter vad gäller dess påverkan ur miljösynpunkt på avloppsreningsverket och i slutändan på recipienten. Eventuella toxiska eller andra effekter i kommunens avloppsreningsverk samt eventuella ekologiska effekter i recipienten skall särskilt belysas. Redovisningen av utredningen samt förslag till slutliga villkor ska lämnas till Länsstyrelsen senast den 31 december 2001. Under provotiden får som anförts ovan produktionen inte överstiga 1,5 ton läkemedel.

Igångsättningstid

I enlighet med 22 kap. 25 § andra stycket miljöbalken föreskriver Länsstyrelsen att den med tillståndet avsedda verksamheten skall ha satts igång senast den 30 april 2003 annars förfallet tillståndet. Bolaget skall meddela tillsynsmyndigheten när verksamheten sätts igång.



Verkställighetsförordnande

Länsstyrelsen förordnar med stöd av 22 kap. 28 § första stycket miljöbalken att tillståndet får tas i anspråk även om beslutet inte har vunnit laga kraft.

Särskilda upplysningar

Detta tillstånd befriar inte Bolaget från skyldigheten att iaktta vad som gäller enligt andra bestämmelser för den verksamhet som tillståndet avser.

Enligt 2 kap. miljöbalken gäller vissa allmänna hänsynsregler som skall iakttas. Särskilt erinras om 2 kap., 6 §, vari föreskrivs om skyldigheten att undvika sådana kemiska produkter som kan befaras medföra risker för människors hälsa eller miljö om de kan ersättas med sådana produkter som kan antas vara mindre farliga.

Bolaget skall fortlöpande planera och kontrollera verksamheten för att motverka eller förebygga olägenheter för människors hälsa och miljö (26 kap. 19 § miljöbalken) samt i övrigt iaktta vad som sägs i förordningen (1998:901) om verksamhetsutövarens egenkontroll. Varje år senast den 31 mars skall miljörapport lämnas in till tillsynsmyndigheten avseende föregående år (26 kap. 20 § miljöbalken). Bolaget skall till tillsynsmyndigheten lämna de uppgifter och handlingar som behövs för tillsynen samt utföra eller bekosta sådan undersökningar av verksamheten och dess verkningar som behövs för tillsynen (26 kap. 21 och 22 §§ miljöbalken).

Ändring av verksamheten kan kräva nytt tillstånd eller anmälan i enlighet med 5 och 21 §§ förordningen om miljöfarlig verksamhet och hälsoskydd. Bedrivs miljöfarlig verksamhet av annan än den som meddelats tillståndet, skall den nye verksamhetsutövaren enligt 32 § samma förordning snarast möjligt upplysa tillsynsmöjligheten om det ändrade förhållandet.

REDOGÖRELSE FÖR ÄRENDET

Ansökan

Bolaget har ansökt om att på fastigheten Årsta 76:2 i kvarteret Kalendern i Uppsala få anlägga och driva en anläggning för tillverkning av läkemedlen Duodopa och Duodopa N. Läkemedlen används av personer som lider av Parkinsons sjukdom.

Tidigt samråd enligt 6 kap. 4 § miljöbalken har skett. Möte med Länsstyrelsen, Miljökontoret i Uppsala kommun och bolaget hölls den 25 augusti 1999. Bolaget har i en skrivelse den 8 september 1999 informerat närliggande företag om den



LÄNSSTYRELSEN
UPPSALA LÄN

BESLUT

4 (9)

2001-04-19

Dnr: 2410-8228-00

planerade verksamheten. Länsstyrelsen beslutade den 5 oktober 1999 (dnr. 2410-6560-99) att den planerade verksamheten inte kan antas medföra betydande miljöpåverkan.

Tillståndsansökan enligt miljöbalken kom in den 26 september 2000. En miljökonsekvensbeskrivning bifogades ansökan. Kompletteringar till ansökan inkom den 22 december 2000 och den 12 januari 2001. Ansökan och miljökonsekvensbeskrivningen kungjordes i Upsala Nya Tidning den 22 januari 2001. Ansökan remitterades för yttrande till Miljö- och hälsoskyddsnämnden, VA-avdelningen samt Kommunstyrelsen i Uppsala kommun.

SÖKANDENS TALAN

Ansökan med åtaganden och yrkanden

NeoPharma Production AB expanderar och behöver därför omlokaliseras till nya lokaler. Bolaget yrkar att få anlägga och driva en anläggning för tillverkning av läkemedlen Duodopa och Duodopa N genom enbart fysikaliska processer med en maximal produktion av Duodopa N med 5 batcher à 300 kg per vecka på fastigheten Årsta 76:2 med adress Fyrisborgsgatan 5, i Uppsala kommun.

Bolaget yrkar att få tillstånd för tillverkning av läkemedel genom enbart fysikaliska processer med utsläpp av kemikalier (mängd utsläpp i kg) enligt nedanstående tabell:

| Kvartal/ Ämne | 2001 | | | | 2002 | | | | Summa | Förslag till gränsvärde per år* |
|---------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|-------|---------------------------------------|
| | kv 1 | kv 2 | kv 3 | kv 4 | kv 1 | kv 2 | kv 3 | kv 4 | | |
| Batchstrl à 53 kg | 0,0 | 3,0 | 12,0 | 12,0 | 6,0 | 4,0 | 2,0 | 0,0 | 39,0 | |
| Batchstrl à 300 kg | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 3,0 | 4,0 | 5,0 | 7,0 | 19,0 | |
| Karbidopa (0,015 %) | 0,0 | 0,0 | 0,1 | 0,1 | 0,2 | 0,2 | 0,2 | 0,3 | 1,2 | < 19 kg |
| Levodopa (0,057 %) | 0,0 | 0,1 | 0,4 | 0,4 | 0,7 | 0,8 | 0,9 | 1,2 | 4,4 | < 70 kg |
| Extran AP 11 | 0,0 | 0,4 | 0,4 | 1,5 | 1,1 | 1,0 | 0,9 | 0,9 | 7,3 | < 52 kg |
| Klorin naturell | 0,0 | 0,1 | 0,4 | 0,4 | 0,3 | 0,3 | 0,2 | 0,2 | 1,9 | < 14 liter |
| LT-Cin | 0,0 | 1,5 | 6,0 | 6,0 | 4,5 | 4,0 | 3,5 | 3,5 | 29,0 | < 205 liter |
| 70%-ig etanol | 0,0 | 3,6 | 3,6 | 14,4 | 10,8 | 9,6 | 8,4 | 8,4 | 69,6 | < 725 liter |
| Virkon | 0,00 | 0,02 | 0,08 | 0,08 | 0,06 | 0,06 | 0,05 | 0,05 | 0,41 | < 3 kg |
| Allrent | 0,00 | 0,01 | 0,02 | 0,02 | 0,02 | 0,02 | 0,01 | 0,01 | 0,12 | < 0,85 kg |

*Förslaget till gränsvärde är baserat på en maximerad produktion.



LÄNSSTYRELSEN
UPPSALA LÄN

BESLUT

5 (9)

2001-04-19

Dnr: 2410-8228-00

Bolaget yrkar även igångsättningsmedgivande för att kunna starta byggandet av produktionsanläggningen i väntan på det slutliga tillståndet.

Teknisk beskrivning

Av ansökningshandlingarna och vad sökanden i övrigt angett framgår bl.a. följande.

De läkemedel som företaget producerar är Duodopa och Duodopa N och är avsedda för patienter med avancerad Parkinsons sjukdom. Läkemedlen består av en cellulosagel och de aktiva substanserna levodopa och karbidopa. Produkterna skiljer sig åt i val av gelbildare. För Duodopa N används natriumkarboxymetylcellulosa och för Duodopa används metylcellulosa.

Tillverkningen går till så att i beredningskärl hettas sterilt vatten upp till ca 80 ° C. Cellulosapulver strös i under omrörning tills en tjock gel bildas. De aktiva substanserna suspenderas i vatten och blandas i gelen. Beredningen fylls sedan med hjälp av tryckluftspump i kassetter (100 ml Duodopa N) respektive sprutor (10 ml Duodopa) som etiketteras, fryses och lagras frysta i avvaktan på leverans. Kassetter, sprutor och emballagematerial köps in utifrån och tillverkas inte av bolaget.

Produktionen sker i rum som är renhetsklassade för läkemedelstillverkning. I produktionslokalerna finns ett slutet ventilationssystem med övertryck.

Anläggningen rengörs veckovis med virkonlösning, allrent eller klorinlösning. När produktionen pågår tvättas bänkar och utrustning både före och efter produktions-tillfället med LT-CIN (bänkar) respektive 70 %-ig etanol (utrustning).

Kärl och redskap rengörs i diskmaskin. Spill från tillverkningen samlas i flaskor och skickas till destruktion som riskavfall. Varje fyllningspump spolas igenom med 300 ml Duodopa som kasseras innan pumparna används till fyllning av kassetter och sprutor.

Miljökonsekvenser

Enligt miljökonsekvensbeskrivningen kommer miljöpåverkan från verksamheten på omgivningen att vara liten.

Den nya anläggningen uppförs i en befintlig byggnad i ett område som är planerat för denna typ av verksamhet. Ombyggnaden av lokalen medför ingen utvärdig förändring.



LÄNSSTYRELSEN
UPPSALA LÄN

BESLUT

6 (9)

2001-04-19

Dnr: 2410-8228-00

Bullerstörningarna samt även luftföroreningarna från produktionen bedöms som obetydliga.

Följande antal större bilar beräknas per år angöra anläggning vid en maximerad produktion:

| | |
|------------------------------------|------------|
| Leveranser av kemikalier | 75 |
| Leveranser av förbrukningsmaterial | 35 |
| Utleveranser av Duodopa | <u>140</u> |
| Totalt | 250 |

Etanol klassificera genom dess brandfarlighet som farligt gods. Företaget har f.n. tillstånd att under en tvåårsperiod använda 100 kg denaturerad och 329 kg odenaturerad sprit.

Vid inkörning av fyllningspumparna uppkommer ett spill av läkemedel som samlas upp och skickas till destruktion som riskavfall. Läkemedelsresterna består av 2 % levodopa, 0,5 % karbidopa och 97,5 % cellulosagel.

Mindre mängder spill går ut i avloppsnätet i samband med diskning av produktionskärl, enligt ansökan maximalt 70 kg levodopa och 19 kg karbidopa vid maximal produktion.

Levodopa och karbidopa består av neutrala aminosyror och är oxidationskänsliga substanser som bryts ner snabbt. Halveringstiden för levodopa i kroppen är ca en timme. Nedbrytningsprodukterna är få och dåligt dokumenterade men har förmodligen ingen farmakologisk effekt.

Identifiering och kvantifiering av Duodopas nedbrytningsprodukter pågår i en långsiktig studie på bolagets initiativ.

Avfall i form av emballage, plast och papper källsorteras och glasflaskor lämnas till återvinning.

YTTRANDE

Yttranden har inkommit från Miljö- och hälsoskyddsnämnden och Tekniska kontoret i Uppsala kommun.

Miljö- och hälsoskyddsnämnden tillstyrker bolagets ansökan men anser att en slutgiltig bedömning av verksamhetens miljökonsekvenser inte går att göra innan bolaget presenterat uppgifter om läkemedlets nedbrytningsprodukter och deras



LÄNSSTYRELSEN
UPPSALA LÄN

BESLUT

7 (9)

2001-04-19

Dnr: 2410-8228-00

eventuella miljöeffekter. Nämnden anser därför att bolaget snarast bör åläggas att genomföra denna utredning. Om det skulle visa sig att nedbrytningsprodukterna har sådana egenskaper att de inte bör tillföras avloppet bör Länsstyrelsen föreskriva skärpta villkor.

Tekniska kontoret bedömer att processavloppsvattnet bör vara behandlingsbart i ett kommunalt avloppsreningsverk och att därmed utsläpp till spillvattennätet från verksamheten med dagens kunskapsnivå kan accepteras. Vilka nedbrytningsprodukter som uppkommer av medicinresterna bör bli en uppskjuten fråga i tillståndet.

SÖKANDES BEMÖTANDE AV YTTRANDENA

Bolaget har bemött yttrandena enligt följande:

Utredningen om produkterna är ännu inte helt avslutad, då slutgiltig rapport från toxikologisk expert ännu inte föreligger. Det kan dock med tämligen stor säkerhet påstås att nedbrytningsprodukterna är (3,4-di hydroxy fenyl) aceton och 2-metyl-3-(3,4 dihydroxyfenyl-) propionsyra. Båda dessa produkter är metaboliter som kroppen skapar själv vid nedbrytningen av karbidopa. Nedbrytningsprodukterna förekommer i en mycket liten koncentration (0.1-1%) efter lagring av produkten. Följaktligen om Länsstyrelsen inte fann utsläppet av levodopa och karbidopa som betydande miljöpåverkan torde samma slutsats kunna dras av nedbrytningsprodukterna.

LÄNSSTYRELSENS BEDÖMNING

Enligt bilagan till förordningen om miljöfarlig verksamhet och hälsoskydd utgör anläggning för tillverkning av läkemedel genom enbart fysikaliska processer (farmaceutisk tillverkning), SNI-kod 24.42-1, tillståndspliktig verksamhet, som prövas av länsstyrelsen (prövningsnivå B).

Miljöbalkens mål och de allmänna hänsynsreglerna

Länsstyrelsen bedömer att sökanden visat att verksamheten kommer att bedrivas och skyddsåtgärder kommer att vidtas så att en hållbar utveckling främjas enligt 1 kap. 1 § miljöbalken. Länsstyrelsen bedömer vidare att sökanden visat att verksamheten kommer att bedrivas enligt de allmänna hänsynsreglerna i 2 kap. samma balk.



LÄNSSTYRELSEN
UPPSALA LÄN

BESLUT

8 (9)

2001-04-19

Dnr: 2410-8228-00

Lokalisering

För verksamheten skall enligt 2 kap. 4 § andra stycket miljöbalken en sådan plats väljas att ändmålet uppnås med minsta möjliga intrång och olägenhet för människors hälsa och miljö.

Ur transportsynpunkt är lokaliseringen lämplig i och med närheten till E4.

Länsstyrelsen anser att den föreslagna lokaliseringen, med de skyddsåtgärder som sökanden föreslagit, uppnår ändamålet med verksamheten med minsta intrång och olägenhet för människors hälsa och miljö.

Hushållningsbestämmelser

Enligt 2 kap. 4 § första stycket miljöbalken ska för verksamheten väljas en plats som är lämplig bl. a. med hänsyn till 3 och 4 kap. miljöbalken.

Planförhållanden

För området gäller detaljplan för kvarteret Kalendern, Dp 96J, antagen den 16 februari 1989. Enligt planen är området avsett för industri, kontor och handel med skrymmande varor, dock ej livsmedel. Den aktuella verksamheten strider inte mot detaljplanen.

Motivering av villkor

Vid normal drift av anläggningen och med planerade skyddsåtgärder bedöms verksamheten inte medföra några emissioner av betydelse till omgivningen.

Miljöpåverkan beror dock på produktionsstorleken och en begränsning av produktionen är därför motiverad.

Det har hittills i ärendet inte framkommit något som tyder på att utsläpp av mindre mängder Duodopa till spillvattennätet orsakar negativa miljökonsekvenser. Den planerade verksamheten kan därför tillåtas. Länsstyrelsen anser emellertid att innan ställning kan tas till begärd maximal produktion av läkemedel (75 ton per år) så bör den utredning som pågår om nedbrytningsprodukterna vara färdigställd. Utredningen skall som anförts ovan belysa eventuella toxiska eller andra effekter i kommunens avloppsreningsverk samt eventuella ekologiska effekter i recipienten. Länsstyrelsen föreskriver därför om provotid innebärande att produktionen under provotiden begränsas till den nivå som bolaget angett i ansökan till årets slut.

Miljökonsekvenserna från produktionen torde bli begränsade. Då produktionen emellertid genererar en del transporter är ett bullervillkor som bygger på Naturvårdsverkets riktlinjer för buller från industri motiverat.



LÄNSSTYRELSEN
UPPSALA LÄN

BESLUT

9 (9)

2001-04-19

Dnr: 2410-8228-00

Länsstyrelsens sammanfattande bedömning

Verksamhetens syfte är att tillverka läkemedel för patienter med Parkinsons sjukdom. Sökanden har prövat alternativa lokaliseringar och funnit att föreliggande förslag möjliggör en rationell hantering med goda lossnings-, lastnings- och transportförutsättningar. Länsstyrelsen bedömer därför att verksamhetens inriktning samverkar med miljöbalkens syfte.

Länsstyrelsen anser sammanfattningsvis att, om föreskrivna villkor iakttas, verksamheten går att förena med de allmänna hänsynsreglerna och målen i miljöbalken samt med en från allmän synpunkt lämplig användning av mark- och vattenresurserna samt med den för området gällande kommunala översiktsplanen. Tillstånd skall därför lämnas till verksamheten. Med hänsyn härtill föranleder yrkandet om sk. igångsättningsmedgivande enligt 22 kap. 26 § miljöbalken ingen vidare åtgärd från Länsstyrelsens sida. Skäl föreligger emellertid att förordna om omedelbar verkställbarhet enligt 22 kap. 28 § miljöbalken.

Tillsynsmyndigheten skall i god tid informeras om när verksamheten startas och därefter fortlöpande hållas underrättad om verksamheten.

Hur man överklagar

Detta beslut kan överklagas till Stockholms tingsrätt, miljödomstolen, se bilaga 2.

Beslut om kungörelsedelgivning

Se bilaga 3.

Beslut i ärendet har fattats av miljöprövningsdelegationen. I beslutet har deltagits länsassessor Roger Gustafsson, ordförande, och miljöskyddshandläggare Ulf Lindblom, miljöszakunnig. Ärendet har föredragits av miljöhandläggare Mats Thuresson, miljö- och fiskeenheten.

Roger Gustafsson

Ulf Lindblom

BILAGA

1. Miljökonsekvensbeskrivning den 25 augusti 2000
2. Hur man överklagar
3. Beslut om kungörelsedelgivning